

## НАЦИОНАЛНА НАУЧНА ПРОГРАМА

### „РАЗРАБОТВАНЕ НА МЕТОДОЛОГИЯ ЗА ВЪВЕЖДАНЕ НА NAT ТЕХНОЛОГИЯ ЗА ДИАГНОСТИКА НА ДАРЕНАТА КРЪВ В ТРАНСФУЗИОННАТА СИСТЕМА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ“

#### 1. НЕОБХОДИМОСТ ОТ ПРОГРАМАТА

Трансфузионната система на Република България е съществена част от здравеопазването на страната и състоянието и развитието ѝ се явяват определящ и стратегически компонент и на националната ни сигурност.

Преливането на кръв и кръвни компоненти е в основата на интензивното лечение, което спасява милиони хора всяка година, особено в такива медицински специалности като кардиохирургия, трансплантология, хематология и онкология, спешна медицина и др. Освен в рутинното лечение, приложението на кръвни продукти има при възникнали бедствени ситуации, крупни производствени аварии, катастрофи и др.

Въпреки огромната полза от кръвопреливанията, за съжаление, те създават рискове за пациентите поради трансмисивни инфекции, предадени от донора (вируса на човешкия имунодефицит- HIV, хепатитни вируси, сифилис и др.), случайна трансфузия на погрешна единица кръв или различни други усложнения за пациента (остри и късни).

Понастоящем диагностиката на донорската кръв за трансмисивни инфекции в централните по трансфузионна хематология (ЦТХ) у нас се извършва чрез серологични тестове за скрининг по два метода: 1) имуноензимен метод (ELISA) и 2) метод на хемилуминисценция (CLIA). Чрез тези методи се откриват антитела срещу вируса на придобития имуноен дефицит (HIV- HIV1+HIV2 – Ag/At), на хепатит В (HBV- HBsAg), на хепатит С (HCV Ag/At), както и на причинителя на сифилис (*Treponema pallidum*) чрез ТПХА и ELISA.

Посочените методи на диагностика за трансмисивни инфекции на дарената кръв са чувствителни и специфични, но скритият „прозоречен“ период, в който не може да се открие налична инфекция, е дълъг. Това е и причината, поради която веднъж или два пъти годишно чрез по-чувствителните и специфични молекулярни методи се откриват трансмисивни инфекции на кръвни съставки или в пулове на човешка плазма въпреки отрицателните резултати на дарената кръв, изследвана чрез имуноензимни или други серологични методи.

Основна цел на всички звена в трансфузионната медицина е да осигурят безопасно, евтино, възможно и достъпно снабдяване на пациентите с кръвни продукти, както и запазване на здравето и

благополучието на донорите и на медицинския персонал, свързан с лабораторната диагностика и с провеждането на хемотрансфузиите.

Осъществяването на подходяща система за управление на качеството, основана на добрата практика (GP), играе ключова роля в защита и повишаване на сигурността и качеството в цялостния процес – от набирането и подбора на донори (*сигурност на кръвта*) до трансфузията на кръвните компоненти на пациента и оценката на ефекта от тях (*трансфузионна сигурност*).

В европейски и световен план специалността „Трансфузионна медицина“ се разви по отношение на безопасността и сигурността на кръвните продукти чрез въвеждане на съвременни методи и апаратура за кръвовземане, за ранна и точна диагностика на вирусните инфекции, предавани чрез кръвопреливане, за определяне на съвместимостта между кръвта на донор и пациент, за преработване на кръвта на отделни кръвни компоненти, за информационна система, свързваща всички дейности в трансфузионната медицина.

## **2. ОБЩЕСТВЕНИ ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА, към които е насочена ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“:**

- Въвеждането на NAT тестването (Nucleic Acid Testing - техника за амплификация на нуклеиновите киселини) на донорската кръв е за първи път у нас; това е най-новата в световен мащаб технология за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции, поради високата вирулентност и инфекциозност на вирусните причинители на **хепатити тип В (HBV) и тип С (HCV), на вируса на придобития имуноен дефицит (HIV)** и на други **вирусни особено опасни инфекции** - HIV (HIV-1 и HIV-2), HAV, HBV, HCV, HEV, Parvovirus B19, Западно-нилска треска;
- Повишаване на сигурността на дарената кръв и на кръвните компоненти;
- Предотвратяване на случаите на заразяване на пациенти с трансмисивни инфекции;
- Превенцията на трансмисивните инфекции, поради ранно откриване на т.н. вiremия в клинично здрави донори, преди клинична изява на болестта;
- Повишаване на качеството и ефективността на здравните услуги - практиката на централните по трансфузионна хематология (ЦТХ) за съобщаване на положителните резултати за трансмисивни инфекции лично на донорите, на личните лекари и на съответната регионални здравни инспекции е част от системата за „ранно оповестяване на инфекцията“, за

