

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «РНЦХ»
им. акад. Б.В. Петровского»,

Академик РАН,

д.м.н., профессор

Ю.В. Белов

2019 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» о научно-практической ценности диссертации Высоцина Игоря Валерьевича на тему: «Особенности заготовки и криоконсервирования тромбоцитов для клинического применения», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Актуальность темы исследования

Гемокомпонентная терапия один из ведущих методов трансфузиологической гемокоррекции. К сожалению, научных исследований, посвященных данной проблеме, явно недостаточно. К этому методу лечения законодательно предъявляются высокие требования, среди которых, в первую очередь, эффективность и безопасность выполняемых манипуляций. Высокие требования к тромбоконцентрату, так как низкое качество данного гемокомпонента в ряде случаев может иметь фатальные последствия.

Потребность в тромбоконцентрате чаще всего связана с профилактикой и терапией геморрагического синдрома вследствие качественных и количественных проблем тромбоцитарного гемостаза у крайне тяжелых категорий пациентов:

онкогематологических, после трансплантации печени или легких, кардиохирургических, оперированных с искусственным кровообращением. Отдельную категорию пациентов, нуждающихся в трансфузиях тромбоцитов, составляют пациенты после протезирования торакоабдоминальной или всей аорты. У всех больных ситуацию может осложнять факт, что потребность в трансфузии может возникнуть внезапно, в любое время суток. Нативный тромбоконцентрат имеет крайне ограниченный срок хранения, поэтому на станциях переливания крови и, тем более, в клиниках отсутствуют «банки тромбоцитов». Тромбоцитные концентраты по факту приготовления быстро реализуются и редко подвергаются патогенинактивации, поэтому в некоторой степени являются фактором риска передачи гемотрансмиссивных инфекций.

Клиническая эффективность трансфузии тромбоцитов напрямую зависит от качества произведенного гемокомпонента. В настоящее время качество тромбоконцентрата можно связать только с методом его заготовки: аппаратным аферезом или из дозы крови. Функциональная активность тромбоцитов при этом не учитывается. Исследования отечественных и зарубежных авторов, а также практический опыт Центра хирургии, показывают, что функциональная активность клеток у разных доноров и при разных сроках хранения гемокомпонента различна. В связи с этим чрезвычайно важны разработка новых способов заготовки и хранения тромбоцитных концентратов, попытки удлинения сроков их хранения без потерь функционально активных клеток, возможность «карантинизации» тромбоцитов, а также внедрение новых методов оценки эффективности трансфузий тромбоконцентрата.

Диссертационная работа Высоцина И.В. посвящена одному из актуальнейших вопросов трансфузиологии – производству высокоэффективных и безопасных тромбоцитных компонентов крови с длительным сроком хранения. Работа Высоцина И.В. представляет большой интерес для современной медицины, а разработанная технология криоконсервирования тромбоцитов может быть успешно внедрена в работу организаций Службы Крови РФ. Проблема исследования имеет не только

клиническое, но и большое социальное и экономическое значение, что связано с оказанием адекватного трансфузиологического пособия в рамках специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Научная новизна

Проблема профилактики и терапии геморрагического синдрома весьма актуальна в различных отраслях здравоохранения. Адекватность гемостатической терапии, в том числе с использованием донорских гемокомпонентов, может определять успех лечения в целом. К сожалению, нередки случаи, когда проводимая терапия не работает, что возможно и при попытках коррекции плазменного и тромбоцитарного гемостаза методами гемокомпонентного воздействия.

Настоящее исследование впервые акцентирует внимание не только на количественном, но и на качественном состоянии тромбоцитных гемокомпонентов, на их функциональном статусе, определяемом показателем «функциональной активности тромбоцитов». Все этапы исследования выполнены с учетом анализа морффункционального состояния клеток.

Впервые изучена функциональная активность тромбоцитов у доноров, показана ее вариабельность, что позволило выделить три группы доноров с разной степенью гемостатической активности тромбоцитов.

Показано, что гемокоагуляционные свойства тромбоконцентрата и эффективность его использования зависит от исходного состояния функционально активных клеток у донора и срока хранения гемокомпонента.

Разработан и технически оформлен оригинальный способ криоконсервирования тромбоцитов на основе постоянной оценки их морффункционального состояния. Метод включает процессы подготовки и криоконсервирования клеток с использованием комбинированного криопротектора CryoSure-DEX 40 на основе диметилсульфоксида и декстрана 40,

хранения при ультразвуковых температурах до 24 месяцев, а также их «реанимации» перед клиническим использованием. Показана возможность сохранения высокого морфофункционального статуса тромбоцитов в процессе криоконсервирования, хранения и последующей обработки.

Показана высокая клиническая эффективность криоконсервированных тромбоцитов, заготовленных по разработанной автором диссертации методике, а также высокая степень их безопасности вследствие карантинизации.

Показано, что предложенный интегральный показатель «функциональной активности тромбоцитов» является эффективным для оценки качества тромбоконцентратов. На этом основании разработан новый параметр оценки эффективности трансфузий тромбоцитных компонентов – «скорректированный прирост функционально активных тромбоцитов».

Значимость для науки и практики результатов диссертации и пути их использования

Исследование Высоцина И.В. позволяет принципиально улучшить качество трансфузиологической помощи, сделать переливание тромбоцитных клеток более доступным, эффективным и безопасным. Впервые в мире автором разработана автоматизированная технология и устройства для криоконсервирования и хранения тромбоцитов, что в перспективе дает возможность повсеместного создания «банков криоконсервированных тромбоцитов».

