

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ФГБОУ ВО СПбГУ Правительства РФ) заслуженного врача РФ, доктора медицинских наук, профессора Волчкова Владимира Анатольевича о диссертации Константина Сергеевича Лапина на тему «Барьерная и деконтаминационная профилактика вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 — «анестезиология и реаниматология».

Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности

Диссертационное исследование Лапина К.С. посвящено оценке эффективности барьерных и деконтаминационных методов для профилактики вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений (ВАИО) и их влияния на развитие различных вентилятор-ассоциированных событий (ВАС). Проведение респираторной поддержки в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), особенно длительной, зачастую осложняется вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП) и иными инфекционными процессами, в том числе и генерализованными. Менее серьезные осложнения, в частности вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ), ателектазирование сегментов легких и пр. удлиняют сроки нахождения пациентов в ОРИТ, растут материальные затраты на лечение. Развитие ВАИО ведет к увеличению нагрузки на персонал и систему здравоохранения в целом, длительности госпитализации, а также повышает вероятность неблагоприятных исходов. Следует также отметить, что современные методы диагностики, терапии и профилактики ВАП до настоящего времени остаются несовершенными и требуют дальнейшего активного изучения, что не позволяет снизить частоту возникновения инфекционных осложнений ИВЛ до «нулевого» уровня.

Изучение соискателем возможности профилактики ВАИО включают в себя общеорганизационные мероприятия (клининг, смена рабочей одежды при перемещениях между отделениями и пр.) и непосредственно пациентоориентированные действия - максимальная изоляция дыхательных путей, применение закрытых санационных систем, бактериальных фильтров, методы предотвращения микроаспирации, позиционирование пациентов. Медикаментозная профилактика инфекционных осложнений заключается в местном и системном применении средств деkontаминации дыхательных путей, кишечника – как источника вероятной бактериальной транслокации. Несмотря на это, вероятность развития инфекционных осложнений остается высокой и может достигать 30% и более [Timsit J.F. et al., 2017; He Q. et al., 2021]. Диагностические критерии развития вентилятор – ассоциированной пневмонии, трахеобронхита довольно разнообразны, но их чувствительность и специфичность не превышают 80% [Gouda H. et al., 2019; Ferrer M. et al., 2021]. В последние годы активно изучается метод ультразвукового сканирования для трансторакальной оценки состояния легких. Имеются данные, позволяющие считать данный метод альтернативой компьютерной томографии легких [Alzahrani S.A. et al., 2017]. В связи с вышеизложенным, дальнейший анализ имеющихся методов диагностики, лечения и профилактики ВАИО обуславливает актуальность темы представленной исследовательской работы, как с научной, так и с практической точки зрения.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель научного исследования сформулирована четко — оценка эффективности барьерных и деkontаминационных методов профилактики вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и их ассоциацию с развитием ВАС. Соискателем представлены результаты, обладающие научной новизной и имеющие практическую значимость:

- впервые реализована концепция комплексного подхода к профилактике ВАИО и ВАС, основанная на сочетании барьерных методов профилактики, включающих изоляцию дыхательных путей (ДП), мультизональный неселективный (нДК) и селективный (сДК) варианты деконтаминации дыхательных путей.
- впервые применена схема мультизональной нДК и сДК, включающая введение препаратов профилактического действия в подсвязочное (надманжеточное) пространство с помощью выделенного канала эндотрахеальной трубки. для предотвращения инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ с целью мультизональной ДК применялись неселективный антисептик октенидин и поливалентный бактериофаг.
- выполнена оценка влияния интралюминальных барьерных методов профилактики (ЗСС) и мультизональной ДК на колонизацию ВДП, а также влияние санации трахеобронхиального дерева (ТБД) с помощью закрытых санационных систем (ЗС) на контаминацию окружающих неживых поверхностей.
- исследовано рутинное применение для ранней диагностики ВАП ультразвукового контроля состояния паренхимы легких и диагностических шкал, основанных на комбинации ультразвуковых паттернов и лабораторных маркеров, включая растворимую форму триггерного рецептора миелоидных клеток первого типа (sTREM-1).

В соответствии с полученными автором результатами, заключающимися в возможности снижения частоты ВАП, снижении контаминации окружающих неживых поверхностей, полагаю, что научные результаты могут быть внедрены в повседневную клиническую деятельность ОРИТ, особенно тех отделений, в которых проводится длительная респираторная поддержка. Применение показателей воспаления в качестве диагностических маркеров системного воспалительного ответа в сочетании с ультразвуковым сканированием легочной паренхимы может быть полезным в диагностике ВАП.

