

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России,
доктор медицинских наук, академик РАН


А. Ш. Ревшвили

« » 2017 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации **Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава РФ, о научно-практической ценности диссертации Тарковой Александры Романовны на тему: «Местное гемостатическое ванкомицин-содержащее средство для лечения и профилактики осложнений срединной стернотомии (экспериментальное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «сердечно-сосудистая хирургия» - 14.01.26.**

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Срединная стернотомия остается самым распространенным доступом при операциях на сердце и органах средостеня. Во всем мире за год выполняется до миллиона таких операций. При всех достоинствах и огромном накопленном опыте, проблемой доступа все еще остаются послеоперационные осложнения, приводящие к тяжелым, а иногда и катастрофическим последствиям. К таковым в первую очередь можно отнести кровотечение и стернальную инфекцию. Послеоперационные кровотечения, регистрируемые у 5-15% пациентов, даже если они не привели к необходимости повторного хирургического вмешательства, существенно

вливают на исходы лечения и летальность. Частота такого тяжелейшего осложнения с летальностью до 32%, как глубокая стерильная инфекция, достигает 4%. Кроме того, еще до конца не оценено значение инфекционных осложнений, манифестирующих после выписки больных из стационара, доля которых может превышать в разы число возникающих в госпитальный период. Традиционно применяемы для профилактики кровотечения и инфекционных осложнений препараты и технологии недостаточно эффективны. Тенденцией последних лет стало более широкое внедрение в практику местных гемостатических и антимикробных препаратов. Однако при всем их многообразии, решения проблемы пока не найдено. Остаются дискуссионными результаты местного использования антибиотиков и антисептиков. Требуется более тщательной оценки эффективности и безопасности местных гемостатиков. Одним из перспективных направлений является использование природного биополимера окисленной целлюлозы. Тем не менее, целенаправленных исследований по этому разделу в нашей стране не было. К этому необходимо добавить, что в настоящее время в России в практике для местного гемостаза используют в подавляющем большинстве дорогостоящие импортные препараты. Отечественные аналоги отсутствуют. Поэтому представленная диссертационная работа, посвященная разработке и оценке эффективности нового препарата на основе окисленной целлюлозы с комбинированным гемостатическим и антибактериальным действием для местного применения, являясь базовым началом для разработки эффективных отечественных аналогов, безусловно своевременна и актуальна.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Разработан новый препарат для местного применения с комбинированным антибактериальным и гемостатическим действием. Впервые в качестве основы средства для местного гемостаза использована мелкодисперсная окисленная целлюлоза. Впервые для профилактики

осложнений срединной стернотомии предложено использовать комбинированный препарат в виде порошка из окисленной целлюлозы и ванкомицина. Выполнены экспериментальные исследования по сравнению эффективности нового препарата и традиционно применяемого медицинского воска. Подтверждены данные о вызываемом воском хроническом воспалении. Проведено комплексное изучение безопасности и эффективности нового препарата. Доказан выраженный гемостатический эффект мелкодисперсной окисленной целлюлозы, позволяющий в условиях полной гепаринизации уменьшить объем кровопотери из губчатого вещества грудины по сравнению с медицинским воском. Проведено сравнительное исследование антибактериальной активности промышленно выпускаемого препарата ванкомицина и разработанного нового средства. Получены сходные результаты по широте и спектру антибактериальной активности. Доказано отсутствие воспалительной реакции и отрицательного влияния комбинации окисленной целлюлозы и ванкомицина на регенерацию костной ткани. Отмечена положительная тенденция в отношении регенерации костной ткани грудины после стернотомии по сравнению с медицинским воском. Доказано уменьшение воспалительного ответа и положительное влияние на течение раневого процесса от местного применения ванкомицина в составе нового препарата при проведении срединной стернотомии.

