

ОТЗЫВ

**официального оппонента на диссертацию Довбыша Николая Юрьевича
«Диагностика и интенсивная терапия вентилятор-ассоциированной
пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Актуальность исследования. Острые нарушения кровообращения головного мозга являются важной медицинской, социальной и экономической проблемой в связи с их большой распространенностью, высокой смертностью и высокой степенью инвалидизации.

Известно, что при острых нарушениях мозгового кровообращения экстрацеребральные осложнения, в том числе и легочные, часто являются основными причинами летальных исходов. В настоящее время больные с массивными сосудистыми поражениями головного мозга часто переживают острейший период благодаря эффективной и своевременной неврологической, нейрохирургической и анестезиолого-реанимационной помощи, а неврологические осложнения инсультов уже во многих случаях не определяют тяжесть их состояния и летальный исход. При тяжелом инсульте, который встречается в 45 % случаев, на первый план начинает выступать экстрацеребральная патология, а присоединение вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения приводит к более чем к 3-х кратному увеличению летальности.

По данным литературы частота развития вентилятор-ассоциированных пневмоний может достигать 50 и более процентов. Пик частоты развития ВАП приходится на 5–9 сутки респираторной поддержки, и аккумулирующий эффект напрямую зависит от длительности искусственной вентиляции легких.

Принято считать, что в развитии ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии в течение первых пяти суток нахождения пациента на ИВЛ принимают участие орофарингеальные микроорганизмы, а в развитии поздней – госпитальная флора, которая является полирезистентной. Однако, в литературе

отсутствуют исследования по определению основных этиологических факторов развития ранних и поздних вентилятор-ассоциированных пневмоний при острых нарушениях мозгового кровообращения и их дифференцированной интенсивной терапии.. Требуется также оценка возможности применения таких биомаркеров воспаления как С-реактивный белок и прокальцитонин для диагностики вентилятор-ассоциированных пневмоний у больных с острым нарушением мозгового кровообращения и эффективности проведения антибактериальной терапии с применением клинической шкалы инфекции легких (CPIS) и динамики уровня С-реактивного белка.

В настоящее время в литературе описаны некоторые изменения газообмена и биомеханики легких при инсультах, но, практически, отсутствуют данные о динамике параметров газообмена и механических свойств лёгких при развитии вентилятор-ассоциированных пневмоний при указанной патологии.

Следует отметить, что исследователями обсуждаются различные мнения по поводу сроков наложения трахеостомы. Для пациентов с тяжелым инсультом, как ишемическим, так и геморрагическим, для минимизации отрицательных последствий длительной интубации и ИВЛ, была показана возможность и безопасность наложения ранней трахеостомии. Остается недостаточно изученным вопрос о влиянии сроков и метода ее наложения на состояние больного и сроки развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Таким образом, все вышесказанное определяет актуальность и своевременность настоящего исследования.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4-ех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка иллюстрированного материала и 11 приложений. Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста. Библиографический показатель содержит 280 источников, из них в иностранной печати – 185. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 3 рисунками.

Во введении Довбыш Н.Ю. формулирует актуальность, цель, задачи исследования, научную новизну, практическую значимость работы, основные

положения, выносимые на защиту, и внедрение полученных результатов в практику.

В главе «Обзор литературы» автор представляет полную картину современных знаний по теме диссертационного исследования. Автор рассматривает в этой главе все положения, затронутые в работе, проводит критический анализ данных литературы. Это позволяет объективно судить о новизне результатов. Обзор литературы, выполненный автором, отличается полнотой и исчерпывающей характеристикой современных представлений об распространенности и причинах возникновения вентилятор-ассоциированных пневмоний у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, о особенностях их этиопатогенеза, диагностике и клинических проявлениях, а также об общих принципах интенсивной терапии. Хорошо представлены данные об оценке эффективности антибактериальной терапии и методы профилактики вентилятор-ассоциированных пневмоний.

