

Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Борщева Глеба Геннадьевича на тему: «Комплексная реваскуляризация миокарда со стимуляцией экстракардиального ангиогенеза у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность темы.

Диссертационная работа Борщева Глеба Геннадьевича посвящена важной проблеме, которая активно изучается в коронарной хирургии и посвящена лечению пациентов с ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом. В настоящее время одним из подходов к лечению подобных пациентов является сочетание консервативного лечения с эндоваскулярными и открытыми технологиями восстановления венозного кровотока. Однако проблема не решена: смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС, как в России, так и в мире находится на первом месте. Растёт количество пациентов, у которых невозможно восстановить проходимость венечных артерий из-за их малого диаметра или диффузного атеросклеротического поражения, и даже при выполнении относительно полной реваскуляризации миокарда вероятность сохранения дефицита кровоснабжения сердечной мышцы остаётся довольно высокой.

В связи с активным внедрением новых высокотехнологичных методов актуальным стало изучение вопросов стимулирования непрямой реваскуляризации миокарда во время коронарного шунтирования с использованием факторов роста, стволовых клеток и физиологического воспаления, способствующего неоангиогенезу. Это обусловило необходимость проведения комплексного исследования, включающего в себя не только клиническую часть, но и большую экспериментальную составляющую – изучение базовых принципов стимуляции асептического воспаления, получения, выделения и применения аутологических факторов роста сосудов и стволовых клеток. В настоящее время отсутствуют единые подходы и принципы лечения пациентов с терминальной стадией атеросклероза коронарных сосудов, что свидетельствует о необходимости выполнения круп-

ного проспективного рандомизированного исследования, посвящённого разработке новых методов стимуляции ангиогенеза с привлечением клинических и экспериментальных групп, использовании микроскопии и специфических биохимических методов.

Таким образом, выбранная тема диссертационного исследования является актуальной для решения проблемы лечения больных ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом. В этой связи логично определена цель исследования, заключающаяся в улучшении результатов лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла на основании разработки комплексной программы хирургического лечения, сочетающей применение методов прямой и экстракардиальной реваскуляризации миокарда. Все поставленные диссертантом задачи были успешно решены в ходе выполнения исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующих аспектах:

- Впервые в результате экспериментальных исследований *in vitro* обоснована методика механической обработки перикарда и эпикарда во время коронарного шунтирования, разработаны инструменты и доступы для выполнения операций миниинвазивным путем.

- Изучено содержание факторов роста (VEGF) в различных тканях и жидкостях организма больного ИБС, предложены методы их выделения в интра- и послеоперационном периодах КШ для стимуляции неоангиогенеза.

- Исследовано содержание мезенхимальных стволовых клеток в жировых тканях (МСК-ЖТ) организма человека, страдающего от ишемии миокарда. Разработана инновационная липидно-фибриновая матрица, содержащая в своём составе факторы роста эндотелия, МСК-ЖТ. Обоснована возможность её применения при лечении пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарных артерий.

- На большом клиническом материале показана эффективность применения методик стимуляции экстракардиальной реваскуляризации миокарда у пациентов с ИБС и диффузным атеросклеротическим поражением коронарного русла.

- Выполнен сравнительный анализ ближайших и отдалённых результатов, проанализированы клиническая картина, продолжительность жизни, показатели сократительной способности миокарда, наличия ишемии по данным сцинтиграфии миокарда и показатели коронарошунтографий у групп пациентов после выполнения классического КШ и при применении методик ЮрЛеон I и II.

Достоверность результатов исследования определена большим набором клинических наблюдений, экспериментальных моделей, современных морфологических и биохимических методов исследования и способов статистической обработки.

Содержание работы.

Диссертационная работа имеет классическое строение: введение, пять глав, заключение, выводы и практические рекомендации, иллюстрирована 101 рисунком, 21 таблицами, клиническими примерами. Указатель литературы содержит 82 отечественных и 217 зарубежных авторов из которых 30% опубликованы за последние 5 лет. Апробация результатов проходила на множестве конференций регионального, Всероссийского и международного уровней. Основные положения исследования изложены в опубликованных 32 работах, из которых 17 в рецензируемых научных журналах.

Во введении, на основании изложения актуальности проблемы, автором четко сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов в практику и учебный процесс.

Глава «Обзор литературы» содержит детальное описание социальной значимости ИБС, смертности от ее последствий, методах консервативного и хирургического лечения. Приведена историческая справка о формировании современной концепции лечения больных ИБС. Рассмотрены детально исследования применения клеточных технологий и факторов роста при лечении пациентов с ИБС. Рассмотрены вопросы возможности стимуляции ятрогенного неоангиогенеза.