провеждане на ранни клиничко-лабораторни изследвания и консултации със съответни специалисти;

- Необходимостта от задължително въвеждане на **NAT тестването (Nucleic Acid Testing)** за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции е обсъждана на различни форуми от специалисти в областта на трансфузионната хематология, вирусология, имунология - на I-ва национална конференция по трансфузионна медицина (организирана от Българската асоциация по трансфузионна медицина – БАТМ (2016 г.), Кръгла маса за NAT технологията (2017 г.), Презентация за NAT технологията в НЦЗПБ (2017 г.). Мнението на участниците в тези научнопрактически прояви бе единодушно за скорошно въвеждане на NAT технологията за диагностика на дарена кръв;
- Като резултат от тези научни прояви и обсъждания бе създаден Експертен съвет по трансфузионна хематология към МЗ (2017 г.) и Работна група към МЗ за разработването на Национална програма за развитието на трансфузионната хематология в България (2017 – 2021 г.). Работната група създаде **Проект за национална програма за развитието на трансфузионната система в Република България (2017 – 2021)**. Въвеждането на NAT диагностика на дарената кръв в центровете по трансфузионна хематология у нас е **приоритетна задача на Експертния съвет**.

Настоящата програма включва научноизследователски дейности, резултатите от които ще позволят формиране на визия и научна методология в отговор на предложенията на **Министерството на здравеопазването** за:

1. Закупуване на шест апарата от най-висок клас за извършване на NAT диагностика на дарената кръв с необходимите реактиви и софтуерно осигуряване за Националния център по трансфузионна хематология (НЦТХ) (2 апарата) и за Регионалните центрове по трансфузионна хематология (РЦТХ) в Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен (по един апарат за всеки център);
2. Разработване и пилотно въвеждане в практиката на Националния център по трансфузионна хематология – София и на посочените Регионални центрове по трансфузионна хематология на молекулярния метод NAT тестване (Nucleic Acid Testing) на донорската кръв от кръводарителите от съответните региони на центровете от трансфузионната мрежа в страната;
3. Изготвяне на единна методика и процедура за въвеждането на NAT технологията за

а. диагностика на дарената кръв в трансфузионната система в Република България;

4. Методично обучение на специалисти от трансфузионната система в Република България, за въвеждане на NAT технологията за диагностика на дарената кръв във всички РЦТХ;
5. Създаване на база данни за разпространението на маркерите на трансмисивните инфекции сред здрави лица – донори на кръв;

Финансирането на дейностите по Националната програма се извършва от МОН. Средствата за осигуряване изпълнението на дейности по Програмата се разпределят съгласно план-сметка, утвърдена от министъра на образованието и науката.

**3. СРОК НА ПРОГРАМАТА - ДО 31.12.2020 год.**

**4. ОБЩ БЮДЖЕТ НА ПРОГРАМАТА – 5 000 000 лв.,** разпределен както следва:

- 2018 год. – 3 000 000 лв.
- 2019 год. - 2 000 000 лв.

**5. ЦЕЛИ НА ПРОГРАМАТА**

**5.1. Обща цел**

**Основна цел на NAT тестването (Nucleic Acid Testing) на дарената кръв в трансфузионната система в страната е повишаване на качеството и безопасността на кръвта и кръвните съставки, чиято сигурност отговаря на най-високите стандарти, съществуващи към момента в световен мащаб.**

ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ следва основополагащи документи в областта на трансфузионната система на ниво Европейски съюз - Директивите 2002/98/ЕО, 2004/33/ЕО, 2005/61/ЕО и 2005/62/ЕО за определяне на стандартите за качество и безопасност на човешка кръв и кръвни съставки. Привеждането на законодателството на страните членки на ЕС в съответствие с директивите е основно изискване към тях.

В доклад от 2016 г. на Европейската комисия се съобщава, че повече от 2/3 от страните членки на ЕС използват NAT диагностика (извън задължителните минимални серологични изследвания), вкл. и страни извън ЕС - Турция, Сърбия, Албания, Хърватска, Украйна, Швейцария. Тенденцията е до края на 2018 г. NAT техниката да бъде включена към задължителните минимални изисквания за диагностика на дарената кръв във всички лаборатории на кръвните центрове в страните на ЕС.