Глава «Материал и методы исследования» содержит подробное описание больных, включенных в исследование. Методы исследования статистической обработки современны и соответствуют поставленным задачам. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 40/2012 от 04 мая 2012 года). Всем больным с острым нарушением мозгового кровообращения проводили обследования согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 6 июня 2009 г. (№ 389 н). Для улучшения качества интенсивной терапии больных с инсультами автором грамотно применен комплексный подход к изучению, разработке, внедрению алгоритма диагностики и лечения вентилятор-ассоциированных пневмоний.

Собственные исследования изложены в четырех главах. В третьей главе автор проводит анализ определения факторов риска и микробного пейзажа ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острыми нарушениями кровообращения. Им показано, что в период возникновения ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии, в сравнении с поздней,

имеется статистически значимый больший уровень неврологического дефицита по шкалам ком Глазго, FOUR (Полной оценки невосприимчивости), NIHSS (шкала инсульта национального института здоровья). Автор доказывает, что в процессе проведения ИВЛ динамическая оценка по шкалам LIS (шкала повреждения легких), CPIS (клиническая шкала инфекции легких), уровню СРБ, а также количеству признаков ССВР, позволяют своевременно установить диагноз как ранней, так и поздней вентилятор-ассоциированных пневмоний и определить факторы риска их развития. В этой главе он отражает спектр возбудителей, вызывающих вентилятор-ассоциированные пневмонии, характерный как для ранней, так и поздней их форм. Автор показал, что в микробном пейзаже ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии в качестве ее возбудителей превалируют монокультуры и грамположительная флора. Для поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии характерны микробные ассоциации с превалированием грамотрицательных возбудителей.

В четвертой главе представлена динамика тяжести состояния, параметров биомеханики дыхания, газообмена, уровня С-реактивного белка и прокальцитонинового теста у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения при развитии у них ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Пятая глава посвящена оценке влияния методики наложения трахеостомы на факторы, сроки возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии и исходы у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения.

В шестой главе автор проводит анализ эффективности антибактериальной терапии при ранних и поздних вентилятор-ассоциированных пневмониях.

Следует отметить, что в конце каждой главы автор проводит краткое обсуждение полученных данных. В заключении Довбыш Н.Ю. логично обосновывает собственные результаты, используя данные современной литературы. Выводы полностью отражают содержание диссертации, являются ее логическим завершением и свидетельствуют, что автор в полной мере решил поставленные задачи.

Весь представленный материал набран, обработан и проанализирован

лично автором.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Работа основана на проведенном одноцентровом проспективном исследовании 98 больных с острым нарушением мозгового кровообращения, которым проводилась искусственная вентиляция легких, и у которых была диагностирована вентилятор-ассоциированная пневмония. В исследование были включены пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, доставленные в медицинское учреждение в первые шесть часов от момента заболевания. Автором были разработаны корректные критерии исключения больных из исследований. Все больные были распределены на две группы: 1 группа – 55 человек с ранней вентилятор-ассоциированной пневмонией и 2 группа – 43 человека с поздней вентилятор-ассоциированной пневмонией. Вторая группа пациентов была разделена на две подгруппы: 3-я подгруппа – 32 пациента, которым была наложена перкутанная дилатационная трахеостома, 4-я подгруппа – 11 пациентов, которым была наложена классическая трахеостома.

Диагностика вентилятор-ассоциированных пневмоний основывалась на клинических, современных рентгенологических и лабораторных данных. С целью объективизации тяжести состояния больных автор использовал 9 шкал: CPIS, LIS, APACHE II, SOFA, GCS, FOUR, NIHSS, шкала исходов Глазго, проводил также оценку ССВО по количеству имеющихся патологических симптомов. Интенсивная терапия больных с инсультами и вентилятор-ассоциированными пневмониями проводилась согласно международным рекомендациям.

Обследование больных автор осуществлял на следующих этапах: I-этап – при поступлении больного в ОАР, II-этап – при инициации ИВЛ, III-этап – при развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии, IV-этап – 3 сутки, V-этап – 7-е сутки, VI-этап – 10-е сутки проведения респираторной поддержки.

