

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе



07 » июня 2016 г.

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА № 80 от 06.06.2016 г.

объединенной научной конференции кафедр Ярославского государственного медицинского университета: кафедры общей хирургии, кафедры факультетской хирургии, кафедры госпитальной хирургии, кафедры хирургии ИПДО, кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, кафедры детской хирургии.

Председатель конференции – заведующий кафедрой общей хирургии д.м.н. профессор А. Б. Ларичев.

Рецензент – доцент кафедры факультетской хирургии к.м.н. Г.В. Смирнов.

Повестка – обсуждение научной работы аспиранта кафедры хирургии ИПДО О.Н. Власенко на тему «Эффективность генной терапии у неоперабельных пациентов с хронической ишемией нижних конечностей» представляемой к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Присутствовали:

кафедра госпитальной хирургии: д.м.н. профессор В.В. Рыбачков, к.м.н. доцент А.К. Уткин, к.м.н. доцент Е.Н. Кабанов, д.м.н. доцент И.Г. Дряженков, к.м.н. доцент В.А. Борисов, к.м.н. доцент Д.Е. Дубровина;

кафедра детской хирургии: д.м.н. профессор В.Ф. Бландинский, к.м.н. доцент В.В. Нестеров;

кафедра общей хирургии: д.м.н. профессор А.Б. Ларичев, к.м.н. доцент А.Ю. Абрамов, к.м.н. доцент А.Г. Козлов;

кафедра хирургических болезней педиатрического факультета: д.м.н. профессор Ю.К. Александров, к.м.н. доцент М.П. Потапов;

кафедра факультетской хирургии: д.м.н. профессор А.Н. Хорев, к.м.н. доцент Н.Н. Углев, к.м.н. доцент Г.В. Смирнов, к.м.н. В.А. Красавин;

кафедра хирургии ИПДО: д.м.н. доцент И.Н. Староверов, д.м.н. доцент Ю.В. Червяков, д.м.н. профессор А.Б. Шилов, д.м.н. профессор С.И. Балныков, к.м.н. профессор Ю.П. Троханов, к.м.н. доцент М.Ю. Троханов, к.м.н. доцент Г.И. Дряженков, к.м.н. доцент Н.В. Камкин, к.м.н. доцент Е.В. Тришин, зам. главного врача по хирургии ОКБ к.м.н. А.В. Борисов.

Заслушан доклад О.Н. Власенко в течении 20 минут, в котором были изложены основные положения диссертационного исследования. Текст доклада прилагается. Доклад иллюстрирован слайдами. Докладчику были заданы вопросы:

Д.м.н., профессор Ю.К. Александров

Вопрос: Вы можете объяснить механизм действия генного препарата, который Вы использовали в своей работе? Имеется ли риск его применения в плане онкогенности?

Ответ: Данный препарат представляет собой участок ДНК, который кодирует продукцию в организме фактора роста. Эта ДНК, скрученная плазмида, попадает в мышечную ткань, проходит через цитоплазматическую мембрану, раскручивается в ядре и начинает процесс биосинтеза белка. Белок, который получается в результате этого биосинтеза, является ангиогенным фактором роста сосудов, запускающим механизм эндотелиального роста. В плане его онкогенности можно сказать, что на доклиническом этапе исследования не было выявлено эмбриотоксического и мутагенного влияния на экспериментальных животных.

Д.м.н., профессор В. Ф. Бландинский

Вопрос: Покажите, пожалуйста, слайд, демонстрирующий схему введения препарата. Предложенный Вами способ введения показал лучший клинический результат?

Ответ: Да, на данном слайде продемонстрирован новый, разработанный в нашей клинике способ введения препарата. По нашим данным, такое введение

приводит к лучшему результату, чем описанный в инструкции способ обкалывания всего мышечного футляра голени.

К.м.н. доцент Г.И. Дряжсенков

Вопрос: Можно ли вводить препарат внутриартериально?

Ответ: Нет, при внутриартериальном введении происходит быстрое разрушение плазмида.

Д.м.н., профессор А.Б. Ларичев

Вопрос: Что такое плазмида?