В медицински стандарт „Трансфузионна хематология“ (2018 г.) е транспонирана Директива (ЕС) 2016/1214 на ЕК/ 25 юли 2016 г. и са включени изискванията за изследване на инфекциозни маркери чрез NAT на всяка единица дарена кръв.

### **5.2. Конкретни (специфични) цели**

- Предотвратяване на загубите от унищожаване на скъпи преработени кръвни съставки, получени чрез иновативни методи и на заразени сборни пулове от човешка плазма за производство на лекарствени средства;
- Скъсяване на т.н. „прозоречен период“ (времето от заразяването на донора до момента на установяване на тази инфекция в донорската кръв до 3-5 дни за вирусите HIV, HBV и HCV);
- Прекратяване на изследванията на пуловете плазма чрез NAT в чужбина, което спестява финансови средства и време;
- Намаляване на разходите за закупуване на реактиви за серологично изследване на антиген С при HCV инфекция (скъпи китове);
- Предотвратяване на необходимостта от повторни изследвания, извършени чрез серологични методи (също със скъпи китове);
- Предотвратяване на необходимостта от скъпо струващо продължително медикаментозно лечение на пациенти с трансмисивни инфекции от преливане на заразена кръв, особено с хепатит С (HCV);

## **6. ОЧАКВАНИ РЕЗУЛТАТИ**

- Разработване и въвеждане на молекулярния метод NAT (Nucleic Acid Testing) за изследване на донорска кръв за наличие на трансмисивни инфекции;
- Приложение на молекулярния метод NAT тестване за диагностика на дарената кръв;
- Създаване на база данни за разпространението на вирусните маркери на трансмисивни инфекции сред здрави лица – кръводарители;
- Обработване и анализиране на сравнителните данни от диагностика с използваните понастоящем серологични методи (имуноензимен и хемилуминисцентен) и с молекулярния метод NAT – по отношение на специфичност, чувствителност и бързина на теста;
- Повишаване на качеството и ефективността във взаимодействието с други лечебни заведения по отношение на ранно оповестяване от центрoвете по трансфузионна хематология (ЦТХ) на положителните резултати за трансмисивни инфекции, за провеждане на ранни клиничко-

- лабораторни изследвания и консултации със съответни специалисти (вкл. гастроентеролози);
- Дискусия на получените резултати в професионални среди и с пациентски организации, като пример за социалноангажирани научни изследвания;

## 7. ОБХВАТ НА ПРОГРАМАТА

Националната научна програма „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ включва следните направления:

- 1) Създаване на лаборатории за NAT технология в Отделенията за изследване на дарената кръв за трансмисивни инфекции в Националния център по трансфузионна хематология и в Регионалните центрове по трансфузионна хематология в Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен;
- 2) Закупуване на апаратура (шест апарата от най-висок клас за извършване на NAT диагностика на дарената кръв) с необходимите реактиви и софтуерно осигуряване – два апарата за Националния център по трансфузионна хематология и по един апарат за Регионалните центрове по трансфузионна хематология (РЦТХ) в Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен;
- 3) Разработване и пилотно въвеждане в практиката на Националния център по трансфузионна хематология молекулярна технология NAT за задължителната диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции- HIV (HIV-1 и HIV-2), HBV, HCV;
- 4) Провеждане на обучение на специалистите, работещи в трансфузионната система в Република България, във всички центрове по трансфузионна хематология (ЦТХ), където се извършва диагностика и преработване на дарената кръв и за въвеждане на NAT технологията в тях;
- 5) Изготвяне на единна методика и процедура за въвеждането на NAT технологията за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система в Република България;

## 8. ДЕЙНОСТИ ПО ПРОГРАМАТА

**8.1. За разработването на методологията и последващото ѝ въвеждане в практиката е необходимо закупуването** на апаратура (шест апарата) за извършване на NAT диагностика на дарената кръв с необходимите реактиви, консумативи и софтуерно осигуряване за Националния

център по трансфузионна хематология и Регионалните центрове по трансфузионна хематология в Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен

Необходимо е трансфузионната система в България да разполага:

- с най-висок клас апаратура за NAT диагностика на дарената кръв - последна генерация в NAT технологията;
- с напълно автоматизирана система - от епруветките с проби до резултатите;
- с възможности в една платформа да се съчетава екстракция и тестване, без да има необходимост от намеса на оператор;
- апаратът да работи и с единични проби, и със сборни пулове плазма;
- софтуерът да напътства оператора за всички действия при зареждане на пробите и при обработката им;

