

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Ларионова Петра Михайловича на диссертационную работу Гуляевой Ксении Константиновны на тему «Клинико-функциональная оценка метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ишемической болезни сердца», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности – «сердечно-сосудистая хирургия», шифр специальности - 3.1.15.

### Актуальность темы диссертации.

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной летальности населения в большинстве развитых стран мира, включая Российскую Федерацию; доля смертей от сердечно-сосудистых заболеваний в России составляет 47%. Снижение смертности в этом классе заболеваний является одним из национальных приоритетов. Несмотря на высокий уровень современной хирургии, возможности адекватного восстановления кровоснабжения миокарда при диффузном и распространенном атеросклерозе коронарных артерий достаточно ограничены. Развитие методов не прямой ревазуляризации миокарда, направленных на хирургическое лечение осложненных форм хронической ишемической болезни сердца, индоктринируется невозможностью проведения прямой ревазуляризации в полном объеме при диффузном и/или распространенном стенозирующем атеросклеротическом поражении коронарного русла. Клиническое состояние таких пациентов определяется постинфарктным кардиосклерозом, сложными нарушениями ритма и хронической сердечной недостаточностью. Более того, у этих пациентов наблюдается высокая смертность (до 30% на протяжении 1 года) после отказа от проведения оперативного лечения. Рассматривая проблему в этой проекции, следует отметить, что разработка гибридных методов хирургического лечения, а именно, сочетание прямой и не прямой (лазерной) ревазуляризации, а так же включение в лечебную комбинацию интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток с ангиогенным потенциалом может стать экзистенциальным выбором для большой группы пациентов с хронической ишемической болезнью сердца с диффузным и распространенным поражением коронарного русла.

В тоже время нельзя не сказать, что авторская работа Ксении Константиновны, выполнена в рамках одного из основных научных направлений, разрабатываемых

Национальным медицинским исследовательским центром имени академика Е.Н. Мешалкина, по созданию и изучению эффективности кардиохирургических методов лечения, нацеленных на разработку и применение гибридных методов реваскуляризации миокарда с использованием подходов лазерной реваскуляризации в сочетании с маммаро- и аортокоронарным шунтированием, а также реваскуляризации лазер плюс клетки у пациентов с хронической ИБС диффузным и дистальным поражением коронарного русла. Научный анализ предшествующих исследований выявил ряд проблем; так, при использовании аутологичных мононуклеаров костномозгового происхождения наблюдалась нестабильность результатов реваскуляризации, что во многом было обусловлено потерей клетками жизнеспособности и недостаточным уровнем ангиогенного потенциала. Одним из вариантов решения данной проблемы является повышение жизнеспособности клеток при их кондиционировании с рекомбинантным эритропоэтином, что и является смысловым ядром работы. Несомненно, что диссертационная работа Гуляевой Ксении Константиновны является актуальной и перспективной для кардиохирургии и кардиологии в научно-практическом плане – обоснованием использования нового гибридного метода прямой и лазерной (непрямой) реваскуляризации в сочетании с имплантацией прекондиционированных с ангиопоэтином аутологичных клеток для лечения хронической ИБС с диффузным и распространенным атеросклеротическим поражением коронарного русла.

#### **Конкретное личное участие автора в получении изложенных результатов.**

При непосредственном участии Гуляевой Ксении Константиновны был разработан дизайн проведенного клинического исследования безопасности и эффективности метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, в хирургии ишемической болезни сердца. Ксения Константиновна осуществляла врачебный контроль на всех этапах выполняемого медицинского исследования, что включало оценку исходного клинического статуса пациентов, предоперационной рандомизации, а также послеоперационного периода в сроки 2 недели, 6 и 12 месяцев. Автор контролировал этапы плеточного процессинга, самостоятельно проводил процедуру лазерной реваскуляризации и имплантации прекондиционированных с эритропоэтином мононуклеаров костного мозга в лазерные каналы. На завершающем этапе, автор подготовила анализируемые данные и проводила анализ результатов полученных при проведении клинического исследования. Все перечисленное, является бесспорным аргументом основополагающей роли Гуляевой Ксении Константиновны в проведенном исследовании.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации.**

Дизайн проведенного, проспективного, рандомизированного исследования, выполненный на достаточной по численности группе пациентов с использованием унифицированного подхода к оценке клинического статуса пациентов, а также привлечение передовых методов комплексной оценки функционального состояния миокарда и его микроциркуляторного русла с последующей аналитической оценкой, являются безусловным обоснованием научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации.

