

Парамонов Игорь Владимирович

**СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА И ИНФЕКЦИОННОЙ
БЕЗОПАСНОСТИ ПЛАЗМЫ ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ
В УСЛОВИЯХ ЕЁ МАССОВОЙ ЗАГОТОВКИ**

14.01.21 – гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства»

Официальные оппоненты:

Сидоркевич Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии института гематологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии института медицинского образования, главный врач станции переливания крови.

Баховадинов Бурхонидин Баховадинович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии.

Колосков Андрей Викторович, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой трансфузиологии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.074.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России) по адресу: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России (www.bloodscience.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Глазанова Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лекарственные препараты, получаемые из донорской плазмы крови человека, востребованы практически во всех отраслях медицины. В настоящее время наибольшее применение находят нормальный иммуноглобулин для внутривенного введения, растворы альбумина и концентраты факторов свертывания крови [Оприщенко С.А. и соавт., 2011; Левин И. и соавт., 2007; Русанов В.М. и соавт., 2004; Farrugia A. et al., 2012; Robert P., 2009, 2011].

В течение последнего десятилетия глобальное потребление препаратов плазмы непрерывно увеличивалось, что обусловлено как расширением существующих, так и появлением новых показаний к применению препаратов плазмы, прежде всего поливалентных иммуноглобулинов для внутривенного введения. По мнению аналитиков фармрынка, тенденция к повышению спроса на препараты плазмы сохранится и в ближайшие годы [Imbach P., 2012; Hartung H.-P. et al., 2009].

Ежегодно в мире перерабатывается более 30 млн л плазмы, однако практически все производственные мощности локализованы в Северной Америке, Западной Европе и Юго-Восточной Азии [Robert P., 2011]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. из 156 стран, предоставляющих информацию, только 35 сообщили о фракционировании плазмы на своих национальных предприятиях [World Health Organization. Fact Sheet № 279. June 2015]. Большинство государств, к числу которых относится и Российская Федерация (РФ), в той или иной степени зависит от импорта препаратов плазмы из других стран, прежде всего из США и стран Западной Европы.

Российские мощности по фракционированию плазмы обеспечивают переработку менее 200000 л плазмы в год и удовлетворяют потребность здравоохранения в растворах альбумина и внутривенного нормального иммуноглобулина не более чем на 15 и 5 %, соответственно, крупномасштабное промышленное производство плазменных факторов свертывания крови и вовсе отсутствует. Кардинальное изменение ситуации с обеспеченностью

отечественного здравоохранения препаратами крови связывают со строительством новых предприятий, способных фракционировать сотни тонн сырья ежегодно [Захаров В.В. и соавт., 2005; Полунина Н.В. и соавт., 2008; Оприщенко С.А., 2009].

Параллельно со строительством производственных мощностей для крупномасштабного фракционирования плазмы крови необходимо создать сырьевую базу, которая обеспечит их эффективную загрузку качественным и безопасным донорским сырьем [Конюхов А.В., 2010]. Наиболее значимыми препятствиями для этого, наряду с ограниченностью донорских ресурсов, являются биологические особенности фармацевтической субстанции - ПДФ: риск инфицирования возбудителями опасных гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ), термолабильность белков плазмы и вариабельность показателей качества донорской плазмы. Значение указанных особенностей существенно возрастает в условиях массовой заготовки донорской плазмы.

Отсутствие в РФ практического опыта организации процесса заготовки больших объемов ПДФ (миллионы литров в год) определяет актуальность исследования.

Степень разработанности темы

В последние годы внимание экспертного сообщества обращено к исследованию частных вопросов обеспечения качества и безопасности продуктов крови [Копченко Т.Г., 2009; Селиванов Е.А., 2009; Тарасенко О.А., 2010; Филина Н.Г., 2011; Зубкова Н.В., 2014; Чечеткин А.В. и соавт., 2014], тема комплексного обеспечения качества и инфекционной безопасности массово заготавливаемой в РФ ПДФ не разработана.

Цель исследования

Разработать и внедрить научно обоснованную систему обеспечения качества ПДФ, гарантирующую получение стандартизированного и инфекционно безопасного донорского сырья в условиях его массовой заготовки.

Задачи исследования

1. Оценить потребность здравоохранения РФ в препаратах крови и определить объем ПДФ, необходимый для их производства.

2. Оценить существующие и потенциальные возможности РФ по самообеспечению донорской плазмой предприятий, осуществляющих крупномасштабное фракционирование ПДФ.

3. Определить факторы, влияющие на качество и инфекционную безопасность ПДФ в условиях ее массовой заготовки.

4. Обосновать подходы, гарантирующие качество и инфекционную безопасность ПДФ в условиях ее массовой заготовки.

5. Разработать систему обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ и внедрить ее в практику организации, осуществляющей массовую заготовку донорской плазмы крови для крупномасштабного производства препаратов крови.

6. Оценить эффективность внедренной системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ.

Научная новизна

Научная новизна исследования определяется тем, что впервые:

оценены перспективы развития в РФ сырьевой базы для снабжения предприятий, осуществляющих крупномасштабное производство лекарственных препаратов из донорской плазмы;

определены объемы ПДФ, необходимые для достижения РФ уровня самообеспеченности лекарственными препаратами, получаемыми из донорской плазмы крови;

установлены факторы, влияющие на качество и инфекционную безопасность донорской ПДФ в условиях ее массовой заготовки;

изучен риск контаминации производственных пулов ПДФ, заготавливаемой от российских доноров, вирусом гепатита А и парвовирусом В19;

обоснованы и применены эффективные алгоритмы лабораторного скрининга ПДФ на наличие возбудителей вирусного гепатита А и парвовирусной инфекции, гарантирующие выбраковку контаминированных доз плазмы и исключаящие критическую контаминацию производственных пулов;

решена научно-практическая проблема по разработке и внедрению системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ в условиях ее массовой заготовки;

доказана эффективность внедрения системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ в действующей медицинской организации, осуществляющей ее массовую заготовку.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основе комплексного риск ориентированного подхода разработана и научно обоснована система обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ, реализующая концепцию гарантии качества на всех этапах технологической цепи, обладающая доказанной эффективностью в условиях организации, осуществляющей массовую заготовку донорской плазмы крови.

Результаты внедрения в практику различных элементов и разработанной системы в целом демонстрируют ее значительные возможности и позволяют рассматривать ее в качестве основы, которая может быть эффективно использована в действующих и вновь создаваемых организациях по массовой заготовке ПДФ.

Показано, что в РФ при массовой заготовке ПДФ наряду с риском контаминации донорской плазмы вирусами гепатита В, гепатита С и ВИЧ 1, 2 существует также риск контаминации производственных пулов плазмы парвовирусом В19 и возбудителем гепатита А. Установленные в исследовании частоты встречаемости доз ПДФ, контаминированных парвовирусом В19 и вирусом гепатита А, позволили разработать алгоритмы скрининга донорской плазмы крови на наличие указанных возбудителей, обеспечивающие предотвращение критической контаминации производственных пулов плазмы.

Разработаны и апробированы методы оценки эффективности различных элементов внедренной системы обеспечения качества.

Методология и методы исследования

Работа основана на анализе данных исследования 366784 индивидуальных доз плазмы крови, заготовленных в 15 производственных пунктах, расположенных в 6 субъектах РФ, результатов клинико-лабораторного

обследования 27711 доноров и выходного контроля качества и инфекционной безопасности 203 партий (серий) ПДФ общим объемом более 200 тыс. л.

Для исследования биологического материала в работе использовались лабораторные методы: биохимические, иммунологические (иммуноферментный и иммунохемилюминесцентный анализ) и молекулярно-генетические методы (качественный и количественный анализ нуклеиновых кислот с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени).

Оценка перспективной потребности РФ в ПДФ осуществлялась методом сравнительно-сопоставительного анализа с учетом опыта государств с высоким валовым доходом на душу населения и современных тенденций потребления препаратов крови.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная система обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ обеспечивает управление рисками для качества и инфекционной безопасности донорской плазмы крови на всех этапах технологической цепи от рекрутирования донора до выдачи готовой продукции.

2. Внедрение разработанной системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ в работу учреждения, осуществляющего массовую заготовку донорской плазмы крови, повышает эффективность его производственной деятельности и гарантирует стабильное получение продукции, соответствующей требованиям по качеству и инфекционной безопасности.

3. Использование в условиях массовой заготовки ПДФ двухэтапной схемы отбора доноров по результатам двух последовательных клинико-лабораторных обследований обеспечивает формирование пула регулярных доноров с устойчиво низким риском выявления ГТИ.

4. В условиях крупномасштабного фракционирования донорской плазмы, заготавливаемой от российских доноров, существует риск контаминации больших производственных пулов парвовирусом В19 и вирусом гепатита А.

5. Для предотвращения контаминации препаратов крови, получаемых из плазмы крови, заготавливаемой в РФ, необходимо осуществлять тестирование ПДФ на наличие нуклеиновых кислот парвовируса В19 и вируса гепатита А.

Внедрение результатов работы в практику

Разработанная система обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ внедрена в деятельность ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России, осуществляющего массовую заготовку донорской плазмы крови (Лицензия на осуществление производства лекарственных средств № 00135-ЛС от 24 августа 2015 г., выдана Министерством промышленности и торговли РФ).

Результаты исследования были использованы специалистами Федерального государственного учреждения «Центр социальных технологий Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» при разработке специализированного программного обеспечения, предназначенного для автоматизации производственных процессов по массовой заготовке ПДФ, и реализованы в программных комплексах «Плазмоцентр», «Информационная система «Обеспечение и контроль качества заготовки плазмы», «Плазмосклад» (Свидетельства об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614883, № 2010614601 и № 2007614884, соответственно).

Результаты диссертационного исследования используются в процессе обучения врачей-трансфузиологов на циклах усовершенствования и профессиональной переподготовки на курсе гематологии и трансфузиологии кафедры факультетской хирургии № 2 факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация результатов

Основные положения, материалы и результаты работы доложены и обсуждены на VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2014», г. Москва, 2014 г.; III Всероссийской научно-практической конференции с международным

участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови», г. Санкт-Петербург, 2014 г.; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины», г. Киров, 2015 г.; II Евразийском конгрессе «Актуальные вопросы развития безвозмездного донорства крови», г. Санкт-Петербург, 2016 г.; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», г. Санкт-Петербург, 2016 г.; IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови», г. Санкт-Петербург, 2016 г.

Апробация диссертации проводилась на заседании ученого совета ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, из которых 12 статей – в отечественных журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста и состоит из введения, основной части, включающей в себя 8 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 308 источников, из которых 84 отечественных и 224 зарубежных, 4 приложений. Работа иллюстрирована 39 рисунками и 81 таблицей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализ потребности здравоохранения РФ в препаратах, получаемых из донорской плазмы, и определение объема сырья, необходимого для их производства

Анализ госпитальных закупок, состоявшихся в 2012-2013 гг., показал, что

в указанный период уровень потребления в РФ альбумина составил около 50 кг на 1 млн населения в год (49,84 кг в 2012 г. и 50,71 кг в 2013 г.). Это более чем в 7 раз меньший уровень потребления по сравнению со средним уровнем потребления препаратов альбумина в странах Западной Европы и США, в которых этот показатель составляет 386 кг на 1 млн населения.

Уровень потребления в РФ нормального иммуноглобулина в 2012 г. составил около 6,78 г на 1000 населения, а в 2013 г. – 7,05 г. Это в 7,3 раза меньше, чем в среднем в странах Западной Европы, в которых этот показатель в 2010 г. равнялся 51,2 г на 1000 населения.

В 2015 г. уровень потребления в РФ фактора свертывания крови VIII достиг 5,73 МЕ на душу населения, что несколько выше, чем в среднем потребляется в странах с высоким валовым доходом на душу населения - 4,91 МЕ на душу населения. При целевом уровне использования фактора свертывания крови VIII, составляющем 5 МЕ на душу населения, ежегодная потребность российского здравоохранения в указанном препарате составляет как минимум 715 млн МЕ.

При оценке целевых объемов потребления в РФ фактора свертывания крови IX ориентировались на средний уровень, достигнутый в странах с высоким валовым доходом, который в 2014 г. составил 0,53 МЕ на душу населения в год. При населении 143,3 млн ежегодная потребность РФ в препаратах фактора свертывания IX может быть оценена на уровне не менее 75,79 млн МЕ.

