

**Отзыв официального оппонента,**

доктора медицинских наук, профессора

Нифонтова Евгения Михайловича на диссертационную работу Кондори Леандро Эбера Ивана «Электрофизиологический подход к эндоваскулярной катетерной денервации легочной артерии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия

**Актуальность темы диссертационного исследования**

Легочная гипертензия — клиническое состояние с крайне неблагоприятным прогнозом. Современное лечение, предполагающее применение новых генераций лекарственных препаратов, несколько улучшило качество жизни и прогноз данной патологии, однако сопряжено с необходимостью пожизненного приема дорогостоящих препаратов, нередко с развитием серьезных осложнений. Разработка высокотехнологичных инвазивных вмешательств создает перспективу снижения медикаментозной нагрузки и позитивной модификации прогноза. Такой подход активно изучается в кардиологии при артериальной гипертензии. В отношении лечения легочной гипертензии, основные работы по инвазивным вмешательствам находятся на стадии патофизиологических и технологических исследований, так как оптимальные схемы лечения пока не разработаны. Во многом это связано с многообразием причин и механизмов формирования патологии, актуальной для кардиологии, пульмонологии, сердечно-сосудистой хирургии. В некоторых случаях эффективное хирургическое вмешательство, например, тромбоэндартерэктомия, радикально избавляет от проблемы и уже вошло в стандарт лечения хронической тромбоэмболической болезни, но большая часть больных с легочной гипертензией могут лечиться лишь медикаментозно. Результаты клинических исследований добавили в лечебную практику препараты, влияющие на различные звенья патогенеза заболевания, однако существуют механизмы, лекарственное воздействие на которые малоэффективно. Патологический дисбаланс автономной нервной регуляции легочного кровообращения способствует прогрессированию заболевания и может являться целью для нейромодулирующих методов лечения, направленных на коррекцию симпатической гиперактивации, продолжительной вазоконстрикции, сосудистого ремоделирования. Подход к симпатической денервации легочной артерии для коррекции легочной гипертензии (сначала артериальной, а затем и венозной) был

предложен более 10 лет назад, однако пока не занял своей позиции в рекомендациях по лечению пациентов. Экспериментальные данные на животных с моделированием легочной гипертензии и повышенной нагрузки на правый желудочек продемонстрировали существенное улучшение показателей гемодинамики и выживаемости животных при денервации легочной артерии. Небольшие клинические исследования у пациентов подтвердили положительное влияние денервации зоны бифуркации легочной артерии на толерантность к физической нагрузке, улучшение показателей гемодинамики легочного кровообращения. Однако в каждом исследовании денервации легочной артерии используется нестандартные подходы, критерии включения и особенности ведения пациентов. При этом отсутствуют физиологические критерии степени денервации легочной артерии, не разработаны способы профилактики коллатерального повреждения органов средостения при катетерной абляции артерии. Несмотря на значительное количество экспериментальных исследований и богатый опыт применения радиочастотной абляции в аритмологии, аспекты, касающиеся радиочастотного повреждения стенки артерии и периваскулярной ткани остается недостаточно изученным.

Настоящее диссертационное исследование представляет собой цельную оригинальную работу, в которой проведен цикл экспериментальных исследований – от разработки методики электрофизиологического картирования нервов легочной артерии до ее применения в клинических условиях, выявление недостатков радиочастотной денервации сосуда и экспериментальное использование более эффективного и безопасного подхода – лазерной абляции с помощью прототипа фиброоптического катетера. Проведенная научная работа находится на стыке специальностей – кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с изучением физиологических реакций, новых технологий хирургического лечения и оценкой аспектов применения технологии в комплексе лечения пациентов с постоянной медикаментозной терапией.

### **Научная новизна и практическая значимость результатов исследования**

Научная новизна проведенного исследования заключается в разработке, экспериментальной и клинической апробации нового подхода к денервации легочной артерии, основанного на электрофизиологическом картировании стенки легочной артерии и периваскулярных нервов. Определены специфические реакции ритма сердца в ответ на высокочастотную стимуляцию периваскулярных

нервов легочной артерии, выполнена систематизация этих реакций, построены карты распределения зон ответов, опосредованных симпатическими нервами и парасимпатическими ганглиями. Научная новизна заключается также в систематизации и классификации аблационных повреждений стенки легочной артерии и нервов артерии. Изучены острые эффекты денервации легочной артерии в условиях нормотензии в экспериментах на животных, а также в клинических условиях у пациентов с идиопатической легочной гипертензией. Впервые для денервации легочной артерии предложена и изучена в экспериментальных условиях транскатетерная лазерная абляция. Показаны преимущества лазерной энергии перед радиочастотной аблацией. По итогам комплексного исследования автором предложен метод безопасной таргетной аблации периваскулярных нервов легочной артерии на основе результатов низкочастотного и высокочастотного стимуляционного картирования. Показана воспроизводимость и безопасность разработанного электрофизиологического подхода к денервации легочной артерии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна**

Представленное диссертационное исследование по структуре, объему и оформлению выполнено в соответствии с предъявляемыми требованиями. Цель исследования и поставленные задачи сформулированы четко. Основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации опираются на полученные результаты. Материалом для исследования послужили экспериментальные животные (свиньи и овцы,  $n=35$ ) и пациенты с идиопатической легочной артериальной гипертензией ( $n=3$ ). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов статического анализа, данные представлены полно и корректно в наглядной форме.

