

Отзыв официального оппонента,

доктора медицинских наук

Неминушего Николая Михайловича на диссертационную работу Двали Михаила Леонидовича «Результаты интервенционного лечения фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен, дополненным аблацией ганглионарных сплетений», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. – Сердечно-сосудистая хирургия.

Актуальность темы диссертационной работы

Фибрилляция предсердий (ФП), исторически известная в российской медицине, под названием «Мерцательная аритмия» является наиболее распространенным нарушением ритма сердца, встречающимся в клинической практике в несколько раз чаще других нарушений ритма, которое часто осложняет течение различных сердечно-сосудистых заболеваний и нередко приводит к развитию тяжелых исходов, таких как инсульт, сердечная недостаточность, внезапная смерть. Развитие хирургических и интервенционных методов лечения ФП в последние годы позволило существенно повлиять на снижение смертности и инвалидизации среди пациентов, страдающих данной патологией. Катетерная изоляция лёгочных вен со стороны левого предсердия, прочно заняла место основного метода лечения пароксизмальной формы ФП. Однако, даже при технически успешном проведении данной процедуры, вероятность развития рецидивов аритмии остается достаточно высокой и может достигать 20–30% в среднесрочной перспективе. Одним из путей решения данной проблемы, является комбинация данного метода с методом кардионейроаблации. Последняя является электродеструкцией радиочастотным током нервных ганглионарных сплетений в предсердиях, в данном случае, выполняемая в дополнение к стандартной изоляции устьев легочных вен. С определенной долей уверенности, сегодня можно утверждать, что данный комбинированный подход позволяет устранить как потенциальные триггеры аритмии, так и субстрат, поддерживающий ФП через

снижение парасимпатических влияний на миокард. Тема исследования М.Л. Двали обладает несомненной актуальностью, поскольку направлена на решение одной из важных задач современной интервенционной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии – повышение стойкости результатов катетерного лечения ФП. Комплексное изучение эффективности и безопасности добавления аблации ганглионарных сплетений к процедуре изоляции устьев легочных вен, имеет большое значение для практического здравоохранения, так как может привести к снижению частоты повторных вмешательств и осложнений, связанных с рецидивами и более продолжительным течением ФП.

Научная новизна и практическая значимость результатов исследования

Работа М.Л. Двали отличается высокой степенью новизны, представляя собой первое систематизированное исследование в России, посвящённое сравнению стандартного протокола изоляции легочных вен и расширенного протокола катетерного лечения ФП с одновременной кардионейроаблацией. Впервые автором объединены экспериментальный, гистологический и клинический подходы для исследования проблемы нейромодуляции при ФП. В рамках экспериментального этапа выполнен углублённый гистологический анализ ганглионарных сплетений предсердий: определены их топография, размеры, состав нервных волокон, глубина их залегания. Эти данные позволили обосновать оптимальные мишени и параметры воздействия при аблации, где новизна подхода заключается в научно подтверждённой необходимости депарасимпатизации сердца. Впервые предложен и применён на практике новый интраоперационный алгоритм: двупредсердное электрофизиологическое картирование зон фрагментированных электропотенциалов с последующей их аблацией, что обеспечило прицельное разрушение основных автономных ганглионарных сплетений. Клиническое исследование, проведённое на значительной группе пациентов, впервые продемонстрировало достоверное преимущество расширенной комбинированной процедуры – изоляции легочных вен с аблацией ганглионарных сплетений, перед стандартной изоляцией вен, по показателям эффективности в отдаленном периоде.

В исследовании были получены новые данные о снижении частоты рецидивов аритмии в результате добавления к изоляции легочных вен – кардионейроабляции. Кроме того, автор выделил группу пациентов с предикторами эффективности метода депарасимпатизации - в частности, показано, что выраженный парасимпатический тонус (высокий индекс вагусной активности по данным холтеровского мониторирования) является прогностически благоприятным фактором для успешности расширенной абляции. Новыми являются и полученные сведения о безопасности метода: диссертантом детально проанализированы возможные риск-факторы и показано, что при соблюдении протокола процедуры, данные осложнения не развиваются. Таким образом, научная новизна работы Двали М.Л. определяется комплексным характером исследования и получением принципиально новых знаний, которые существенно дополняют существующие представления о возможностях катетерного лечения фибрилляции предсердий.