Степень достоверности результатов определена современными методами статистического анализа (включая ROC-анализ). Основные научные положения диссертации и выводы обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов

Практическая и научная значимость диссертационной работы заключается в том, что согласно результатам исследования, как барьерные методы профилактики, так и мультизональный подход к деконтаминации эффективно снижают частоту развития ВАП, но не других осложнений продленной инвазивной ИВЛ. Применение ультразвукового контроля за состоянием паренхимы легких, позволяет выявлять участки консолидации с точностью, близкой к результатам рентгеновской компьютерной томографии. Для ранней диагностики ВАП может быть полезным выявление прогрессирующей деаэрации легких вместе с повышением концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина).

Таким образом, результаты исследования могут быть применены в повседневной клинической практике для предотвращения развития ВАП и, вероятно, ее ранней диагностики, что может улучшить клинические исходы у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

Достоверность и обоснованность выводов и практических рекомендаций

Выполненное проспективное рандомизированное исследование состоит из двух частей: одноцентрового исследования, посвященного вопросам применения закрытых аспирационных систем для профилактики ВАИО и вентилятор-ассоциированных событий; и многоцентрового, рассматривающего профилактическую эффективность мультизональной деконтаминации. Формирование групп и сбор материала выполнено

корректно. Проведена контролируемая интернет-базированная рандомизация.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ и соответствующих статистических критериев. Представленный в работе графический материал, достоверно отражает полученные результаты и процесс подготовки соответствующих выводов.

Результаты выполненных исследователем исследований были представлены на конгрессах, съездах анестезиологов-реаниматологов, в том числе международных. Результаты диссертационного исследования были представлены в виде 8 работ, из них три в научных изданиях, рецензируемых ВАК РФ.

Структура и содержание работы

Диссертация представлена в научном стиле доступным и понятным языком, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы; материал и методы исследования; собственные результаты; обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, который включает 9 отечественных и 148 зарубежных источников, и приложения. Работа изложена на 128 страницах компьютерного набора, содержит 13 таблиц, иллюстрирована 16 рисунками.

В обзоре литературы (глава I) подробно, на основе современной отечественной и зарубежной литературы, представлены данные о состоянии проблемы инфекционных осложнений при респираторной поддержке в ОРИТ. Проанализирована статистика, актуальность проблемы, ее нерешенные вопросы. Подробно представлен патогенез ВАИО, являющихся типичными у пациентов, которым проводится респираторная поддержка. Представлены возможности различных шкал диагностики ВАП. Подробно изложены представленные в мировой литературе методы профилактики вентилятор – ассоциированных осложнений.

В главе II изложена методологическая часть диссертации, представлена клиническая характеристика, контрольные точки оценки состояния и подразделение на группы пациентов, критерии включения/исключения из исследования, методы проведенного обследования, в том числе и достаточно оригинальные, позволяющие эффективно диагностировать ВАИО. Подробно проанализирована чувствительность использованных в работе диагностических шкал - CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), CEPPIIS (Chest echography and Pulmonary Infection Score). Детально охарактеризованы протоколы исследования, методы статистической обработки полученных данных.

Глава III (собственные результаты) состоит из двух частей. Первая часть посвящена результатам, полученным при использовании закрытых санационных систем для профилактики инфекционных осложнений у пациентов различного профиля. Автору удалось установить, что общая частота развития ВАП в исследуемой группе составила 30% (12 из 40 пациентов), при этом частота ранней ВАП составила 20% ($n = 8$). В группе с открытой санацией ТБД ВАП зарегистрирована у 45 % пациентов, в то время как в группе с закрытыми санационными системами — у 15% ($p = 0,038$). Автор полагает, что шкала CEPPIIS более информативна в установлении ВАП, чем шкала CPIS. Во второй части третьей главы приведены результаты оценки влияния мультizonальной неселективной и селективной деконтаминации на развитие ВАИО. В группе контроля чаще развивалась ранняя ВАП. Поливалентный бактериофаг более надежно защищал от ВАП в ранние сроки. Автор последовательно и логично излагает результаты исследований, раскрывая полную информацию о существе работы. Материал главы достаточно иллюстрирован, и содержит необходимые сведения в табличной форме.

