

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Грицана Алексея Ивановича

на диссертацию Бережного Сергея Григорьевича

«Оптимизация респираторной поддержки с использованием
многоуровневой вентиляции легких у пациентов с острым респираторным
дистресс-синдромом», представленной на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности

14.01.20 – анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Актуальность темы

Актуальность выбранной научно-исследовательской темы не вызывает сомнений. Выбор параметров механической респираторной поддержки и, в целом, оптимизация вентиляции легких у пациентов с диффузно поврежденными легкими, что мы наблюдаем при развитии острого респираторного дистресс-синдрома, традиционно считается одной из наиболее сложных задач респираторной медицины. В данном случае проблемой являются как достижение максимальной равномерности вентиляции в неоднородно поврежденных легких, так и сохранение легочной перфузии в тех участках, которые подвержены воздействию высокого рабочего давления в дыхательных путях. В итоге, достижение эффективной и вентиляции рекрутируемых альвеол нередко противоречит задаче нормализации кислородного бюджета организма пациента, вызывая в вентилируемых участках (в первую очередь – наиболее растяжимых, т.е. здоровых) ситуацию, когда альвеолярное давление превосходит капиллярное, блокируя эффективную перфузию.

Еще более очевидны последствия высокого внутригрудного давления для венозного возврата, что играет особенно важную роль при сопутствующих или, тем более, лежащих в основе повреждения легких нарушениях системной гемодинамики. Применение некоторых агрессивных методик респираторной поддержки зачастую приводит к вентилятор-ассоциированным повреждениям, что ухудшает течение патологического процесса и прогноз для пациента.

Актуальность изучаемой проблемы обусловлена еще и тем, что даже с учетом необходимости применения лечебных методов респираторной поддержки

у пациентов в критическом состоянии, их использование может представлять определенную опасность для пациентов, а их реализация требует выставления четких показаний, с целью исключения отрицательного воздействия на организм пациента. Как показывает практика, применяемые сегодня способы вентиляции у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, не всегда способны обеспечить необходимую оксигенацию крови и ограничить воздействие гипоксического фактора на органы пациента, что требует дальнейшего поиска.

Поэтому назрела необходимость выделения ведущих факторов риска летального исхода, определяющих тяжесть течения ОРДС у пациентов в критическом состоянии, апробация и внедрение новых технологий респираторной терапии, основа которых – патогенетическая коррекция. В этой связи проблема адекватной вентиляции легких, разработка пошагового алгоритма проведения респираторной поддержки с целью осуществления опережающей патогенетической коррекции и снижения летальности представляется актуальной.

В данной связи, является перспективным использование у пациентов с тяжелым негетерогенным повреждением легких, возникшим в результате воздействия различных повреждающих факторов (тяжелая сочетанная травма, деструктивный панкреатит, пневмонии), нового метода респираторной терапии – многоуровневой вентиляции легких, дифференцированного подхода к лечению, что и определяет актуальность решаемой проблемы и цель настоящего исследования.

Поставленные автором исследования вопросы – раннее использование многоуровневой искусственной вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, комплексный анализ показателей газового состава крови и механических свойств легких и определение диагностической значимости факторов риска летального исхода в различные сроки манифестации ОРДС – представляются, несомненно, актуальными, имеющие важное теоретическое и практическое значение.

Оценка содержания диссертации

Диссертация выполнена в традиционном стиле, содержит введение, обзор литературы, главу результатов собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации, список литературы, представленный

отечественными и зарубежными публикациями. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста, иллюстрирована рисунками и таблицами, наглядно представлен цифровой материал: полученные результаты проиллюстрированы при помощи 31 таблицы и 14 рисунков. Автор лично собрал исходные данные, сформулировал структуру и разработал алгоритм информационной базы, провел математические расчеты и статистическую обработку, анализ результатов исследования и эффективности лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, возникшим в результате тяжелой сочетанной травмы, деструктивного панкреатита и пневмонии.

Указатель литературы представлен 289 источниками, в том числе 47 – отечественных и 242 – зарубежных авторов.

Разделы диссертации взаимосвязаны, но вместе с тем, каждая из глав носит законченный характер.

Во введении автор обосновывает актуальность, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы проведенной работы.

В главе **«Обзор литературы»** представлено описание существующих представлений по теме исследования, в первую очередь проводится обзор современных респираторных и нереспираторных методов терапии острого респираторного дистресс-синдрома, а так же указываются как положительные, так и отрицательные стороны того или иного метода терапии, в том числе маневра открытия легких. Достаточно подробно освещены преимущества многоуровневой вентиляции легких. Именно негативные аспекты некоторых применяющихся в современной практике методов искусственной вентиляции и их последствия для пациентов и стали поводом для новых изысканий по данной теме, что лишний раз говорит об актуальности исследования.

