

На правах рукописи

Кондори Леандро Эбер Иван

**ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КАТЕТЕРНОЙ
ДЕНЕРВАЦИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

3.1.20 - кардиология

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН.

Михайлов Евгений Николаевич - доктор медицинских наук, доцент.

Официальные оппоненты:

Нифонтов Евгений Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой, профессор.

Хубулава Геннадий Григорьевич - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 1-ая кафедра и клиника (хирургии усовершенствования врачей), заведующий кафедрой.

Ведущая организация - Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится «19» сентября 2022 года в 13:15 на заседании диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04) на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Санкт–Петербург, ул. Аккуратова, д.2) и на сайте <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.02 (Д 208.054.04)
доктор медицинских наук, профессор

Недошивин Александр Олегович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – прогрессирующее хроническое заболевание с неблагоприятным прогнозом (Ginoux M. et al, 2018). Повышенная симпатическая нервная стимуляция, по-видимому, может являться одним из звеньев патогенеза этого заболевания (Velez-Roa S. et al, 2004).

В исследовании Rudner и соавт. сообщается о наличии симпатических нервов в стенке легочной артерии (ЛА), на основании чего предполагается, что эта область является потенциальной мишенью для инвазивного лечения ЛАГ. Основываясь на этих данных, денервация легочной артерии (ДЛА) была предложена в качестве метода, модулирующего регуляцию легочной циркуляции с целью снижения давления в ЛА (Chen et al, 2013; Rothman et al, 2015; Fujisawa et al, 2017; Chen et al, 2015).

В исследованиях Chen и соавт. и Rothman и соавт. выполнялась циркулярная ДЛА, показавшая себя как эффективный метод снижения среднего давления в ЛА (срдЛА), однако, сопряженный с риском развития коллатерального повреждения в связи с неселективностью.

Fujisawa и соавт. была предложена стимуляция ЛА для определения локализации нервов ЛА. С использованием такого подхода становится теоретически возможным определение целевых точек аблации. Несмотря на это, отсутствуют достаточные данные о целевых участках, где следует проводить аблацию с целью наиболее эффективной коррекции давления в ЛА и участков ЛА, где аблация может быть ассоциирована с высоким риском осложнений (повреждение околосоудистых структур). Различные вызванные реакции на высокочастотную стимуляцию требуют дальнейшего изучения, а также, должны быть определены участки с потенциальным нежелательным повреждением при аблации. Теоретически, расширенная циркулярная аблация ЛА может быть связана с неблагоприятными последствиями из-за фиброза стенки ЛА и последующей потерей ее растяжимости, что связано с дальнейшим прогрессированием ЛАГ и ассоциировано с более высокой смертностью (Singh et al, 2019).

Разные источники энергии или методы воздействия для аблации периваскулярных нервов в настоящее время широко используются в медицине в качестве альтернативных методов воздействия для различных лечебных и диагностических подходов (Peng et al, 2008). Развитие технологий в последнее время позволило изготавливать оптоволокно для лазерных устройств достаточной мощности, что привело к разработке катетеров для малоинвазивных медицинских вмешательств (Reddy et al, 2019; Liu et al, 2011; Gerstenfeld et al, 2011). Однако лазерная аблация не изучалась при процедурах денервации легочной артерии. Таким образом, актуально изучение роли высокочастотной стимуляции и более безопасных подходов для катетерной денервации легочной

артерии, а также изучение новых источников энергии для транссосудистой абляции периваскулярных нервов.

Цель исследования

Разработать методику электрофизиологического картирования при транскатетерной абляции периваскулярных нервов легочной артерии, изучить эффекты радиочастотной и лазерной денервации в условиях нормотензии.

Задачи исследования

1. Определить типы реакций ритма сердца при низкочастотной и высокочастотной транссосудистой стимуляции периваскулярных нервов легочной артерии в эксперименте на крупных животных, сформировать карты расположения стволов крупных нервов в зоне бифуркации легочной артерии (диафрагмальные нервы, возвратные ларингеальные нервы) на основе захвата нервов при стимуляции артерии.

2. Изучить воспроизводимость и безопасность применения методики катетерной денервации легочной артерии на основе стимуляционного картирования у пациентов с легочной артериальной гипертензией в пилотном клиническом исследовании.

3. Изучить макроскопические и микроскопические повреждения при транссосудистой радиочастотной абляции периваскулярных нервов легочной артерии у крупных нормотензивных животных.

4. На экспериментальной модели у крупных животных изучить возможность повреждающего лазерного воздействия на периваскулярные нервы легочной артерии с помощью транссосудистого фиброоптического катетера.

Научная новизна

1. Определены реакции ритма сердца на стимуляцию зоны бифуркации легочной артерии и распределение зон нейро-опосредованного ответа ритма сердца на стимуляцию.

2. Показано, что денервация участка легочной артерии сопровождается потерей реакции частоты ритма на повторную стимуляцию.

3. Изучены эффекты катетерной денервации легочной артерии в условиях нормотензии: в остром периоде после радиочастотной абляции зоны бифуркации легочной артерии не отмечается статистически значимых изменений системной и легочной гемодинамики.

4. Изучены эффекты катетерной фиброоптической лазерной абляции стенки легочной артерии и периваскулярных нервов: лазерная абляция с длиной волны 1064 нм характеризуется меньшим риском повреждения эндотелия и тромбообразования, однако отмечается значительное повреждение периваскулярной жировой ткани, содержащей нервы.

Теоретическая и практическая значимость

В результате настоящего трансляционного исследования выполнена разработка модифицированной методики транскатетерной денервации легочной артерии, заключающейся в электрофизиологическом картировании легочной артерии и использования лазерной катетерной абляции. Отдельными аспектами практической значимости являются следующие:

1. Предложен метод безопасной таргетной абляции периваскулярных нервов легочной артерии на основе результатов низкочастотного и высокочастотного стимуляционного картирования.
2. В пилотном клиническом исследовании показана воспроизводимость и безопасность разработанного электрофизиологического подхода к денервации легочной артерии.
3. Предложена и отработана экспериментальная модель лазерной денервации легочной артерии: предложены параметры эффективной и безопасной абляции, разработана шкала повреждения стенки легочной артерии, которая может применяться для стандартизации оценки методов денервации.

Методология и методы исследования

В результате сочетания экспериментальных и клинических данных проведено трансляционное исследование, результаты которого имеют высокую готовность к применению в клинических условиях. В экспериментальных фазах работы проведено испытание электрофизиологического картирования легочной артерии. Показана локальная и гемодинамическая безопасность разработанного метода денервации. В то же время, изучены и систематизированы недостатки радиочастотной абляции для денервации легочной артерии в экспериментальных и клинических условиях. Сформулировано и экспериментально обосновано сочетание электрофизиологического картирования и использования лазерной энергии для модифицированной методики денервации легочной артерии.

Набор использованных методов исследования соответствует современному уровню экспериментальных и клинических исследований. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Высокочастотная стимуляция зоны бифуркации легочной артерии способна выявить зоны высокой плотности иннервации стенки сосуда, а также определить адекватность чрессосудистой абляции нервов, что подтверждается отсутствием реакции на повторную стимуляцию после абляции.
2. Стимуляционное картирование легочной артерии позволяет определить расположение крупных околососудистых структур, таких как диафрагмальные нервы, возвратные ларингеальные нервы, задняя стенка левого предсердия, где следует соблюдать осторожность при чрессосудистой абляции, снижая мощность воздействия или не нанося воздействий.