ИВЛ больным проводилась с использованием современных высокотехнологичных респираторов.

Культуральному бактериологическому исследованию подвергнуто 384 пробы промывных вод трахеобронхиального дерева. Было выделено и идентифицировано 672 штамма микроорганизмов. Анализ вариантов антибактериальной терапии проводился путем сравнения ее стартовой формы (III-IV – этапы) и после получения бактериологического исследования на антибиотикограмму (V-VI – этапы). Эффективность проводимой терапии оценивалась по динамике баллов по шкале CPIS, клинико-лабораторных показателей, изменению оксигенации, динамике уровня С-реактивного белка.

Автором использовались корректные современные методы статистики.

На основе проведенных исследований автору удалось разработать и внедрить в практику алгоритм диагностики и лечения вентилятор-ассоциированных пневмоний, что позволило улучшить качество интенсивной терапии при острых нарушениях мозгового кровообращения.

Таким образом, результаты исследований позволили диссертанту сформулировать 6 выводов, отражающих сущность диссертационной работы и полученных результатов. Научные положения и выводы соответствуют цели исследования и поставленным задачам, аргументированы достаточным объемом клинического материала (98 больных), тщательной статистической обработкой полученных результатов и отражением результатов обследования в виде таблиц, рисунков и схем.

Все вышеизложенное позволяет сделать заключение о высокой степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность и новизна исследований, полученных результатов и выводов, сформулированных в диссертации, обусловлена тем, что целый ряд фактов впервые продемонстрирован автором. Впервые в анестезиолого-реанимационной практике достоверно определено, что у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения, которым проводится респираторная поддержка, в микробном пейзаже ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии в качестве возбудителя преобладают монокультуры и грамположительная флора, а для поздней – характерны микробные ассоциации с прева-

лированием грамотрицательных возбудителей. Н.Ю. Довбыш впервые выявил, что несмотря на отсутствие при начале респираторной поддержки явных изменений со стороны легких, у больных с острым нарушением мозгового кровообращения имеют место нарушения газообмена ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). Возникновение вентилятор-ассоциированной пневмонии как в раннем, так и в позднем периоде не сопровождается нарастанием тяжести расстройств газообмена и биомеханики дыхания; и, соответственно, не развивается острый респираторный дистресс-синдром.

Доказано, что факторами риска развития как ранней, так и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, которым проводится респираторная поддержка, являются: возраст 65 лет и старше, локализация зоны инсульта в бассейне внутренней сонной артерии, сопровождающаяся расстройствами сознания. Автором установлено, что именно определение уровня С-реактивного белка в динамике, а не прокальцитонинового теста, определенного полуколичественным методом, является дополнительным диагностическим критерием развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Автор доказал, что применение у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, находящихся на ИВЛ, методики перкутанной трахеостомии (в сравнении с классической) обеспечивают тенденцию к меньшей продолжительности ИВЛ, меньшей длительности нахождения в отделении анестезиологии и реанимации, в условиях стационара и летальности.

Н.Ю. Довбыш убедительно обосновал, что для обеспечения эффективности антибактериальной терапии необходимо учитывать сроки возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ранняя или поздняя), локальные характеристики антибиотикорезистентности, в том числе высокую распространенность резистентности возбудителей к ципрофлоксацину, β -лактамам расширенного спектра, высокой степени распространенности MRSA (метициллинрезистентный стафилококк). При развитии поздней вентилятор ассоциированной пневмонии предпочтительным является проведение стартовой деэс-

калационной антибиотикотерапии, так же как и при наличии факторов риска MDR (мультирезистентный) возбудителей при ранней. Показано, что снижение уровня СРБ, а не изменение по шкале CPIS (клиническая шкала инфекции легких) является показателем эффективности проводимой антибактериальной терапии. Определены также факторы, повышающие риск атрибутивной летальности у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, при развитии как ранней, так и поздней ВАП.