Ответ: Плазмиды – это двуцепочечные ДНК-молекулы, которые существуют в клетках независимо от генома. Плазмиды могут быть линейными или кольцевыми, которые и встречаются чаще. Они реплицируются независимо от ДНК-генома бактерий и практически независимо от клеточного цикла.

Д.м.н., профессор В. Ф. Бландинский

Вопрос: Были ли в вашем исследовании группы пациентов, которым вводили препарат внутриартериально? И можно ли вводить препарат в другие зоны ишемии?

Ответ: Мы не вводили препарат внутриартериально, всем пациентам производилось внутримышечное введение. По инструкции препарат вводится только на ишемизированные мышцы нижних конечностей. Но в литературе имеется информация об экспериментальных работах по введению генного препарата в сердечную мышцу при ИБС.

Д.м.н., профессор А.Б. Ларичев

Вопрос: Как вы оценивали дистанцию безболевой ходьбы?

Ответ: Дистанцию безболевой ходьбы оценивали при помощи тредмил-теста, представляющего собой беговую дорожку с углом наклона 0 градусов и скоростью 3,2 км/час, по которой пациенты ходили до появления болей в мышцах ног.

К.м.н. А.В. Борисов

Вопрос: Сформулируйте новизну вашей работы.

Ответ: Впервые на самом большом клиническом материале в России изучены отдаленные результаты геннотерапевтического лечения препаратом на основе гена VEGF165 у больных с хронической ишемией нижних конечностей II и

III степени в сроки до пяти лет, а также проведено длительное пятилетнее наблюдение за пациентами и сравнение эффективности консервативного лечения и его сочетания с генной терапией. Впервые определено влияние генотерапевтического лечения на качество жизни больных с хронической ишемией нижних конечностей в отдаленном периоде.

Д.м.н. профессор В.В. Рыбачков

Вопрос: В чем выражается большая эффективность применения этого препарата, чем консервативной терапии?

Ответ: Большая эффективность генного лечения выражается значительным приростом дистанции безболевой ходьбы и продолжительным стойким результатом после лечения в сроки до пяти лет наблюдения.

Д.м.н., профессор В. Ф. Бландинский

Вопрос: Если препарат ввести внутримышечно в ягодичную мышцу, будет ли тот же эффект, что и при введении в икроножную мышцу?

Ответ: На этапе клинических исследований изучались различные способы введения препарата, в том числе, и в ягодичную мышцу. Но согласно итоговым результатам наблюдения, введение непосредственно в ишемизированные мышцы голени показало максимальную эффективность.

Д.м.н., профессор Ю.К. Александров

Вопрос: Имеет ли ваш метод лечения с использованием генной терапии преимущества перед другими методиками непрямой реваскуляризации (остеотрепанация, паравазальное введение аутокрови, других препаратов, поясничная симпатэктомия)?

Ответ: Да, в нашей клинике проведена работа по сравнению генотерапевтического лечения и непрямых способов реваскуляризации, в которой достоверно показана лучшая клиническая эффективность при использовании генного препарата по сравнению с реваскуляризующей остеотрепанацией большеберцовой кости и поясничной симпатэктомией в трех летние сроки наблюдения.

К.м.н. А.В. Борисов

Вопрос: Проводились ли сравнения групп с различным введением препарата, например, одной группе вводился препарат в 3-х точках, другой в 10-ти?

Ответ: Нет. У всех пациентов был одинаковый способ введения препарата.

Д.м.н. профессор А.Н. Хорев

Вопрос: Наблюдали ли Вы динамику в локальном статусе у пациентов после геннотерапевтического лечения?

Ответ: Да, конечно. После проведения курса геннотерапевтического лечения было отмечено улучшение в локальном статусе нижней конечности: кожные покровы стали теплыми, приобрели обычную окраску, через 3-6 месяцев даже восстанавливался рост волос на голени.

К.м.н. доцент А.К. Уткин

Вопрос: Сколько публикаций по материалам работы в центральной печати?

Ответ: По материалам диссертации опубликовано 18 работ в центральной печати, из них 6 статей в журналах из перечня ВАК.

К.м.н. профессор Ю.П. Троханов

Вопрос: Перечислите использованные вами в работе статистические методы исследования?