3. Несмотря на исчезновение функциональных реакций на чрессосудистую стимуляцию нервов после радиочастотной абляции стенки легочной артерии, физическая деструкция нервов недостаточна. Так, только в 50% случаев видны повреждения на легочной артерии при макроскопическом исследовании, а экспрессия нейромаркеров сохраняется в большинстве выявленных аппликациях.

4. Фиброоптическая лазерная абляция может быть безопасно использована для чрессосудистой денервации легочной артерии: в большинстве аппликаций нет существенного повреждения эндотелиального слоя, также не обнаруживается повреждения легких и стенки предсердия при ограничении мощности воздействия до 20 Вт.

Степень достоверности и апробация результатов

Объем экспериментального и клинического материала позволяет сделать основные выводы. Материалы диссертации были представлены в виде докладов на научных конференциях: «Российский национальный конгресс кардиологов 2020» (Казань) (3 место конкурса работ молодых ученых – «Новый подход при денервации легочной артерии – стимуляционное картирование периваскулярных нервов»); «IX Всероссийский съезд аритмологов», Санкт-Петербург, 2021 г (2 место конкурса работ молодых ученых – «Лазерная абляция для абляции миокарда и периваскулярных нервов»); Конгресс Европейского Кардиологического Общества 2020 года (ESC Congress 2020), Конгресс Европейского Кардиологического Общества 2021 года (ESC Congress 2021).

По результатам диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 10 статей в журналах, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук» и индексированных в международных базах цитирования Web of Science и/или Scopus.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в экспериментальную работу Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, клиническую практику отделения рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург), образовательную деятельность Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Работа выполнена в рамках реализации плана фундаментальных научных исследований гранта Минобрнауки «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции» (соглашение №075-15-2020-800).

Личное участие автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке концепции исследования, а также самостоятельно проводил экспериментальные процедуры по денервации легочной артерии, участвовал в анализе макро- и микроскопических препаратов, участвовал в выполнении процедур денервации у пациентов. Также автор выполнял научный и статистический анализ полученных данных.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 12 таблиц и 23 рисунков. Указатель литературы включает 96 источников, из них 7 отечественных и 89 иностранных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование было разделено на четыре блока. В экспериментальную работу было включено 35 животных: 25 свиней породы Ландрас и 10 овец породы Катумская, возрастом около 3 месяцев. В пилотное клиническое исследование у пациентов было включено 3 больных с ЛАГ. Первый блок включал разработку метода стимуляционного картирования легочной артерии с помощью высокочастотной и низкочастотной стимуляции на животных (17 свиней) и гистологической оценки стенки артерии и периваскулярных нервов в местах реакции частоты ритма на стимуляцию, второй блок состоял из пилотного применения стимуляционного картирования у пациентов с ЛАГ (3 пациента). Третий блок состоял из радиочастотной денервации легочной артерии у нормотензивных крупных животных (8 свиней) для изучения острых эффектов радиочастотной абляции периваскулярных нервов легочной артерии и четвертый блок включал изучение возможности лазерной денервации легочной артерии в качестве нового подхода для процедур денервации (10 овец).

Все этапы исследования были одобрены комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных (ИАКУК), а также этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Блок 1. Разработка метода стимуляционного картирования легочной артерии

Этот этап был запланирован для оценки возможности определения расположения нервов в адвентиции легочной артерии и периваскулярных нервов путем внутрисосудистой стимуляции. В местах реакции частоты ритма сердца и/или артериального давления на стимуляцию на эндотелиальную поверхность легочной артерии наносились метки радиочастотным током. Эти

воздействия радиочастотным током наносились не с целью повреждения нервов, а создавались для дискретного поверхностного повреждения легочной артерии – создания меток точек стимуляции для идентификации на аутопсии. Эксперименты проводились на свиньях весом 35-45кг породы Ландрас. Методика проведения эксперимента включала следующие этапы:

Доступ к правой яремной вене и доступ к правой наружной сонной артерии были выполнены под общей анестезией в положении лежа на спине. Интродьюсер 7F (AVANTI®+, Кордис, Флорида, США) был введен в правую внутреннюю яремную вену. Ангиография легочной артерии была выполнена с использованием многоцелевого ангиографического катетера под рентгеноскопическим контролем (Multipurpose, Cordis, США), а инвазивная манометрия проводилась с использованием баллонного катетера (Corodyn™ P2, BRAUN, Мельзунген, Германия). После ангиографии легочной артерии выполнялось стимуляционное картирование с помощью управляемого аблационного катетера с открытым контуром орошения (Celsius THERMOCOOL, Biosense Webster, Калифорния, США) и программируемого электрофизиологического стимулятора ЭЛКАРТ (Электропульс, Томск, Россия).

Стимуляция с помощью электрофизиологического аблационного катетера выполнялась в зоне бифуркации ствола легочной артерии, а также в правой и левой основных ветвях артерии на расстоянии 2-5 см от бифуркации. Стимуляции проводились в точках на удалении ≥ 5 мм друг от друга. В каждой точке выполнялась низкочастотная стимуляция (НЧС) с длительностью цикла 333 мс (180 ударов в минуту) при 10 В и 1 мс для оценки возможного захвата стимуляцией предсердного миокарда или миокарда выходного тракта правого желудочка, что свидетельствовало о непосредственной близости этих структур к точке расположения аблационного электрода. При отсутствии захвата стимуляцией миокарда выполнялась высокочастотная стимуляция (ВЧС) 33 Гц (10В, 1мс) в течение 10 секунд. Если отмечался захват миокарда НЧС, то в этой точке не проводилась ВЧС из-за риска индукции фибрилляции предсердий или желудочков, соответственно. Стимуляционное картирование выполнялось в непосредственной близости от выходного тракта правого желудочка на стволе легочной артерии, бифуркации и проксимальных частях ветвей легочной артерии с расстоянием между точками 5 мм. В каждом случае точки с вызванными реакциями были отмечены на трехмерной модели легочной артерии. Реакции сердечного ритма оценивались как изменение длины цикла (интервала RR) ≥ 20 мс во время или сразу после ВЧС. Чтобы подтвердить воспроизводимость реакций, высокочастотная стимуляция была выполнена не менее двух раз в каждой точке. Трехмерные модели легочной артерии, полученные от всех животных, были объединены в одну для окончательного анализа. Участки с вызванными реакциями были отмечены на стенке легочной артерии с помощью дискретной радиочастотной аблации (РЧА) 40 Вт; ≤ 30 с; орошение 30 мл / мин (ATAKR®II RF Power generator, Medtronic, MN, США). Стабильность положения катетера оценивалась с помощью рентгеноскопии и ручного усилия при

установке кончика катетера. На участках аблации выполнялась повторная ВЧС для оценки воспроизводимости реакции частоты ритма после аблации.

Гемодинамический мониторинг был начат после введения сосудистого интродьюсера и продолжен на протяжении всей процедуры. Были выполнены измерения на исходном уровне и через 10 минут после РЧА: частота сердечных сокращений (ЧСС), инвазивное системное артериальное давление (ИСАД), центральное венозное давление (ЦВД) и среднее давление в легочной артерии (сд.ДЛА). Во время ВЧС проводился гемодинамический мониторинг для изучения возможных изменений параметров в результате электростимуляции.