Автором проанализирован достаточный клинический материал (98 больных). Этого вполне достаточно для объективного анализа и получения обоснованных и аргументированных выводов. При проведении исследования им использованы современные информативные и сертифицированные методики исследования. Достоверность полученных данных подтверждена обработкой современной статистической программой. Методически исследование выполнено грамотно. Дизайн исследования соответствует решаемым задачам. Выводы диссертации обоснованы, четко сформулированы, соответствуют поставленным задачам. Автореферат соответствует содержанию диссертации, основные положения которой нашли отражения в 15 публикациях, из них 4 в рецензируемых ВАК научных журналах. Результаты неоднократно апробировались на конференциях российского и международного уровней.

Диссертанта отличает знание отечественных и зарубежных публикаций по проблеме проводимого исследования, умение критически их анализировать, умение проводить научный поиск и грамотно интерпретировать полученные результаты.

В ходе рассмотрения диссертации возник ряд вопросов и замечаний.

Вопросы:

1. Каковы причины нарушения дыхания у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ?
2. С чем связана неинформативность клинической шкалы инфекции легких (CPIS) для оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии ?

3. С чем связано нарастание содержания натрия в плазме крови в группе умерших больных ?
4. Насколько правомерно применение шкалы ком Глазго для оценки степени угнетения сознания при острых нарушениях мозгового кровообращения ?
5. Возможно ли на основании Ваших исследований создать шкалу для оценки вероятности развития ранней и поздней вентилятор-ассоциированных пневмоний, а не только алгоритм ?

Замечания по исследованию:

1. Все таблицы по оценке вариантов инсульта, его типам, сопутствующей патологии лучше было бы разместить в 3 главе, где оцениваются факторы риска развития вентилятор-ассоциированных пневмоний. Это было бы более логично.
2. Так же, на мой взгляд, было бы более правильно расписать детально изменения сознания по шкалам ком Глазго (CGS) и FOUR (шкала комы полной оценки невосприимчивости), что дало бы представление о ценности каждого из признаков, входящих в шкалу, в оценке динамики сознания.

Данные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не умаляют достоинств самого исследования. Замечаний по существу диссертационной работы нет.

Таким образом, достаточный объем наблюдений и исследований, применение современных методов обследования и статистической обработки полученных данных позволяют заключить, что рассматриваемая диссертационная работа выполнена на хорошем научно-методическом уровне, результаты исследования являются достоверными, а выводы и практические рекомендации научно обоснованными. Суть основных выводов вытекает из содержания выполненной работы и отражает поставленные задачи. Автореферат и публикации по теме диссертации достаточно полно отражают основные положения работы.

Заключение.

Диссертационная работа Н.Ю. Довбыша «Диагностика и интенсивная терапия вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острым наруше-

нием мозгового кровообращения» является законченной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – улучшение качества интенсивной терапии больных с инсультами на основе разработки и внедрения алгоритма диагностики и лечения вентилятор-ассоциированных пневмоний, имеющей важное теоретическое и практическое значение для развития анестезиологии и реаниматологии.

Диссертация по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует требованиям п. 9 «Положение о порядке присуждения ученых степеней» (постановление правительства РФ от 24.09.2013 г., № 842), предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Заведующий кафедрой анестезиологии-реаниматологии ГБОУ ДПО

НГИУВ МЗ России», лауреат премии Правительства РФ в области

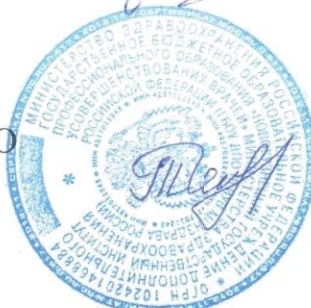
науки и техники, д.м.н., профессор

Чурляев Ю.А.

Подпись Ю.А. Чурляева заверяю

Начальник отдела кадров ГБОУ ДПО

НГИУВ МЗ РФ



Генш Т.Г.

Дата: 27.01.2015 г.

Сведения: Чурляев Юрий Алексеевич доктор медицинских наук, профессор специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники; Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: Кемеровская область, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей 5. Телефон: (8-3843) 454-873, E-mail: postmastergiduv@rambler.ru