В настоящее время наиболее востребованным продуктом фракционирования плазмы в мире являются препараты нормального иммуноглобулина для внутривенного введения, спрос на которые постоянно возрастал в течение последних 15 лет и определял объемы сырья, необходимого фракционаторам. Кроме этого, около 50 % мирового потребления факторов свертывания крови VIII и IX обеспечивается за счет рекомбинантных препаратов, производство которых не зависит от наличия донорской плазмы. Тенденция к увеличению использования рекомбинантных факторов свертывания крови характерна и для РФ. Таким образом, наращивание объемов заготовки и переработки ПДФ более, чем это требуется для обеспечения целевого уровня

производства иммуноглобулинов и альбумина (2100 тыс. л ежегодно, или 14,7 л на 1000 населения), не представляется целесообразным. Переработка указанного количества донорской плазмы одновременно с достижением уровня самообеспеченности препаратами нормального иммуноглобулина позволит практически полностью удовлетворить потребности РФ в препаратах альбумина, более чем на 50 % - в факторе свертывания крови VIII и на 100 % - в факторе свертывания крови IX.

Результаты выполненной оценки объема ПДФ, необходимого для достижения РФ уровня самообеспеченности препаратами крови, обобщены в таблице 1.

Таблица 1 - Потребность РФ в препаратах крови и объем ПДФ, необходимый для их производства

Препарат	Выход белка из 1 л плазмы	Ориентировочная потребность	Потребность РФ	Необходимый объем ПДФ, тыс. л
Альбумин	25 г	386 кг на 1 млн населения	55313,8 кг	2200,0
Нормальный иммуноглобулин для внутривенного введения	3,5 г	51,2 г на 1 тыс. населения	7337 кг	2096,3
Фактор свертывания крови VIII	200 МЕ	5 МЕ на душу населения	716,5 млн МЕ	3582,5
Фактор свертывания крови IX	300 МЕ	0,53 МЕ на душу населения	75,79 млн МЕ	252,6

Анализ уровня обеспеченности РФ сырьем, необходимым для получения препаратов крови

В 2011-2014 гг. службой крови России ежегодно заготавливалось в среднем по 884776,9 л плазмы крови, в том числе по 159326,1 л - методом дискретного плазмафереза и по 195491,5 л – методом автоматического плазмафереза. Из дозы цельной крови ежегодно получали в среднем по 529959,3 л плазмы. В клинику ежегодно передавалось в среднем по 515379 л свежзамороженной плазмы из заготавливаемых 884776,9 л. Соответственно, ежегодно около 370000 л плазмы были доступны для фракционирования.

Потенциальные возможности РФ по заготовке плазмы, восстановленной из дозы цельной консервированной крови, были оценены, исходя из количества

цельной крови, заготавливаемой службой крови. В период с 2011 по 2014 г. этот показатель составил в среднем по 1876484,1 л цельной донорской крови в год. Из указанного объема цельной крови теоретически может заготавливаться не менее 750000 л восстановленной плазмы. Это как минимум на 220000 л плазмы в год больше, чем фактически получали в указанном периоде.

Таким образом, при условии сбора всей плазмы, которая может быть получена из заготавливаемой цельной крови, современный потенциал службы крови по заготовке ПДФ может быть оценен на уровне около 590000 л ежегодно, что свидетельствует о текущем дефиците сырья для фракционирования: $2100000 - 590000 = 1510000$ л.

Характеристика факторов, влияющих на качество и инфекционную безопасность ПДФ

Факторы, влияющие на содержание целевых белков в ПДФ, были условно разделены на следующие группы:

- факторы, обусловленные индивидуальными особенностями донора;
- факторы, связанные с процедурой заготовки плазмы;
- факторы, действующие после заготовки плазмы (замораживание и хранение).

Концентрация целевых белков в плазме крови зависит от пола, возраста и группы крови доноров, однако влияние этих факторов на качество плазмы признается несущественным. Основное внимание в условиях массовой заготовки ПДФ следует уделять частоте и объему донаций плазмы, которые отражаются на содержании в плазме общего белка, IgG и факторов свертывания крови.

Способ заготовки ПДФ определяет разведение готовой продукции антикоагулянтом, содержание в ней цитрата и остаточных форменных элементов крови. Увеличение этих показателей негативно влияет на концентрацию целевых белков в донорской плазме. В условиях массовой заготовки предпочтение необходимо отдавать аппаратным методам получения донорской плазмы, которые позволяют стандартизировать заготавливаемую плазму по содержанию антикоагулянта и остаточных форменных элементов крови, что обеспечивает более высокую концентрацию целевых белков в донорском сырье.

К факторам, действующим после заготовки плазмы, относятся время, условия хранения плазмы до замораживания, скорость замораживания и температура, при которой хранится и транспортируется готовая продукция.

Характеристика факторов, влияющих на инфекционную безопасность ПДФ в условиях ее массовой заготовки

В РФ наряду с возбудителями гепатитов В и С, ВИЧ I и II типа, в отношении которых имеется обширный отечественный опыт обеспечения безопасности продуктов крови, важную роль играют риски, связанные с возможной контаминацией производственных пулов безоболочечными вирусами – парвовирусом В19 и вирусом гепатита А. В отношении них не существует столь эффективных методов вирусной инактивации и редукции, как для оболочечных вирусов. Рутинный скрининг донорской плазмы и крови на эти инфекции в РФ не осуществляется, особенности эпидемиологии гепатита А и парвовирусной инфекции среди российских доноров практически не изучены.

В условиях массовой заготовки ПДФ значительно возрастает опасность перепутывания биологических образцов и индивидуальных доз плазмы.

Особенности обеспечения качества и безопасности ПДФ как фармацевтической субстанции

Вопрос разработки системы обеспечения качества и безопасности ПДФ рассматривался в двух аспектах. С одной стороны, заготовка донорского сырья – это лицензируемый вид медицинской деятельности; с другой - ПДФ - это фармацевтическая субстанция, получаемая методом выделения из источников биологического происхождения. В отличие от большинства других фармацевтических субстанций, для донорской плазмы не представляется возможным организовать эффективный по серийный контроль качества готовой продукции.

Для обеспечения качества и безопасности ПДФ был применен риск-ориентированный системный подход, основанный на создании на всех этапах производства условий, гарантирующих получение качественной продукции. Реализация указанной концепции была осуществлена на основе системообразующих принципов, изложенных в международных стандартах

серии ISO, правилах надлежащей производственной практики (GMP) для фармацевтических производств и учреждений службы крови, международных отраслевых стандартах качества РРТА.

Разработка системы обеспечения качества и безопасности ПДФ в условиях ее массовой заготовки

Обоснование организационной структуры предприятия

Разработку и внедрение системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ выполняли для ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России (г. Киров). Учреждение осуществляет заготовку до 130000 л ПДФ в год в 15 пунктах, расположенных в 6 субъектах РФ на расстоянии до 620 км от г. Кирова (рисунок 1, таблица 2).

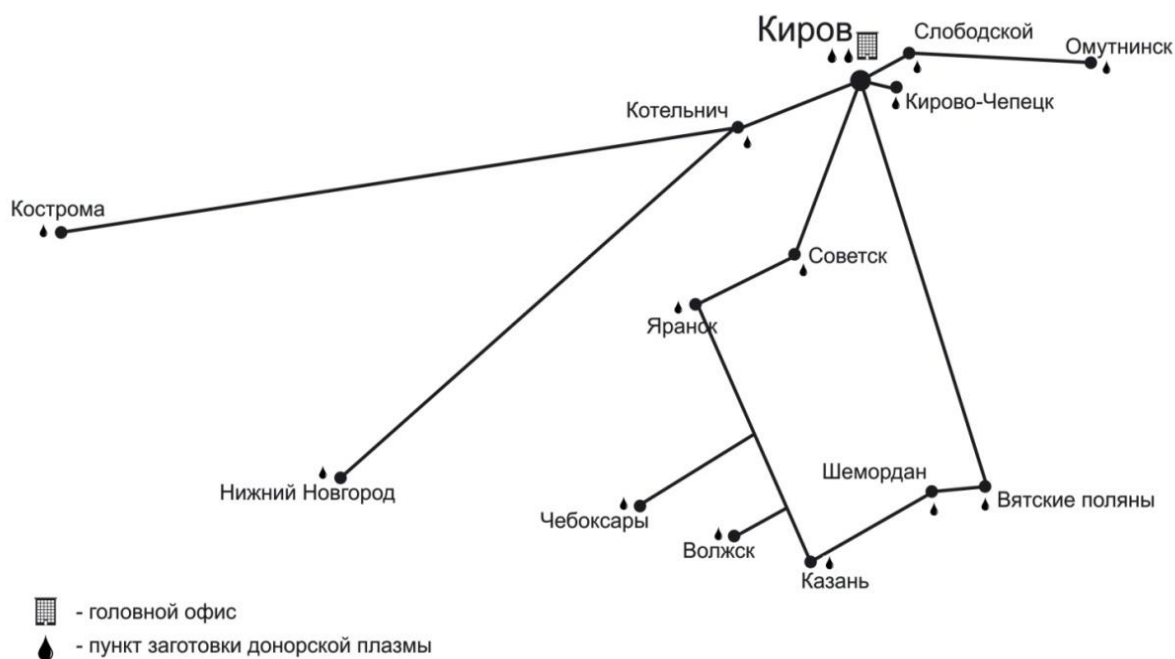


Рисунок 1 – Расположение филиалов учреждения, осуществляющего массовую заготовку ПДФ

Плановая мощность учреждения – 600000 л ПДФ в год. Плазма предназначена для фракционирования по Кону с использованием сольвент-детергентной технологии вирусной инактивации с последующим получением готовых лекарственных форм: растворов альбумина, иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения, концентратов плазменных факторов

свертывания крови VIII и IX.

Таблица 2 – Проектная мощность и удаленность пунктов заготовки донорской плазмы от головного офиса

Наименование филиала	Удаленность от головного офиса, км	Проектная мощность по заготовке плазмы в год, л
Нижегородский	580	30000
Костромской	620	7000
Волжский	440	5000
Чебоксарский	430	3000
Казанский	415	30000
Шеморданский	330	5000
Вятскополянский	330	7000
Яранский	220	5000
Омутнинский	170	5000
Советский	140	5000
Котельнический	120	5000
Кирово-Чепецкий	38	10000
Слободской филиал	36	5000
Кировский № 1	В Кирове	3000
Кировский № 2	В Кирове	3000

Исходя из расположения существующих пунктов заготовки, выбрана концепция максимально возможной централизации всех стадий производственного цикла по массовой заготовке плазмы в г. Кирове, которая включала в себя следующие аспекты:

- осуществление общей организации и управления работой учреждения по заготовке и обеспечению качества ПДФ специалистами, находящимися в г. Кирове;

- выполнение работ по привлечению и отбору доноров ПДФ, заготовке донорской плазмы силами плазмоцентров;

- сосредоточение всех процессов и подразделений, связанных с обеспечением безопасности и качества заготавливаемой ПДФ, в г. Кирове;

- разработку и внедрение единой технологии заготовки во всех пунктах заготовки, создание единого информационного пространства учреждения, организацию централизованного материально-технического снабжения и сервисного обслуживания производственных подразделений, использование надежных схем транспортной логистики.

На основе предложенной концепции по централизации была разработана организационная структура учреждения, касающаяся подразделений,

непосредственно участвующих в массовой заготовке ПДФ (рисунок 2), которая реализована при формировании штатного расписания.



Рисунок 2 – Организационная структура учреждения, осуществляющего массовую заготовку ПДФ

Процессная модель системы управления качеством

На основе процессного подхода разработана модель системы управления качеством, включающая в себя 9 процессов (рисунок 3).

