

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук Власенко Алексея Викторовича на диссертационную работу Краснощековой Анны Павловны «Прогнозирование неудач неинвазивной вентиляции лёгких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

### **Актуальность темы исследования**

Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ) является разновидностью респираторной поддержки, которая достаточно широко использовалась в клинической практике у разного контингента пациентов, но получила широкое распространение во время пандемии COVID-19. Действительно, войны, пандемии и техногенные катастрофы, к сожалению, являются триггерами развития технологий и медицины. Это в полной мере относится и к недавней вирусной пандемии COVID-19. Среди разных клинических аспектов, получивших развитие и переосмысление после этой пандемии, важное место занимает временное протезирование функции внешнего дыхания пациентов, в частности – не инвазивная вентиляция легких (НИВЛ). Действительно, во время пандемии данные по использованию и оценке НИВЛ вообще и разных ее методов в частности были ограничены, поэтому использовалось достаточно большое количество стратегий ее применения с разной степенью клинической эффективности. Во время «первой волны» коронавирусной инфекции применение таких разновидностей НИВЛ, как высокопоточная оксигенотерапии (ВПО) и неинвазивной масочной вентиляции легких было искусственно ограничено из-за предполагаемых рисков формирования аэрозоля и распространения вируса вследствие негерметичного соединения респиратор-пациент. Именно поэтому тогда достаточно широкую популярность получила концепция ранней интубации трахеи у пациентов в отделениях реанимации (ОР) с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) вследствие COVID-19. Позже теорию распространения вируса вследствие применения НИВЛ опровергли и этот метод респираторной поддержки получил широкое распространение далеко за пределами отделений реанимации. Сейчас становится понятным, что стратегия ранней (необоснованной) интубации трахеи может приводить к значимому росту рисков развития нозокомиальной инфекции, ухудшения результатов лечения и даже к увеличению летальности. С другой стороны, задержка интубации трахеи также негативно влияет на прогноз у пациентов с ОДН любого генеза. Поэтому активно продолжают исследования по определению наиболее эффективных и безопасных критериев эффективности НИВЛ и показаний для своевременной интубации трахеи у пациентов с ОДН различного генеза в условиях НИВЛ. При этом в настоящее время практически отсутствуют публикации, посвященные поискам валидных

предикторов неудач НИВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19, а к моменту начала настоящего диссертационного исследования критерии неудач НИВЛ вообще не были определены. Именно поэтому диссертационная работа Краснощековой Анны Павловны является крайне актуальной и несомненно имеет прикладное значение.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендации, сформулированных в диссертации**

Цель и задачи исследования, сформулированные автором, полностью отражают суть работы и ее дизайн. В основе дизайна проведенного исследования лежит многолетняя работа научных коллективов мира в области гипоксемической дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), включающая также и применение неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19. К моменту создания дизайна этой научной работы были опубликованы только наблюдательные исследования по применению неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19. При разработке дизайна исследования авторы учли все доступные работы по использованию неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19, а также исследования применения НИВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН различного генеза и ОРДС, включая большие наблюдательные, рандомизированные исследования и их мета-анализы. Таким образом, дизайн настоящего научного исследования имеет аргументированное научное обоснование и отвечает всем современным требованиям, включая информированность включенных в исследование пациентов.

Не вызывают сомнений научные положения, выносимые автором на защиту, организация работы с применением современного многокомпонентного расширенного мониторинга газообмена и биомеханики дыхания, достаточного количества клинических наблюдений. Для обработки полученных данных автор использовал современные и адекватные методы статистического анализа, поэтому сформулированные выводы валидны и аргументированы, полностью соответствуют цели и задачам исследования.

На основании полученных результатов диссертационной работы автор научно обосновал, разработал и предложил четкие практические рекомендации, которые, несомненно, имеют прикладное значение.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

В диссертационной работе был впервые применен расширенный мониторинг газообмена и биомеханики дыхания для оценки оксигенации, вентиляции (выведения углекислого газа) и работы дыхания пациента в условиях неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с ОДН вследствие COVID-19. Авторы впервые применили электроимпедансную томографию (ЭИТ) и показали её прогностическую значимость для прогнозирования неудач неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19. Также у пациентов с COVID-19 впервые была изучена биомеханика дыхания у