Ответ: Мы использовали метод сравнения парных случаев Вилкоксона для сравнения связанных групп по количественным признакам, U-критерий Манна-Уитни для сравнения независимых групп по количественным признакам, p-уровень достоверности для оценки статистической значимости результата и метод Каплана-Майера для определения выживаемости и сохранности конечности.

Д.м.н. профессор В.В. Рыбачков

Вопрос: Что Вы понимаете под терминами «значительное улучшение» и «умеренное улучшение»?

Ответ: Для оценки результатов лечения мы определили следующие критерии эффективности: «значительное улучшение» - при уменьшении степени ишемии (например, с II А до I степени, со II Б до II А и т.д.); «умеренное улучшение» - при сохранении прежней степени ишемии, но при этом увеличение ДБХ от 50 до 100% от исходной; «удовлетворительный результат» - стабилизация заболевания без увеличения ДБХ при II Б степени и без рецидивов критической ишемии при III степени; «умеренное ухудшение» – утяжеление степени ишемии с II А до II Б; «значительное ухудшение» – утяжеление степени ишемии со II Б до

критической; «неудовлетворительный результат» - при ампутации исследуемой конечности либо смерти.

Д.м.н. профессор А.Н. Хорев

Вопрос: Сколько курсов и инъекций препарата всего было сделано пациентам?

Ответ: Все пациенты получили только один курс лечения в одну нижнюю конечность, включающий в себя двукратное введение 1,2 мг препарата с интервалом в 14 дней.

Д.м.н. профессор С.И. Балыков

Вопрос: На каких конференциях были доложены материалы Вашей работы?

Ответ: Основные результаты работы доложены и обсуждены на заседании Тверского и Ярославского региональных отделений Российского общества хирургов (г. Тверь, 2014; г. Ярославль, 2014), на XIX Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых (г. Москва, 2015), на XXX и XXXI Международных конференциях Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (г. Сочи, 2015; г. Москва, 2015), на XII съезде хирургов России (г. Ростов-на-Дону, 2015), на I съезде хирургов Приволжского федерального округа (г. Нижний Новгород, 2016).

ВЫСТУПИЛИ:

Рецензент, к.м.н. доцент Г.В. Смирнов зачитал отзыв на диссертацию. Отзыв представлен в приложении.

Д.м.н. доцент И.Н. Староверов:

Работу эту мы слушали неоднократно, и на кафедральном совещании, она была апробирована на конференциях различного уровня. Работа претерпела ряд существенных изменений, и безусловно она значительно отличается от представленной на кафедральном совещании. И соискатель, и научный руководитель приняли во внимание ряд высказанных замечаний, в части вопросов остались при своем мнении. Георгий Васильевич сегодня также сказал очень много нужных и существенных вещей, на которые нужно будет обратить соискателю внимание, я думаю, что она все это поправит. Что касается онкологической безопасности препарата, экспериментально доказано, что препарат разрушается в крови, и в этом как раз плюс этого препарата, потому что, если бы действительно

была диссеминация, то невозможно предугадать, где будет продуцироваться рост эндотелия сосудов. Для подтверждения онкологической безопасности препарата надо проводить большое рандомизированное исследование, и об этом можно говорить бесконечно. Но на данном этапе, я думаю, работа выполнена на должном уровне. Новизна исследования бесспорна. Полученные результаты вселяют уверенность в том, что выбрано правильное направление научного поиска.

Д.м.н. профессор А.Н. Хорев: Во-первых, я хочу сказать, что тема очень актуальная, все мы прекрасно знаем, сколько в РФ больных с этой патологией, причем число их нарастает с каждым годом. Замечательная цитата профессора Батрашова В.А., главного сосудистого хирурга НЦ им. Н.И. Пирогова, которая однажды была мной услышана, гласит, что «операция на периферических артериях – это хирургия античных развалин, из которых трудно что либо воссоздать, подчас, даже многократно». Мы часто видим таких пациентов, которых иногда приходится по два и три, и более раз оперировать, и в течение нескольких лет после первичной операции, и, подчас, все равно все заканчивается ампутацией. И качество жизни больных с ХИНК очень страдает. Поэтому, это новое направление, мне кажется, очень перспективно, тем более, что клинически и статистически показан положительный результат, который был достигнут без тяжелых вмешательств для пациента и хирурга. Работа перспективная, нужная, важная не только для пациентов, но и для Здравоохранения в целом. Высказанные замечания, а без них не бывает, нужно поправить и идти дальше.