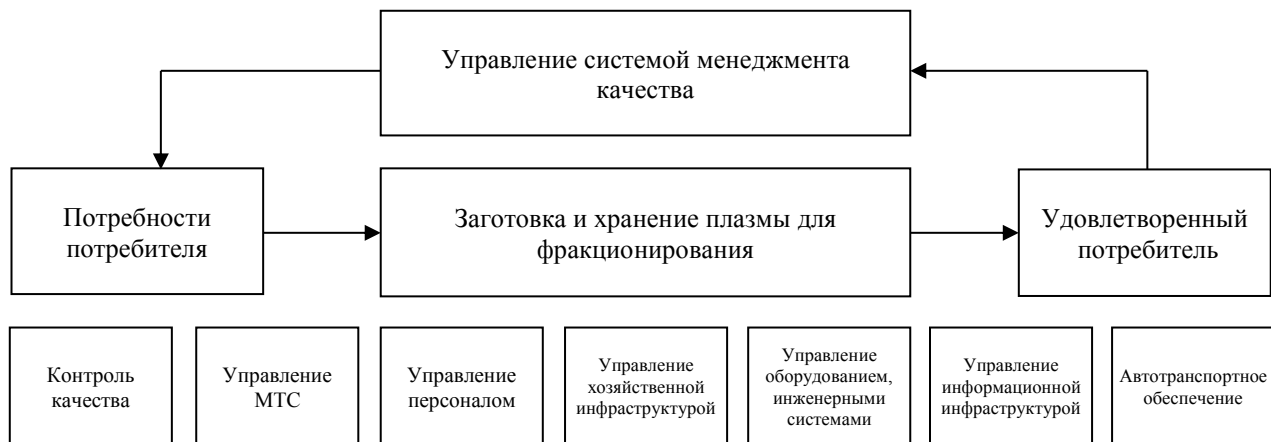


Рисунок 3 - Процессная модель системы управления качеством учреждения, осуществляющего массовую заготовку ПДФ

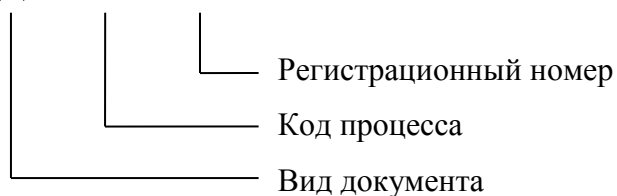
Для каждого процесса, имеющего непосредственное отношение к

обеспечению качества и безопасности заготавливаемой ПДФ, определены владельцы, отвечающие за их поддержание в соответствии с установленными требованиями.

Разработка системы документации

Определен перечень внешних и внутренних документов, необходимых учреждению, и разработаны стандарты организации «Управление документами внешнего происхождения» и «Управление внутренними документами», разработана структура кодировки и перечень видов контролируемых документов (рисунок 4). Разработанный порядок управления записями предприятия был отражен в стандарте организации «Управление записями Учреждения».

Д-XXX-XX



Буквенная кодировка видов документов:

СТО – стандарт организации

Д – документ (классификаторы, перечни)

И – инструкция

ИТ – инструкция технологическая

ИО – инструкция по эксплуатации оборудования и средств измерения

МИ – методика проведения испытаний

Р – регламент

П – положение

Сгп - спецификация на готовый продукт

Со – спецификация на оборудование и средства измерения

См – спецификация на исходные материалы

Сп – спецификация на помещение

ВМП – валидационный мастер-план

ОК – отчет о квалификации

ОВ – отчет о валидации

ПК – план-протокол квалификации

ПВ – план протокол валидации

Б – бланк

Рисунок 4 - Структура кодировки контролируемых документов

Разработанная и внедренная система регистрации и сохранения данных о качестве предусматривает использование бумажных и электронных носителей. Для ведения записей в учреждении внедрены формы, как предусмотренные нормативными документами, так и разработанные дополнительно. Всего было внедрено 282 стандартизированные формы, в том числе - 212 вновь разработанные учреждением.

Для обеспечения единого подхода к производству ПДФ разработан пусковой регламент на производство субстанции «Плазма человека для фракционирования» ПУР 13691313-01-12. На основе регламента созданы технологические инструкции (стандартные операционные процедуры) для всех пунктов заготовки.

При разработке фармакопейной статьи предприятия были учтены все требования, которые регламентированы в Государственном стандарте качества - ФС.3.3.2.0001.15 «Плазма человека для фракционирования».

Для определения порядка рассмотрения и утверждения протоколов межоперационных испытаний и контроля качества готовой продукции до разрешения на выпуск разработан стандарт организации «Контроль качества». Вся информация, относящаяся к конкретной серии ПДФ, и результаты ее анализа обобщаются в виде досье на серию готовой продукции.

В связи с наличием большого количества пунктов заготовки, удаленных от главного офиса, было принято решение об организации для них дистанционного доступа к электронным копиям документов.

Разработка единой технологической и аппаратурной схемы массовой заготовки ПДФ

Разработана единая для учреждения технологическая схема массовой заготовки ПДФ, обоснован перечень типового оборудования и нормы оснащения для пунктов заготовки различной мощности. Разработанная технологическая схема внедрена во всех пунктах заготовки ПДФ учреждения.

Особенности инфраструктуры учреждения, осуществляющего массовую заготовку ПДФ

Пункты заготовки ПДФ – плазмоцентры

Для массовой заготовки ПДФ было организовано 15 специализированных пунктов (плазмоцентров) в стационарном (в капитальных зданиях), модульном (в сооружениях, собранных из типовых блоков) и передвижном (на базе автомобильных полуприцепов) исполнении.

При проектировании всех плазмоцентров реализовано типовое решение, предусматривавшее наличие необходимого перечня помещений, позволившего

отделить все производственные зоны друг от друга, расположить в логической последовательности производственные операции, потоки доноров, персонала, материалов, отходов, готовой продукции и с учетом необходимости исключить перекрещивание потоков с различной степенью эпидемиологической опасности.

Централизованный морозильный склад хранения плазмы

При проектировании морозильных камер, предназначенных для хранения ПДФ в плазмоцентрах и в условиях централизованного морозильного склада, предусмотрено наличие резервных холодильных машин, источников резервного автономного электропитания и системы круглосуточного мониторинга температуры хранения и аварийной сигнализации.

Для устранения рисков, связанных с перепутыванием контейнеров, хранение продукции, поступающей на склад, организовано в формате европоддонов с использованием многоярусной стеллажной системы и многоуровневой системы штрихкодирования первичных контейнеров, коробок, поддонов и стеллажей.

Для приемки, регистрации, сортировки, выбраковки, формирования серий ПДФ и выборки доз плазмы, необходимых для осуществления выходного контроля качества, на складе хранения плазмы предусмотрено использование специализированной ИС «Склад хранения плазмы».

Централизованная лаборатория контроля качества

Мощность вновь создаваемой лаборатории контроля качества (ЛКК) рассчитана исходя из того, что учреждение в перспективе должно заготавливать до 600000 л ПДФ в год (это соответствует как минимум 1 млн индивидуальных доз плазмы) (таблица 3).

Таблица 3 - Виды и количество лабораторных исследований, выполняемых в централизованной лаборатории контроля качества

Вид исследования	Количество исследуемых образцов в год	Количество образцов в день
HBs-антиген	1,1 млн	4400
Антиген р24/антитела к ВИЧ-1, 2	То же	То же
Антитела к HCV	То же	То же
Антитела к <i>T.pallidum</i>	То же	То же
АЛТ	То же	То же
Общий белок	100	Единичные
Белковые фракции плазмы крови	0,2 млн	800
ДНК HBV	1,1 млн	4400
РНК HCV	То же	То же
РНК HIV-1и HIV-2	То же	То же
РНК HAV	То же	То же
ДНК парвовируса B19	То же	То же
Фактор свертывания крови VIII	100	Единичные

Для ЛКК разработана технологическая схема, предусматривающая выполнение исследований для двух групп образцов (рисунок 5):

- образцы донорской плазмы/крови, отбираемые при заготовке ПДФ;
- образцы ПДФ, отобранные специалистами ОКК на централизованном складе хранения ПДФ в рамках формирования и выходного контроля качества партий готовой продукции, предназначенной для отгрузки фракционаторам.

Для реализации разработанной технологической схемы создана соответствующая информационная инфраструктура. На первом этапе с помощью лабораторной информационной системы (ЛИС) автоматизирован непосредственно участок централизованной лаборатории. На втором этапе ЛИС была интегрирована с ИС других производственных участков, где требовалось использовать данные лабораторных исследований (производственные площадки по заготовке ПДФ, ОКК, централизованный склад хранения ПДФ).

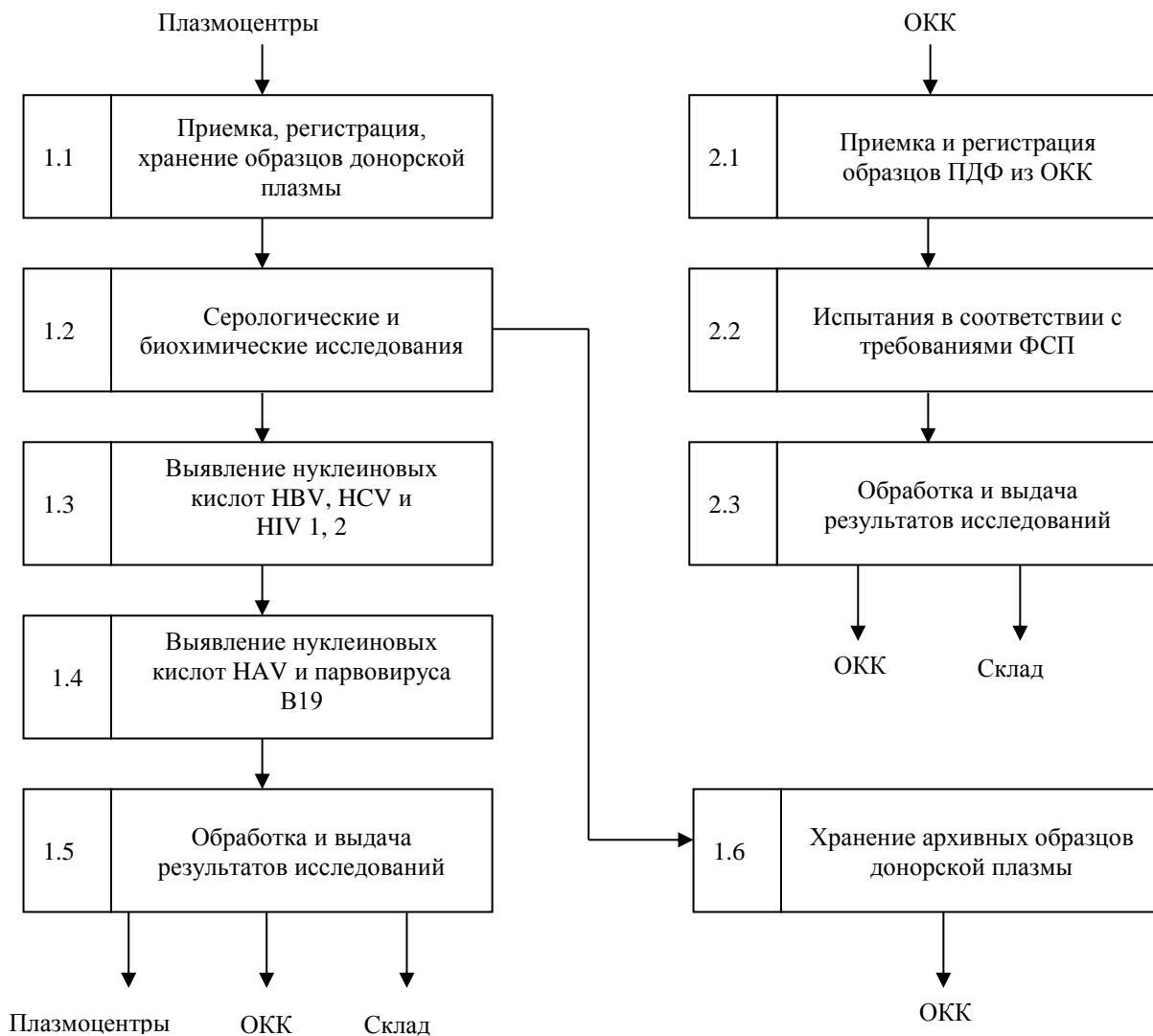


Рисунок 5 – Технологическая схема выполнения исследований в ЛКК

Компьютерные системы

Общая логическая структура разработанной и внедренной автоматизированной системы управления предприятием (АСУП), осуществляющим массовую заготовку ПДФ, представлена на рисунке 6. Разработанные и/или внедренные специализированные программные комплексы в составе АСУП, непосредственно влияющие на качество и безопасность ПДФ, обозначены серым цветом.

