

Утверждаю
Заместитель директора
по научной работе
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Томский национальный
исследовательский
медицинский центр
Российской академии наук»
доктор биологических наук,
профессор РАН
И.Н.Лебедев



И.Н. Лебедев
«26» июня 2022

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Кондори Леандро Эбера Ивана на тему: «Электрофизиологический подход к эндоваскулярной катетерной денервации легочной артерии», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность темы и связь ее с планами развития медицинской науки и здравоохранения

Легочная гипертензия (ЛГ) – это хроническое и зачастую быстро прогрессирующее заболевание с неблагоприятным прогнозом, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (≥ 25 мм рт.ст. в соответствии с текущими рекомендациями и ≥ 20 мм рт.ст. в соответствии с более поздним консенсусом экспертов). ЛГ может встречаться как самостоятельная нозология или осложнять течение широкого спектра заболеваний, оказывая негативное влияние на выживаемость. Повышенная симпатическая нервная активация, по-видимому, может быть одним из звеньев патогенеза этого заболевания. Специфическая терапия легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) направлена на блокаду рецепторов вазоконстрикторных субстанций и стимуляцией основных путей, опосредованных мощными вазодилататорами, такими как оксид азота и простаглицлин. При ЛАГ происходит ремоделирование мелких интра- и преацинарных артерий, тогда

как ремоделирование проксимальных участков легочной артерии, ее дилатация, снижение растяжимости и увеличение жесткости формируются по мере прогрессирования заболевания. На всех этапах патогенеза заболевания отмечается значительный вклад гиперактивации симпатических импульсаций, в том числе роль сети симпатических нервов в стенке легочной артерии и периваскулярной клетчатке.

Для прерывания патологического влияния гиперактивации симпатических влияний была предложена денервация проксимального отдела легочной артерии, хирургическая или малоинвазивная катетерная методика. В ранних экспериментальных и небольших клинических исследованиях получены многообещающие результаты денервации в снижении давления в легочной артерии. В большинстве работ применялась радиочастотная абляция на эндотелиальной поверхности легочной артерии с целью трансмурального повреждения и абляции периваскулярных нервов. В пилотных проектах исследовалась возможность транскатетерной криоабляции и ультразвуковой абляции.

Существенный недостаток всех имеющихся подходов к транскатетерной денервации – отсутствие критериев локализации наибольшей концентрации нервных элементов и отсутствие конечных точек достаточной денервации. Более того, во время неселективной абляции потенциальное повреждение окружающих легочную артерию структур может иметь катастрофические последствия для пациентов с тяжелым течением легочной гипертензии (например, парез диафрагмального нерва). Таким образом, методика электрофизиологического картирования, верификации денервации, а также разработка подходов к более безопасной абляции легочной артерии являются крайне актуальными и заслуживают интенсивного изучения.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В исследовании Кондори Леандро Эбера Ивана определены и классифицированы реакции ритма сердца на стимуляцию зоны бифуркации легочной артерии, а также найдено распределение зон нейроопосредованного ответа ритма сердца на стимуляцию. Показано, что абляция (денервация)

участка легочной артерии сопровождается потерей реакции частоты ритма на повторную стимуляцию.

Подтверждена воспроизводимость экспериментальной методики стимуляционного картирования в клинических условиях у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Получены клинические данные о возможно недостаточном эффекте радиочастотной денервации легочной артерии у некоторых пациентов. Изучены возможные ограничения радиочастотной абляции у крупных животных *in vivo*, выявлены предрасполагающие к потенциальным осложнениям параметры радиочастотного повреждения эндотелиальной стенки легочной артерии (диссекции, тромбозы). Автором впервые предложена транскатетерная лазерная денервация легочной артерии, изучены особенности лазерного повреждения стенки легочной артерии и периваскулярных нервов, выгодно отличающие лазерную абляцию от радиочастотной. Так, например, выявлен более низкий риск повреждения эндотелия и тромбообразования.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений диссертации

В основу диссертационной работы Кондори Леандро Эбера Ивана включен анализ данных 4 отдельных блоков исследования, которые были выполнены, как в лабораторных условиях – на животных, так и у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Работа представляет собой самостоятельное и целостное научное исследование на стыке двух специальностей – кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В исследовании применена современная методология экспериментальных исследований, а также современные методы обследования и лечения больных с легочной артериальной гипертензией. Размеры выборки и сформированных блоков достаточны для получения статистически достоверных результатов, подтверждающих основную гипотезу. Статическая обработка полученных данных проведена корректно с использованием современных компьютерных программ. Критерии включения, методики вмешательств соответствуют целям и задачам диссертационной работы, их анализ современен и информативен. В силу этого полученные результаты демонстративны и убедительны. Автор

нашел объяснение большинству обнаруженных закономерностей и подтвердил практическую ценность применяемого метода картирования и лазерной абляции. Выводы и основные положения диссертации подтверждаются объективными данными, полученными при проведении собственных исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором предложен новый метод безопасной таргетной абляции периваскулярных нервов легочной артерии на основе результатов низко- и высокочастотного стимуляционного картирования.