После аблации с созданием маркеров на эндотелии легочной артерии были выполнены гемодинамические измерения для оценки вероятного влияния дискретных аппликаций на изменения параметров. После экспериментальной процедуры проводилась эвтаназия путем внутрисердечной инъекции хлорида калия. Выполнялась срединная стернотомия, сердце с легочными артериями и легкими извлекалось. ЛА вскрывалась вдоль по ее ходу, начиная от выходного тракта правого желудочка, через ствол легочной артерии, ее основные ветви и до субсегментарных ветвей. Макроскопическое исследование ствола легочной артерии, левой и правой легочных артерий выявляло участки аблации. Для гистологического и иммуногистохимического исследования образцы легочной артерии с маркерами РЧА были взяты из ствола легочной артерии, бифуркации и обеих легочных артерий. Образцы фиксировались в 10% забуференном формалине стандартным методом; микропрепараты были окрашены гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое «окрашивание» проводилось с использованием следующих антител: для обнаружения нервных волокон и ганглиев - белок анти-S100 (DakoCytomation, Дания); для маркера симпатических нервов – анти-тирозингидроксилаза (ТН, Abcam, США); для парасимпатических нервных волокон – анти-ацетилхолиновый рецептор M1 (Abnova, Германия); и для идентификации дофаминового рецептора - анти-D5 (Santa Cruz Biotechnology, США). Морфометрический анализ проводился с использованием анализатора изображений Leica Application Suite V 4.5.0 и Leica Scope (Leica, Германия). Иммуногистохимическое окрашивание оценивалось полуколичественно по следующим критериям: «окрашивание» > 75% клеток - 3 балла; от 25 до 75% ячеек - 2 балла; от 5 до 24% ячеек - 1 балл; <5% – 0 баллов. Выражения маркеров в нервных волокнах были показаны как среднее ± стандартное отклонение.

Блок 2. Пилотное клиническое исследование денервации легочной артерии с применением стимуляционного картирования

На основании полученных данных на первом этапе экспериментальной работы проведено пилотное клиническое исследование денервации легочной артерии с использованием чрессосудистого стимуляционного картирования. Целью данного раздела явилась оценка

воспроизводимости реакций частоты ритма и артериального давления на стимуляцию легочной артерии, а также безопасности данного подхода.

Проведено вмешательство у трех пациенток с идиопатической легочной артериальной гипертензией. Информированное согласие на участие в исследовании было подписано пациентами перед процедурой. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Национального исследовательского центра имени В.А. Алмазова.

Критериями включения явились следующие: идиопатическая ЛАГ в стабильном состоянии в течение не менее 3 месяцев; стабильная ЛАГ-специфическая терапия в течение не менее 3 месяцев до включения; подписанное информированное согласие на исследование. Критериями невключения в исследование были следующие: IV функциональный класс ЛГ; нестабильная гемодинамика (систолическое АД <100 мм рт ст); отсутствие ЛАГ-специфической терапии; устойчивая предсердная тахикардия (трепетание/фибриляция предсердий); острые воспалительные заболевания; клинически значимые сопутствующие заболевания; психические расстройства; беременность/кормление грудью.

Стимуляционное картирование легочной артерии и абляция. Картирование и процедура абляции проводились в рентген-операционной натошак. Правый бедренный доступ был выполнен под местной анестезией. В легочную артерию был введен многоцелевой неуправляемый интродьюсер 8 F (Preface Multipurpose, Cordis, США), а затем введен орошаемый абляционный катетер с наконечником 3,5 мм (NaviStar ThermoCool, Biosense Webster, США) с магнитным датчиком. Процедура была выполнена под электроанатомическим контролем (CARTO 3, Biosense Webster, США) с трехмерной реконструкцией ствола легочной артерии, его бифуркации и проксимальных отделов правой и левой легочных артерий. Стимуляция проводилась в области 15 мм проксимальнее бифуркации и 15 мм дистальнее бифуркации, с расстоянием 5-6 мм между каждой точкой стимуляции. Каждая точка стимуляции была отмечена на электроанатомической карте. Стимуляция была проведена с помощью абляционного катетера, подключенного к программируемому электрофизиологическому стимулятору EPS320B (Micropace, Австралия). Параметры тока составили 33 Гц, 15 мА и длительность импульса 1 мс; серии стимуляции были от 7 до 10 с. Перед каждой серией высокочастотной стимуляции сначала применяли стимуляцию с длиной цикла 500 мс, чтобы исключить возможный захват миокарда предсердий или желудочков и предотвратить индукцию тахикардии путем прямой стимуляции миокарда. Радиочастотная абляция была выполнена с использованием радиочастотного генератора Stockert (Biosense Webster, США) со следующими параметрами: 30 Вт, орошение 17 мл / мин, аппликации 15–30 с. После стимуляции и перед первой абляцией был введен фентанил внутривенно (болус 0,1 мг с дополнительными введениями при необходимости). После абляции легочной артерии интродьюсеры были удалены; все пациенты находились под наблюдением до следующего утра в

реанимации. Антикоагуляция прямыми пероральными антикоагулянтами была начата после достижения гемостаза в паху и продолжалась минимум 2 месяца для профилактики тромбообразования в местах аблаций легочной артерии. Гемодинамические измерения выполнялись через правый подключичный доступ с использованием катетера 7F Swan Ganz (Corodyn TD, B. Braun Medical Ltd., Германия). Катетер ArterioFix (B. Braun Medical Ltd., Германия) был помещен в левую лучевую артерию. Образцы крови для оценки насыщения кислородом были взяты из легочной артерии и лучевой артерии. Инвазивная гемодинамика и оксиметрия измерялись перед аблацией легочной артерии, сразу после аблации, через 6 и 12 месяцев. Сердечный выброс был определен с помощью уравнения Фика. Легочное сосудистое сопротивление рассчитывался по следующей формуле: $LCC = [80 \times (\text{среднее давление ЛА} - \text{ДЗЛК}) / \text{СВ}]$, ДЗЛК: давления заклинивания легочных капилляров; СВ: сердечный выброс. Контрольные визиты были назначены через 6 месяцев после аблации, а плановая госпитализация с катетеризацией сердца была выполнена через 12 месяцев. Во время визитов проводилось стандартное физикальное обследование, тест NT-proBNP (Elecsys, Roche Diagnostic GmbH, Германия), трансторакальная эхокардиография (Система VIVID 7, GE, США), тест с шестиминутной ходьбой и кардиореспираторное тестирование (Oxuson Pro, CARDINAL HEALTH, Германия).

Блок 3. Радиочастотная денервация легочной артерии у нормотензивных крупных животных

Данный этап проводился для анализа возможных причин недостаточного эффекта денервации в клинической фазе исследования, оценки микроскопического повреждения периваскулярных нервов при денервации ЛА у нормотензивных животных, а также для оценки возможных негативных гемодинамических реакций денервации в условиях исходной нормотензии. Методика проведения эксперимента включала следующие этапы: подготовительные этапы индукции наркоза, анестезии, катетеризации, гемодинамического мониторинга и электрофизиологического картирования ЛА описаны в первом разделе «Разработка метода стимуляционного картирования легочной артерии». Денервация легочной артерии (40 Вт; 30 с; орошение 30 мл / мин - АТАКР®II RF, Power generator, Medtronic, MN, США) была выполнена в стволе легочной артерии и в проксимальных частях левой и правой основных ветвей, где были зарегистрированы реакции на высокочастотную стимуляцию. Выполнялся повторный анализ параметров инвазивного измерения гемодинамики. После экспериментальной процедуры все свиньи были умерщвлены внутрисердечной инъекцией хлорида калия, протокол гистологического и иммуногистохимического исследования представлен в разделе 1.