При разработке ИС «Лаборатория контроля качества», ИС «Автотранспортная логистика», ИС «Склад хранения плазмы» и системы электронного документооборота к ним были адаптированы готовые коммерческие программные продукты. Разработка ИС «Плазмоцентр», ИС «Обеспечение и контроль качества заготовки плазмы» и ИС «Интегратор» была

выполнена «с нуля» силами внешней специализированной организации, привлеченной по контракту.



Рисунок 6 - Логическая структура автоматизированной системы управления предприятием, осуществляющим массовую заготовку ПДФ

Адаптация и разработка всех ИС осуществлялась на основе детального анализа рисков на всех этапах производства и на каждом рабочем месте. В результате выполненного анализа для всех производственных участков сформирован перечень необходимых автоматизированных рабочих мест (АРМ), определена политика ролей и возможные сценарии работы персонала с ИС.

Система идентификации индивидуальных доз ПДФ

Перечень определенных объектов идентификации, участков технологической цепи, на которых предусмотрено использование системы автоматической идентификации, и задачи, решаемые системой, представлен в таблице 4.

Таблица 4 - Характеристика производственных участков с использованием системы автоматической идентификации

Производственный участок	Объекты идентификации	Задачи, решаемые системой
Регистратура плазмоцентра	Доноры	Присвоение индивидуального номера первичным донорам Идентификация регулярных доноров
Зал плазмафереза плазмоцентра	Доноры Контейнеры для сбора плазмы Пробирки для забора биологических образцов на исследование	Идентификация донора Маркировка контейнера для забора плазмы Маркировка пробирок для забора биологических образцов на исследование
Лаборатория плазмоцентра	Пробирки с биологическими образцами, подлежащими исследованию в плазмоцентре	Идентификация исследуемых образцов Внесение результатов исследования в ИС «Плазмоцентр»
Участок замораживания и временного хранения замороженной плазмы и биологических образцов в плазмоцентре	Контейнеры с плазмой Пробирки с биологическими образцами Коробки, содержащие пробирки с биологическими образцами Коробки, содержащие контейнеры с плазмой	Выборка контейнеров с плазмой по результатам лабораторных исследований Формирование и маркировка коробок, содержащих пробирки с биологическими образцами, направляемыми в централизованную лабораторию контроля качества Формирование и маркировка коробок, содержащих контейнеры с плазмой для фракционирования, разрешенной для передачи на централизованный склад хранения
Система транспортной логистики	Коробки, содержащие пробирки с биологическими образцами Коробки, содержащие контейнеры с плазмой	Приемка коробок с биологическими образцами и плазмой для транспортировки Передача доставленных коробок с биологическими образцами в лабораторию контроля качества Передача доставленных коробок с плазмой на централизованный склад хранения
Централизованная лаборатория контроля качества	Коробки, содержащие биологические образцы Пробирки с биологическими образцами Архивные образцы	Регистрация прибытия биологических образцов в лабораторию Назначение программы исследований для биологических образцов Контроль полноты выполнения программы исследований Направление результатов исследований в ИС «Плазмоцентр» Формирование архивных образцов Поиск архивных образцов в автоматизированной системе хранения
Централизованный склад хранения плазмы	Коробки, содержащие контейнеры с плазмой Контейнеры с плазмой Паллеты для размещения коробок с плазмой	Регистрация прибытия контейнеров с плазмой на централизованный склад Сортировка плазмы (выборка по результатам карантинного хранения) Формирование партий готовой продукции
Отдел контроля качества	Контейнеры с плазмой	Формирование серий готовой продукции Формирование выборки контейнеров с плазмой для проведения исследований на стабильность Формирование выборки контейнеров для проведения исследований по программе выходного контроля готовой продукции

Для разработки универсальной системы штрихкодирования выбран формат штрихового кода CODE 128 в соответствии с ГОСТ ISO/IEC 15417 - 2013.

Обеспечение инфекционной безопасности ПДФ

Отбор и допуск доноров к донациям ПДФ

В дополнение к обязательным российским требованиям была разработана и апробирована двухэтапная схема допуска доноров к донациям ПДФ (так называемая система «утверждения» доноров, применение которой рекомендовано ВОЗ). Схема предусматривает допуск потенциального донора к донации по результатам двух клинико-лабораторных обследований. Интервал между обследованиями составлял не менее двух недель, но не более 6 месяцев. Если интервал между донациями составлял более 6 месяцев, то донор рассматривался как впервые обратившийся.

Анализ результатов лабораторного обследования доноров ПДФ на серологические маркеры и нуклеиновые кислоты возбудителей ГТИ показал, что частота их встречаемости среди лиц, впервые обратившихся для сдачи плазмы, составила для ВИЧ 0,07-0,16 %, для HBV 0,33-0,63 %, для HCV 0,84-1,00 % (таблица 5).

Таблица 5 - Результаты обследования потенциальных доноров ПДФ серологические маркеры и нуклеиновые кислоты HBV, HCV и ВИЧ-1/ВИЧ-2

Год	Количество обследованных доноров, абс.	Выявлены серологические маркеры и/или нуклеиновые кислоты...					
		ВИЧ		HBV		HCV	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Лица, пожелавшие стать донорами (впервые обратившиеся)							
2012	4578	3	0,07	29	0,63	46	1,00
2013	5738	9	0,16	19	0,33	48	0,84
Лица, прошедшие два клинико-лабораторных обследования							
2012	3378	0	-	0	-	1	0,03
2013	4149	0	-	1	0,03	1	0,02

Суммарная встречаемость маркеров ГТИ в этой когорте доноров составила 1,7 % - в 2012 г. и 1,33 % - в 2013 г. При повторном обследовании через 2 недели лиц, которые не были отведены от донорства по результатам первого клинико-лабораторного обследования, суммарная выявляемость маркеров ГТИ

составляла 0,03-0,05 %, что в 30-40 раз меньше, чем в группе впервые обратившихся доноров.

В группе «утвержденных доноров» маркеры ВИЧ, HBV и HCV встречаются существенно реже (более чем в 10, 20 и 23 раза, соответственно), чем среди потенциальных доноров, и находятся практически на том же уровне, что и в группе лиц, впервые допускаемых к донорствам плазмы по результатам второго клинико-лабораторного обследования (таблица 6).

Таблица 6 - Результаты обследования «утвержденных доноров» ПДФ на маркеры ГТИ

Год	Количество обследованных доноров, абс.	Выявлены серологические маркеры и/или нуклеиновые кислоты...					
		ВИЧ		HBV		HCV	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Утвержденные доноры							
2012	9348	1	0,01	0	0	4	0,04
2013	10836	1	0,01	2	0,02	4	0,04

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой эффективности двухэтапной схемы отбора и допуска доноров к регулярным донорствам ПДФ. Внедрение указанной схемы обеспечивает снижение риска контаминации производственных пулов ПДФ возбудителями ВИЧ, HBV и HCV в 10 и более раз.

Алгоритм обследования ПДФ на маркеры ГТИ

Разработанная и внедренная схема скрининга ПДФ на маркеры ГТИ предусматривает проведение исследований в три этапа (рисунок 7).

На первом этапе для каждого образца ПДФ выполняются индивидуальные серологические тесты на наличие HBs-антигена HBV и антител к HIV 1, 2, HCV и возбудителю сифилиса. Дозы плазмы, для которых дважды получен положительный результат исследования на серологические маркеры какой-либо ГТИ, подвергаются выбраковке.



Рисунок 7 – Схема тестирования образцов ПДФ на маркеры ГТИ

На втором этапе выполняется мультиплексный NAT-тест на наличие нуклеиновых кислот HIV1,2, HCV и HBV. Тестирование осуществляется в мини-пулах, состоящих из 6 индивидуальных образцов ПДФ, в которых на первом этапе не были выявлены серологические маркеры ГТИ.

В случае выявления мини-пулов, положительных в мультиплексном NAT-тесте, осуществляется индивидуальное тестирование всех образцов, из которых был сформирован мини-пул. Дозы плазмы, для которых дважды получен положительный результат NAT-теста по какой-либо ГТИ, подвергаются выбраковке.

На третьем этапе исследований формируются мини-пулы для выполнения NAT-тестов на наличие нуклеиновых кислот парвовируса B19 и HAV.

Обоснование алгоритма исследования ПДФ на наличие ДНК парвовируса B19

В соответствии с опытом зарубежных заготовителей была выбрана стратегия обеспечения инфекционной безопасности ПДФ в отношении парвовируса B19, предусматривающая не выбраковку всех контаминированных доз плазмы, а ограничение вирусной нагрузки в производственных пулах на уровне не более 10^4 МЕ/мл.

В результате проведенного сравнительного анализа для тестирования был использован диагностикум Cobas TaqScreenDPXTest (Roche Molecular Systems, США) как отвечающий критериям выбора по чувствительности, выявляемым генотипам и возможности проводить количественное определение содержания ДНК парвовируса B19.

Для определения частоты выявления парвовируса В19 в популяции российских доноров ПДФ исследованы образцы плазмы, заготовленной в ФГБУ РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России в период с января 2012 по апрель 2012 г. (16841 образец от 12455 доноров).

ДНК парвовируса В19 выявлена в 0,25 % исследованных образцов плазмы (42/16841) и содержалась в концентрации от $7,82 \times 10^1$ до $6,56 \times 10^5$ МЕ/мл (медиана $3,97 \times 10^2$ МЕ/мл). В большинстве случаев (34 образца из 42 положительных, 81 %) ДНК парвовируса В19 выявлялась в диапазоне концентраций менее 10^4 МЕ/мл, который не представляет собой угрозы с точки зрения контаминации большого производственного пула. В 19 % случаев положительные образцы содержали ДНК парвовируса в диапазоне концентраций от 10^4 до 10^6 МЕ/мл. Соответствующие им дозы плазмы представляют собой угрозу для небольших производственных пулов (до 1000 доз плазмы) (таблица 7).

Таблица 7 – Выявляемость ДНК парвовируса В19 в образцах ПДФ

Количество образцов, абс.	Образцы, содержащие ДНК парвовируса В19 в концентрации ..., абс.			Образцы, содержащие ДНК парвовируса В19 в концентрации ..., %		
	Всего	< 10^4 МЕ/мл	10^4 - 10^6 МЕ/мл	Всего	< 10^4 МЕ/мл	10^4 - 10^6 МЕ/мл
16841	42	34	8	0,25	0,20	0,05

Для оценки риска контаминации больших производственных пулов ПДФ (5000 л) исследовали 288128 образцов плазмы, заготовленной от 27610 доноров, осуществлявших донации в различных пунктах заготовки учреждения в период с января 2012 г. по декабрь 2014 г. В 9 образцах была выявлена ДНК парвовируса В19 в концентрации 10^6 и более МЕ/мл. При этом диапазон концентраций ДНК парвовируса В19 в указанных положительных пробах составил от $3,81 \times 10^6$ МЕ/мл до $7,21 \times 10^9$ МЕ/мл (медиана $9,34 \times 10^6$ МЕ/мл) (таблица 8).

Полученные данные о частоте выявления образцов с высоким содержанием ДНК парвовируса В19 (от 0,002 до 0,005 %) в условиях массовой заготовки ПДФ в РФ сопоставимы с результатами зарубежных исследований.

Таблица 8 - Выявление образцов ПДФ, содержащих ДНК парвовируса В19 в концентрации $\geq 10^6$ МЕ/мл

Год	Количество исследованных образцов, абс.	Образцы с концентрацией ДНК парвовируса В19 $\geq 10^6$ МЕ/мл, абс.	Образцы с концентрацией ДНК парвовируса В19 $\geq 10^6$ МЕ/мл, %
2012	96134	2 (1 : 48067)	0,002
2013	95398	2 (1 : 47699)	0,002
2014	96596	5 (1 : 19319)	0,005
Всего	288128	9 (1 : 32014)	0,003

Для установленных частот выявления доз плазмы с концентрацией ДНК парвовируса В19 10^6 МЕ/мл и более проведена оценка риска возникновения критической контаминации этим возбудителем больших производственных пулов в математической модели для следующих условий: общее количество доз ПДФ, подлежащих фракционированию в год, составляет 1 млн доз; объем производственного пула – 5 тыс. л плазмы; средний объем плазмы, содержащейся в одном контейнере, - 0,6 л.