**Степень научной новизны представленного исследования.**

Ксения Константиновна Гуляева в своей работе впервые научно обосновала клиническую безопасность и эффективность применения гибридного метода реваскуляризации миокарда с использованием современных методов аорто- и маммарокоронарного шунтирования, а так же лазерной реваскуляризации с интрамиокардиальной имплантацией аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином. Автором было доказано положительное влияние интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропоэтином, при их имплантации в лазерные каналы на клиническое течение заболевания. Это подтверждено позитивной динамикой функционального класса стенокардии, показателей теста 6-минутной ходьбы, улучшением перфузии и функционального состояния миокарда в зоне не прямой реваскуляризации с использованием лазерной реваскуляризации и имплантацией прекондиционированных с эритропоэтином моноклеаров костного мозга при сопоставлении аналогичных показателей в группе оперированных пациентов с использованием прямых методов реваскуляризации. Впервые комплексный анализ с использованием перфузионной сцинтиграфии миокарда, ЭХО-КГ и тканевой доплерографии, МРТ с контрастированием сделал возможным объективно оценить влияние гибридного метода реваскуляризации миокарда – сочетания прямой и не прямой лазерной реваскуляризации плюс клетки, обработанные эритропоэтином, на функциональное состояние микроциркуляторного русла пациентов ХИБС. Более того, такой подход позволил сопоставить эффективность нового гибридного метода с традиционным - прямой реваскуляризацией миокарда в рандомизированных группах пациентов с однотипными проявлениями ишемической болезни сердца в различные сроки, а именно – исходное состояние, а так же состояние после проведения

хирургического лечения в сроки 2 недели, 6 и 12 месяцев. Впервые проведен сравнительный анализ клинико-функциональных показателей и качества жизни у группы больных ИБС с применением гибридного метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропозтином, в лазерные каналы в сочетании с коронарным шунтированием и группы с изолированным коронарным шунтированием. Этим исследованием автор обоснованно показал преимущество нового гибридного метода хирургического лечения.

#### **Сведения о публикациях представляющих результаты диссертационной работы.**

Результаты диссертации, а именно - научные положения, выводы и практические рекомендации широко представлены в отечественной и зарубежной литературе. По теме диссертации опубликована 21 статья, 13 из которых в журналах, индексируемых в базах данных Scopus и WOS, что является более чем достаточным.

Практическая значимость работы высока и заключается в том, что результаты настоящего исследования могут стать основой для подготовки эффективной медицинской технологии в направлении гибридной реваскуляризации миокарда в хирургии ишемической болезни сердца в специализированных клиниках, что значительно расширяет спектр используемых методов в кардиохирургии сложных форм коронарного поражения при хронической ишемической болезни сердца. Также результаты настоящего исследования могут стать основой для подготовки других модификаций взрослых стволовых клеток, улучшающих свойства клеточного ответа в направлении стимуляции ангиогенеза и усиления жизнеспособности клеток.

Соответствие содержания диссертации указанной на титульном листе специальности. Содержание диссертационной работы Гуляевой Ксении Константиновны на тему «Клинико-функциональная оценка метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропозтином, в хирургии ишемической болезни сердца», соответствует указанной на титульном листе специальности: «сердечно-сосудистая хирургия» 3.1.15.

#### **Содержание работы.**

Диссертация представлена в традиционной компоновке и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследований, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов. Диссертация изложена на

140 страницах машинописного текста и содержит 10 таблиц и 15 рисунков. Перечень используемой автором литературы содержит 53 отечественный и 71 зарубежный источник.

Цель исследования сформулирована в соответствии с проблемой, задачи отражают методологические подходы в решении поставленной цели.

В первой главе, литературном обзоре, отражена история развития непрямой ревазуляризации миокарда, показана роль неоангиогенеза в ишемическом повреждении миокарда, рассмотрены используемые и перспективные клетки-кандидаты для регенерации сосудов, даны примеры клеточной терапии у больных ишемической болезнью сердца. Показаны возможные пути повышения функционального статуса клеток-кандидатов для использования в целях ревазуляризации с акцентом на рекомбинантный эритропоэтин, рассмотрены способы введения стволовых клеток в миокард. Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Дан дизайн проведенного исследования, представлены методические подходы в оценке клинического статуса изучаемых пациентов. Отражена мощность проспективного, рандомизированного исследования, а именно 100 пациентов с ИБС дистальным и распространенным поражением коронарного русла по 50 пациентов в каждой группе. Для оценки клинического статуса были использованы следующие критерии: ФК стенокардии по классификации CCS, ФК сердечной недостаточности (NYHA), опросник SF-36, тест 6-минутной ходьбы, оценка глобальной и сегментарной сократимости миокарда по результатам эхокардиографии и тканевой доплерографии, а также оценка миокардиальной перфузии по данным двухэтапной сцинтиграфии миокарда с  $^{99}\text{Tc}$  (технетрилом), оценка симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с MIBG, оценка сократимости и перфузии миокарда по данным магнитнорезонансной томографии сердца с контрастированием. Автор использовал все наиболее значимые методы объективной клинико-лабораторной оценки. Этот унифицированный методологический подход был ориентирован на проведение анализа исходного состояния пациентов, а также в сроки 2 недели, 6 и 12 месяцев после проведения хирургического лечения в обеих изучаемых группах пациентов. В главе также раскрыты этапы клеточного процессинга, показаны методы оценки клеточного материала, детализирована используемая лазерная хирургическая технология для имплантации мононуклеарных клеток костного мозга в миокард после кондиционирования с эритропоэтином. Все представленные методики и методы, а также аналитические подходы подробно раскрыты. В третьей главе представлены результаты проведенного исследования. Проведено сопоставление динамики показателей перфузии миокарда