В главе **«Материалы и методы исследования»** содержится подробное описание проведенных исследований, используемых методов анализа. Все исследования выполнены с соблюдением норм действующего законодательства и с одобрения локального этического комитета.

Дизайн исследования дает представление о распределении пациентов по группам, объеме и очередности проводимых исследований, методах

статистического анализа. В исследование включено 68 пациентов, разделенных по группам с учетом критериев включения и исключения. Исследование проводилось в отделениях интенсивной терапии лечебных учреждений города Омска, которые специализируются на лечении пациентов с тяжелой травмой, и воспалительными заболеваниями органов брюшной полости и дыхательных путей.

Собственные исследования автора (глава III) основаны на всестороннем анализе данных, полученных в результате оценки показателей, отражающих разнообразные аспекты состояния пациентов, находящихся в палате интенсивной терапии. Оценка по интегральным шкалам тяжести состояния и органной дисфункции, определение кислородного статуса, характеристика биомеханических свойств легких и динамика вышеизложенных показателей в исследуемых группах позволили, в итоге, изложить обоснованные и статистически подтвержденные выводы.

Изучение и анализ значительного числа показателей у пациентов обеих групп достоверно показали и эффективность многоуровневой искусственной вентиляции легких в сравнении с применяемыми сегодня способами респираторной поддержки. Глава хорошо структурирована, статистически обработанный материал представлен в таблицах с отражением уровней значимости.

Статистическая обработка материала проведена с использованием лицензионных программ MS EXEL 2007 for Windows, STATISTICA 6.

Исследование клинической эффективности MLV проводили по общепринятым критериям. Для построения математической модели, отражающей вероятность летального исхода в зависимости от показателей газового состава крови, использовали метод логистической регрессии в программе NCSS 2004. Качество полученных моделей оценивалось при помощи построения ROC-кривой.

На основании проведенного анализа научно обоснована эффективность применения многоуровневой искусственной вентиляции легких у пациентов с ОРДС при тяжелой сочетанной травме, деструктивном панкреатите, пневмонии в первые часы после поступления пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Глава IV посвящена обсуждению полученных результатов. Автору удалось достаточно удачно сравнить полученные данные с другими исследованиями в области респираторной поддержки при ОРДС.

Выводы автора представляются правильными, вполне логичными. **Практические рекомендации** полностью отражают результаты проведенного исследования.

Результаты исследований представлены на российских и международных конференциях в виде устных докладов и публикаций. Материалы исследования в полной мере отражены в опубликованных работах. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК.

Достоверность и научная новизна

Автором впервые в клинических исследованиях изучены и выявлены ведущие факторы риска летального исхода при остром респираторном дистресс-синдроме, определяющие тяжесть общего состояния пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным панкреатитом и пневмонией в раннем периоде. Впервые с позиций нарушений вентиляционно-перфузионных процессов в легких при указанных критических состояниях изучен механизм развития дисфункции органов и систем и предложены пути их коррекции. Установлено, что полиорганная недостаточность на фоне гипоксемии является одним из грозных проявлений ранней стадии тяжелой сочетанной травмы, деструктивного панкреатита и пневмонии, определяя во многом и исход заболевания. Доказано, что нельзя справиться с явлениями органной дисфункции при данных состояниях без адекватной и безопасной коррекции нарушений легочной вентиляции и кислородно-транспортной функции легких.

В работе отражено научное обоснование необходимости применения режима многоуровневой вентиляции легких у пациентов в критическом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом.

Научную работу отличает конкретный и четко продуманный план клинических исследований, осуществление статистической обработки материала с использованием современных принципов математического анализа медико-биологических исследований и согласно современным требованиям к проведению анализа медицинских данных, что очень выгодно подчеркивает новизну и

достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и предложенных практических рекомендаций. Выводы автора представляются правильными и вполне логичными.

Достоверность полученных автором результатов подтверждается репрезентативностью выборки, современным и полным комплексом клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований. Статистическая обработка результатов проведена дифференцированно в зависимости от типа распределения в группах, грамотно использовались непараметрические критерии. Для наглядного отображения клинических процессов автор использует метод построения математических моделей, которые могут быть широко использованы для составления индивидуального прогноза течения заболевания у пациентов, которым проводится искусственная вентиляция легких.

Ценность работы для науки и практики

Результаты исследований углубляют представление о возможностях совершенствования респираторной терапии, необходимости выявления факторов риска летального исхода и развития полиорганной недостаточности при остром респираторном дистресс-синдроме.

Предложенный способ искусственной вентиляции легких позволяет уменьшить риск механического повреждения легких, сократить сроки проведения респираторной поддержки, снизить показатели летальности у пациентов в критическом состоянии. Данный вид респираторной поддержки способствует повышению клинической эффективности интенсивной терапии у данного контингента пациентов.