Теоретическая и практическая значимость работы

В представленном исследовании подтверждена недостаточная эффективность использования традиционно применяемого в кардиохирургии медицинского воска с целью гемостаза при проведении срединной стернотомии. Изложенные в работе факты являются еще одним подтверждением, что воск вызывает каскад неблагоприятных реакций со стороны мягких тканей и грудины, что, в совокупности с недостаточно эффективным гемостатическим действием, вызывая хроническое воспаление, оказывает неблагоприятное действие на течение репаративных процессов в

ране. В качестве альтернативы воска автором предложено новое гемостатическое средство на основе мелкодисперсной окисленной целлюлозы. Для профилактики раневых осложнений в состав препарата введен ванкомицин – антибиотик с широким спектром антимикробной активности. Результативно использован комплекс экспериментальных методик и методов исследования для изучения безопасности и эффективности нового препарата. Доказана принципиальная возможность создания полифункциональных препаратов для местного применения на основе мелкодисперсной окисленной целлюлозы. Подтвержден больший, чем у воска, гемостатический эффект созданного средства. Выявлено, что ванкомицин в комбинации с окисленной целлюлозой не теряет антибактериальной активности. Важным в свете все возрастающей резистентности микроорганизмов к антибиотикам является доказанное сохранение активности ванкомицина к полирезистентным штаммам госпитальной инфекции. Препарат не вызывает локального воспаления и обеспечивает более благоприятного течения репаративных процессов в костной ткани после стернотомии по сравнению с результатами, полученными при использовании воска. Убедительное экспериментальное обоснование безопасности и эффективности нового комбинированного препарата окисленной целлюлозы и ванкомицина создает теоретическую и практическую основу для создания первого отечественного аналога, более эффективного, чем зарубежные препараты. Это позволит обеспечить импортозамещение дорогостоящих препаратов зарубежного производства. Основываясь на результатах проведенного исследования в совокупности с данными об отсутствии неблагоприятного системного влияния ванкомицина при местном применении в кардиохирургии, можно сделать обоснованное заключение, что предлагаемое средство перспективно для широкого внедрения в практику хирургических отделений. Его можно рекомендовать для проведения полномасштабной клинической апробации. В сердечно-сосудистой хирургии при использовании нового препарата можно

прогнозировать уменьшение кровопотери во время операции, снижение частоты осложнений и, в конечном итоге, продолжительности и стоимости лечения.

Достоверность полученных результатов

Диссертация выполнена по протоколам и согласно нормам, утвержденным Минздравом РФ, регламентирующим эксперименты на животных. Идея исследования основана на запросах практической медицины и результатах уже проведенных работ по этой теме. Диссертация построена по последовательному плану на четкой методологической платформе. Логично обоснована этапность проведения экспериментов, выбор единиц и конечных точек наблюдения, формирование групп контроля. Исследование выполнено на современном оборудовании по принятым стандартам и согласно существующим рекомендациям и инструкциям. Детально описаны методики проведения исследования, позволяющие воспроизвести результаты. Анализ влияния нового препарата на течение раневого процесса и регенерацию костной ткани проведен по достоверным количественным критериям. Для оценки эффективности антибактериальной активности препарата использованы утвержденные стандартные методики определения резистентности типовых штаммов патогенных микроорганизмов к антибиотикам. При анализе количественных показателей обосновано применены современные методы статистического анализа. Проведено сопоставление данных исследования с результатами ранее проведенных работ. Полученные результаты не противоречат имеющимся сведениям других независимых источников. Представленный фактический материал является новым и не вызывает сомнений в достоверности. Дизайн построения исследования, методика его проведения, достаточный объем и качество анализируемого материала, обоснованное использование современных методов статистической обработки, методология оценки полученных результатов позволяют сделать заключение, что выводы и

основные положения диссертации соответствуют цели работы, достоверны и полностью обоснованы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Результаты и выводы диссертации, предложенную методологию проведения исследования целесообразно использовать при разработке препаратов для местного применения для гемостаза, профилактики инфекционных осложнений, обеспечения благоприятного течения раневого процесса в различных областях хирургии, планировании и проведении клинических испытаний новых препаратов в кардиохирургических центрах, других НИИ хирургического и медикобиологического профиля. Возможно использование методологии и результатов проведенной работы в образовательных программах по проведению экспериментальных исследований.

Заключение

Диссертация Тарковой Александры Романовны на тему «Местное гемостатическое ванкомицин-содержащее средство для лечения и профилактики осложнений срединной стернотомии (экспериментальное исследование)» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – разработки первого отечественного препарата для местного гемостаза и профилактики инфекционных осложнений, имеющей значение для развития кардиохирургии и хирургии в целом. По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности, новизне и практической ценности диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Отзыв на диссертацию Тарковой Александры Романовны на тему «Местное гемостатическое ванкомицин-содержащее средство для лечения и профилактики осложнений срединной стернотомии (экспериментальное исследование)» обсужден и одобрен на научной конференции сотрудников отделения кардиохирургии ФБГУ «Институт хирургии им. А.В.Вишневского» МЗ РФ протокол № 17 от 19.07.2017 г.