Д.м.н. профессор В.В. Рыбачков: Работа хорошая и хорошо представлена, диссертант очень хорошо владеет материалом, какие-то недоработки – они всегда бывают, идеальной работы нет, шлифовка ее еще не закончена. Я бы посоветовал выделить более весомо научную новизну. И в отношении выводов: вы отталкивались при назначении препарата от стадии заболевания и по стадиям есть положительная динамика, и это надо отразить в выводах, это будет более доказательно и более весомо. Я присоединяюсь к высокой положительной оценке работы. Она соответствует шифру «хирургия». Желаю успехов.

Д.м.н., профессор Ю.К. Александров: Хочу поддержать работу. Она на первый взгляд необычная, потому что мы часто рассматриваем те или иные методы диагностики и хирургической коррекции заболевания, а здесь абсолютно новая

методика лечения, и нам, как не клиническим фармакологам, не просто понять все положительные нюансы, которые несет эта методика, реальную пользу нового препарата. Впечатление о работе очень хорошее.

Д.м.н. профессор В.Ф. Бландинский: Диссертантка прекрасно владеет материалом, на все вопросы, которые задавались, она четко отвечала, она их знает. И, конечно, работа очень новая. Привлекает малая инвазивность этой методики, возможно она в перспективе может конкурировать и со сложными хирургическими вмешательствами. Поэтому работа имеет очень большое значение, новизну надо еще раз просмотреть и выделить самые важные места в работе. И больных, которые пойдут на этот метод лечения, я думаю, будет в дальнейшем очень много.

Представлено слово научному руководителю аспиранта О.Н. Власенко профессору кафедры хирургии ИПДО д.м.н. доценту Ю.В. Червякову.

Д.м.н. доцент Ю.В. Червяков: Власенко Ольга Николаевна, 1988 года рождения, закончила лечебный факультет Ярославской государственной медицинской академии в 2011 году по специальности «лечебное дело». В 2011-2012 годах проходила обучение в интернатуре по специальности «хирургия» на кафедре хирургии ИПДО ЯГМА на базе ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница». После окончания интернатуры, с 2012 по 2013 годы работала в должности врача-хирурга ГБКУЗ ЯО Поликлиника №2. В эти годы, занимаясь оказанием амбулаторной помощью больным с хронической ишемией нижних конечностей она обратила внимание на отсутствие значимого эффекта от проводимой консервативной терапии у этих пациентов. Желание улучшить результаты лечения у этой группы больных и привело к научному интересу по этому разделу хирургии. Она самостоятельно провела ретроспективный и проспективный набор пациентов с периферическими формами атеросклероза артерий нижних конечностей в отделении сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО ОКБ и хирургическом отделении ГБУЗ ЯО «ЯОКГВВ – МЦ «Здоровое долголетие» с последующей диспансеризацией больных. Активно внедряла в хирургических стационарах и в амбулаторной практике новый метод лечения больных и хронической ишемией нижних конечностей – генную терапию. За 3 года аспирантуры провела большую научную работу по выбранному направлению и достигла весомых клинических результатов.

Власенко О.Н. обладает основными профессиональными и нравственно-этическими качествами: высоким чувством ответственности, принципиальностью, тактичностью, скромностью. Считаю ее достойной представлять свою научную работу в диссертационный совет в ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ПОСТАНОВИЛИ:

После исправления всех замечаний рекомендовать диссертацию к защите.

Голосование проведено открыто, проголосовали все присутствующие.

3A - 27·

ПРОТИВ – нет:

ВОЗДЕРЖАВШИХСЯ – нет

Председатель конференции:

заведующий кафедрой общей хирургии

д.м.н., профессор А. Б. Ларичев

Секретарь:

ассистент кафедры хирургии ИПЛО

к.м.н. И.А. Колотушкин



Без конкуренции
Без охоты