Полученные в диссертации результаты имеют прямой отношение к клинической практике и потому обладают высокой практической значимостью. Разработанный алгоритм сочетанной абляции (стандартная изоляция вен в сочетании с аблацией ганглионарных сплетений) уже на этапе исследования продемонстрировал свою эффективность, что делает возможным его внедрение в специализированных центрах интервенционной аритмологии. Для кардиохирургов и аритмологов представляют ценность конкретные практические рекомендации, сформулированные автором: показания для выполнения кардионейроабляции определены более чётко, предложены оптимальные параметры и последовательность абляции с учетом анатомии ганглиев, описаны критерии достижения достаточной депарасимпатизации в ходе вмешательства. Реализация этих рекомендаций на практике позволит повысить процент успешных операций и снизить необходимость повторных абляций или длительного медикаментозного лечения. Также практическая значимость работы проявляется в междисциплинарных областях: кардионейроабляция может найти применение не только при лечении ФП, но и при функциональных нарушениях проводимости, о

чём свидетельствуют упомянутые в работе клинические случаи. Внедрение результатов исследования М.Л. Двали потенциально улучшит качество специализированной медицинской помощи больным с нарушениями ритма сердца, поэтому практическую значимость данной диссертации трудно переоценить.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, их достоверность и новизна

Научные положения и выводы диссертации базируются на убедительном фактическом материале и подтверждены корректным статистическим анализом, благодаря чему их обоснованность не вызывает сомнений. Диссертантом обследовано 110 пациентов с пароксизмальной ФП, которым выполнялись катетерные вмешательства. Подобранные группы сравнения сопоставимы по основным клиническим параметрам. Объём выборки соответствует задачам исследования и требованиям статистической значимости. Автор последовательно и строго выполнил все этапы работы - от экспериментального обоснования метода до оценки его клинической эффективности - что свидетельствует о доказательном характере полученных данных. В работе применены классические и современные методы статистики: вычисление процентных показателей успешности, оценка достоверности различий, построение кривых безрецидивной выживаемости с использованием анализа Каплана-Мейера, многомерный анализ предикторов. Это обеспечивает высокую надёжность результатов и выводов. Цели и задачи исследования сформулированы ясно и были полностью реализованы автором; полученные выводы соответствуют поставленным задачам. Научные положения, выносимые на защиту, логично вытекают из результатов исследования и подтверждены ими. Практические рекомендации обоснованы эмпирическими данными и тщательно продуманы с точки зрения их применения. Степень обоснованности диссертационной работы М.Л. Двали следует признать высокой - исследования проведены на достаточном уровне, а полученные данные подкрепляют все заявления автора.

Значимость полученных результатов исследования для науки и практики

Проведенное исследование вносит вклад в науку в области изучения факторов, определяющих прогноз и тактику при интервенционном лечении пациентов с пароксизмальной формой ФП. В результате данной работы создан и апробирован расширенный интраоперационный протокол, включающий двупредсердное картирование зон фрагментированных электрограмм и последовательную радиочастотную абляцию ганглионарных сплетений. Гистологически подтверждены зоны концентрации внутрисердечных ганглиев. Разработан анатомический подход с электрофизиологическим поиском ганглионарных сплетений, который приводит к стабильному, воспроизводимому результату депарасимпатизации.

Полученные результаты и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании, внедрены в практику клинических подразделений ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Структура и содержание работы

Диссертация Двали М.Л. написана грамотным профессиональным языком. Название полностью отражает суть работы и соответствует сформулированной цели. Задачи диссертационной работы раскрывают поставленную исследователем цель. Объём диссертации - 116 страниц машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результаты собственного исследования (в четырёх главах: доклиническая и клиническая части), обсуждение, заключение с выводами и практическими рекомендациями, список литературы и приложения. **Иллюстративный материал** диссертации представлен 14 таблицами и 30 рисунками, что свидетельствует о наглядности и информативности работы. Библиографический список насчитывает 107 источников, из них 22 отечественных и 85 зарубежных, отражая как исторические основы проблемы, так и самые современные исследования. Оформление работы соответствует установленным требованиям ВАК: таблицы, рисунки, библиография - без нареканий.