Полученные результаты могут служить теоретической базой для разработки новых патогенетически обоснованных режимов респираторной терапии у пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным панкреатитом и пневмонией, состояние которых осложнилось развитием острого респираторного дистресс-синдрома.

Достоинства работы

Представленная диссертационная работа имеет достоинства, которые хотелось бы подчеркнуть. Прежде всего – актуальность темы, цель работы и новые подходы к ее достижению. Проведен обширный, тщательный анализ

клинических, инструментальных и лабораторных данных, которые позволяют контролировать состояние пациентов в критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких. Следует отметить высокую степень доказательности работы.

Автором впервые в клинических исследованиях изучены и выявлены ведущие факторы риска летального исхода при ОРДС, определяющие тяжесть общего состояния пациентов с тяжелой сочетанной травмой, деструктивным панкреатитом и пневмонией в раннем периоде, что подтверждается при помощи математического метода, основанного на ROC-анализе данных.

В ходе исследования получены объективные данные с высоким потенциалом для клинического использования.

Замечания и вопросы по работе

В ходе анализа диссертационной работы выявлены ниже следующие замечания.

Введение. На стр.4 вместо слова "врача-реаниматолога" правильно было бы использовать "врача анестезиолога-реаниматолога". Задачу №1 было бы целесообразно разделить на две, выделив отдельную задачу: выявить различия в течение ОРДС в зависимости от пускового события (тяжелая сочетанная травма, деструктивный панкреатит, пневмония).

Глава I. Стр. 10, последний абзац - правильное название отношения PaO_2/FiO_2 - респираторный индекс, а не индекс оксигенации.

Глава II. Стр.34, предпоследний абзац и стр. 35, третий абзац целесообразно было бы перенести в результаты исследований. Стр. 39, 4-й абзац - правильное название отношения PaO_2/FiO_2 - респираторный индекс, а не коэффициент оксигенации. Стр.43, 1-й абзац - было бы необходимо указать авторов методики маневра открытия легких.

Глава III. Дыхательный объем лучше было бы представить не в мл, а в мл/кг (стр. 49, второй абзац; и далее по тексту). Вместо слова "достоверно" оправдано использовать словосочетание "статистически значимо" (стр. 72, первый абзац и далее по тексту). Автором констатируется (стр.89, последний абзац), что у пациентов II группы (многоуровневая ИВЛ) "К началу третьих уток проводимой ИВЛ, показатель $AaDO_2$, ... приблизился к нормальным значениям и в

дальнейшем прогрессивно снижался, в отличие от пациентов I группы", но не указываются количественное выражение этих "нормальных значений".

Было бы целесообразным сравнительный анализ исследуемых параметров между I и II группами выделить в отдельную подглаву, что, улучшило бы, восприятие данной диссертационной работы.

Глава IV. В обсуждении полученных результатов (стр.110, последний абзац) указывается, что "Из положительных моментов проводимой методики раскрытия легких можно отметить только временное улучшение оксигенации крови, которое продолжалось до 4 часов после проведения рекрутмента", однако в главе III данные об этом не представлены.

Однако выше указанные замечания не носят принципиальный характер.

Вопросы:

1. Назовите клиничко-инструментальные показания к применению пропозиции в процессе респираторной поддержки у пациентов с ОРДС?
2. Насколько оправдано для синхронизации с респиратором использовать титрование тиопентала натрия в дозе до 1,0 мг/кг/час в течение 3-5 суток?
3. Почему во 2-й подгруппе на 7-е сутки у пациентов на ИВЛ в классическом режиме уровень P_{aw} практически достигал верхнего предела (35 смH₂O), рекомендуемого концепцией протективной ("безопасной" ИВЛ)?
4. Каковы показания для проведения маневра рекрутирования легких пред началом применения многоуровневой ИВЛ?
5. Какие осложнения встречались в процессе применения многоуровневой вентиляции легких и их частота?

Заключение

На основании изучения диссертации, автореферата и печатных работ считаю, что диссертация С. Г. Бережного на тему «Оптимизация респираторной поддержки с использованием многоуровневой вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом» является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи научного обоснования оптимизации респираторной поддержки с использованием многоуровневой вентиляции легких у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом на основе комплексных клинических исследований, что

имеет существенное значение для медицины и соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бережной Сергей Григорьевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.20 – анестезиология и реаниматология.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой

анестезиологии и реаниматологии ИПО

ГБОУ ВПО КрасГМУ

им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Минздрава России

доктор медицинских наук (14.01.20),

профессор



Алексей Иванович Грицан

почтовый адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

тел. +7(391)2283468

e-mail: gritsan67@mail.ru



26 января 2015 года