**Оценка оформления и содержания диссертации**

Диссертация Кондори Леандро Эбера Ивана оформлена в традиционном стиле в соответствии с требованиями ВАК и ГОСТ, изложена на 100 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 рисунками и 12 таблицами, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 7 отечественных и 89 зарубежных источников.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, ее научная новизна, практическая значимость, изложены цель и задачи диссертационной работы, положения, выносимые на защиту и данные об апробации полученных результатов.

В первой главе (обзор литературы) подробно и последовательно описаны подходы к денервации легочной артерии, исследованные на крупных экспериментальных животных, таких как собаки и свиньи, и их применение у пациентов с легочной артериальной гипертензией, а также различные источники энергии, используемые для денервации.

Во второй главе дана общая характеристика экспериментального и клинического материала и использованных инструментальных и лабораторных методов диагностики. Раскрыты методологические подходы, определены объекты исследования. Работа хорошо структурирована, имеет четкий дизайн. Объем материала достаточен для осуществления корректной и современной статистической обработки данных.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований и проведен их анализ.

Первый, третий и четвертый блоки исследования включали использование экспериментальных животных. Так, в первом блоке приведены результаты применения предложенной автором методики стимуляционного (электрофизиологического) картирования легочной артерии у животных, проведена оригинальная верификация зон нейроопосредованного ответа на стимуляцию с радиочастотными метками на эндотелии, проведено патоморфологическое и гистологическое исследование участков с метками. Второй блок включает оценку воспроизводимости стимуляционного картирования легочной артерии для процедуры денервации легочной артерии в клинических условиях. Помимо оценки воспроизводимости стимуляционного картирования нервов легочной артерии, автор провел анализ проспективных данных включенных пациентов. В одном случае отмечено значительное улучшение клинического течения и гемодинамических параметров при повторной катетеризации, однако в двух случаях положительной динамики не отмечено в течение 12 месяцев. В связи с этим, автором проведена дальнейшая экспериментальная работа по изучению недостатков существующего подхода к



радиочастотной абляции легочной артерии. В третьем блоке изучены острые эффекты абляции проксимального отдела легочной артерии у животных, выявлено, что радиочастотное повреждение характеризуется мозаичностью, сохранением экспрессии нейромаркеров и недостаточной глубиной повреждения значительной доли аппликаций. Четвертый блок исследования явился логическим продолжением исследования – автором предложено применение лазерной абляции стенки легочной артерии, цель которой – преодоление изученных недостатков радиочастотной абляции. Помимо ряда технических преимуществ абляции с применением фиброоптического катетера (отсутствие необходимости плотного контакта с эндотелием), показано, что лазерная абляция в меньшей степени повреждает эндотелиальную выстилку и снижает риск тромбообразования, а также приводит в меньшей степени повреждает периваскулярную ткань.

Четвертая глава содержит подробный анализ и интерпретацию полученных данных, сопоставленных с мировыми литературными данными. Работа завершена четко сформулированными логически вытекающими их вышеизложенного материала выводами, содержание которых полностью отвечает поставленным задачам.

В заключении автор представил основное содержание диссертационного исследования и отразил наиболее значимые результаты. Выводы и практические рекомендации сформулированы корректно, научно обоснованы, соответствуют цели и задачам исследования. Практические рекомендации могут быть внедрены в протоколы экспериментальных исследований и при выполнении дальнейших клинических исследований.

### **Внедрение полученных результатов исследования**

Результаты проведенного исследования были представлены на многочисленных национальных и международных конгрессах и конференциях. По результатам диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, из них 10 статей в журналах, входящих в перечень Высшей Аттестационной Комиссии.

Внедрение полученных результатов осуществлено в практической и научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Автореферат оформлен в соответствии с требованиями, полностью отражает

основное содержание диссертации, раскрывает научную новизну, положения, выносимые на защиту, практические рекомендации, все основные результаты представлены в научных публикациях автора. Выводы и практические рекомендации научно обоснованы и соответствуют результатам выполненной работы.

Диссертационная работа решает поставленные задачи с применением современных методов. Работа обладает несомненной научной новизной и имеет практическую значимость. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Некоторые стилистические погрешности не снижают благоприятного впечатления от работы.

В качестве дискуссии, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Может ли денервация легочной артерии спровоцировать ухудшение клинического состояния пациентов с легочной артериальной гипертензией при использовании радиочастотной энергии, учитывая, что приводит к повреждению интимы? Каковы возможные отдаленные последствия массивной аблации стенки легочной артерии?
2. В клинической части исследования (блок 3) выполнялось пилотное исследование картирования нервных структур легочной артерии для оценки воспроизводимости экспериментально полученных физиологических реакций на стимуляцию у пациентов с легочной гипертензией. Однако наблюдение пациентов было продолжено до 12 месяцев с оценкой отдаленных событий. Какая медикаментозная терапия применялась у пациентов, могло ли изменение терапии повлиять на отсроченные события после денервации легочной артерии?

### **Заключение**

Таким образом, диссертация Кондори Леандро Эбера Ивана «Электрофизиологический подход к эндоваскулярной катетерной денервации легочной артерии» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача - предложен более безопасный способ денервации легочной артерии и создана экспериментальная модель для

лазерной денервации, показывающая оптимальные параметры абляции для безопасной и эффективной денервации.

С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует критериям, установленным п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции от 10 марта 2022 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия.

Профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Нифонтов Евгений Михайлович

«31» 08 2022 г.



Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8  
Тел.+8(812)338-78-95 [E-mail: info@lspbgmu.ru](mailto:info@lspbgmu.ru)