Показана вариабельность доноров по содержанию в крови функционально-активных тромбоцитов, что влияет на качество заготавливаемых тромбоцитных компонентов. Полученные результаты позволяют создать рекомендации для учреждений Службы крови по формированию донорских кадров.

Результаты исследования позволяют оценить причины неэффективных трансфузий тромбоконцентратов в различных клинических случаях.

Предложен новый способ оценки эффективности трансфузии тромбоцитных компонентов – скорректированный прирост функционально активных

тромбоцитов. Этот показатель более информативно свидетельствует об эффективности тромбоцитной терапии, чем ранее существовавший «скорректированный прирост тромбоцитов», так как имеет функциональную направленность.

В исследовании реализована возможность длительного хранения тромбоцитов. Карантинизация длительно хранившихся замороженных тромбоцитных компонентов позволила провести выбраковку образцов по гемотрансмиссивным инфекциям (ВИЧ, Гепатиты В и С), то есть сделала их использование более безопасным.

Разработанная технология и устройства криоконсервирования тромбоцитов защищены шестью патентами РФ. На основании лицензионных договоров, по состоянию на август 2019 г., переданы неисключительные права пользования этими патентами и внедрено производство криоконсервированных тромбоцитов в семи республиканских и областных станциях переливания крови РФ: во Владимире, Тюмени, Ижевске, Ханты-Мансийске, Екатеринбурге, Астрахани, Уфе. На стадии заключения договоров СПК Сыктывкара, Казани, Сургута. Материалы исследований были неоднократно доложены на Научно-практических конференциях в США и Европе и получили положительную оценку.

Личный вклад автора

Высоchin Игорь Валерьевич лично разработал технологию криоконсервирования тромбоцитов, организовал и проводил клинические испытания и оценку клинической эффективности тромбоцитных компонентов на больных. Диссертант организовал работу Криобанка отделения трансфузиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» на всех этапах: производство замороженных тромбоцитов, их карантинизацию, выбраковку по опасным гемотрансмиссивным инфекциям, а также разморозку и подготовку криоконсервирвоанных тромбоцитов к гемотрансфузии. Автор работы провел анализ, статистическую обработку результатов исследования, литературный

поиск, выполнил написание всех разделов диссертации, статей, тезисов и главы в Национальном руководстве по трансфузиологии.

Рекомендации по использованию результатов диссертации

Результаты диссертации Высоцина И.В. на тему: «Особенности заготовки и криоконсервирования тромбоцитов для клинического применения» могут быть рекомендованы для внедрения в производственную и клиническую практику всех организаций Службы Крови РФ. Результаты работы являются хорошей научной основой для создания методических материалов по производству криоконсервированных тромбоцитов.

Печатные работы по теме диссертации

Материалы исследования, выводы и практические рекомендации полностью изложены в печатных работах, доложены на внутрироссийских и международных Форумах. По теме диссертационного исследования автором опубликовано 36 работ, из них 10 – в журналах, в том числе 6 – в журналах, входящих в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Автор диссертации имеет 6 патентов РФ на изобретение и полезную модель, 19 тезисов в сборниках конференций, 1 главу в книге «Трансфузиология: национальное руководство» (Москва, 2018).

Оценка содержания диссертация, ее завершенность в целом

Диссертационная работа Высоцина И.В. изложена на 153 стр. машинописного текста, включает 13 таблиц, иллюстрирована 15 рисунками.

Работа оформлена по классическому плану и состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы», результатов собственных

исследований и их обсуждения, а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиография исследования включает 173 источника, из них 57 отечественных и 116 - зарубежных авторов. Материал хорошо систематизирован. Конкретные выводы вытекают из содержания работы, соответствуют поставленным задачам, являются научно обоснованными, достоверными и объективно отражают новизну диссертации. Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена аккуратно, содержит все основные разделы, написана хорошим литературным языком. Таблицы и иллюстрации наглядно отражают полученные в процессе исследования результаты. К несомненным достоинствам работы следует отнести использование современного статистического аппарата, что подтверждает высокую достоверность полученных результатов. Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение о соответствии диссертации требованиям

п.9 «Положения ВАК РФ»

Диссертация Высоцина Игоря Валерьевича на тему: «Особенности заготовки и криоконсервирования тромбоцитов для клинического применения», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является завершенной научно-квалификационной работой, в процессе создания которой разработана новая технология криоконсервирования тромбоцитов и способ оценки клинической эффективности тромбоцитных гемокомпонентов на основе морффункциональной активности тромбоцитов. По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация соответствует всем требованиям, предъявляемым ВАК к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, установленным п.9 Положения о присуждении

ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842. Автор диссертации И.В.Высоchin заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.21 – гематология и переливание крови.

Диссертация Высоchina И.В. «Особенности заготовки и криоконсервирования тромбоцитов для клинического применения» была обсуждена на Научной конференции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского «2» сентября 2019г., протокол № 16 и получила положительный отзыв.

Адрес ведущей организации: Россия, 119991, Москва, ГСП-1, Абрикосовский пер., д. 2. Телефон: +7(499) 246-63-69, e-mail: nrcs@med.ru

Главный научный сотрудник

Отделения трансфузиологии и гемодиализа

ФГБНУ «Российский научный

центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»,

доктор медицинских наук

И.Н. Соловьева

Подпись доктора медицинских наук Соловьевой И.Н. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Российский

научный центр хирургии

им. академика Б.В. Петровского»

К.М.Н.



Ю.В. Полякова