Блок 4. Лазерная катетерная денервация легочной артерии у нормотензивных крупных животных

Данный этап исследования был запланирован в связи с тем, что нами предположен недостаточный эффект радиочастотной денервации ЛА на основании анализа результатов,

полученных в блоке III (оценка повреждения стенки ЛА в эксперименте), а также в блоке II (клиническая оценка радиочастотной денервации ЛА). Значительное повреждением эндотелиального слоя и медики стенки ЛА при РЧА и, при этом, недостаточное повреждение адвентиции и периваскулярной ткани с нервами могут свидетельствовать о недостатках радиочастотного тока в достижении задачи денервации сосуда. Более глубокое проникновение повреждающего воздействия, при этом с более щадящим воздействием на слои стенки ЛА требуется для безопасной и эффективной денервации. Для оценки возможности применения фиброоптической лазерной абляции с целью денервации легочной артерии выполнялись эксперименты на овцах. Овечья модель для экспериментов была выбрана на основании данных, свидетельствующих о большей схожести диаметра и глубины расположения нервов овцы с таковыми у человека в зоне бифуркации легочной артерии; в то время как у свиней сходного веса различия более выражены [Condori Leandro NI et al. 2021]. При лазерной абляции светопоглощение ткани определяет характеристику повреждения на необходимой глубине, следовательно, для лазерной чрессосудистой денервации *in vivo* ЛА овец является более подходящей [Alexander VV et al. 2014]. Эксперименты проводились на 10 овцах породы Катумская весом 35-45кг. Методика проведения эксперимента включала несколько этапов. Предоперационное подкожное введение 5000 ЕД гепарина для снижения риска тромбообразования. Чрескожный сосудистый доступ был выполнен под общей анестезией (внутримышечно тилетаминном и золазепамом, 4-7 мг / кг для индукции; и изофлураном 100%, 1,5-2%, с O₂ через эндотрахеальную трубку со скоростью 7 мл / мин). Интродьюсер 7F (AVANTI® +, Кордис, Флорида, США) был помещен в правую бедренную артерию для мониторинга системного артериального давления, а управляемый интродьюсер (Agilis™ NxT, St.Jude Medical, Миннесота, США) был введен в правую бедренную вену для катетеризации легочной артерии.

Ангиография легочной артерии выполнялась с использованием многоцелевого ангиографического катетера (Multipurpose, Cordis, США). Все манипуляции проводились под рентгеноскопическим контролем (BV Endura C-Arm, Philips, Veenpluis, Нидерланды), и желудочный зонд был помещен для предотвращения аспирации. Образцы крови брали для контроля активированного времени свертываемости крови (АВСК) вначале, а затем каждые 30 минут. Дозирование гепарина выполнялось с достижением целевого времени ≥ 300 секунд. Мониторинг электрокардиограммы выполнялся на протяжении всей процедуры, а желудочная аспирация - каждые 20 минут.

Для разработки протокола денервации легочной артерии использовался генератор MediLas D1064 Cardiovascular Laser Application (LasCor GmbH, Тауфкирхен, Германия) и прототип неуправляемого лазерного катетера с открытым контуром орошения (изготовлен «ИнЛазтехМед», Москва, Россия). Лазерные аппликации наносились в стволе легочной артерии и проксимальных областях правой и левой легочных артерий с расстоянием 5 мм между точками с использованием различных диапазонов энергии и времени аппликации, чтобы определить оптимальные настройки

параметров для процедуры лазерной денервации легочной артерии. После экспериментальной процедуры все овцы были умерщвлены внутрисердечной инъекцией хлорида калия. Была выполнена срединная стернотомия, извлечено сердце с легочными артериями и легкими. ЛА перерезалась по ее ходу, начиная от выходного тракта правого желудочка, через ствол легочной артерии, ее основные ветви и до субсегментарных ветвей. Макроскопическое исследование ствола легочной артерии, левой и правой легочных артерий выявило очаги аблации. Протокол гистологического и иммуногистохимического исследования упоминается разделе 1.

Статистический анализ данных

Статистический анализ выполнялся с использованием статистического пакета IBM SPSS Statistics program (version 19.0.0, NY, USA. Гемодинамические параметры анализировались с определением изменений после выполнении РЧА и лазерной ДЛА. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, либо медиана и 1ый и 3ий квартили, а также в виде абсолютных чисел и процентов. Средние значения сравнивались с использованием парного критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных и с использованием критерия Хи-квадрат и Вилкоксона для переменных с непараметрическим распределением. Статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Блок 1. Стимуляционное картирование легочной артерии.

Вызванные реакции на фоне стимуляционного картирования легочной артерии в эксперименте

Трехмерные модели ЛА, полученные от всех животных на фоне СК, были объединены в одну для окончательного анализа (Рисунок 1). Низкочастотная стимуляция определяла области захвата желудочков и предсердий. Высокочастотная стимуляция вызывала следующие реакции: замедление синусового ритма и/или увеличение частоты ритма предсердий у 59% животных, захват диафрагмального нерва у 100% и захват возвратного нерва гортани обнаружен у 23 % (Рисунок 2 и 3).

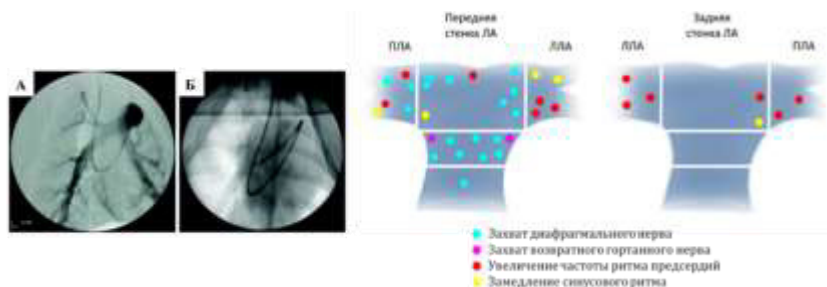


Рисунок 1 - Схематическое изображение легочной артерии

Примечание: слева, внутривидео рентгеноскопические изображения, свинья №1. А. Ангиография ЛА. Б Аблационный катетер помещается в дистальную часть правой ЛА. Справа:

схематическое изображение легочной артерии с точками вызванных реакций, ЛА - легочная артерия, ПЛА - правая легочная артерия, ЛЛА - левая легочная артерия

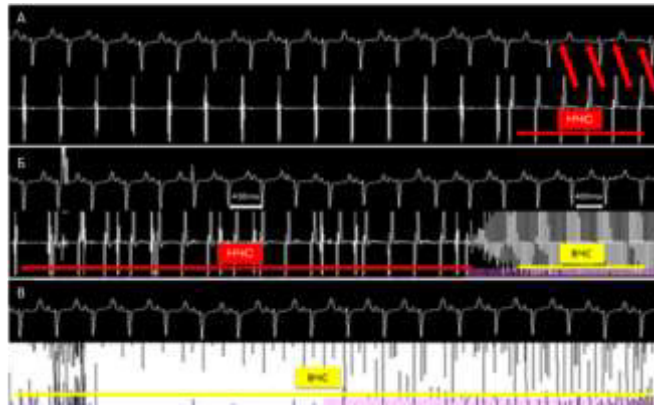


Рисунок 2 - Записи электрокардиограммы при стимуляционном картировании

Примечание: свинья №17. А НЧС в правой ЛА с захватом предсердного миокарда. Б Отсутствует захват предсердий во время НЧС в правой ЛА. ВЧС в той же зоне (без навязывания стимуляции на предсердия) приводит к сокращению длины предсердного цикла с 430 до 400 мс. В Аблационный катетер устанавливается в той же зоне, что и на панели Б. После нанесения радиочастотной аппликации повторная ВЧС не приводит к изменению длины предсердного цикла. НЧС - низкочастотная стимуляция, ВЧС - высокочастотная стимуляция