пациентов при интубации трахеи после неудачной неинвазивной вентиляции лёгких. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала, включившем более 600 клинических наблюдений пациентов с гипоксемической ОДН, развившейся вследствие COVID-19, из которых авторы выбрали 80 наиболее тяжелых. Полученные автором данные позволяют сделать следующий шаг в дальнейшей разработке стратегии реализации НИВЛ не только у пациентов с COVID-19, но и с острой гипоксемической дыхательной недостаточности различного генеза, способствуя улучшению клинических исходов и у этой категории пациентов.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные результаты, а именно научное обоснование и разработка клинически эффективного и безопасного алгоритма применения неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 имеет большое практическое значение не только для улучшения результатов лечения данного контингента пациентов, но и для рационального планирования ресурсов здравоохранения в период пандемии, включая расчет необходимого числа коек для пациентов с неинвазивной и инвазивной респираторной поддержкой. Полученные автором данные позволяют существенно сократить частоту необоснованных интубаций трахеи с избыточным применением инвазивной ИВЛ, что закономерно увеличивает риск развития частоты ее осложнений, и более точно определить показания к интубации трахеи у пациентов, которым это действительно показано. Таким образом, реализация предложенного автором алгоритма позволит сделать НИВЛ еще более эффективной и безопасной и улучшить тем самым результаты лечения пациентов с с гипоксемической ОДН различного генеза.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, пункты паспорта специальности 5. Разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний и 13. Методы и средства мониторинга, поддержания и протезирования жизнеобеспечивающих функций организма.

### **Полнота освещения результатов диссертации в печати**

По результатам исследования автором опубликовано 4 научных работы, в том числе 4 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer).

## **Структура и содержание диссертационной работы**

Диссертационная работа Краснощековой А.П. содержит 124 страницы машинописного текста и содержит 22 таблицы (из них 4 в Приложениях), 24 рисунка (из них 1 в Приложениях) и 1 схему и включает в себя следующие разделы: введение, обзор литературы, 4 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, библиографический указатель. Список используемой литературы включает 112 источников, в том числе 13 отечественных и 99 зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность исследования, которая определена отсутствием на момент начала исследования критериев неудач неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью вследствие COVID-19, что является ее несомненной научной новизной. Четко сформулирована цель исследования и определены его задачи.

В первой главе подробно описаны диагностические подходы к прогнозированию неудач неинвазивной вентиляции в доковидную эру и во время пандемии COVID-19 с использованием различных диагностических средств – визуализации, клинической оценки, расширенного мониторинга газообмена и биомеханики дыхания. Автор дает полную картину состояния проблемы на момент начала исследования. Принципиальных замечаний к данной главе нет.

Во второй главе подробно описан дизайн исследования, представлена блок-схема включения пациентов в исследование, критерии включения и исключения, подробно описан протокол и методы исследования, включая физиологические показатели, показатели газообмена, биомеханики дыхания, показатели аппарата неинвазивной вентиляции, а также методике оценки вентиляции легких при помощи электроимпедансной томографии. Также представлен унифицированный протокол ведения пациентов. Это первое исследование на тему, в котором столь долгий срок проводили оценку показателей газообмена и биомеханики дыхания при проведении неинвазивной вентиляции у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19. Замечаний к главе нет.

В третьей главе представлены результаты по выявлению предикторов неудач неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19 на основании физиологического мониторинга – показателей газообмена и биомеханики дыхания. Автором отмечена особая важность в прогнозировании неудач изначального состояния пациента – его возраста и хрупкости, оцененной по шкале хрупкости, что является простым инструментом для выбора тактики ведения пожилых и хрупких пациентов. Кроме того, автор делает акцент на более высокой частоте неудач при длительной СРАР-терапии вне ОР у этой категории пациентов. Далее автор представляет подробный анализ газообмена с применением неинвазивных и инвазивных методов ее оценки, включая капнографию и расчет альвеолярного мертвого пространства, что является несомненной новизной работы, а также использует общепринятые индексы оценки. Для каждого из

этих показателей автор проводит ROC-анализ, определяя пороги точки и сроки неудач неинвазивной вентиляции лёгких. Автор впервые применил шкалу оценки работы вспомогательных дыхательных мышц для прогноза неудач НИВЛ у пациентов с COVID-19. Одним из новаторских решений автора является оценка респираторного паттерна, оцененного при помощи аппарата неинвазивной вентиляции при разных уровнях давления поддержки. Автор подчеркивает ограниченную прогностическую ценность этих параметров для прогноза неудач неинвазивной вентиляции у пациентов с COVID-19, что является уникальным наблюдением у этой категории пациентов. Однако, автор выявляет один важный маркер - увеличение измеренной пиковой скорости потока пациента в динамике как маркер неудачи НИВЛ. Одним из важных достоинств полученных результатов в третьей главе является возможность прогноза неудачи НИВЛ на основании указанных физиологических параметров уже через 48 часов после начала НИВЛ на фоне стабильного состояния пациента и его полного субъективного комфорта. Замечаний к главе нет.

