

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Субботина Валерия Вячеславовича 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) давно зарекомендовала себя как вспомогательный метод респираторной поддержки при хронической дыхательной недостаточности у пациентов с интерстициальными заболеваниями лёгких, хронической обструктивной болезнью лёгких, а также для пациентов с хронической нейромышечной дыхательной недостаточностью. Использование её для пациентов с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) было крайне ограниченным и охватывало в основном профилактику развития постэкстубационной дыхательной недостаточности у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, мордбидным ожирением или пациентов после кардиоторакальных хирургических вмешательств. У пациентов с ОДН вследствие диффузного поражения альвеол, то есть при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) неинвазивная вентиляция лёгких продемонстрировала очень высокий процент неудач и была рекомендована лишь для ОРДС лёгкой степени в сочетании с моноорганной дисфункцией. Это легко можно объяснить тем фактом, что ОРДС часто развивается в рамках полиорганной дисфункции, при которой возникают и нарушения сознания, и нарушения кровообращения (шок), и полинейропатия критических состояний, практически делающие невозможным применение неинвазивных методов респираторной поддержки.

Пандемия COVID-19, напротив, показала высокую эффективность применения неинвазивных методов респираторной поддержки, включая высокопоточную оксигенотерапию и НИВЛ у пациентов с среднетяжелой и даже тяжелой степенью гипоксемии и, напротив, низкую эффективность инвазивной респираторной поддержки при неэффективности НИВЛ. Это можно объяснить преобладанием моноорганной лёгочной дисфункции у пациентов с COVID-19. Несмотря на высокую эффективность НИВЛ, до сих пор не определены показания для перехода от неинвазивной вентиляции лёгких к инвазивной и не установлены предикторы неудач неинвазивной вентиляции лёгких при COVID-19. Более того, как так называемая «ранняя», так и «поздняя» интубация трахеи

могут ухудшать исходы у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19. Именно поэтому поиск предикторов неудач НИВЛ у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19 является крайне актуальной задачей современной медицины.

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

Основные научные положения диссертации обоснованы четко спланированным дизайном исследования, включившим: 1) строгий отбор пациентов для проведения исследования (выборка 80 человек с гипоксемической ОДН среднетяжёлой и тяжёлой степени из когорты 684 пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19), соответствующий последним данным различных обсервационных, рандомизированных исследований и их мета-анализов, 2) применение расширенных методов мониторинга, включающих оценку гипоксемии, нарушения выведения углекислого газа, работу дыхательных мышц, биомеханику дыхания, оценку респираторного паттерна при разных уровнях инспираторного давления и даже электроимпедансную томографию (ЭИТ) лёгких, 3) применение адекватных методов статистической обработки.

Сформулированные в диссертации в итоге выводы и практические рекомендации основаны на качественном дизайне исследования, достаточным количеством наблюдений и применением для анализа полученных результатов адекватных методов математического анализа.

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

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений, так как автор впервые применил расширенный мониторинг газообмена для оценки степени нарушений оксигенации, выведения углекислого газа и работы дыхательных мышц пациента при проведении неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19. Автор впервые использовал оригинальную методику использования электроимпедансной томографии лёгких, продемонстрировав высокую предиктивную способность зон избыточной вентиляции и динамического снижения зон общей вентиляции в отношении неудач НИВЛ вентиляции лёгких у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19. Также впервые у пациентов с COVID-19 и неудачей НИВЛ (а не при первичной интубацией трахеи) была изучена биомеханика дыхания. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении большого объема клинических наблюдений пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19, строгими критериями отбора пациентов для

исследования, хорошо спланированным дизайном исследования, четко сформулированными критериями включения и исключения, применением адекватных методов статистического анализа. Полученные автором данные будут способствовать улучшению клинических исходов и у этой категории пациентов, а также, возможно, и у пациентов с гипоксемической ОДН и развитием моноорганной лёгочной дисфункции другого генеза, например, при других внебольничных инфекциях, таких как внебольничная пневмония, грипп, другие вирусные пневмонии.

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

Полученные результаты, итогом которых являются четко сформулированные практические рекомендации и разработанный автором алгоритм применения неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с гипоксемической ОДН вследствие COVID-19, имеют большое практическое значение для улучшения исхода пациентов с этой патологией. Они способствуют снижению риска нозокомиальных инфекций вследствие необоснованной интубации трахеи и предотвращению прогрессирования самоповреждения лёгких при задержке интубации трахеи в том случае, когда она показана. Более того, результаты позволяют продолжить изучение сформулированных авторами предикторов неудач НИВЛ и при других внебольничных инфекциях легких. И, наконец, наличие предикторов, сформулированных в выводах, практических рекомендациях и алгоритме респираторной поддержки позволяет планировать необходимое количество коек с аппаратами ИВЛ и неинвазивными вентиляторами.

### **Соответствие паспорту специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология. А именно, пунктам: 5. Разработка и совершенствование шкал, алгоритмов и программ для прогнозирования течения и исходов критических состояний; 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 Анны Павловны написана на 124 страницах машинописного текста, содержит 22 таблицы (из них в Приложениях - 4), 24 рисунка (из них в Приложениях -1) 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 автором литературы состоит из 112 источников, в том числе 13 отечественных и 99 зарубежных.

Во введении автор обосновал актуальность проведения диссертационного исследования, которая вытекает из практически полного отсутствия, на момент начала исследования, предикторов неудач неинвазивной вентиляции лёгких у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью вследствие COVID-19. В соответствии с актуальностью, автором четко сформулированы цель исследования и задачи, необходимые для ее достижения.