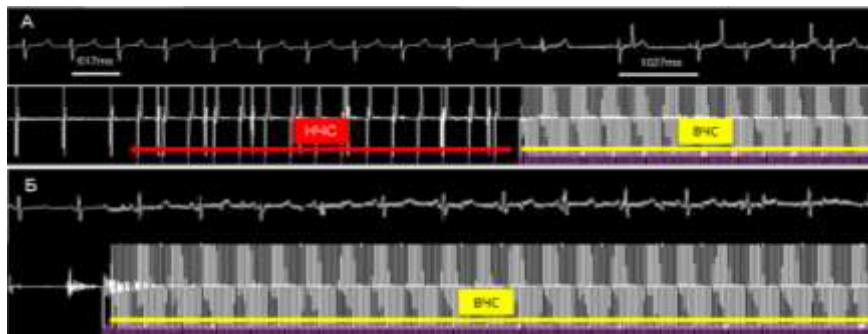


Рисунок 3 - Записи электрокардиограммы при стимуляционном картировании,

Примечание: свинья №12. А Отсутствует захват миокарда предсердий или желудочков во время НЧС в точке правой ЛА. ВЧС приводит к значительному замедлению предсердного ритма (удлинение цикла с 617 до 1027 мс). Б Аблационный катетер располагается в той же точке, что и на панели А. После нанесения радиочастотной аппликации повторная ВЧС не приводит к изменению предсердного цикла. НЧС - низкочастотная стимуляция, ВЧС - высокочастотная стимуляция

Участки с вызванными реакциями сердечного ритма отмечались РЧА-метками, то есть дискретными РЧА небольшой продолжительности – для идентификации мест стимуляции на последующей аутопсии (Рисунок 4). Выявлено наличие нервов в адвентиции и периваскулярной

клетчатке под РЧА метками с отсутствием экспрессии мускариновых M1 рецепторов, тирозингидроксилазы и рецепторов к дофамину 5 типа (Рисунок 5).



Рисунок 4 - Макроскопическое исследование легочной артерии

Примечание: А. РЧА метка в стволе ЛА, свинья №3. Б. РЧА метка, обнаруженная в проксимальной части левой ЛА, свинья №9. В РЧА метка в проксимальном отделе левой ЛА, свинья №11. Г Две РЧА метки, расположенные в проксимальной части левой и правой ЛА, соответственно, свинья № 12

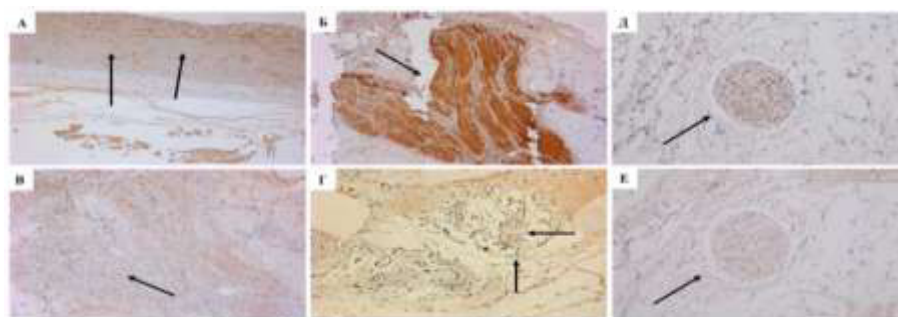


Рисунок 5 - Иммуногистохимическая оценка образца легочной артерии после абляции
Примечание: А. Потеря экспрессии рецептора D5 в 75% гладкомышечных клеток среды (указано стрелками); x50 свинья № 1. Б. Нервные волокна в периваскулярной жировой ткани со 100% экспрессией S100 (коричневый цвет, обозначенный стрелкой) под зоной абляции; x100. свинья №7. В. Нервные волокна в периваскулярной жировой ткани, зоны с потерей экспрессии M1 в 90% клеток (зона потери экспрессии указана стрелкой); x100 свинья № 7. Г. Нервные волокна (обозначены стрелками) в периваскулярной жировой ткани из зоны абляции с потерей экспрессии TH (коричневый цвет) в 85% клеток; x100. свинья №4. Д. Нервное волокно, обнаруженное в периваскулярном жире ЛА, с иммунной меткой M1 (коричневый цвет) x200. свинья №11. Е. Тот же образец, что и на панели Е: нервное волокно с иммунной меткой TH (коричневый цвет) x200, свинья №11

Блок 2. Денервации легочной артерии с применением стимуляционного картирования у пациентов с идиопатической ЛАГ

Результаты стимуляционного картирования ЛА и данные РЧА представлены в таблице 1 и рисунок 6. Гемодинамические параметры, измеренные на исходном уровне, сразу после абляции, через 6 месяцев и 12 месяцев наблюдения, представлены в таблице 2.

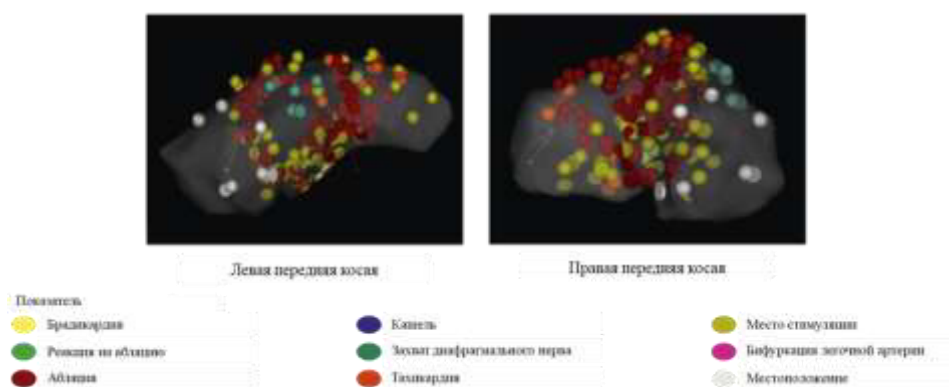


Рисунок 6 - Трехмерная реконструкция ствола и бифуркации легочной артерии с точечными метками, представляющими реакции на стимуляцию, пациент №2

Таблица 1 - Измерения гемодинамики до и после абляции легочной артерии и описание реакций на стимуляцию

Показатель		Пациент 1			Пациент 2			Пациент 3		
		Исходно	После абляции	12 месяцев	Исходно	После абляции	12 месяцев	Исходно	После абляции	12 месяцев
Гемодинамические параметры	ср.ДЛА, мм рт. ст	30	36	18	48	39	48	28	39	40
	ДЗЛА, мм рт. ст	7	9	2	8	3	8	1	3	8
	ЛСС, дины с см ⁻⁵	328	344	194	1103	1112	1103	424	291	597
	ССС, дины с см ⁻⁵	1387	1924	964	1328	659	1711	1639	1607	2040
	СИ, Л/мин м ²	2.99	3.2	3.05	1.96	1.72	1.46	2.66	4.19	2.28
Реакции стимуляции ЛА	Брадикардия	4			2			3		
	Тахикардия	0			12			3		
	Кашель	4			0			2		
	Захват диафрагмального нерва	3			4			0		
РЧА	Точки абляции, #	13			73			23		
	Общее время абляции, с	374.75			928.35			663.02		