Д.м.н., профессор, главный научный сотрудник
отделения кардиохирургии
ФБГУ «Институт хирургии
им. А.В. Вишневского» Минздрава России



А. Н. Коростелев

Подпись д.м.н. А. Н. Коростелева *заверяю*

Ученый секретарь
ФБГУ «Института хирургии имени А.В. Вишневского»
Минздрава России, д.м.н.



Т.Г. Чернова

117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.

Тел. 8-(499)-237-67-25

Сайт: [http:// ихв.рф](http://ихв.рф)

В диссертационный совет Д 208.063.01
при ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России
(630055, Новосибирск, 55, ул. Речкуновская, 15), в аттестационное дело
Тарковой Александры Романовны

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Полное наименование и сокращенное наименование	
Место нахождения	
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций).	<p>1. Попов Д.А., Анучина Н.М., Терентьев А.А., Костюк Г.В., Блатун Л.А., Русанова Е.В., Александрова И.А., Пхакадзе Т.Я., Богомолова Н.С., Терехова Л.П. Диоксидин: антимикробная активность и перспективы клинического применения на современном этапе // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. № 3-4. С. 57-60.</p> <p>2. Вишневский А.А., Печегов А.А. Современное многоэтапное хирургическое лечение больных хроническим послеоперационным стерномедиастинитом // Практическая медицина. 2010. №47.</p> <p>3. Вишневский А.А. Реостеосинтез грудины с применением фиксаторов с эффектом памяти формы после срединной стернотомии в условиях хронического стерномедиастинита // Инфекции в хирургии. 2009. Т.2. С.5-10.</p> <p>4. Титова М.И., Амирасланов Ю.А., Земляной А.Б., Доронина Л.П., Руднева В.Г., Егорова В.В., Демидова В.С., Аскеров Н.Г. Программы антитромботической коррекции нарушений системы гемостаза при гнойной хирургической инфекции в до и послеоперационном периоде // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013. Т.8. №2. С. 104-108.</p> <p>5. Блатун Л.А., Терехова Р.П. Мазь офломелид: активность в отношении госпитальных штаммов микроорганизмов // Антибиотики и химиотерапия. 2014. Т.59. № 1-2. С. 15-19.</p>
Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание сотрудника, подписавшего отзыв	Коростелёв Александр Николаевич д.м.н. профессор
адрес ведущей организации:	
Индекс	117997
Субъект РФ / Зарубежье	РФ
Город	Москва
Улица	ул. Большая Серпуховская
Дом	дом 27
Телефон	8 499 237 67 25
e-mail	
Web-сайт	http://ихв.рф

Ведущая организация подтверждает, что соискатель, его научный руководитель не являются её сотрудниками, не имеют совместных с ведущей организацией НИР, в т.ч. – не имеют научных работ по теме своей диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с её сотрудниками.

Дата

Подпись



ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА № 17

научной конференции центра сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ
«Институт хирургии имени А.В. Вишневского» МЗ РФ от 19.07.2017 г

Повестка дня: Обсуждение отзыва ведущей организации на диссертационную работу Тарковой Александры Романовны на тему «Местное гемостатическое ванкомицин-содержащее средство для лечения и профилактики осложнений срединной стернотомии (экспериментальное исследование)»

Присутствовали: научные сотрудники, в том числе 3 докторов наук, 5 кандидатов наук, врачи 8 (всего 16 человек).

Слушали: отзыв ведущей организации на диссертационную работу Тарковой Александры Романовны на тему «Местное гемостатическое ванкомицин-содержащее средство для лечения и профилактики осложнений срединной стернотомии (экспериментальное исследование)»

Выступил: д.м.н., профессор Коростелев А.Н.

Заключение. Отзыв положительный, замечаний не содержит. Диссертационная работа является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – разработки первого отечественного препарата для местного гемостаза и профилактики инфекционных осложнений, имеющей значение развития кардиохирургии и хирургии в целом. По актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений и выводов, их достоверности, новизне и практической ценности диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Председатель конференции д.м.н., проф.

 Коростелев А.Н.

Секретарь

 Анищенко М.М.