Установлено, что при благоприятном варианте распределения контаминированных доз между пулами (все контаминированные дозы ПДФ попадают в единственный пул) риск контаминации производственного пула составит 0,8 %, при неблагоприятном (контаминированные дозы будут распределены равномерно и каждая доза вызовет контаминацию одного пула) – до 43 % (таблица 9). За период трехлетнего наблюдения средний показатель риска критической контаминации производственных пулов составил от 0,8 до 26 %.

Таблица 9 - Риск критической контаминации производственного пула дозой плазмы с концентрацией ДНК парвовируса В19 10^6 МЕ/мл и более

Частота встречаемости доз плазмы с концентрацией ДНК парвовируса В19 10^6 МЕ/мл и более	Частота встречаемости доз плазмы с концентрацией ДНК парвовируса В19 10^6 МЕ/мл и более на 1000000 донаций	Риск контаминации производственного пула плазмы для фракционирования при ..., %	
		благоприятное распределение контаминированных доз	неблагоприятное распределение контаминированных доз
1 : 48067	20,8	0,8	17,0
1 : 32014	31,2	0,8	26,0
1 : 19319	51,8	0,8	43,0

Алгоритм рутинного тестирования ПДФ на парвовирус В19, разработанный для производственных пулов объемом 5000 л, представлен на рисунке 8.

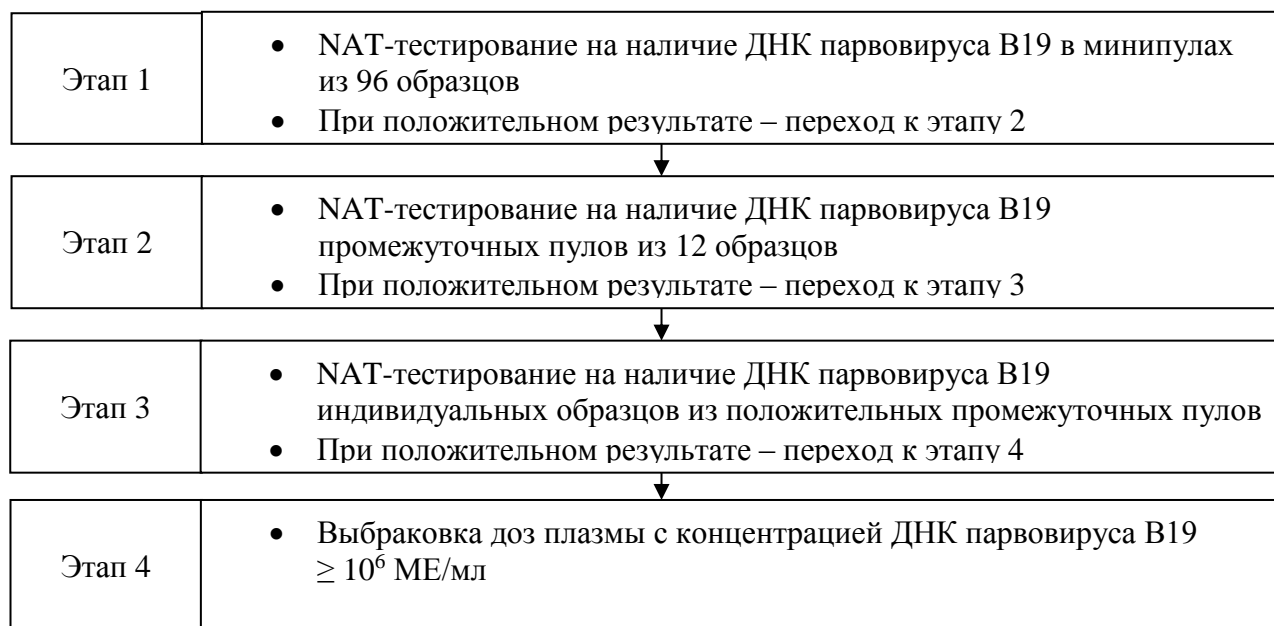


Рисунок 8 – Алгоритм тестирования ПДФ на наличие ДНК парвовируса В19 и выбраковки контаминированных доз

Обоснование алгоритма исследования ПДФ на наличие РНК вируса гепатита А

Для определения тактики тестирования ПДФ на наличие РНК вируса гепатита А была изучена частота его встречаемости в образцах плазмы, заготавливаемой в РФ. В исследование были включены образцы ПДФ, заготовленной учреждением в период с января 2012 г. по декабрь 2015 г. Всего было обследовано 366784 образца ПДФ, заготовленной от 27711 доноров. Тестирование осуществляли с использованием мультиплексного теста Cobas TaqScreenDPXTest в мини-пулах, включавших в себя по 96 индивидуальных образцов.

За весь период наблюдения РНК НАV выявлена в двух образцах, заготовленных от двух доноров. В зависимости от года наблюдения частота обнаружения РНК НАV находилась в диапазоне от 0 до 1,27 на 100 тыс. донаций ПДФ. В среднем данный показатель за однолетний период наблюдения составил 0,58 на 100 тыс. донаций (таблица 10). За четырехлетний период наблюдения, с 2012 г. по 2015 г., указанный показатель составил 0,55 на 100 тыс. донаций.

Таблица 10 - Выявление РНК HAV в образцах ПДФ

Год	Количество исследованных образцов, абс.	Количество образцов, в которых выявлена РНК HAV, абс.	Частота выявления РНК HAV на 100 тыс. донаций
2012	96134	1	1,04
2013	95398	0	0
2014	96596	0	0
2015	78656	1	1,27

Оценка риска контаминации вирусом гепатита А больших производственных пулов выполнена для тех же условий, которые были приняты при исследовании риска для парвовируса В19. Установлено, что риск контаминации пула объемом 5000 л составляет от 0,8 до 4,6 %. При частоте встречаемости контаминированных доз менее чем 1 случай на 100 тыс. донаций, их распределение между формируемыми пулами скорее всего будет стремиться к равномерному, то есть каждая доза плазмы, содержащая вирус гепатита А, будет обуславливать контаминацию отдельного пула. В условиях отсутствия скрининга ПДФ на вирус гепатита А существует постоянный риск контаминации указанным возбудителем до 4,6 % готовых лекарственных препаратов крови, что сопоставимо с риском, установленным для популяций доноров ПДФ в других странах. Использование диагностикума CobasTaqScreen DPXTest для тестирования ПДФ в формате мини-пулов, состоящих из 96 индивидуальных образцов, обеспечивает выявление доз плазмы, содержащих вирус гепатита А, и позволяет снизить риск контаминации производственных пулов.

Система эпидемиологического наблюдения за популяцией доноров

Внедренная система эпидемиологического наблюдения предусматривает анализ частоты встречаемости подтвержденных случаев выявления маркеров ГТИ (суммарно и по каждому возбудителю отдельно) в популяции «утвержденных доноров» за период 6 месяцев. Референсные (тревожные) уровни частоты выявления маркеров ГТИ в популяции «утвержденных доноров» плазмы были установлены исходя из действующих рекомендаций РРТА: для ВИЧ-1/ВИЧ-2 – 1, HBV – 3, HCV – 4, суммарный показатель – 8 случаев на 100000 донаций в течение 6 месяцев.

Система мониторинга производственного брака и качества продукции

В зависимости от причин весь образующийся производственный брак был условно разделен на две группы – «абсолютный брак» и «технологический брак». Причины брака, отнесенные к каждой из указанных групп, и производственные участки, на которых эти причины могут вызывать образование брака, приведены в таблице 11.

Таблица 11 – Виды производственного брака, образующегося при массовой заготовке ПДФ

Группа производственного брака	Причины брака	Производственный участок, на котором возможно образование брака
Абсолютный	наличие антител к HIV-1, 2	пункты заготовки
	наличие HBs-антигена	пункты заготовки
	наличие антител к HCV	пункты заготовки
	наличие антител к возбудителю сифилиса	пункты заготовки
	наличие ДНК HBV	пункты заготовки
	наличие РНК HCV - наличие РНК HIV-1, 2	пункты заготовки
	наличие РНК HAV	пункты заготовки
	наличие ДНК парвовируса В19	пункты заготовки
Технологический	объем донации менее 100 мл	пункты заготовки
	нарушение целостности контейнера	пункты заготовки
		логистическая цепочка
		централизованный склад хранения
	невозможность исследования биологического образца	пункты заготовки
		логистическая цепочка
		централизованная лаборатория контроля качества
	невозможность идентификации биологического образца	пункты заготовки
		логистическая цепочка
	Хилез	пункты заготовки
	Гемолиз	пункты заготовки
содержание фактора свертывания крови VIII менее 0,7 МЕ/мл	все участки	
прочие причины	все участки	

Для организации автоматизированного учета всех видов брака в соответствующих подразделах АСУТП был предусмотрен функционал для его регистрации через АРМ, развернутые непосредственно на тех производственных участках, где возможно образование и обнаружение брака.

Разработка программы валидации

Планирование работ по валидации (разработка валидационного мастер-плана, ВМП) осуществлено на основе детального анализа рисков для качества и безопасности продукции. Для выполнения анализа рисков при производстве ПДФ был адаптирован метод FMEA (анализ видов последствий и отказов, Failure Mode and Effect Analysis).

Кроме учета рисков, связанных с объектами, влияющими на качество и безопасность продукции, также предусмотрены процедуры, направленные на устранение рисков, связанных с персоналом, задействованным на всех стадиях производства. Для всех категорий должностных лиц, принимающих участие в производстве, разработаны модели компетенций, которые использовали при подборе производственного персонала, для планирования внешнего и внутреннего обучения персонала, на их основе также сформирована система периодической оценки знаний и навыков персонала.

На рисунке 9 представлена схема, отражающая иерархию и перечень разработанных документов по валидации и квалификации производства ПДФ.



Рисунок 9 - Иерархия документов по валидации и квалификации производства ПДФ

Разработка и внедрение системы внутренних аудитов

Мероприятия по разработке и внедрению системы внутренних аудитов включали в себя разработку стандарта организации «Внутренние аудиты» (СТО-

П01-16); формирование групп внутренних аудиторов; определение перечня подразделений, подвергавшихся внутренним аудитам, периодичности проведения аудитов, составление и реализацию программы внутренних аудитов.

Типовая программа внутреннего аудита включает в себя выполнение оценки подразделения по следующим направлениям: документы, записи, персонал, оборудование, помещения, выполнение технологических инструкций, соблюдение общих требований системы обеспечения качества.

Оценка эффективности разработанной и внедренной системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ

Выбор показателей оценки эффективности внедренной системы

Показатели, выбранные для оценки эффективности внедренной системы и ее отдельных элементов, представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели оценки эффективности системы обеспечения качества и безопасности ПДФ

Показатель	Что характеризует показатель	Критерии эффективности системы
Результаты эпидемиологического мониторинга донорской популяции	- Качество формирования донорской популяции - Степень существующего риска заготовки доз плазмы, контаминированных возбудителями ГТИ	Уровни встречаемости маркеров ГТИ стабильно соответствуют уровням, установленным для приемлемой степени риска
Результаты мониторинга производственного брака	Стабильность используемой технологии заготовки ПДФ в отдельных пунктах заготовки и в целом по производству (кроме этапа карантинного хранения)	Доля брака постоянно снижается или стабильно находится на установленном приемлемом уровне
Результаты выходного контроля готовой продукции	Интегральный показатель, отражающий стабильность всех этапов используемой технологии заготовки	Результаты выходного контроля стабильны и соответствуют установленным критериям качества
Результаты изучения стабильности готовой продукции	Интегральный показатель, отражающий стабильность всех этапов используемой технологии заготовки на протяжении установленного срока хранения готовой продукции	Результаты контроля показателей качества готовой продукции в конце установленного срока хранения соответствуют установленным критериям качества

Продолжение таблицы 12

Показатель	Что характеризует показатель	Критерии эффективности системы
Результативность системы внутренних аудитов	Отражает эффективность элементов системы качества, обеспечивающих поддержание системы в рабочем состоянии и ее непрерывное улучшение	Уменьшение в динамике количества выявляемых при аудитах несоответствий установленным требованиям по качеству и безопасности Результативность корректирующих и предупреждающих действий, инициируемых по результатам внутренних аудитов
Результаты претензионной работы	Интегральный показатель, отражающий качество продукции	Обоснованных претензий по качеству нет или их количество уменьшается в динамике

Анализ результатов эпидемиологического мониторинга в донорской популяции

Анализ данных о количестве подтвержденных случаев выявления маркеров ГТИ в ПДФ, заготовленной в 2012-2013 гг. от «утвержденных доноров», показал, что в указанный период все контролируемые эпидемиологические показатели учреждения были ниже предельно допустимых уровней безопасности, установленных стандартом качества РРТА (таблица 13).