Примечание: ЛА - легочная артерия, Ср.ДЛА - среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии, ЛСС - легочное сосудистое сопротивление, ССС - системное сосудистое сопротивление, СИ - сердечный индекс, РЧА - радиочастотная абляция

Таблица 2 - Функциональные способности, эхокардиография и лабораторные данные до и после аблации

Показатель		Пациент 1			Пациент 2			Пациент 3		
		Исходно	6 месяцев	12 месяцев	Исходно	6 месяцев	12 месяцев	Исходно	6 месяцев	12 месяцев
Функциональные способности	Функциональный класс (ВОЗ)	II	II	I	III	III	IV	II	II	II
	ТШХ	510	546	575	420	300	243	521	510	470
	ППК, мл/мин/кг	16.9	16.2	15.6	13.8	9.9	11.4	14	13.9	9.7
Эхокардиография	КСПП, см ²	19	18.3	16.3	28	28.5	29	18.3	18.9	20.8
	ПЖ:ЛЖ соотношение	0.79	0.8	0.7	1.38	1.8	1.65	0.96	0.8	0.85
	ССТК, см/с	14	14	18	7	7	5	11	12	8
Лабораторные данные	NT-proBNP, пг/мл	118.7	85.4	95	529	1241	1133	56.5	21	94

Примечание: ТШХ - тест с шестиминутной ходьбой, ППК - пиковое потребление кислорода при кардиореспираторном тестировании, КСПП - конечная систолическая площадь правого предсердия, ПЖ:ЛЖ - отношение диаметра правого желудочка к диаметру левого желудочка, ССТК - систолическая скорость в трикуспидальной кольцевой плоскости, NT-proBNP - N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида

Острые гемодинамические изменения после аблации

После ДЛА острые гемодинамические изменения у пациентов были разнонаправленными (таблица 1). Однако клинически значимых изменений в легочном или системном кровообращении не наблюдалось.

Наблюдение 6 месяцев

В течение первых 6 месяцев после ДЛА госпитализаций не было. Пациент № 1: наблюдалось улучшение тестовой дистанции шестиминутной ходьбы, уровень NT-proBNP был снижен, а площадь правого предсердия и размеры правого желудочка уменьшились (таблица 2). Пациент № 2: отмечалось однократное синкопе при физической нагрузке через 1 месяц после ДЛА. Внеплановое V/Q сканирование легких исключило тромбоэмболию легочной артерии. Во время теста шестиминутной ходьбы наблюдалось значительное сокращение дистанции прохождения, увеличение уровня NT-proBNP и увеличение соотношения диаметров правого и левого желудочков (таблица 2). Пациент № 3: Во время кардиореспираторного тестирования наблюдалось увеличение

пикового потребления O₂, снижение уровня NT-proBNP и уменьшение соотношения правого и левого желудочков (таблица 2). Однако пациент сообщил о легком ухудшении одышки; V/Q сканирование исключило тромбоэмболию легочной артерии, а анализ функции легких не показал изменений. Катетеризация с вазореактивным тестированием была проведена и показала положительные результаты, поэтому терапия блокаторами кальциевых каналов была продолжена.

Наблюдение 12 месяцев

Пациентка № 1 оставалась физически активной с высокой толерантностью к физической нагрузке (таблица 2); по данным эхокардиографии отмечалось обратное ремоделирование правых камер сердца и улучшение сократительной способности правого желудочка. Наблюдалось дальнейшее снижение уровня NT-proBNP (таблица 2). Повторная катетеризация показала нормализацию среднего давления ЛА и ЛСС (таблица 1). У пациентки № 2 наблюдалось дальнейшее ухудшение ЛАГ с уменьшением дистанции прохождения при шестиминутной ходьбе, появлением асцита, гепатомегалии, увеличением правого предсердия и правого желудочка со снижением функции правого желудочка и наличием перикардального выпота, ухудшение сердечного выброса и гипоксемией. Изменений давления в ЛА и ЛСС отмечено не было. Пациентка № 3 оставалась в II ФК (ВОЗ) без признаков сердечной недостаточности или синкопе. Однако пациентка жаловалась на снижение толерантности к физической нагрузке, подтвержденное тестом шестиминутной ходьбы и кардиореспираторным тестированием (таблица 2). Эхокардиография показала увеличение правого предсердия и снижение систолической функции правого желудочка (таблица 2). Катетеризация показала увеличение среднего давления ЛА и отрицательный вазореактивный тест. Поэтому дилтиазем был отменен и была начата ЛАГ-специфическая терапия (силденафил) с дальнейшим существенным улучшением толерантности к физической нагрузке.

Блок 3. Радиочастотная денервация легочной артерии у нормотензивных животных

Всего было нанесено 93 радиочастотных аппликации. Не было выявлено статистически значимых изменений гемодинамических параметров непосредственно после аблации (в течение 20 минут после последней аппликации). Результаты измерений центральной и легочной гемодинамики представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Гемодинамические параметры до и после радиочастотной денервации легочной артерии

Параметр	Исходно	После денервации ЛА	P-значение
ЧСС, уд/мин	90,25±17,61	95,00±13,68	0,37
ср.АД, мм рт. ст.	64,25±6,39	56,00±4,34	0,11
ср.ДЛА, мм рт. ст.	11,75±2,50	16,00±8,12	0,39

Примечание: ЛА – легочная артерия, ЧСС - частота сердечных сокращений, ср.АД - среднее артериальное давление, ср.ДЛА - среднее давление в легочной артерии

У четырех животных (50%) точки аблации не были видны на эндотелиальной поверхности при макроскопическом исследовании и у четырех животных (50%) повреждения при аблации варьировались от коричневых пятен до линейных дефектов, наблюдаемых в интима легочной артерии. Для гистологического и иммуногистохимического исследования было иссечено 18 образцов ЛА, гистологические изменения представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Гистологические изменения после радиочастотной аблации легочной артерии

Параметр	Микроскопические изменения
свинья №1	1 кровоизлияние в адвентицию. 1 сквозная диссекция всей стенки.
свинья № 2	Ствол: 1 кровоизлияние, 1 диссекция. Правая легочная артерия: продольное расслоение и кровоизлияние в адвентицию с сохранением нервных элементов, 1 очаг отёка субинтимальной меди. Левая легочная артерия: 1 диссекция под интимой
свинья № 3	Ствол: 1 пристеночный тромб. Бифуркация легочной артерии: 1 кровоизлияние во всю толщины стенки, 1 очаговое кровоизлияние, 1 кровоизлияние в нервное волокно, 1 Т-образная диссекция, очаговое кровоизлияние с некрозом адвентиции, 1 кровоизлияние на всю толщину стенки, 1 очаговое кровоизлияние в стенку, 1 очаг коагуляции трети меди с адвентицией и жировой клетчаткой, 1 очаг коагуляции с некрозом всей стенки.
свинья № 4	Ствол: 1 поперечная диссекция, 1 кровоизлияние под интимой. Бифуркация: 1 коагуляция адвентиции, 1 очаговое кровоизлияние в медию.
свинья № 5	Ствол: 2 участка коагуляции жировой клетчатки без некроза стенки, 1 очаг коагуляции адвентиции и соседней медию. Бифуркация: 2 участка коагуляции жировой клетчатки, адвентиции и дистальной трети медию.
свинья № 6	Ствол: без изменений. Бифуркация: 1 зона коагуляции адвентиции и 1 зона коагуляции с диссекцией в середине медию.
свинья № 7	Ствол: множественные очаговые некрозы медию, 2 очаговых некроза медию с коагуляцией адвентиции. Бифуркация: 1 зона коагуляции адвентиции с кровоизлиянием и неполным разрушением нервных волокон.
свинья № 8	Ствол: без изменений. Бифуркация: 1 некроз в средней и дистальной трети медию, 1 обширная зона коагуляции адвентиции.