Глава «Материалы и методы» дает подробное описание сформированного исследования, которое состоит из следующих основных этапов:

1. Эксперимент *in vivo*:
 - а. Обоснование методики обработки перикарда и эпикарда на модели ИМ лабораторного животного (кролик) и использования предлагаемой липидно-фибриновой матрицы для стимуляции процессов неоангиогенеза.
 - б. Гистологический анализ и обоснование методов обработки перикарда и эпикарда для формирования асептического воспаления и условий, способствующих неоангиогенезу, а также разработка миниинвазивных доступов для проведения вышеуказанной десквамации;
2. Эксперимент *in vitro*:
 - а. Анализ содержания факторов роста в различных тканях и жидкостях организма;
 - б. Анализ содержания мезенхимальных стволовых клеток в жировых тканях организма;
 - в. Разработка липидно-фибриновой матрицы, предназначенной для комплексного воздействия на процессы неоангиогенеза в полости перикарда у пациентов после операций на открытом сердце.
3. Клиническая апробация и внедрение методик в практику. Анализ ближайших и отдалённых (до 7 лет) результатов применения методик в клинической практике:

В III главе представлена экспериментальная часть исследования, состоящая из трёх частей. Во время первой регистрировались основные инструментальные данные, включая ЭКГ и ЭхоКГ. Далее выполняли оперативное вмешательство, направленное на создание искусственного стеноза аорты с целью развития в последующем аварийной гипертрофии миокарда. Затем проводили динамическое наблюдение и обследование лабораторных животных в течение 21 суток. На 21-23 сутки выполняли вторую часть - оперативное вмешательство, направленное на моделирование инфарк-

та миокарда у лабораторного животного, путем хирургической перевязки ПМЖВ с регистрацией изменений на ЭКГ. В третьей части было проведена программа стимуляции неоангиогенеза в полости перикарда (сформированы 2 опытные группы и одна контрольная). Через 21-23 суток выводили животных из эксперимента с проведением аутопсии и гистологического исследования материала.

Полученные результаты показали, что признаки васкуляризации во всех опытных группах значительно превышали аналогичные в контрольной, при этом в динамике скорость и объем реваскуляризации распределялась от наибольшего в следующем порядке: группа с комплексным воздействием на перикард и эпикард, группа с изолированной скарификацией перикарда и эпикарда, контрольная группа. Таким образом, в ходе экспериментального исследования показана возможность стимуляции неоангиогенеза для лечения ИБС (ИМ) у экспериментальных животных.

В следующей главе выявлены аутологичные источники получения факторов стимулирующих ангиогенез у больных ИБС. Для этого экспериментальные исследования проведены в следующих направлениях:

- выбор и исследование гуморальных факторов роста, способных стимулировать образование новых сосудов при ишемии;
- исследование стволовых клеток, способных как к дифференцировке в эндотелиальные клетки, так и к выделению ростовых факторов, обладающих проангиогенным эффектом;
- получение комплексной субстанции, которую можно использовать при хирургической реваскуляризации миокарда для стимуляции ангиогенеза в послеоперационном периоде.

Заключением главы стала разработка методики получения аутологичных носителей тканевых микрографтов (содержащих значительное количество МСК-ЖТ) – липидно-фибриновой матрицы, основанной на взаимодействии фибрина и клеток

имплантируемого материала для лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла.

В пятой главе представлено описание предлагаемых методик непрямой реваскуляризации миокарда. Методика ЮрЛеон I состоит из 2-х этапов: интраоперационный – механическая обработка эпикарда и перикарда с целью их десквамации; послеоперационный - введение дренажного экссудата после операции интраперикардially на 2 сутки. Методика ЮрЛеон II состоит из 3 этапов: во время дооперационного этапа заготавливается обогащенная тромбоцитами плазма. Интраоперационно выполняется извлечение жировой ткани из полости переднего средостенья и эпикардially жира. Подготовка липидно-фибриновой матрицы. Далее этап механической обработки эпикарда и перикарда с целью их десквамации. Позиционирование полученной матрицы и ее фиксация в перикардially полости. Послеоперационный этап введение экссудата после операции интраперикардially на 2 сутки аналогично действиям при методике ЮрЛеон I.

Шестая и седьмая главы посвящены оценке клинической безопасности применения предлагаемых методик в клинической практике, а также внедрению протокола хирургического лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла в работу отделения с анализом 865 пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование, дополненное методикой ЮрЛеон I и 134 пациентов методикой ЮрЛеон II. Показано, что сочетание коронарного шунтирования с методиками ЮрЛеон I и II у пациентов, у которых выполнение полной реваскуляризации не представляется возможным, приводит к улучшению клинических результатов со значительным улучшением качества жизни пациентов в отдалённые сроки после операции. Эффективность методики определяется возрастанием сократительной способности миокарда, обусловленной увеличением региональной перфузии миокарда. Доказательства получены с помощью современных методик, включая сцинтиграфию миокарда.

В работе имеются некоторые несущественные недочеты, касающиеся стилистических погрешностей, опечаток, подписей к таблицам и рисункам. Указанные недо-

статки не носят принципиального значения и при желании автора могут быть устранены без ущерба для работы в целом.

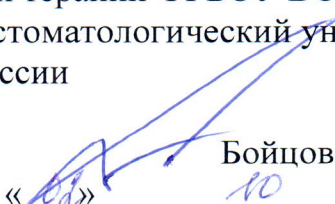
Заключение.

Диссертационная работа Борщева Глеба Геннадьевича на тему «Комплексная реваскуляризация миокарда со стимуляцией экстракардиального ангиогенеза у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение научной проблемы - улучшение результатов хирургического лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла, имеющей важное медико-социальное значение.

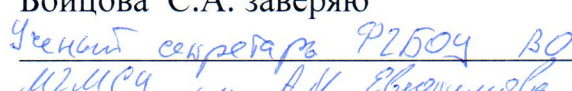
Диссертация соответствует всем требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А. И. Евдокимова» Минздрава России

 Бойцов Сергей Анатольевич
«10» _____ 2019 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН
Бойцова С.А. заверяю


«ММСУ им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор
127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: + 7 (495) 6096700 msmsu@msmsu.ru