В первой главе автор в достаточном объёме описывает патогенез гипоксемической ОДН, ее особенности при COVID-19, роль неинвазивной вентиляции, а также стандартные тесты, применяемые для прогнозирования неудач неинвазивной респираторной поддержки при гипоксемической ОДН различного генеза, включая небольшое к тому времени опубликованное количество исследований по COVID-19. Автор описывает методы оценки биомеханики дыхания, включая классические статические петли «давление-объём» и роль электроимпедансной томографии в выборе параметров респираторной поддержки. Замечаний к главе нет.

Во второй главе автор описал дизайн исследования, критерии включения и исключения, описан протокол и методы исследования, а также алгоритм включения пациентов в исследование (блок-схема). Автор дает подробную характеристику неинвазивных (клинических) и инвазивных методов оценки нарушений оксигенации, выведения углекислого газа, работы вспомогательных дыхательных мышц и методику проведения ЭИТ. В протоколе обращает на себя внимание длительность оценки изучаемых показателей - до 14 дней. Завершается глава протоколом ведения пациентов, включая протокол респираторной поддержки и основные нереспираторные методы терапии. Замечаний к главе нет.

Третья и четвертая глава посвящены результатам собственных исследований. В третьей главе автор описывает результаты математического анализа изучаемых показателей - оценку параметров газообмена (как оксигенации, так и вентиляции), оценку работы вспомогательных дыхательных мышц, оценку респираторного паттерна и оценку демографических показателей, включая шкалу хрупкости. Представленные методы анализа

достаточны, автором при помощи ROC-анализа найдены прогностические «точки отсечения» с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью по некоторым из исследуемых параметров. К ним можно отнести такие мало изученные параметры как шкала работы вспомогательных дыхательных мышц и объем альвеолярного мертвого пространства. Автор демонстрирует, что прогноз неудач ИВЛ может быть выполнен на основании простых клинических показателей и неинвазивных индексов. Они вошли в основу выводов, практических рекомендаций и оригинального алгоритма. Интересным наблюдением является то, что одним из таких показателей может служить исходная «хрупкость» пациента. Как ни удивительно, более сложные параметры оценки респираторного паттерна не показали своей высокой предиктивной способности. Замечаний к главе нет.

В четвертой главе автор демонстрирует возможности дополнительных методов в прогнозе неудач ИВЛ у пациентов с COVID-19, используя для этого ЭИТ (для прогноза) и петли «давление-объем» (для оценки биомеханики дыхания). Автор впервые указывает, что площадь и время гиперинфляции альвеол, выявленные при ЭИТ, могут быть прогностическими маркерами неудачи ИВЛ с уже первых суток ее проведения.

Автор убедительно объяснил высокую летальность у пациентов с COVID-19 при проведении ИВЛ на основании анализа статических петель «давление-объем», указывая на перерастяжение альвеол при ИВЛ даже с использованием протективных параметров вентиляции. Это очень важный результат для понимания стратегии респираторной поддержки у этих пациентов в целом. Замечаний к главе нет.

В заключении автор даёт оценку полученных результатов и обобщает их в виде алгоритма выбора стратегии респираторной поддержки у пациентов с COVID-19.

Выводы полностью соответствуют поставленным задачам и цели исследования.

Практические рекомендации содержат конкретные цифры и дают врачам реальные рекомендации по прогнозу неудач ИВЛ у пациентов с COVID-19, оставляя за врачом право принимать решение о смене стратегии респираторной поддержки.

### **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**

Достоинства диссертации не вызывают сомнений. Во-первых, выбор когорты пациентов для исследования - среднетяжёлая и тяжёлая степень гипоксемии у пациентов с COVID-19. Во-вторых, использование расширенного мониторинга физиологии дыхания и респираторного паттерна для оценки прогноза неудач ИВЛ. В-третьих, оценка всех этих показателей в течение длительного периода наблюдения с нахождением предикторов неудач ИВЛ. И, наконец, доказательство малой терапевтической широты инвазивной ИВЛ при неудаче ИВЛ у пациентов с COVID-19. Для решения всех задач автор использовал ROC-анализ с выявлением пороговых точек неудачи и проанализировал чувствительность и специфичность для каждого физиологического предиктора и в итоге сформулировал впервые алгоритм выбора стратегии респираторной поддержки у пациентов с COVID-19.

Достоинства данной диссертационной работы открывают путь к проведению новых исследований по изучению неинвазивной респираторной поддержки у пациентов с гипоксемической ОДН различного генеза.

Из замечаний: в литературном обзоре не очень полно отражены подходы к респираторной поддержке при гипоксемической ОДН (инвазивная ИВЛ), есть мелкие стилистические замечания по тексту.

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 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 центром анестезиологии-реаниматологии  
Государственного бюджетного учреждения здравоохранения  
города Москвы «Московский клинический научно-практический  
центр имени А.С. Логинова Департамента  
здравоохранения города Москвы»,  
Доктор медицинских наук

Валерий Вячеславович Субботин

«06» декабря 2024

**Подпись Субботина Валерия Вячеславовича «заверяю».**

Учёный секретарь

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения  
города Москвы «Московский клинический научно-практический  
центр имени А.С. Логинова Департамента  
здравоохранения города Москвы»,  
Кандидат медицинских наук



Татьяна Александровна Косачёва

«06» декабря 2024

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86 строение 6

Телефон: +7 (495) 304-30-39

<https://www.mknc.ru>