При иммуногистохимическом исследовании в стенке легочной артерии наблюдается исчезновение экспрессии M1 и D5 на гладкомышечных клетках в зонах расслоений и зонах минимальных изменений. Также были отмечены очаги потери экспрессии рецепторов в участках сосудистой стенки, не измененных при гистологическом окрашивании. Чаще наблюдалось полное исчезновение экспрессии M1, в то время как экспрессия D5 в стенке легочной артерии частично сохранялась, нося мозаичный характер.

Блок 4. Лазерная катетерная денервация легочной артерии

Всего было нанесено 42 лазерных аппликации: в стволе ЛА по окружности ($n = 12$), в бифуркации ЛА ($n = 7$), в проксимальных отделах левой ($n = 11$) и правой ($n = 12$) ЛА (Рисунок 2А, Б). Подробные характеристики аблации приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Характеристика лазерных аппликаций

Параметр	Ствол ЛА		Бифуркация ЛА		Левая ЛА		Правая ЛА	
	Ватт, с	Количество точек аблации	Ватт, с	Количество точек аблации	Ватт, с	Количество точек аблации	Ватт, с	Количество точек аблации
овца №1	20 Вт, 20 с	6	20Вт, 20 с	2	10 Вт, 30 с	4	15 Вт, 20 с	5
овца №2	20 Вт, 25 с	3	20 Вт, 25 с	3	30 Вт, 20 с	2	30 Вт, 20 с	3
овца №3	20 Вт, 35 с	3	20 Вт, 35 с	2	20 Вт, 35 с	5	20 Вт, 35 с	4

Примечание: ЛА - легочная артерия

Макроскопические и микроскопические результаты лазерной денервации

Пятнадцать повреждений были визуально идентифицированы во время макроскопической оценки ЛА. Поражения, наблюдаемые в ЛА, были неоднородными. У овцы № 1 в стволе ЛА наблюдались явные повреждения, связанные с лазером, описанные как нерегулярные коричневые пятна кровоизлияния (Рисунок 7А); у овцы № 2 во время общей анатомической оценки перед фиксацией повреждений не наблюдалось (Рисунок 7 Б); а у овцы № 3 были видны грубые дефекты и сопутствующие поражения легких (Рисунок 7 В, Г).

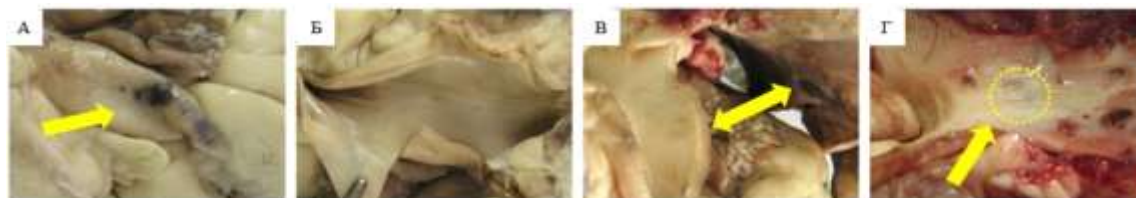


Рисунок 7 - Легочная артерия после денервации

Лазерная аблация ЛА привела к очаговому некрозу интимы и нижележащего мышечного слоя, очаговым кровоизлияниям в средней оболочке, адвентиции и периваскулярной жировой ткани. У двух из трех овец были обнаружены диссекции стенок в стволе и правой ЛА (Рисунок 8А–

В). В зонах диссекции нервные волокна не были идентифицированы в слоях стенки ЛА, а при использовании маркера S100 не наблюдалось специфического окрашивания (Рисунок 8Б). В целом, прямого повреждения нервных волокон вблизи мест диссекции выявлено не было, и экспрессия S100 сохранялась (Рисунок 8Г).

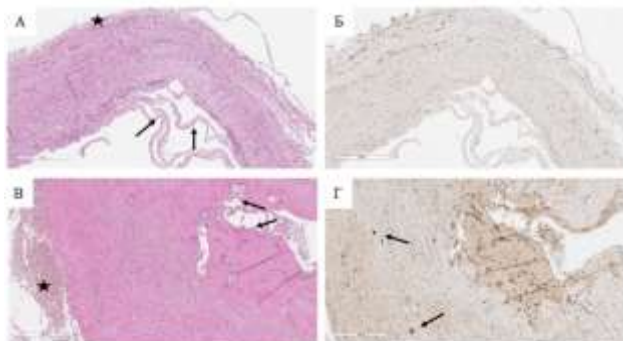


Рисунок 8 - Гистологические и иммуногистохимические препараты легочной артерии

Заключение

Стимуляционное картирование легочной артерии с использованием низкочастотной стимуляции позволяет определить ход близкорасположенных гортанного возвратного и диафрагмальных нервов, области легочной артерии в непосредственной близости от задней стенки предсердий. В то же время, при высокочастотной стимуляции выявляется ряд специфических вегетативных реакций (замедление синусового ритма или учащение предсердного/синусового ритма). Абляция в точках с вегетативными ответами приводит к невоспроизводимости вызванных реакций.

Стимуляционное картирование легочной артерии может быть рекомендовано перед денервацией для определения потенциальных целевых областей для абляции, а также для уменьшения объема избыточного повреждения, которое может быть ассоциировано с уменьшением растяжимости легочной артерии и поражению крупных нервов, не являющихся целью денервации.

Денервация легочной артерии с использованием радиочастотной энергии ограничена и не вызывает значительного повреждения периваскулярных нервов легочной артерии у экспериментальных животных. Лазерная абляция является потенциально альтернативным способом денервации легочной артерии с меньшим риском повреждения интимы.

Выводы

1. Определены типы реакций ритма сердца при низкочастотной и высокочастотной транссосудистой стимуляции периваскулярных нервов легочной артерии в эксперименте на крупных животных. Так, сформированы карты распределения зон замедления синусового ритма и учащения предсердного ритма в ответ на высокочастотную стимуляцию. Определены карты расположения стволов крупных нервов в зоне бифуркации легочной артерии (диафрагмальные нервы, возвратные ларингеальные нервы).

2. Методика катетерной денервации легочной артерии на основе стимуляционного картирования у пациентов с легочной артериальной гипертензией воспроизводима, выявлены сходные реакции на стимуляцию легочной артерии с таковыми на экспериментальных моделях. Не было выявлено осложнений процедуры, непосредственно связанных со стимуляцией или аблацией артерии.

3. Изучены макроскопические повреждения при транссосудистой радиочастотной аблации легочной артерии: представлены описания основных повреждений на эндотелии и трансмуральные повреждения стенки артерии. На основании микроскопического исследования зон аблации периваскулярных нервов легочной артерии сформированы основные группы повреждений, позволяющих сравнивать различные технологии и подходы к аблации. Радиочастотная катетерная аблация имеет ограниченные возможности физической деструкции периваскулярных нервов, при этом мозаично нарушается экспрессия маркеров симпатических и парасимпатических нервов.

4. Катетерная лазерная денервация легочной артерий с применением излучения длиной волны 1064 нм с мощностью до 20 ватт и длительность аппликаций 20 секунд приводит к повреждению стенки артерии с сохранением эндотелиальной выстилки в большинстве случаев. При лазерной аблации отмечается выраженное повреждение адвентиции и периваскулярной клетчатки, что является желаемым эффектом воздействий.

