

## **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**

Представленная Борщевым Глебом Геннадьевичем диссертационная работа затрагивает важную проблему хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.

Хирургическое лечение ишемической болезни сердца началось с 60-х годов прошлого века. С этого же времени не прекращаются дискуссии по тактике лечения: оперировать с использованием экстракорпорального кровообращения или на работающем сердце, использовать аутовенозные или аутоартериальные кондуиты, выполнять «полнососудистое» шунтирование или минимально-достаточный объем реваскуляризации. После повсеместного распространения эндоваскулярных методов лечения ИБС – для выполнения коронарного шунтирования стали поступать пациенты, перенесшие несколько коронарных стентирований и к тому же с рядом коморбидных заболеваний. Выполнение традиционной реваскуляризации миокарда у таких пациентов в ряде случаев невозможна, из-за малого диаметра воспринимающего русла, наличия кальциноза коронарных артерий и прочих причин. Исследования клеточных технологий и применения факторов роста сосудов позволили пересмотреть подходы в лечении подобных больных.

Невзирая на наличие множества публикаций, посвященных данной проблеме, к настоящему времени не разработана легко воспроизводимая программа лечения пациентов с ИБС с диффузным поражением коронарного русла. Предлагаемые методики интракоронарного или интрамиокардиального введения стволовых клеток и факторов роста довольно сложны и не воспроизводимы в условиях среднестатистического стационара.

Сложность хирургии ишемической болезни сердца у пациентов с диффузным поражением коронарного русла не вызывает сомнений, а ряд нерешенных задач диктует необходимость дальнейшей разработки данной проблемы. Все это послужило основанием для проведения исследования, целью которого явилось улучшение результатов хирургического лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла на основании разработки комплексной программы хирургического лечения, сочетающей применение методов прямой и экстракардиальной реваскуляризации миокарда. Для реализации поставленной цели автором были определены конкретные задачи.

Таким образом, представленная диссертационная работа имеет высокую ценность, поскольку вносит неоспоримый вклад в решение одного из сложных вопросов сердечно-сосудистой хирургии.

### **Научная новизна и практическая ценность работы**

Научная новизна исследования заключается в том, что в результате экспериментальных исследований *in vitro* впервые обоснована методика механической обработки перикарда и эпикарда во время проведения коронарного шунтирования. Изучено содержание факторов роста сосудов в различных тканях и жидкостях организма больного ИБС, предложены методы их выделения и применения для стимуляции неоангиогенеза. Исследовано содержание мезенхимальных стволовых клеток в жировых тканях организма человека, страдающего от ишемии миокарда. Разработана инновационная липидно-фибриновая матрица для стимуляции неоангиогенеза.

Проведён комплексный анализ и 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 коронарного шунтирования традиционным методом и комбинирования его с предложенными методиками.

**Практическая ценность работы** заключается в разработке методов комплексной хирургической реваскуляризации миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла.

Результаты работы внедрены в практику кардиохирургического отделения Национального медико-хирургического Центра имени Н.И.Пирогова. Основные положения настоящего исследования используются в рамках учебного процесса на лекциях и практических занятиях, проводимых на кафедре грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсом рентгенэндоваскулярной хирургии Института усовершенствования врачей Пироговского Центра.

### **Содержание диссертации, ее завершенность**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав, посвящённых результатам собственных экспериментальных и клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 280 страницах машинописного текста, иллюстрирована 101 рисунком, содержит 21 таблицу. Список литературы представлен 299 источниками литературы, из которых 82 отечественных и 217 иностранных авторов.

Введение раскрывает актуальность темы, в нем сформулированы цель и задачи исследования Борщева Г.Г., научная новизна и практическое значение.

Подробный анализ литературных источников по данному вопросу, изложенный в обзоре литературы, свидетельствует о достаточной информированности автора диссертации о современном состоянии вопроса. Подробно рассматриваются все аспекты хирургического лечения ИБС, их развитие на протяжении последних десятилетий. Подчеркивается важность поиска новых методов для улучшения васкуляризации у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла за счет воздействия на различные точки приложения, в том числе и индукции собственных процессов ангиогенеза.

Вторая глава диссертационной работы посвящена описанию материалов и методов проведенного исследования. Диссертант показал себя опытным клиницистом и зрелым исследователем, способным к грамотному подбору клинического материала

и выбору адекватных для решения поставленных задач методов исследования. В работе Г.Г. Борщева проанализирован достаточный фактический материал. Приведена большая экспериментальная часть (выполнена на кроликах породы «шиншилла»). Здесь, наряду с рутинными диагностическими методиками, также представлены высокотехнологичные методы. Представляется верным выбранный метод статистической оценки результатов исследования.

Третья глава диссертационного исследования посвящена изложению результатов применения методики стимуляции непрямой реваскуляризации миокарда в эксперименте. На модели инфаркта миокарда у лабораторных животных показано, что предлагаемые методики стимулируют неоангиогенез. Показатели васкуляризации значительно возрастают при применении механической обработки перикарда и эпикарда, а также при использовании липидно-фибриновой матрицы. Показано преимущество механического воздействия на перикард и эпикард с целью десквамации клеток мезотелия.