Во введении автор обосновал выбор темы, её актуальность, сформулировал цель и задачи, подчеркнул научную новизну и практическую значимость исследования, а также перечислил выносимые на защиту положения. Введение написано чётко и информативно, давая полное представление о содержании и направлении работы.

Глава 1 - обзор литературы - демонстрирует высокую эрудированность автора в области механизмов и лечения фибрилляции предсердий. Приведён анализ данных о роли различных звеньев вегетативной нервной системы в инициировании и поддержании ФП. Отмечены успехи и недостатки катетерной изоляции лёгочных вен, в том числе проблема рецидивов аритмии. Особое внимание уделено ганглионарным сплетениям: в обзоре систематизированы сведения о пяти основных автономных сплетениях предсердий, об их анатомическом расположении и функциях. Проведён критический анализ результатов предыдущих исследований, где предпринимались попытки кардионейроабляции; показано, что данные о её эффективности разнятся, а методика требует дальнейшего изучения. Литературный обзор убедительно обосновывает необходимость собственного исследования.

Глава 2 описывает материалы и методы. Дано подробное описание критериев включения и исключения пациентов, протоколов обследования (включая электроэнцефалографию вариабельности сердечного ритма, фармакологические пробы для оценки вегетативного тонуса), техники выполнения изоляции лёгочных вен и дополнительной абляции ганглионарных сплетений. Автор указывает, что операции во всех случаях проводились под местной анестезией с седацией, что позволило получать прямую функциональную оценку эффекта абляции ганглиев. Описаны используемые инструменты и оборудование: трёхмерная навигационная система для картирования предсердий, стандартные катетеры для абляции, а также специальный алгоритм стимулирующего воздействия для идентификации ганглиев. Методы статистической обработки данных соответствуют задачам работы. Глава 2 также содержит описание экспериментов ex-vivo: на гистологических препаратах предсердий автор выполнил морфологическое исследование ганглионарных

структур. Представленные методы являются современными и адекватными цели исследования.

Глава 3 включает результаты экспериментального (морфологического) этапа исследования. Автором показано, что ганглионарные сплетения представлены скоплениями нейронов, окружённых соединительнотканной стромой, и располагаются преимущественно в эпикарде левого предсердия (вокруг устьев лёгочных вен, в области межпредсердной борозды и др.). Средний размер выявленных ганглиев составлял порядка нескольких миллиметров, причём отмечалась вариабельность величины и количества нейронов в разных сплетениях. Важным результатом стало обнаружение закономерности расположения основных групп ГС. Морфологические находки представлены на фотомикрографиях высокого качества. Их описание свидетельствует о глубоком понимании автором нейроанатомии сердца.

Глава 4 посвящена клиническому применению расширенного протокола и анализу полученных результатов. Представлены данные 110 пациентов, разделённых на две группы - 53 пациента после стандартной изоляции лёгочных вен и 57 пациентов, которым дополнительно выполнена абляция ганглионарных сплетений. В подглаве 4.1 описан интраоперационный этап: автор подробно изложил технику проведения вмешательств в обеих группах. Особо отмечено, что в группе с кардионейроаблацией во время операции проводилась стимулирующая проба (введение высокочастотной стимуляции в область предполагаемых ганглиев) для точной локализации автономных сплетений - при положительной пробе в этой зоне выполнялась абляция. Такой подход обеспечил селективность воздействия на нейрональные структуры.