Практические рекомендации

1. При выполнении процедур денервации легочной артерии перед аблацией следует выполнить стимуляционное картирование легочной артерии, поскольку гортанный, возвратные и диафрагмальные нервы находятся в непосредственной близости от легочной артерии и могут быть повреждены во время денервации. Также передняя стенка легочной артерии находится в непосредственной близости от задней стенки предсердий, и чрезмерная аблация в этой области может приводить к повреждению предсердного миокарда.

2. Непосредственный эффект денервации может быть определен отсутствием воспроизводимости реакций частоты ритма сердца на высокочастотную стимуляцию стенки легочной артерии. При этом отсутствие изменений гемодинамики непосредственно сразу после аблации не свидетельствует о недостаточной денервации легочной артерии.

3. При проведении лазерной денервации легочной артерии с длиной световой волны 1064 нм рекомендуется использовать мощность не более 20 Ватт.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Результаты экспериментального исследования представляют важную основу для дальнейшего изучения стимуляционного картирования в процедурах денервации легочной артерии с точки зрения безопасности и определения потенциальных целевых областей для аблации. В

клинических исследованиях денервации легочной артерии может применяться методология стимуляционного картирования, предложенная в данной работе.

Подходы к более эффективному повреждению периваскулярных нервов и в то же время ограниченному повреждению передней стенки легочной артерии с целью предотвращения поражения миокарда предсердий будут изучаться в последующих экспериментах.

Хронические эффекты лазерной энергии при процедуре денервации легочной артерии будут изучены на моделях с индукцией лёгочной артериальной гипертензии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. An ovine model for percutaneous pulmonary artery laser denervation: perivascular innervation and ablation lesion characteristics / H. I. Condori Leandro, E. G. Koshevaya, L. B. Mitrofanova, A. D. Vakhrushev, N. S. Goncharova, L. E. Korobchenko, E. M. Andreeva, D. S. Lebedev, E. N. Mikhaylov // International journal of molecular sciences. – 2021. – V. 22. – N. 16. – P. 8788.

2. Stimulation mapping of the pulmonary artery for denervation procedures: an experimental study / H. I. Condori Leandro, A. D. Vakhrushev, N. S. Goncharova, L. E. Korobchenko, E. G. Koshevaya, L. B. Mitrofanova, E. M. Andreeva, O. M. Moiseeva, D. S. Lebedev, E. N. Mikhaylov // Journal of cardiovascular translational research. – 2021. – V.14. – N. 3. – P. 546-555.

3. Transcatheter radiofrequency pulmonary artery denervation in swine: the evaluation of lesion degree, hemodynamics and pulmonary hypertension inducibility / N. S. Goncharova, H. I. Condori Leandro, A. D. Vakhrushev, E. G. Koshevaya, Y. A. Skorik, L. B. Mitrofanova, L. A. Murashova, L. E. Korobchenko, E. M. Andreeva, D. S. Lebedev, O. M. Moiseeva, E. N. Mikhaylov // BMC Pulmonary medicine. – 2021 – V.21. – N. 1.- P. 418.

4. Денервация легочной артерии при легочной гипертензии: систематический обзор и метаанализ клинических исследований. / Л. Е. Коробченко, Н. С. Гончарова, Э. И. Кондори Леандро, А. Д. Вахрушев, Е. М. Андреева, О. М. Моисеева, Е. Н. Михайлов // Артериальная гипертензия. – 2021. – Т. 27 - № 6. – С. 628–641.

5. Pulmonary and systemic hemodynamics following multielectrode radiofrequency catheter renal denervation in acutely induced pulmonary arterial hypertension in swine / A. D. Vakhrushev, H. I. Condori Leonardo, N. S. Goncharova, L. E. Korobchenko, L. B. Mitrofanova, E. M. Andreeva, E. G. Koshevaya, D. S. Lebedev, E. N. Mikhaylov // Biomed research international. – V. 2021. – 4248111.

6. Extended renal artery denervation is associated with artery all lesions and acute systemic and pulmonary hemodynamic changes: a sham-controlled experimental study / A. D. Vakhrushev, H. I. Condori Leandro, N. S. Goncharova, L. E. Korobchenko, L. B. Mitrofanova, D. S. Lebedev, E. N. Mikhaylov // Cardiovascular therapeutics. – V. 2020. – 8859663.

7. **Electrical stimulation-guided approach to pulmonary artery catheter ablation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot feasibility study with a 12-month follow-up / N. S. Goncharova, O. M. Moiseeva, H. I. Condori Leandro, I. S. Zlobina, A. V. Berezina, K. N. Malikov, D. M. Tashkhanov, D. S. Lebedev, E. N. Mikhaylov // Biomed research international - V. 2020. - 8919515.**

8. **Modeling of acute pulmonary arterial hypertension in pigs using a stable thromboxane A2 analogue (U46619): dose adjustment and assessment of hemodynamic reactions / N. S. Goncharova, E. M. Andreeva, A. D. Vakhrushev, H. I. Condori Leandro, L. A. Murashova, S. E. Voronin, L. E. Korobchenko, L. B. Mitrofanova, Y. A. Skorik, M. M. Galagudza, O.M. Moiseeva, E. N. Mikhaylov // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2020. - N. 170. – V. 6. - P. 729–733.**

9. **Perivascular innervation of the pulmonary artery in human and swine: a comparative study for the development of an experimental model of denervation / E. G. Koshevaya, L.B. Mitrofanova, N. S. Goncharova, H. I. Condori Leandro, A. D. Vakhrushev, L. E. Korobchenko, L. A. Murashova, M. M. Galagudza, A. A. Perminova, O. M. Moiseeva, E.N. Mikhaylov // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2020. – V.170. – N. 2. – P. 279-282.**

10. **Острые эффекты лазерной абляции миокарда в эксперименте ex-vivo и in vivo / Э. И. Кондори Леандро, А. Д. Вахрушев, Л. Е. Коробченко, Е. Г. Кошечая, Л. Б. Митрофанова, Н. С. Гончарова, Е. М. Андреева, Е. Н. Михайлов, Д. С. Лебедев // Вестник аритмологии. – 2021. – Т. 28. – N. 1. – С. 47-54.**

11. **Перспективные подходы к нейромодуляции в современной кардиологии // Трансляционная медицина / Е. Н. Михайлов, Н. С. Гончарова, А. Д. Вахрушев, Э. И. Кондори Леандро и др.; под ред. Е. В. Шляхто. – Санкт-Петербург: Принт 24, 2020. – С. 475-498.**

12. **Виды повреждений легочной артерии, нервных структур и окружающей жировой клетчатки в зоне бифуркации у свиней при циркулярной радиочастотной абляции / Е. Г. Кошечая, Л. Б. Митрофанова, Э. И. Кондори Леандро, А. Д. Вахрушев, Е. Н. Михайлов, Н. С. Гончарова // Medline.RU. – 2020. – Т. 21. – С. С. 55-74.**

13. **Fiber-optic laser energy for pulmonary artery denervation: results of an experimental study / H. I. Condori Leandro, A. D. Vakhrushev, N. S. Goncharova, L. E. Korobchenko, E. G. Koshevaya, L. B. Mitrofanova, E. M. Andreeva, O. M. Moiseeva, D. S. Lebedev, E. N. Mikhaylov // European Heart Journal. – Supplement 1. - 2021. – 3423.**