

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук (по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология), доцента Овезова Алексея Мурадовича на диссертационную работу Ярошецкого Андрея Игоревича на тему «Респираторная поддержка при гипоксемической острой дыхательной недостаточности: стратегия и тактика на основе оценки биомеханики дыхания», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Актуальность темы исследования

В мировой классификации острой дыхательной недостаточности (ОДН) принято выделение двух ее основных форм - гиперкапнической и гипоксемической. Гиперкапническая ОДН возникает при бронхообструктивных заболеваниях, а гипоксемическая - при патологии паренхимы и нарушении перфузии легких.

Еще 10-15 лет назад пациенты с гиперкапнической ОДН (астматический статус, декомпенсация хронических обструктивных болезней легких), которые нуждались в искусственной вентиляции легких, составляли значимую часть пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии; в настоящее время виду прогресса медикаментозной терапии этих состояний и применения неинвазивной респираторной поддержки на дому проблема выбора параметров ИВЛ при гиперкапнической ОДН практически утратила свою остроту. Крайне редко пациенты с гиперкапнической ОДН нуждаются в инвазивной ИВЛ.

Совсем иначе обстоит ситуация с гипоксемической ОДН. Несмотря на то, что с 50-х годов прошлого века активно ведутся разработки патофизиологических основ проблемы, режимов ИВЛ, изучается вентилятор-ассоциированное повреждение легких (ВАПЛ), а на основании его постулируют так называемые «протективные» параметры ИВЛ, проблема выбора эффективных и безопасных параметров респираторной поддержки (в первую очередь, положительного давления конца выдоха (РЕЕР) при гипоксемической ОДН далека от своего решения. Об этом, в частности, свидетельствует «мода» применения в последние годы очень дорогих и крайне

инвазивных экстракорпоральных методов газообмена при тяжелых формах гипоксемической ОДН.

Несмотря на многолетнюю историю изучения этиологии, патогенеза и методов респираторной поддержки при гипоксемической ОДН, до сих пор существует целый ряд неразрешенных проблем: не оценена клиническая значимость используемых методов оценки биомеханики дыхания для выбора эффективных и безопасных параметров ИВЛ (кривой и петли податливости, транспульмонального давления, легочных объемов, трахеального давления), не установлен диапазон оптимальных параметров ИВЛ (в первую очередь, дыхательного объема и РЕЕР) при разных вариантах гипоксемической ОДН, мало значения уделено биомеханике дыхания и выбору безопасных параметров ИЛВ на ее основе при рекомендуемой всеми авторами полностью вспомогательной вентиляции легких.

Эти факты определяют несомненную научно-практическую актуальность проведенного А.И. Ярошецким диссертационного исследования.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Высокая степень обоснованности выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации несомненна. В соответствии с указанными выше нерешенными проблемами в диагностике и лечении гипоксемической ОДН, А.И.Ярошецкий теоретически обосновал цель и задачи исследования, оформив его в виде последовательных этапов. Диссертационное исследование основано на большом клиническом материале с использованием практически всех возможных на сегодняшний день методов исследования биомеханики дыхания и адекватных методов статистического анализа. Решение поставленных автором задач имело современную теоретическую основу, методология и протокола исследования каждого этапа исследования были тщательно спланированы и разработаны автором, который лично осваивал

методики и применял их при проведении исследования, создавая базу данных для современного математического анализа полученных результатов.

В результате поэтапного решения задач были сформулированы обоснованные выводы и практические рекомендации, а также разработан оригинальный алгоритм установки параметров ИВЛ при управляемой и вспомогательной ИВЛ. Автор принимал непосредственное участие в лечении пациентов оригинальной части исследования. Выводы диссертации отражают решение всех поставленных задач.

Основные результаты диссертационного исследования многократно обсуждены и прошли апробацию на Российских и Международных научных и научно-практических конференциях, конгрессах и съездах.

По теме диссертации опубликовано 18 работ в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных исследований, главы в 10 монографиях - Практических руководствах по интенсивной терапии и анестезиологии, острому респираторному дистресс-синдрому, сепсису и нозокомиальной пневмонии, Национальных Руководствах по интенсивной терапии и хирургии, клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ.