В главе IV соискатель обсуждает полученные результаты с точки зрения патогенетического влияния предложенных для профилактики ВАИО методов. Делается вывод о снижении частоты развития поздней ВАП при

использовании закрытых санационных систем. Обсуждаются результаты микробиологического мониторинга, использования диагностических систем. Автор полагает, что применение комплекса «вторичных» профилактических мероприятий, включающего применение ЗСС как подхода к интралюминальной профилактике и мультizonальную ДК ВДП, как экстралюминального барьерного вмешательства ассоциировано со значительным снижением частоты развития ВАП и вторичным уменьшением продолжительности пребывания в ОРИТ. Полученные результаты позволили соискателю сформулировать основные направления дальнейших исследований и практические рекомендации.

Заключение логично и всесторонне обобщает результаты и обсуждение в рамках проведенного диссертационного исследования. Выводы диссертационной работы достаточно аргументированы, логично вытекают из содержания работы, отражают поставленные задачи и сделаны на основании фактического материала. Практические рекомендации корректны и базируются на полученных результатах.

В целом, диссертация К.С. Лапина является законченным исследованием, представляет решение актуальных задач, объединенных общим подходом, обеспечивающим возможность эффективной профилактики ВАИО у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Применение закрытых аспирационных систем и мультizonальной неселективной или мультиселективной деконтаминации в комплексном подходе профилактики ВАИО позволяет снизить частоту развития наиболее серьезного инфекционного осложнения продленной инвазивной ИВЛ – вентилятор – ассоциированной пневмонии. Результаты диссертационного

исследования могут быть внедрены в повседневную лечебную деятельность отделений реанимации и интенсивной терапии лечебных учреждений.

Замечания к выполненной диссертационной работе

Тема исследования слишком обширна для кандидатской диссертации, что перегружает ее объемом представленных данных, проведенными исследованиями, использованными методами диагностики и затрудняет ее восприятие. Имеются опечатки и неудачные выражения, в ряде разделов до 1 – 2 на страницу (напр. стр. 27, 39, 61 дисс. и т.д.). В диссертации большое количество иллюстративного материала, что может снижать информативность изложенного текста.

Вопросы по теме диссертационного исследования

В процессе изучения диссертационного исследования возникли вопросы для дискуссии во время публичной защиты:

1. В дизайне исследования к вентилятор-ассоциированным осложнениям отнесена контаминация «неживых поверхностей». Насколько правомочно объединять события, развивающиеся в живом организме и показатели, используемые санитарной микробиологией (стр. 8 автореф.; стр. 32 дисс.)?
2. В выводе 3 указано, что мультизональная барьерная деконтаминация как селективная, так и неселективная одинаково влияют на снижение частоты развития ВАП. Но тогда почему это не влияет на частоту развития других инфекционных осложнений (трахеобронхит)? Насколько целесообразно использовать комбинацию селективной и неселективной деконтаминации в клинической практике и есть ли варианты предпочтения для их применения?
3. Оценивались ли риски развития устойчивости микрофлоры к бактериофагу, например возрастание антибиотикорезистентности K1.

Pneumoniae и *Acin. Baumannii*, после использования бактериофага, и не препятствует ли в этом случае его использование для лечения?

4. По Вашим данным влияет ли частота санации трахео-бронхиального дерева на развитие ателектазов?

Указанные вопросы и замечания не снижают значимости полученных результатов и не влияют на общую положительную оценку диссертационного исследования К.С. Лапина.

Заключение

Диссертационное исследование Лапина Константина Сергеевича на тему «Барьерная и деконтаминационная профилактика вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, выполненной под руководством профессора доктора медицинских наук Всеволода Владимировича Кузькова, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена важная научная и практическая задача — снижение частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии путем реализации комплексного профилактического подхода, включающего в себя помимо других барьерных методов закрытую санацию трахеобронхиального дерева и мультizonальную деконтаминацию. Полученные результаты имеют теоретическое и практическое значение для анестезиологии и реаниматологии.

По своей актуальности, новизне, научно-практической значимости диссертация Лапина Константина Сергеевича соответствует критериям, которые устанавливает п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановлений Правительства РФ № 335 от 21.04.2016, от 01.10.2018 № 1168), а сам автор достоин

Abner

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; Тел: +7 (812) 328-20-00; электронная почта: spbu@spbu.ru

Подпись руки В. А. Волынов

И. А. Сиводеринцев

15 ноября 25