В 4 главе произведено изучение факторов роста сосудов и мезенхимальных стволовых клеток у пациентов с ИБС. Отмечено, что у пациентов с ИБС в тканях организма содержится VEGF, причём наибольшая его концентрация определялась в жировой ткани эпикардального жира. Второе по значимости депо находилось в ткани инволютивно изменённого тимуса. Определение концентрации данного фактора в течение 3 суток выявило его постоянство, что обосновывало возможность использования жировой ткани для насыщения и поддержания постоянной концентрации фактора роста в зоне ишемии.

Исследован дренажный аспират из полости перикарда после операции коронарного шунтирования. Выявлено, что концентрация VEGF в нем, превосходит концентрацию данных факторов в периферической крови.

Последующие экспериментальные исследования *in vitro* были посвящены исследованию жировой ткани различной локализации на наличие и количество мезенхимальных стволовых клеток. Выявлено, что в эпикардальной жировой ткани и жировой ткани в области иволютивно изменённого тимуса содержится больше мезенхимальных стволовых клеток, чем в ткани подкожного жира. Обобщение полученных результатов позволило разработать специальную субстанцию, стимулирующую ангиогенез – липидно-фибриновую матрицу, основанную на

применении плазмы, обогащённой тромбоцитами в качестве остова и источника факторов роста, аутологичных тканевых микрографтов.

В 5 главе детально описаны предлагаемые методики, названные ЮрЛеон I и ЮрЛеон II.

Шестая и седьмая главы работы посвящены клиническому изучению безопасности и эффективности предлагаемых методик. Этап оценки безопасности клинического применения, во время которого 40 пациентам (20 пациентов на первичном этапе разработки методики ЮрЛеон I и 20 пациентов методики ЮрЛеон II) во время проведения операции коронарного шунтирования применены предлагаемые методики. Не выявлено осложнений во время проведения операций, связанных с применением методик ЮрЛеон. Ближайшие и отдаленные результаты в группах были сопоставимы.

Второй этап исследования посвящен изучению эффективности предлагаемых методик. В данное исследование было включено 1864 пациента. Проспективно сформированы три группы пациентов.

I группа (n=865) – 1 опытная - традиционную хирургическую реваскуляризацию миокарда дополняли методикой ЮрЛеон I;

II группа (n=865) - контрольная - выполняли общепринятую хирургическую реваскуляризацию миокарда.

III группа (n=134) - 2 опытная - традиционную хирургическую реваскуляризацию миокарда дополняли методикой ЮрЛеон II.

Показано преимущество предлагаемых методик в сравнении с группой контроля по показателям качества и продолжительности жизни, восстановлению гибернированного миокарда по данным сцинтиграфии и функции сердечной мышцы по данным ЭхоКГ.

Таблицы, рисунки и клинические примеры дополняют текстовую информацию диссертационного исследования и являются хорошей наглядной иллюстрацией к изложенной информации.

Обработка результатов проводилась с использованием актуальных статистических методов. Использованные диссертантом методы исследования адекватны целям и задачам работы. Объем и современность используемых методов исследования позволили обеспечить высокий научно-методический уровень

диссертации.

Основные положения работы и выводы, к которым пришел автор, отражены в 32 опубликованных научных работах, из них 17 - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Положения диссертационного исследования были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе международных.

Принципиальных замечаний нет. К сожалению, не обнаружил данных о патентах на новые методики лечения. В связи с этим хотелось бы узнать у автора оформлялись ли патенты, рационализаторские предложения, открытия и т.д. В ходе публичной дискуссии хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы:

1. Какое значение имеют мезенхимальные стволовые клетки, содержащиеся в липидно-фибриновой матрице, помещённые в перикард во время операции коронарного шунтирования
2. Как Вы связываете операцию коронарного шунтирования и увеличение содержания факторов роста эндотелия сосудов в экссудате из полости перикарда
3. Возможно ли использовать липидно-фибриновую матрицу, как местный гемостатик при других операциях на сердце и магистральных сосудах

### **Заключение**

Диссертация Борщева Глеба Геннадьевича по теме «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 научно-практической проблемы - улучшения результатов лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла, что имеет существенное значение для сердечно-сосудистой хирургии.

По актуальности темы, научной новизне поставленных и решенных проблемных вопросов, объему и уровню проведенных исследований, внедрению результатов диссертационная работа Борщева Глеба Геннадьевича соответствует всем требованиям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней,

утвержденного Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а автор Борщев Глеб Геннадьевич, достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей) федерального государственного бюджетного военно-образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Хубулава Геннадий Григорьевич

«23» 09 2019 года.

Подпись академика РАН Хубулавы Г.Г. заверяю.

«23» 09 2019 года.



**Адрес:** 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, дом 6., телефон: 8 (812) 2923266; телефон +7 (921)9594381, e-mail: vmeda-nio@mil.ru.