Достоверность полученных результатов

Достоверность научных положений, выводов и рекомендаций в данной работе не вызывает сомнений. Она подтверждается: личной разработкой автором цели, задач, создании методологии всех этапов исследования, ведении базы данных, личном проведении автором методологии и методик исследования у всех пациентов, подробной и адекватной оценке полученных результатов при помощи современного математического анализа.

А.И. Ярощцкий обобщил данные 52 отечественных и 284 зарубежных источников по диагностике и лечению гипоксемической ОДН на основании оценки биомеханики дыхания, и в результате этого анализа определил цели, задачи и методологию проведения исследования. Все содержащиеся результаты

исследования главы диссертации отличаются научной новизной и выполнены автором впервые. Объем клинического материала и результаты статистического анализа достаточны для обоснования заключения, выводов, практических рекомендаций и оригинальных алгоритмов.

Статистические методы, использованные в исследовании, современны и соответствуют поставленным задачам. Производили оценку описательных статистик (частоты, медианы, 95% доверительные интервалы, 25 и 75 процентиля), расчет частот и построение гистограмм распределений исследуемых величин. Достоверность различий частот определяли при помощи критерия хи-квадрат (для таблиц 2×2 - в точном решении Фишера). Для оценки связи величин использовали корреляционный анализ при помощи коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Прогнозирование неблагоприятного исхода рассчитывали при помощи бинарной линейной регрессии. Для сравнения распределений Q15 измеряемых величин в динамике использовали критерий Фридмана и критерий маргинальной однородности, для сравнения распределений между группами - критерий Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, Краскала-Уоллиса, нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязи между чувствительностью и специфичностью производили построение характеристических кривых (ROC) и оценивали площадь под кривой (AUROC) для выбранного прогнозируемого фактора с выбором «точки разделения» с оптимальным балансом между чувствительностью и специфичностью прогнозируемого фактора.

Таким образом, современные и высокоинформативные методы статистического анализа, использованные при обработке большого количества клинических данных, свидетельствуют о достоверности результатов, научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования.

Научная новизна полученных результатов

Автор впервые в отечественной литературе провел анализ применимости и клинической значимости всех доступных на сегодняшний день методов

биомеханики дыхания у пациентов с гипоксемической ОДН, определил методологию их применения и, самое главное, разработал на их основе простой клинический протокол для выбора эффективных и безопасных параметров ИВЛ.

Впервые в отечественной практике обосновал опасность использования маневров рекрутирования альвеол, вместо этого показал эффективность и методологию улучшения оксигенации при помощи настройки РЕЕР.

А.И. Ярощечкий был одним из инициаторов а также разработчиком методологии, протокола и оценке результатов проведенного в РФ мультицентрового исследования «РуВент», которое впервые в отечественной практике оценило распространенность повреждающих режимов ИВЛ в нашей стране.

Впервые в отечественной литературе автор полностью обосновал клиническую значимость петли податливости респираторной системы, при этом выявил простые приемы для оценки рекрутабельности альвеол и гомогенности повреждения альвеол, а также показал бесполезность использования нижней точки перегиба для выбора оптимального РЕЕР.

Впервые был проведен сравнительный анализ нескольких методов оценки биомеханики дыхания для выбора наиболее эффективного, которым оказались метод использования транспульмонального давления в сочетании с волюметрической капнографией и метод настройки РЕЕР по наивысшей оксигенации («эмпирический» метод), метод установки РЕЕР по нижней точки перегиба петли «давление-объем» признан неэффективным.

Автор впервые обосновал и применил методологию использования комбинированного мониторинга функциональной остаточной емкости и волюметрической капнографии для лечения тяжелой степени острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при «свином» гриппе, на основании которой выявил эффективный и безопасный уровень положительного давления в конце выдоха, а также определил патофизиологические обоснования для применения экстракорпоральных методов обеспечения газообмена при

высоком риске острого легочного сердца вследствие нерекрутабельности альвеол и перераздувания уже открытых альвеол.

Огромный раздел диссертации посвящен впервые в мире примененному комбинированному мониторингу трахеального, пищеводного и транспульмонального давлений, а также волюметрической капнографии при повсеместно распространенном в мире режиме вспомогательной ИВЛ - Pressure Support Ventilation. На основании этого автором был разработан оригинальный алгоритм, который позволяет выбрать комфортный пациенту и безопасный для легких и диафрагмы уровень инспираторного давления на основе только мониторинга трахеального давления, который доступен и легко применим.