В пилотном клиническом исследовании доказана воспроизводимость и внутриоперационная безопасность разработанного электрофизиологического подхода к денервации легочной артерии.

Разработана экспериментальная модель лазерной денервации легочной артерии: предложены параметры эффективной и безопасной абляции, создана шкала повреждения стенки легочной артерии, которая может применяться для стандартизации оценки методов денервации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты проведенного экспериментального исследования создают основу для дальнейшего изучения стимуляционного картирования легочной артерии в эксперименте и в клинической практике. Результаты и выводы диссертации могут быть использованы при планировании и проведении доклинических исследований новых методов высокотехнологичного лечения легочной артериальной гипертензии в учреждениях, выполняющих такие исследования. Результаты внедрены в клиническую практику отделения рентген-хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции, а также в экспериментальную практику Центра доклинических и трансляционных исследований ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебных курсах по кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. В настоящее время материалы данной работы

включены в образовательные программы кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург).

Характеристика публикаций автора по теме диссертации и личный вклад соискателя

По теме диссертационного исследования 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», 10 статей в изданиях, индексируемых в базах Web of science и/или Scopus.

Автор диссертации принимал непосредственное участие в разработке концепции экспериментальных исследований, клинического исследования, а также самостоятельно проводил экспериментальные операции по денервации легочных артерий. Также автор выполнял научный и статистический анализ полученных данных.

Диссертация, представлена в виде рукописи, написана в классическом стиле, изложена на 100 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 12 таблиц и 23 рисунка. Указатель литературы включает 100 источников, из них 7 отечественных и 89 иностранных.

Автореферат полностью отражает наиболее важные положения диссертации, дает представление о проделанной работе, содержит в кратком виде всю необходимую информацию, характеризующую полученные в процессе исследования результаты, основные положения и выводы диссертации.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по представленной работе не имеется. Вместе с тем, имеются вопросы, не носящие принципиального характера и не умаляющие полученных в диссертации достижений:

1. Известно, что в патогенезе легочной артериальной гипертензии значимую роль играет гиперактивация симпатической нервной системы. В вашей работе проведение высокочастотной стимуляции приводило к ответу сердца, как по симпатическому типу – тахикардия, так и по парасимпатическому – брадикардия. Соответственно, проведение аблации в этой области могло повреждать, как симпатическую, так и парасимпатическую часть нервной системы. Так ли это? Каким образом можно избирательно наносить аблацию?
2. Зона легочной артерии, близко расположенная к задней стенке левого предсердия, характеризовалась захватом предсердного миокарда при низкочастотной стимуляции. Проводилась ли высокочастотная стимуляция в этой зоне? Если нет, проводилось ли картирование нервных структур (нервов и ганглиев) в этой зоне?

Заключение

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, содержащей решение актуальной задачи кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а именно: разработана в экспериментальных условиях и продемонстрирована воспроизводимость стимуляционного картирования легочной артерии в клинических условиях, а также обосновано использование лазерной энергии в качестве перспективного метода денервации легочной артерии.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в действующей редакции, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.20 – кардиология, 3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на заседании отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии Томского НИМЦ, протокол № 7, от 25 июля.2022 г.

Руководитель отделения
хирургического лечения сложных
нарушений ритма сердца и
электрокардиостимуляции

Научно-исследовательского
института кардиологии Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения «Томский
национальный исследовательский
медицинский центр Российской
академии наук»

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН



подпись

Попов Сергей
Валентинович

Ул. Киевская, д. 111а, Томск, 634012, тел./ факс (3822) 55-50-57/ 55-83-67,
www.cardio-tomsk.ru; e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Подпись

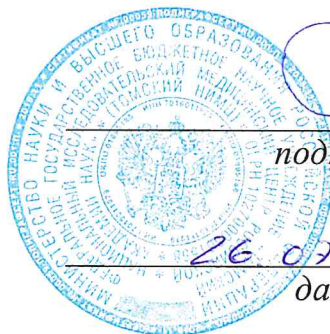
Попова С.В.

заверяю:

Ученый секретарь Томского НИМЦ

кандидат биологических наук

Ирина Юрьевна Хитринская



подпись

26.07.2022
дата