Эпидемиологический мониторинг осуществлялся и в разрезе плазмоцентров. За весь период наблюдения ни в одном из плазмоцентров учреждения не было зарегистрировано случаев превышения максимально допустимых уровней выявления маркеров ГТИ среди «утвержденных доноров» ПДФ как по суммарному показателю, так и по каждой инфекции отдельно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что внедренная система отбора и допуска доноров к донациям эффективна, проста в реализации и позволяет оценивать донорскую популяцию учреждения как в целом, так и в конкретном донорском пункте с применением международных критериев эпидемиологического благополучия популяции доноров.

Таблица 13 - Частота выявления маркеров ГТИ среди «утвержденных доноров» ПДФ

Период	Кол-во донаций, абс.	Количество случаев выявления маркеров..., абс				Предельно допустимые уровни выявления маркеров..., установленные стандартом РРТА *, абс.			
		ВИЧ	ВГВ	ВГС	ГТИ	ВИЧ	ВГВ	ВГС	ГТИ
2012 г. январь-июнь	36040	0	0	2	2	3	5	5	7
2012 г. июль-декабрь	60094	1	0	2	3	3	6	7	11
2013 г. январь-июнь	22782	0	1	1	2	2	4	4	6
2013 г. июль-декабрь	72616	1	1	3	5	4	7	8	12

Примечание - * -приведены показатели, установленные стандартом РРТА для соответствующих количеств донаций плазмы

Анализ результатов мониторинга производственного брака

Максимальная доля брака (5,2 % от общего числа заготовленных доз плазмы) была зафиксирована в 2007 г., когда учреждение впервые приступило к массовой заготовке ПДФ. В последующие годы, с момента начала разработки и внедрения системы обеспечения качества в учреждении, с 2008 по 2015 г. доля образующегося брака снизилась в 6 раз (с 2,4 до 0,4 %). А с 2012 г. доля брака составляет в среднем 0,4 %, что более чем в 8 раз ниже общероссийских показателей службы крови (в 2012-2013 гг., этот показатель достигал 3,42 % и 3,52 %, соответственно) (рисунок 10).

На момент начала внедрения системы обеспечения качества в 2008 г. в структуре производственного брака преобладал технологический брак, который встречался более чем в 3,5 раза чаще, чем абсолютный брак (18,8 против 5,1 случаев на 1000 донаций, соответственно). С 2009 г. наблюдалось постепенное снижение обоих видов брака. Общее количество брака снижалось преимущественно за счет уменьшения технологического брака.



Рисунок 10 – Динамика доли брака ПДФ

С 2010 г. оба вида производственного брака стали встречаться с одинаковой частотой, а в 2014 г. и 2015 г. частота образования технологического брака достигла минимальных значений (1-2 случая на 1000 донаций) и впервые оказалась меньше частоты встречаемости абсолютного брака (рисунок 11).



Рисунок 11 – Динамика структуры брака ПДФ

Одновременно со снижением общей частоты образования технологического брака изменилась структура технологического брака (рисунок 12). В 2015 г. практически не образовывался брак по причине «бой пакетов», а доля брака по причине «гемолиз» снизилась с 23 до 6 %. Увеличилась относительная доля брака по причине «хилёз», а доля брака по причине «объем донации менее 100 мл» практически не изменилась.

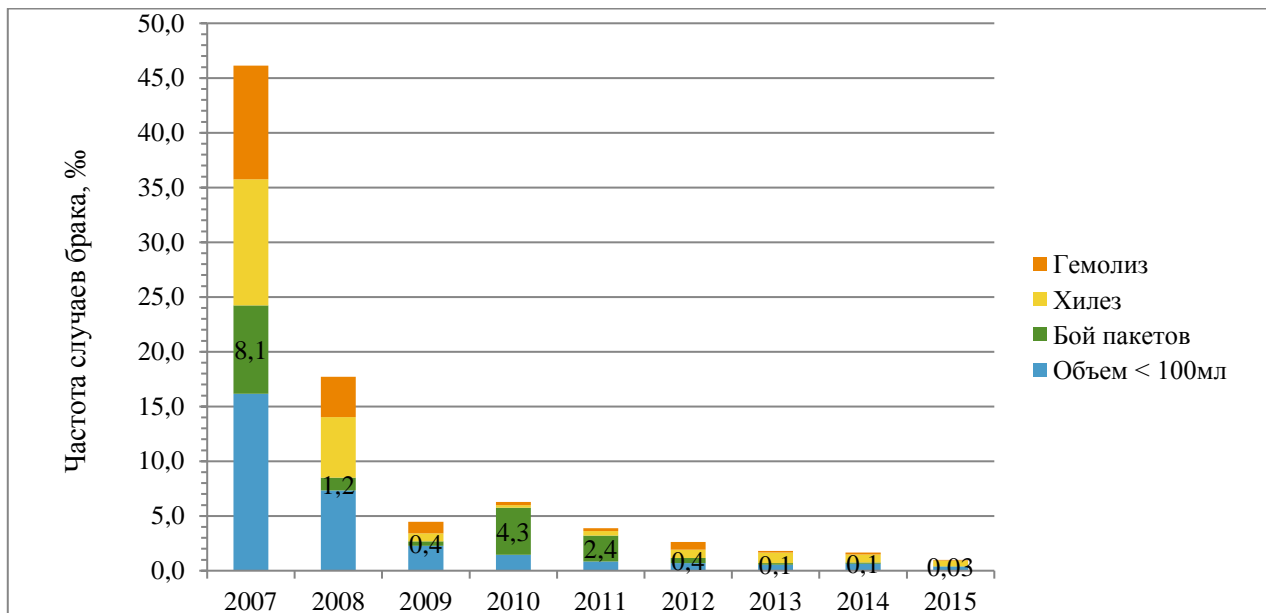


Рисунок 12 – Динамика структуры технологического брака

Регулярный анализ результатов мониторинга производственного брака в плазмоцентрах позволил своевременно выявлять в них негативные тенденции, а также сравнивать между собой показатели деятельности различных производственных участков.

Анализ динамики структуры абсолютного брака в 2007-2015 гг. (рисунок 13) показал, что к 2011 г. частота образования инфекционного брака существенно снизилась, а его структура в последующие годы не изменялась. Основную долю в структуре инфекционного брака ПДФ, как и в целом в учреждениях службы крови РФ, занимает брак, связанный с выявлением маркеров инфекции, вызванной HCV.

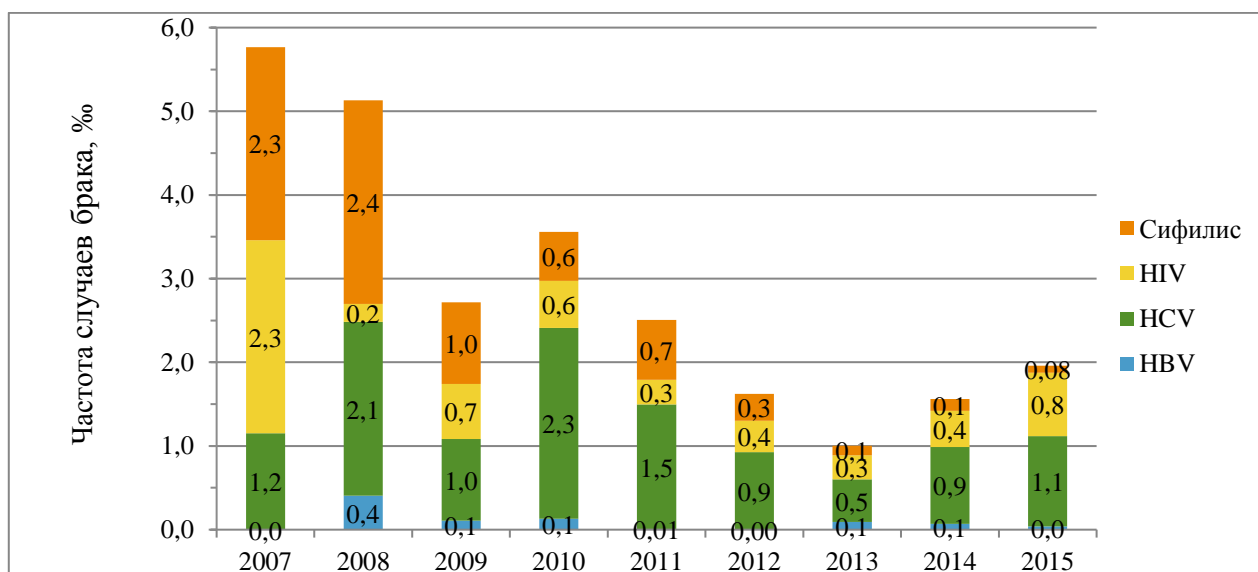


Рисунок 13 – Динамика структуры абсолютного брака

Внедренная система обеспечения качества оказалась наиболее эффективной в отношении технологического брака. Частота образования технологического брака снижалась более высокими темпами и за период с 2008 по 2015 г. уменьшилась более чем в 10 раз, в то время как частота образования абсолютного брака упала лишь в 2 раза. Выявленные причины образования технологического брака, как правило, устранялись в результате внесения соответствующих изменений в технологию производства.

Основываясь на том, что достигнутый уровень образования абсолютного брака (1,5 - 2,7 случаев на 1000 донаций) не сопровождался превышением уровней встречаемости маркеров ГТИ, установленных по результатам эпидемиологического мониторинга в донорской популяции, осуществлявшегося нами в 2012-2014 гг., он был признан целевым. Для технологического брака теоретически могут быть достигнуты еще более низкие показатели.

Анализ результатов внутренних аудитов

Максимальное количество критических несоответствий установленным требованиям обнаруживалось при выполнении обучающего и первого аудитов. При проведении последующих аудитов количество выявляемых несоответствий постепенно уменьшалось. После 4-5-го аудитов количество обнаруживаемых несоответствий в целом по учреждению оставалось в среднем на одном уровне (рисунок 14).

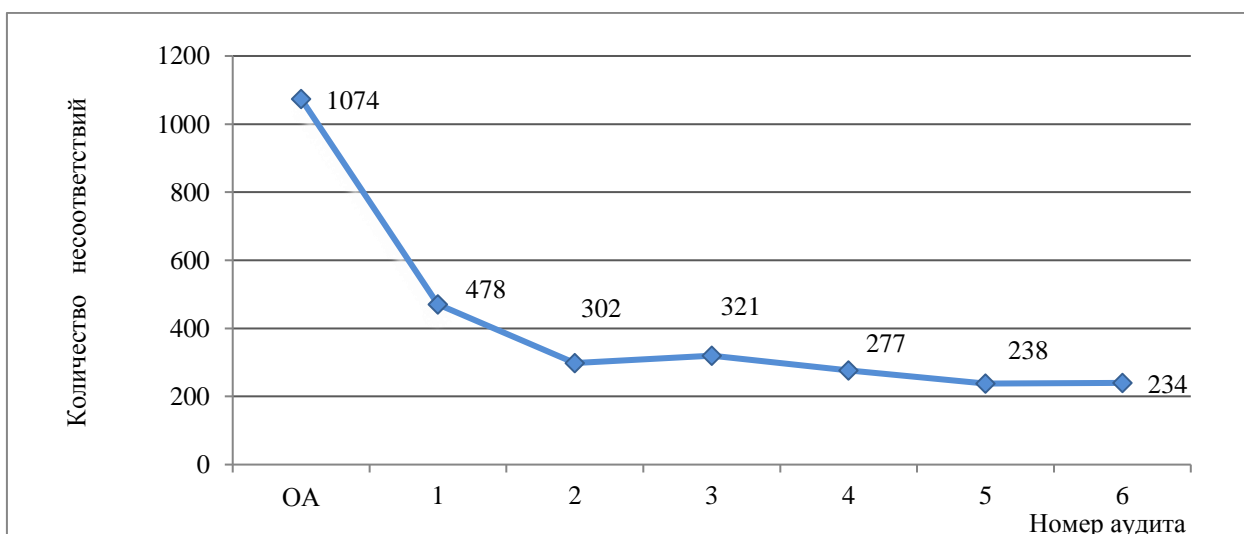


Рисунок 14 – Динамика критических несоответствий, выявляемых при проведении внутренних аудитов

Динамика средних показателей соответствия подразделений учреждения установленным требованиям внедренной системы обеспечения качества, полученных методом интегральной оценки по совокупности экспертных оценок частных показателей, свидетельствует о том, что, начиная с момента проведения обучающего аудита, уровень соответствия в целом по учреждению вырос с 26 до 88 % (рисунок 15).