Значимость для науки и практики полученных результатов

А.И. Ярощевский заново установил клиническую ценность известных давно в теории методов оценки биомеханики дыхания при диагностике и выборе параметров респираторной поддержки при гипоксемической ОДН: кривой и петли податливости респираторной системы, измерения транспульмонального давления и функциональной остаточной емкости, а также волюметрической капнографии, которые стали основой для разработки клинического протокола и оригинального алгоритма выбора эффективных, безопасных пациенту параметров ИВЛ.

В практическом плане автором выявлены оптимальные диапазоны дыхательного объема и РЕЕР при первичном и вторичном повреждении легких, оптимальные величины инспираторного давления, маркеры повреждения легких и диафрагмы при вспомогательной ИВЛ, установлен негативный эффект от маневров рекрутирования альвеолы и обоснована ненужность их применения при адекватной настройке РЕЕР. Диссертант выявил физиологические критерии для начала экстракорпоральных методов обеспечения газообмена при высоком риске острого легочного сердца и вентилятор-ассоциированного повреждения легких, что имеет важное

прогностическое значение при лечении пациентов с тяжелыми формами острого респираторного дистресс-синдрома.

Разработанный автором алгоритм выбора параметров респираторной поддержки включен в Клинические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома» (2015), практические руководства «Нозокомиальная пневмония у взрослых» (2016), «Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение» (2017), Национальное руководство «Интенсивная терапия» (2017). Полученные А.И. Ярошецким результаты, выводы и практические рекомендации имеют огромное практическое значение для отделений анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе.

Оценка содержания диссертации

Диссертация А.И. Ярошецкого написана в традиционном стиле, изложена на 473 страницах, состоит из введения, 7-ми глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя и списка литературы. Текст диссертации включает в себя 113 таблиц, 164 рисунка, 1 схемой. Список литературы состоит из 52 отечественных и 284 зарубежных источников.

Обзор литературы обобщает работы по всем известным на сегодняшний день клинико-физиологическим инструментальным методам оценки биомеханики дыхания для диагностики гипоксемической ОДН и настройки параметров респираторной поддержки, отражает глубокую ориентированность диссертанта в освещаемой теме и раскрывает отсутствие решения проблемы выбора безопасных и эффективных параметров респираторной поддержки на основании оценки биомеханики дыхания, которые и стали побудительной причиной для проведения настоящего диссертационного исследования. Цели и задачи исследования сформулированы четко и соответствуют названию работы.

В этой главе автором показаны научная новизна и практическая значимость работы.

В главе «Материал и методы» автор описывает характеристику клинических наблюдений на каждом этапе исследований в соответствии с решаемой задачей, методологию и методы исследований каждого этапа работы. Глава содержит подробную характеристику больных, достаточное количество информативных таблиц и рисунков. Методы исследования детально описаны, современны и адекватны цели и задачам исследования. Замечаний по главе нет.

Третья глава посвящена дифференциальной диагностике гипоксемической ОДН при помощи наиболее известных методов - компьютерной томографии легких и статической петли «давление-объем», а также вентилятор-ассоциированному повреждению легких. В этой главе автор обосновывает безопасные параметры управляемой вентиляции - дыхательный объем и РЕЕР, опасность и неэффективность рутинного применения маневров рекрутирования альвеол, а также выявляет распространенность повреждающих параметров и режимов ИВЛ в отделениях реанимации и интенсивной терапии РФ. Все последующие главы являются логичным продолжением третьей главы, в котором, опираясь на данные о вентилятор-ассоциированном повреждении легких, неэффективности и опасности рутинного применения маневров рекрутирования альвеол, а также низкой прогностической значимости оценки кривой податливости легких для выбора эффективных и безопасных параметров ИВЛ, автор обосновывает методологию эффективного и безопасного выбора параметров ИВЛ при гипоксемической ОДН в управляемом и вспомогательном режимах.

В Главе 4, диссертант, уже основываясь на результатах главы 3, проводит анализ эффективности нескольких методов настройки положительного давления в конце выдоха - транспульмонального давления, статической петли «давление-объем», податливости респираторной системы и эмпирического метода (по максимальному соотношению парциального давления кислорода в артериальной крови к вдыхаемой концентрации

кислорода) под контролем волюметрической капнографии как критерия безопасности (перераздувания уже открытых альвеол) для выбора оптимального РЕЕР при гипоксемической ОДН. По результатам этой главы автор практически исключает статическую податливость и нижнюю точку перегиба статической петли «давление-объем» как надежные и эффективные методы настройки РЕЕР при гипоксемической ОДН. Итогом главы становится вывод об огромной роли транспульмонального давления в выборе эффективного РЕЕР и применимости волюметрической капнографии как маркера безопасности, а на основании этого вывода разработан и физиологически обоснован простой клинический алгоритм выбора оптимального РЕЕР на основе простых клинических показателей - гомогенности повреждения альвеол, массы тела и наличия внутрибрюшной гипертензии.