**8.2.** Разработване и пилотно въвеждане в практиката [на молекулярна технология NAT за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции](#) на Националния център по трансфузионна хематология и на Регионалните центрове по трансфузионна хематология в Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен, [което се състои в:](#)

- Проучване на NAT технологията на базата на богата литературна справка и на изискванията на Европейската фармакопея за NAT в кръвните центрове в EU;
- Проучване и избор на вида NAT тестване в трансфузионната практика: 1) тестване на индивидуални проби (IDT) или 2) тестване на пулове от 6 или повече проби. Оценяване на предимствата на IDT за практиката на центрoвете по трансфузионна хематология: най-висока аналитична чувствителност на резултатите; тестване, контролиране и потвърждаване на всяка проба поотделно; вътрешен контрол във всяка епруетка; минимален риск от контаминация и интегрираност на резултатите;
- Разработване на методология на техника за амплификация на нуклеинови киселини (NAT тест- NucleicAcidTesting), която да бъде въведена в практиката на РЦТХ – Пловдив, РЦТХ – Стара Загора, РЦТХ – Варна, РЦТХ – Плевен и НЦТХ – София;
- Извършване на сравнителни проучвания за резултатите от въвеждането на NAT теста като допълнително, „надграждащо“ изследване в сравнение със серологичните методи на изследване, които се използват в съвременната практика и остават задължителни;
- Създаване на база данни за епидемиологията на изследваните чрез NAT маркери на трансмисивните инфекции сред здрави лица – донори на кръв;

- Разработване и демонстрация на базови функционалности на системи за електронно здравно досие на дарителите и обмен на данни, включващи електронно направление и изграждане на защитени анонимни бази данни с цел повишаване на качеството на съобщаване на положителните резултати от изследванията на съответните здравни институции;
- Актуализиране на подзаконовите нормативни документи, свързани със съобщаване на положителните резултати на съответните здравни институции, с интегриране на наличната и традиционно събирана в ЦТХ информация и обмен в рамките на клинично-диагностичния процес;
- Оценяване на качеството и безопасността на кръвните съставки за преливане и на плазмата за производство на лекарствени продукти след въвеждане на диагностика на дарената кръв чрез NAT технология;
- Намаляване на заболяемостта от трансмисивни инфекции, причинени от преливане на заразна кръв и намаляване на средствата за скъпо струващото лечение на пациенти с тези инфекции;

**Очаквани резултати:**

- За първи път в Република България се въвежда техника за амплификация на нуклеинови киселини (NAT тест - NucleicAcidTesting) като най-съвременната технология за изследване на дарителската кръв за трансмисивни инфекции;
- Повишаване на качеството и безопасността на кръвните съставки за преливане и на плазмата за производство на лекарствени продукти след въвеждане на диагностиката на дарената кръв чрез NAT технология;
- NucleicAcidTesting) като най-съвременната технология за изследване на дарителската кръв за трансмисивни инфекции;
- Повишаване на качеството и безопасността на кръвните съставки за преливане и на плазмата за производство на лекарствени продукти след въвеждане на диагностиката на дарената кръв чрез NAT технология;
- Скъсяването на т.н. „прозоречен период“ - времето от заразяването на донора до момента на установяване на тази инфекция в донорската кръв до 3-5 дни за вирусите на HIV, HBV и HCV;

- От друга страна, тази диагностика е част от превенцията на трансмисивните инфекции, поради ранно откриване на т.н. вiremия в клинично здрави донори, преди клинична изява на болестта;
- Практиката в ЦТХ да се съобщават лицата с положителни резултати от изследванията за трансмисивни инфекции лично на донорите, на личните лекари и на съответната РЗИ е част от системата за „ранно оповестяване на инфекцията“, за провеждане на ранни клинично-лабораторни изследвания и консултации със съответни специалисти и възможност лечението да започне веднага след диагностицирането, за да се спре разпространяването на инфекцията и заразяването и на други лица;
- За системата на здравеопазването е от значение намаляването на заболяемостта от трансмисивни инфекции, причинени от преливане на заразна кръв и намаляване на средствата за скъпоструващото лечение на пациенти с тези инфекции;

## **9. БЕНЕФИЦИЕНТИ**

Средствата за дейности по програмата се предоставят чрез бюджета на МОН на Националния център по трансфузионна хематология (НЦТХ) – София като водещ партньор. Той осигурява финансово дейностите, осъществявани от останалите възможни и привлечени от него участници в програмата: Медицински университет – София, Софийски университет, Медицински факултет – София; Медицинските университети в Пловдив, Стара Загора, Варна и Плевен.