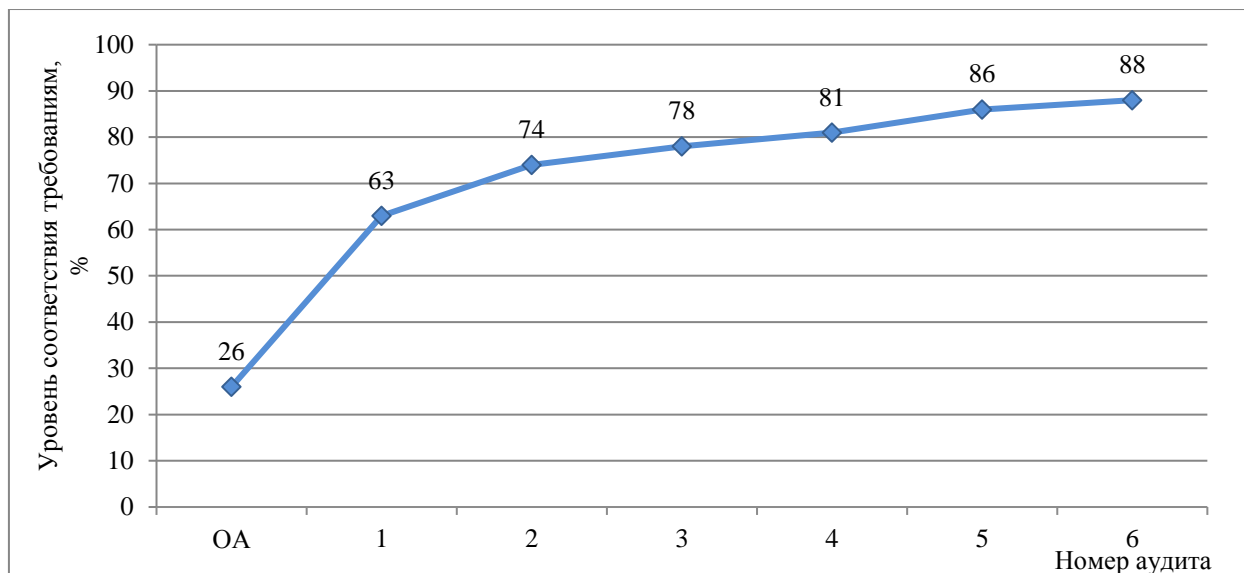


Рисунок 15 – Динамика средних показателей соответствия подразделений учреждения установленным требованиям

Анализ результатов изучения стабильности готовой продукции

Исследование стабильности ПДФ по показателям «общий белок» и «активность фактора свертывания крови VIII» проводили в 10 временных точках в течение 42 месяцев с интервалом в 3 месяца.

Установлено, что среднее состояние показателя «общий белок» в течение всего периода исследования стабильности сохранялось на уровне выше минимально допустимого значения (более 50 г/л) с тенденцией к небольшому снижению уровня в процессе длительного хранения ПДФ (рисунок 16).

Среднее состояние показателя «активность фактора свертывания крови VIII» в течение всего периода исследования также сохранялось на уровне выше минимально допустимого значения (рисунок 17).

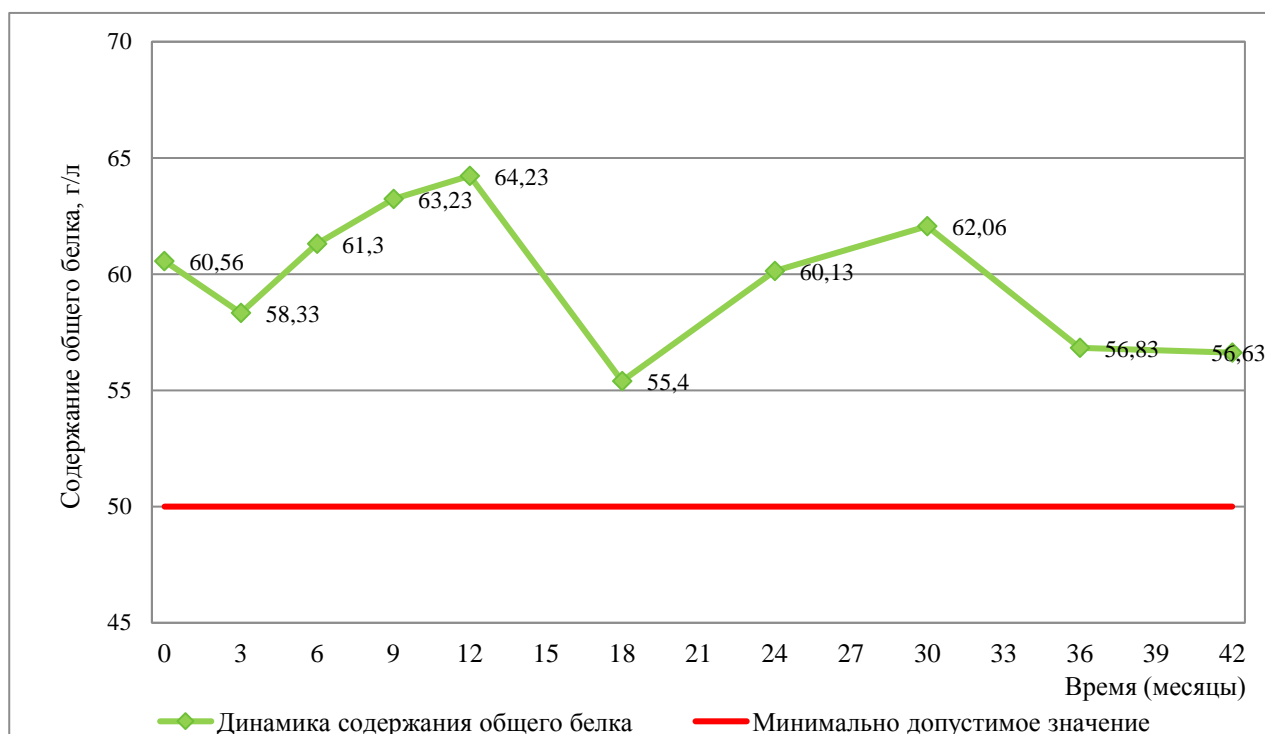


Рисунок 16 - Динамика среднего содержания общего белка в процессе хранения ПДФ

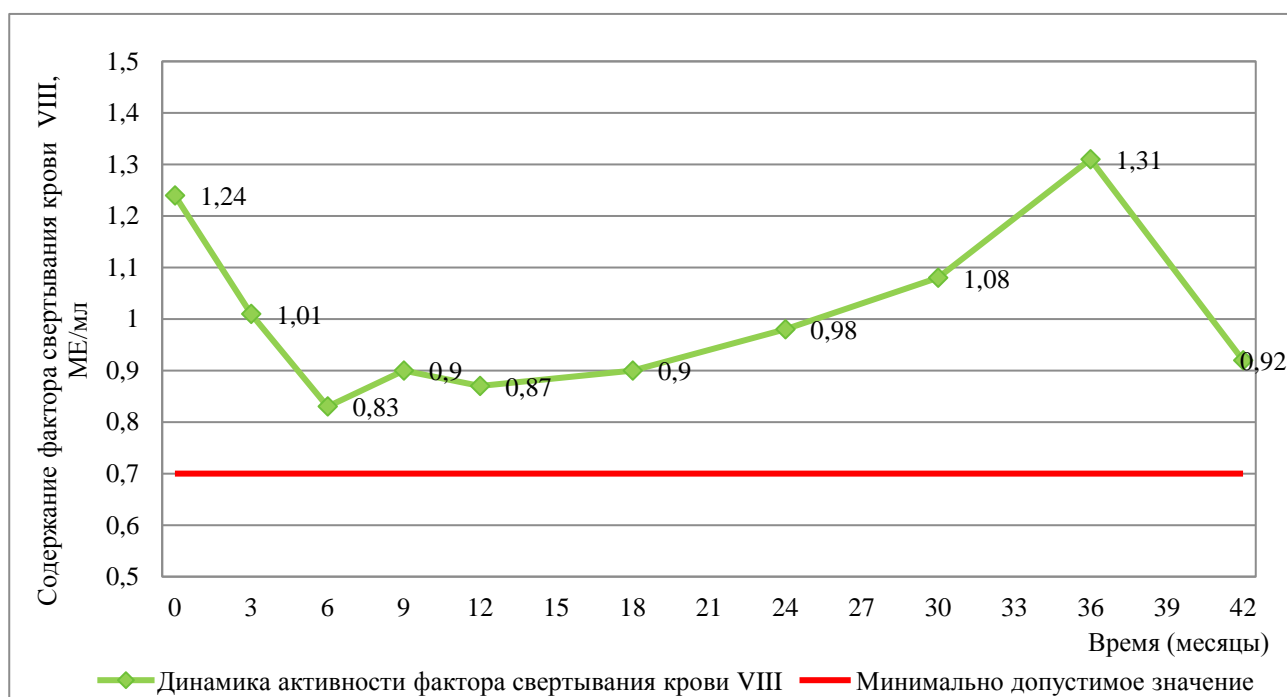


Рисунок 17 - Динамика среднего значения активности фактора свертывания крови VIII в процессе хранения ПДФ

Анализ результатов выходного контроля готовой продукции

В период с 2011 по 2015 г. учреждением было сформировано 203 партии (серии) ПДФ. Стандартная серия включала в себя 2352 индивидуальные дозы плазмы.

Установлено, что за весь период наблюдений при выполнении исследований, предусмотренных при осуществлении выходного контроля качества ПДФ, не было зафиксировано ни одного случая обнаружения в контролируемых мини-пулах маркеров ГТИ.

Анализ результатов по серийного контроля ПДФ по показателям «общий белок» и «активность фактора свертывания крови VIII» показал, что минимальное выявленное значение активности фактора свертывания крови VIII составило 0,71 МЕ/мл и было обнаружено при выходном контроле двух серий ПДФ. Минимальное значение показателя «общий белок», равное 51,41 г/л, было выявлено один раз.

Анализ средних значений показателей «общий белок» и «активность фактора свертывания крови VIII» позволил установить, что они с вероятностью 95 % будут находиться в интервалах $(60,89 \pm 7,56)$ г/л и $(1,05 \pm 0,33)$ МЕ/мл, соответственно. Таким образом, в существующих условиях заготовки все серии ПДФ с вероятностью 95 % будут соответствовать требованиям, установленным для указанных показателей качества.

Анализ результатов претензионной работы

Были проанализированы результаты претензионной работы, проводившейся учреждением в 2012-2014 гг. В этот период ПДФ отгружалась четырём предприятиям (условные названия – А, В, С и D), осуществляющим фракционирование. Всего было отгружено 221020,2 л ПДФ (142 серии, включавшие в себя 330245 индивидуальных доз).

В 2012 г. рекламаций по качеству от предприятий, получавших ПДФ из учреждения, не было зарегистрировано. В 2013 г. поступили рекламации на 4 серии (все от предприятия В). В 2014 г. поступили рекламации на 11 серий (на 4 серии - от предприятия В, на 7 серий – от предприятия А). Все указанные рекламации были связаны с обнаружением в индивидуальных дозах ПДФ

серологических маркеров ГТИ. Всего за анализируемый период предприятиями-переработчиками маркеры ГТИ были обнаружены в 42 индивидуальных дозах ПДФ (32 дозы плазмы – на предприятии В и 10 доз – на предприятии А).