относительно исходного состояния в изучаемых группах выявило, что наиболее значимые изменения перфузии миокарда для каждой из изучаемых групп наблюдались в срок 12 месяцев. Для обеих анализируемых групп с использованием гибридных методов реваскуляризации и прямой реваскуляризации ОДП достоверно уменьшался относительно исходного ( $P \leq 0,001$ ), преходящий дефект перфузии достоверно уменьшался только в группе при использовании гибридной реваскуляризации ( $P < 0,011$ ). Достоверное уменьшение преходящего дефекта перфузии миокарда наблюдалось только в группе пациентов с использованием прямой реваскуляризации ( $P < 0,003$ ). Общий дефект перфузии миокарда в бассейне правой коронарной артерии достоверно уменьшался в обеих группах, в группе с использованием гибридной реваскуляризации ( $P < 0,001$ ) и ( $P < 0,003$ ) при прямой реваскуляризации миокарда. Однако, стабильный дефект перфузии в бассейне правой коронарной артерии достоверно уменьшался только при использовании гибридного метода реваскуляризации ( $P < 0,003$ ) против группы с использованием прямой реваскуляризации ( $P < 0,133$ ), также преходящий дефект достоверно уменьшался только в группе с использованием гибридного метода реваскуляризации миокарда, ( $P < 0,025$ ), против метода с прямой реваскуляризацией ( $P < 0,105$ ). Представлен анализ данных Эхо-КГ выявил достоверное улучшение функциональных показателей ЛЖ в группе пациентов с использованием гибридных методов реваскуляризации относительно исходного уровня, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) увеличивалась через 6 и 12 месяцев, ( $P = 0,041$ ). В группе пациентов с прямой реваскуляризацией достоверного увеличения ФВ ЛЖ не наблюдалось. Также, выполнен анализ данных, отражающих дефекты иннервации миокарда левого желудочка (ПДИ), показал значимое уменьшение ПДИ в сегментах нижней стенки ЛЖ через 6 месяцев после операции в группе с гибридной реваскуляризацией относительно исходного ( $P = 0,045$ ), чего не наблюдалось при проведении прямой реваскуляризации. Дан анализ показателей теста 6-минутной ходьбы выявил достоверное увеличение пройденного расстояния в обеих группах, более значимое в группе пациентов с гибридной реваскуляризацией ( $P = 0,001$ ) против группы пациентов с прямой реваскуляризацией ( $P = 0,012$ ). Анализ классов сердечной недостаточности через 6 и 12 месяцев после операций реваскуляризации показал значимое уменьшение ФК (NYHA) в обеих группах. Результаты анализа данных опросника SF-36 в срок 6 и 12 месяцев выявил достоверную положительную динамику в оценке пациентами интенсивности боли (BP) в обеих группах в сравнении с предоперационными данными – у пациентов с гибридной реваскуляризацией - ( $P = 0,01$ ) и прямой реваскуляризацией - ( $P = 0,04$ ).


В четвертой главе, обсуждение собственных результатов автор анализирует и дает трактовку полученных результатов, сопоставляя с результатами других исследований. Эта глава

отражает эрудицию автора, хорошее знание литературы, грамотность, четкое понимание проблемы. Диссертационная работа завершается 5 выводами, которые органично вытекают из содержания проведенного исследования.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ:



Таким образом, диссертационная работа Гуляевой Ксении Константиновны «Клинико-функциональная оценка метода интрамиокардиальной имплантации аутологичных клеток костного мозга, обработанных эритропозтином, в хирургии ишемической болезни сердца» представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение одной из актуальных проблем - хирургического лечения хронической ИБС с критическим поражением коронарного русла, а также внедрения и обоснования применения нового гибридного метода реваскуляризации миокарда: сочетания прямой и непрямой лазерной реваскуляризации с имплантацией аутологичных клеток, обработанных эритропозтином, в лазерные каналы, что является научным исследованием, в котором решена актуальная задача лечения больных хронической ИБС с критическим поражением коронарного русла. Сформулированные задачи полностью решены. По актуальности поднятой проблемы, по примененному комплексу методов изучения, объему материала, научной и практической значимости, новизне и достоверности результатов диссертационная работа Гуляевой Ксении Константиновны соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия.

Официальный оппонент: д.м.н., профессор, профессор кафедры фундаментальной медицины ИМП им. В. Зельмана, Новосибирского национального исследовательского университета

 Петр Михайлович Лариоцов

Дата 22.11.2021



Подпись   
Специалист Управления кадров НГУ  
  
2021 г.