В подглаве 4.2 представлены непосредственные эффекты кардионейроабляции. В группе с аблацией ганглиев отмечено статистически значимое учащение синусового ритма (средняя ЧСС увеличилась с 64 ± 11 до 78 ± 13 уд/мин, $p < 0,01$) и укорочение PQ-интервала, тогда как в контрольной группе таких изменений не было. Это подтверждает достижение парасимпатической денервации у пациентов основной группы. Подглавы 4.3 и 4.4 содержат анализ периперационной

медикаментозной поддержки и отдалённых результатов соответственно. Автор отметил, что послеоперационное назначение антиаритмических препаратов и бета-блокаторов было одинаковым в обеих группах, то есть различия в исходах обусловлены именно разницей в методе аблации. Отдалённые результаты оценивались в сроки 12 месяцев наблюдения: рецидивы ФП документировались по данным суточного мониторирования ЭКГ и медицинской документации. Получено, что за первый год наблюдения повторные эпизоды ФП возникли у 33% пациентов после изоляции вен, тогда как в группе с дополнительной аблацией ганглиев - лишь у 11% пациентов. Эти различия статистически значимы, что свидетельствует о выраженном клиническом эффекте кардионейроаблации. Глава 4 завершается анализом факторов, влияющих на успех процедуры. Эти данные важны для стратификации пациентов в клинической практике.

Глава 5 - обсуждение результатов - демонстрирует умение автора критически оценивать полученные данные. Двали М.Л. сопоставляет результаты своего исследования с мировым опытом: отмечает, что его вывод об увеличении эффективности аблации при добавлении депарасимпатизации согласуется с рядом зарубежных работ, хотя некоторые исследования не показывали преимущества данного подхода. Автор рассуждает о возможных причинах расхождений, таких как: различия в критериях отбора пациентов, в техниках аблации ганглиев и пр. Отмечены ограничения исследования: относительно небольшой срок наблюдения - 1 год. Тем не менее, диссертант аргументированно доказывает, что полученные им результаты надежны и имеют научную и практическую ценность. Выводы работы чётко отражают решения поставленных задач, а практические рекомендации логично следуют из выводов и подробно регламентируют применение нового метода в клинике. Все выводы и рекомендации сформулированы ясно, что говорит о научном мышлении автора.

Диссертация М.Л. Двали отличается высоким уровнем оформления и содержания. Текст работы логичен, язык изложения академичный и понятный. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению нет. Диссертационное исследование полностью соответствует паспорту специальности 3.1.15. Сердечно-

сосудистая хирургия - проведённая работа посвящена именно хирургическому (интервенционному) лечению сердечной патологии. По теме диссертации автором опубликовано 6 печатных научных работ, включая статьи в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, а также оформлен 1 патент. Это свидетельствует о том, что основные научные результаты и положения, выносимые на защиту, апробированы и получили отражение в открытой печати, что повышает доверие к выводам исследования.

Выводы соответствуют поставленным задачам, сформулированы на основе результатов, полученных автором при проведении исследований. Практические рекомендации внедрены в клиническую практику. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний по выполненной работе нет.

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

1. Какова вероятность аритмогенного побочного эффекта в результате аблации ганглионарных сплетений? Вы наблюдали подобные эффекты среди ваших пациентов?
2. Считаете ли Вы возможным применять процедуру изоляции легочных вен, дополненную аблацией ганглионарных сплетений у пациентов с другими формами фибрилляции предсердий, а не только с пароксизмальной?

Заключение

Таким образом, диссертация Двали Михаила Леонидовича «Результаты интервенционного лечения фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен, дополненным аблацией ганглионарных сплетений» представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. – Сердечно-сосудистая хирургия, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача – по улучшению результатов хирургического лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий, посредством разработки и внедрения метода комбинированной катетерной аблации легочных вен с одновременной аблацией ганглионарных сплетений.

С учетом актуальности, научной новизны, объема проведенных исследований, а также практической значимости полученных результатов, представленная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, в действующей редакции от 10 марта 2022 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия.

Профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии №2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук
Неминуций Николай Михайлович

Неминуций

121552 г.Москва,
Рублевское шоссе, 135.
Телефон (495) 414 76 28;
e-mail: nic.neminushiy@mail.ru



«*20*» *11* 2025 г.

Адрес: 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 8(499)248-53-83; E-mail: rectorat@staff.sechenov.ru