В 15 дозах ПДФ переработчиками были выявлены антитела к ВИЧ-1,2, в 14 случаях – антитела к HCV, в 11 – HBs-антиген и в 2 – антитела к возбудителю сифилиса.

Детализированный анализ каждого случая выявления фракционаторами маркеров ГТИ в отгруженной ПДФ включал в себя контроль прослеживаемости забракованной дозы плазмы, анализ архивных образцов на наличие маркеров ГТИ в ЛКК и во внешней лаборатории, оценку результатов карантинизации забракованных доз плазмы и повторное обследование доноров на маркеры ГТИ в момент проведения расследования претензий. Установлено, что в период с 2012 по 2014 г. не произошло ни одного подтвержденного случая выпуска готовой продукции, несущей риск для инфекционной безопасности препаратов крови.

ВЫВОДЫ

1. Для обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ в условиях её массовой заготовки необходим системный риск-ориентированный комплексный подход, предусматривающий максимальную централизацию управления производством, использование единой технологии заготовки и системы унифицированной производственной документации.

2. Риски для качества и инфекционной безопасности ПДФ в условиях её массовой заготовки характеризуются:

- возможностью возникновения технологических отклонений вследствие ведения заготовки донорской плазмы крови на множестве производственных площадок, сложной транспортной логистики биологических образцов и готовой продукции, необходимости строгого соблюдения холодовой цепи и карантинного хранения больших объемов замороженной плазмы;

- высокой вероятностью нарушений прослеживаемости индивидуальных доз плазмы в связи с их большим количеством (сотни тысяч доз в год);

- негативными эпидемиологическими и экономическими значениями

возбудителей минорных ГТИ - вируса гепатита А и парвовируса В19.

3. Использование в условиях массовой заготовки ПДФ системы отбора доноров по результатам двух последовательных (с интервалом не менее 14 дней и не более 6 месяцев) клинико-лабораторных обследований обеспечивает формирование пула регулярных доноров с низким риском выявления маркеров ГТИ (суммарная частота обнаружения маркеров инфицирования HBV, HCV и HIV 1, 2 составляет от 0,05 до 0,07 %).

4. Риск контаминации производственных пулов плазмы, формируемых из плазмы, заготавливаемой от российских доноров, парвовирусом В19 составляет от 0,8 до 43 % производственных пулов при частоте встречаемости доз плазмы, содержащих вирус в концентрации 10^6 МЕ/мл и более, от 0,002 до 0,005 %, и вирусом гепатита А - до 4,6 % производственных пулов при частоте встречаемости доз плазмы, содержащих вирус, 0,55 случая на 100 тыс. донаций. Для исключения риска критической контаминации производственных пулов плазмы парвовирусом В19 и вирусом гепатита А разработаны алгоритмы скрининга ПДФ на этапе её заготовки, предусматривающие молекулярно-генетическое тестирование мини-пулов, формируемых из 96 индивидуальных образцов плазмы.

5. Разработана программа валидации производства, направленная на управление рисками для качества и инфекционной безопасности ПДФ, характерными в условиях ее массовой заготовки.

6. Индикаторами эффективности системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ являются:

- результаты мониторинга частоты выявления маркеров ГТИ в популяции регулярных доноров учреждения в разрезе операционных зон производственных площадок;

- результаты мониторинга производственного брака;

- результаты внутренних аудитов;

- результаты изучения стабильности готовой продукции;

- результаты выходного контроля качества готовой продукции;

- результаты претензионной работы.

7. Показана эффективность внедрения разработанной системы обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ в учреждении, осуществляющем заготовку от 60000 до 80000 л плазмы в год на 15 производственных площадках.

8. Объем ПДФ, необходимый для достижения уровня самообеспеченности национальной системы здравоохранения препаратами альбумина, нормального иммуноглобулина для внутривенного введения и плазменными факторами свертывания крови составляет не менее 2,1 млн л в год (или 15,3 л на 1000 населения).

9. Резерв службы крови России по заготовке плазмы для фракционирования, восстановленной из дозы цельной крови, ограничен объемом заготавливаемых из цельной крови эритроцитных компонентов и составляет около 220000 л в год. Заготовку недостающих объемов донорской плазмы крови целесообразно осуществлять с помощью методов аппаратного плазмафереза, которые в условиях массовой заготовки позволяют добиться максимально возможного уровня стандартизации ПДФ.

10. Проблема заготовки объемов ПДФ, необходимых для достижения Россией уровня самообеспеченности препаратами крови, может быть решена путем внедрения эффективных организационных мер, направленных на обеспечение качества и безопасности донорской плазмы крови, получаемой в условиях массовой заготовки как из цельной крови, так и методом афереза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В целях максимальной стандартизации условий заготовки и повышения уровня безопасности донорской плазмы крови, заготавливаемой для крупномасштабного фракционирования, рекомендуется использовать разработанную систему обеспечения качества и инфекционной безопасности ПДФ для внедрения в учреждениях службы крови РФ.

2. Предприятиям, осуществляющим фракционирование донорской плазмы крови, целесообразно рассматривать наличие внедренной системы обеспечения качества и инфекционной безопасности как обязательное условие привлечения учреждения службы крови к заготовке ПДФ.

3. Целесообразно внедрить в учреждениях службы крови, осуществляющих массовую заготовку донорской плазмы крови, для формирования пула доноров с устойчиво низким риском ГТИ двухэтапную схему отбора и допуска доноров к регулярным донациям ПДФ по результатам двух последовательных клинико-лабораторных обследований.

4. Для своевременного выявления и устранения рисков, связанных с инфекционной безопасностью донорской плазмы крови, учреждениям службы крови, ведущим массовую заготовку ПДФ, следует осуществлять эпидемиологический мониторинг (по частоте выявления маркеров ГТИ) в популяции регулярных доноров.

5. Целесообразно внедрить для обеспечения инфекционной безопасности ПДФ в отношении парвовируса В19 и вируса гепатита А в практику отечественной службы крови и предприятий-фракционаторов алгоритмы обследования донорской плазмы крови на наличие нуклеиновых кислот указанных возбудителей методом полимеразной цепной реакции. Разработать и принять на национальном уровне нормативные документы, определяющие порядок контроля инфекционной безопасности донорского сырья в отношении указанных возбудителей.

6. Рекомендуется использовать апробированную методологию оценки риска критической контаминации производственных пулов донорской плазмы возбудителями минорных ГТИ в качестве базовой для оценки указанных рисков в условиях предприятий, осуществляющих массовую заготовку и переработку ПДФ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Парамонов, И.В.** Опыт внедрения системы утверждения доноров плазмы для фракционирования / **И.В. Парамонов, А.Л. Попцов, А.В. Рылов** // Гематология и трансфузиология. – 2016. – Т. 61. - № 2. – С. 100-104.
2. **Парамонов, И.В.** Самообеспеченность препаратами крови: сколько для этого нужно плазмы для фракционирования? / **И.В. Парамонов, А.В. Рылов** // Трансфузиология. – 2016. – Т. 17. - № 4. – С. 39-52.

3. **Парамонов, И.В.** Алгоритм исследования плазмы для фракционирования на наличие РНК вируса гепатита А / **И.В. Парамонов**, А.Л. Попцов, Э.Ю. Кудашева // Трансфузиология. – 2016. – Т. 17. - № 4. – С. 71-77.
4. **Парамонов, И.В.** Оценка эффективности системы обеспечения качества и инфекционной безопасности плазмы для фракционирования / **И.В. Парамонов** // Вятский медицинский вестник. - 2016. - № 4 (52). - С. 76-84.
5. Изучение стабильности фактора VIII при хранении плазмы для фракционирования / **И.В. Парамонов**, А.Л. Попцов, А.А. Городков [и др.] // Вестник службы крови России. – 2015. - № 3. – С. 61-63.
6. Модификация методики определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулина / Е.В. Хлыбова, Е.С. Кормщикова, ... **И.В. Парамонов** // Биофармацевтический журнал. – 2016. – Т. 8. - № 4. – С. 31-34.
7. Верификация методики определения активности фактора VIII хромогенным методом в плазме для фракционирования] / А.Л. Попцов, С.Ю. Злыгостева, **И.В. Парамонов** [и др.] // Вестник службы крови России. – 2012. - № 2. – С. 32-34.
8. Попцов, А.Л. Верификация методики выявления и количественного определения ДНК парвовируса В19 методом ПЦР в плазме для фракционирования / А.Л. Попцов, **И.В. Парамонов**, Н.Ю. Фетищева // Вестник службы крови России. – 2014. - №1. – С. 48-53.
9. Попцов, А.Л. Случай выявления РНК вируса гепатита А в плазме для фракционирования / А.Л. Попцов, **И.В. Парамонов** // Вестник службы крови России. – 2013. - №4. – С.33-34.
10. Выявление ДНК парвовируса В19 среди доноров плазмы для фракционирования Кировской области / А.Л. Попцов, **И.В. Парамонов**, Н.Ю. Фетищева [и др.] // Вестник службы крови России. – 2013. - № 2. – С. 33-36.
11. Попцов, А.Л. Оценка эффективности алгоритма исследования плазмы для фракционирования на наличие ДНК парвовируса В19 / А.Л. Попцов, **И.В. Парамонов** // Вестник службы крови России. – 2015. - № 2. – С. 53-59.
12. Попцов, А.Л. Выявление образцов плазмы для фракционирования с высокой концентрацией ДНК парвовируса В19 / А.Л. Попцов, **И.В. Парамонов** // Вестник службы крови России. – 2015. - № 1. – С. 55-59.
13. Проблема оценки специфической активности препаратов иммуноглобулинов человека против клещевого энцефалита / Е.С. Кормщикова, Е.В. Росина, **И.В. Парамонов** [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19). - № 2 (1). – С. 475-477.
14. Разработка отечественной методики определения Fc-функции препаратов иммуноглобулина человека / Е.В. Росина, Е.С. Кормщикова, **И.В. Парамонов**, [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10 (19). - № 2 (1). – С. 477-478.

15. Попцов, А.Л. Апробация методики исследования плазмы для фракционирования на наличие ДНК парвовируса В19 / А.Л. Попцов, **И.В. Парамонов**, Н.Ю. Фетищева // Молекулярная диагностика. Сб. трудов. Под ред. В.И. Покровского. – Т. 1. – М: ООО «Издательство МБА», 2014. – С. 428-430.
16. Попцов, А.Л. Обнаружение доз плазмы для фракционирования с высоким уровнем концентрации ДНК парвовируса В 19 / А.Л. Попцов, **И.В. Парамонов** // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10. - № 4. – С. 48-49.
17. Обеспечение эффективности и безопасности переливания тромбоцитов / М.В. Зарубин, М.Н. Губанова, ... **И.В. Парамонов** [и др.]// Вестник Национального медико-хирургического Центра им Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11. - № 3. – С. 118-125.
18. Platelet transfusion effectiveness / E. Zhiburt, E.B. Protopopova, **I. Paramonov**, [et al.] // Vox Sanguinis. - 2016. --Vol. 111, Suppl. 1. – P. 263.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРМ – автоматизированное рабочее место
- АСУП – автоматизированная система управления предприятием
- АСУТП – автоматизированная система управления технологическим процессом
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВМП – валидационный мастер-план (программа валидации производства)
- ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
- ГТИ – гемотрансмиссивные инфекции
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ИС – информационная система
- ЛКК – лаборатория контроля качества
- ЛИС – лабораторная информационная система
- МЕ – международные единицы
- ОКК – отдел контроля качества
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- ПДФ – плазма для фракционирования
- HAV – hepatitis A virus (вирус гепатита А)
- HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В
- HBV – hepatitis B virus (вирус гепатита В)
- HCV – hepatitis C virus (вирус гепатита С)
- HIV – human immunodeficiency virus (вирус иммунодефицита человека)
- NAT – nucleic acid test (исследование нуклеиновых кислот)
- РРТА – Plasma Protein Therapeutics Association (Ассоциация переработчиков плазмы)