Глава 5 посвящена решению проблемы выбора эффективного и безопасного РЕЕР при тяжелой степени острого респираторного дистресс-синдрома вследствие «свиного» гриппа (первичной патологии легких). Результатом этой части исследования стала методология выбора РЕЕР, выявленный автором диапазон оптимального РЕЕР для этой категории пациентов, а также физиологическое обоснование простых критериев оценки рекрутабельности и перераздувания альвеол для возможного включения в комплекс терапии экстракорпоральных методов обеспечения газообмена и уменьшения «агрессивности» ИВЛ.

Главы 6 и 7 посвящены малоизученной теме - оценке рекрутабельности альвеол, вентилятор-ассоциированного повреждения легких и диафрагмы на основании расширенного мониторинга биомеханики дыхания при Pressure Support Ventilation. В главе 6 на основании глубокого физиологического мониторинга работы дыхания автор обосновывает очень важный клинический выход об эффективном и безопасном уровне инспираторного давления как минимальном, который комфортен пациенту. Здесь же автор анализирует влияние изменения РЕЕР на работу дыхания пациента, выявляя необходимость

глубокого мониторинга для настройки РЕЕР у этой категории пациентов, чему посвящена глава 7, в которой на 150-ти страницах проводится глубокий физиологический сравнительный анализ повреждения легких и диафрагмы при помощи мониторинга пищеводного, транспульмонального и трахеального давлений, а также их производных - петель «давление-объем». В этой главе диссертант впервые определяет типичные формы кривых трахеального и пищеводного давлений и петель «трахеальное давление-объем», сопоставляя эти формы со степенью работы дыхания пациента, вентилятор-ассоциированного повреждения легких и диафрагмы. Результатом исследований становится алгоритм настройки параметров Pressure Support Ventilation, которые снижают вентилятор-ассоциированное повреждение легких и атрофию дыхательных мышц.

Автореферат диссертации написан в классическом стиле, содержит цель и задачи исследования, отражает его научную новизну и практическую значимость, представляет основные положения диссертации, выносимые на защиту и обосновывающие их результаты собственных исследований, иллюстрирован 3 таблицами и 14 рисунками. Автореферат и опубликованные автором 50 научных работ (в том числе 18 статей в ведущих рецензируемых научных изданиях) полностью соответствуют основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации и автореферата нет.

Заключение

Таким образом, диссертация Ярошецкого Андрея Игоревича на соискание ученой степени доктора медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение крупной научной проблемы современной анестезиологии и реаниматологии - выбора эффективных и безопасных параметров респираторной поддержки при гипоксемической ОДН на основании оценки биомеханики дыхания, имеющей важное народнохозяйственное

значение, что соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. №335), в ее автор, Ярощецкий Андрей Игоревич, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 14.01.20 - анестезиология и реаниматология.

Отзыв дан в Диссертационный совет Д 208.040.11 на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальный оппонент:

заведующий отделением анестезиологии (раздел «Наука»), заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации факультета усовершенствования врачей, доктор медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология), доцент



Овезов Алексей Мурадович

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2

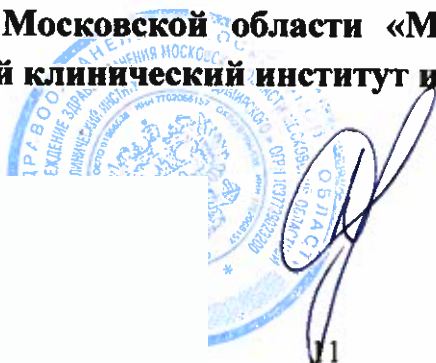
Тел.: +7(495)631-05-91,

E-mail: amolex@mail.ru

« 25 » 09 2018 г.

Подпись Овезова А.М. удостоверяю:

Ученый секретарь Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,



к.м.н. Д.А. Куликов