Четвертая глава представляет воплощение инновационной идеи автора использовать электроимпедансную томографию (ЭИТ) при неинвазивной вентиляции для выявления возможных маркеров неудач НИВЛ. До этого исследования ЭИТ использовали исключительно для пациентов, которым проводят инвазивную вентиляцию легких и в основном для выбора оптимального давления в конце выдоха. Автор показывает, что наиболее важным предиктором неудач является перерастяжение лёгких, выявленное при ЭИТ, а также изменение площади вентилируемых зон в динамике, а не площадь зон с недостаточной вентиляцией, как считалось ранее. Автор разрабатывает собственный оригинальный индекс, который с высокой точностью позволяет прогнозировать неудачу НИВЛ уже в первые сутки ее проведения, что является очень важным предиктором, которым позволяет не задерживать интубацию трахеи в ситуациях видимого благополучия пациента. Кроме того, автор проводит анализ биомеханики пациентов с неудачами неинвазивной вентиляции легких, впервые демонстрируя низкий терапевтический потенциал для инвазивной вентиляции лёгких при неудаче неинвазивной вентиляции у пациентов с COVID-19. Замечаний к главе нет.

В заключении автор подытоживает результаты исследования и предоставляет собственный оригинальный и научно обоснованный алгоритм выбора стратегии респираторной поддержки у пациентов с COVID-19.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам, задачи решены и их решение в полной мере соответствует заявленной цели исследования.

Практические рекомендации четкие и предоставляют практическому врачу эффективные инструменты для выбора тактики респираторной поддержки при развитии гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19.

**Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат полностью соответствует основным положениям и выводам диссертации, кратко излагая суть диссертационной работы.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Несомненным достоинством диссертации является разработанный автором дизайн исследования для решения крайне актуальной в период пандемии цели и соответствующих цели задач выявления предикторов неудач неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с COVID-19. Еще одно важное достоинство настоящей работы – использование комплексного мониторинга физиологии дыхания – показателей газообмена, биомеханик дыхания, параметров респираторного паттерна, полученных с помощью современного аппарата неинвазивной вентиляции лёгких. Более того, указанные средства мониторинга были оценены автором в течение длительного периода наблюдения, до 14 суток от начала НИВЛ. Автор применил адекватные дизайну исследования современные статистические методы, включающие среди прочего применение ROC-анализа для каждого параметра указанием ключевого значения, чувствительности и специфичности. Клинически важным и прикладным достоинством работы является выявление предикторов неудач применения неинвазивной вентиляции лёгких посредством использования электроимпедансной томографии, а также оценка шкалы хрупкости, как простого показателя высокого риска неудачи НИВЛ.

Из замечаний следует указать на ряд стилистических погрешностей при написании литературного обзора и некоторую сложность восприятия описания методики проведения электроимпедансной томографии.

Принципиальных замечаний к выполненной диссертационной работе, влияющих на ценность и суть проведенного исследования, нет.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Краснощековой Анны Павловны на тему «Прогнозирование неудач неинвазивной вентиляции лёгких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи - прогнозирования неудач неинвазивной вентиляции лёгких при гипоксемической острой дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19, имеющей существенное значение для специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

Диссертационная полностью работа соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

(Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Краснощекова Анна Павловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология.

**Официальный оппонент**

Заведующий отделением анестезиологии и реанимации для больных хирургического профиля № 32 Центра анестезиологии и реанимации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук

03 Декабря 2024 г

Алексей Викторович Власенко

**Подпись Власенко Алексея Викторовича заверяю:**

Заместитель главного врача по кадрам Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы

«03» декабря 2024 г



Нонна Анатольевна Брызгалова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы  
Адрес: 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, дом 5  
Телефон: +7 (495) 653-16-90  
<https://botkinmoscow.ru>