## **10. ИНДИКАТОРИ**

1. Разработена и пилотно въведена в практиката на Националния център по трансфузионна хематология и на Регионалните центрове по трансфузионна хематология в Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен молекулярна технология NAT (Nucleic Acid Testing) за диагностика на донорската кръв за трансмисивни инфекции - HIV (HIV-1 и HIV-2), HBV, HCV;
2. Закупена апаратура от най-висок клас за извършване на NAT диагностика на дарената кръв (шест апарата), с необходимите реактиви и софтуерно осигуряване за Националния център по трансфузионна хематология и за Регионалните центрове по трансфузионна хематология в Пловдив, Варна, Стара Загора и Плевен;
3. Брой обучени лица за извършване на NAT диагностика на дарена кръв от НЦТХ и РЦТХ– 10;

4. Брой извършени изследвания на донорски единици кръв за наличие на трансмисивни инфекции, за двете години от изпълнение на Програмата:

За 2019 г.

- HIV-1 – 700 изследвания
- HIV-2 – 700 изследвания
- HBV – 700 изследвания
- HCV – 700 изследвания

За 2020 г.

- HIV-1 –1000 изследвания
- HIV-2 –1000 изследвания
- HBV –1000 изследвания
- HCV –1000 изследвания

5. Брой публикации в специализирани издания – 5;

6. Създаване на електронна база данни на изследваните кръводарители за трансмисивни инфекции с NAT технологията и с използваните досега серологични методи за разпространението на маркерите на трансмисивните инфекции сред здрави лица – донори на кръв;

## 11. МОНИТОРИНГ

Мониторингът върху изпълнението на програмата се осъществява на две нива:

- проверки, анализи, изготвяне на междинни и финален доклади, базирани на пряката и на обратната връзка между лицата и организациите, имащи отношение по изпълнението на програмата;
- документална или техническа проверка на място от представители на МОН или оценка за изпълнението на програмата от външна организация. Разходите за мониторинг, в случай че са необходими такива, са в рамките на разчетените средства по Програмата.

За наблюдение на изпълнението на ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“ се определят администратори на програмата – служители на МОН и МЗ, които периодично на всеки 6 месеца изготвят доклад за резултатите от наблюдението върху изпълнението на Програмата, за степента на достигане на целите и показателите, както и за направените финансови разходи. Те

ежегодно изготвят доклад за резултатите от наблюдението върху изпълнението на Програмата, за степента на достигане на целите и показателите, както и за направените финансови разходи. При необходимост извършват документална и техническа проверка на място. Ежегодният доклад завършва с препоръки за продължаване или за спиране на изпълнението на Програмата.

## **12. ДЕМАРКАЦИЯ**

Научните организации, отговорни за изпълнение на конкретни задачи от ННП „Разработване на методология за въвеждане на NAT технология за диагностика на дарената кръв в трансфузионната система на Република България“, включват за финансиране само дейности от Програмата, които не се финансират с други средства по европейски или по национални програми.

Средствата по Програмата не могат да се използват за дейности с еднакво предназначение, финансирани от фондовете на Европейския съюз, от друго национално финансиране, както и от други донорски програми.

## **13. ПРОЦЕДУРА ЗА ФИНАНСИРАНЕ**

1) В 15-дневен срок след одобряване на програмата от Министерския съвет водещият партньор предава в МОН план-сметка, в която ясно са определени разходите за предвидените дейности по програмата, финансовите средства за първата година, вкл. и правилата за достъп на получените в програмата научни резултати и научна апаратура.

2) МОН сключва споразумение за финансиране на програмата с водещият партньор, като неразделна част от него е подписаното партньорско споразумение заедно с разпределението на дейностите и финансовите средства за тяхното изпълнение.

3) В срок до два месеца след стартиране на програмата средствата за изпълнение на програмата през първата година се предоставят от МОН..

4) До един месец след края на първата година на изпълнение на програмата, водещия партньор предоставя в МОН подробен годишен отчет за изразходваните средства и постигнатите резултати от изпълнението на програмата. Експертите от МОН и МЗ, отговорни за програмата извършват проверка, оценяват резултатите и правят обосновано предложение за продължаващо финансиране или за спиране изпълнението на програмата. След одобрение на годишния отчет се превеждат средствата за изпълнение на програмата за следващата година. При незадоволителни резултати от

изпълнението на програмата, средствата се възстановяват на МОН в срок до два месеца. Процедурата по оценяване на изпълнението на програмата се повтаря за всяка следваща година.

5) МОН във всеки един момент може да поставя допълнителни изисквания към дейностите, резултатите и целевите индикатори, както и към изпълнението на Програмата.