

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Свиридова Сергея Викторовича на диссертационную работу Гаврилова Павла Викторовича на тему « Применение термической гелио-кислородной смеси в комплексной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12 - анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Актуальность избранной темы

Человечество пережило много различных пандемий, связанных с инфекционными заболеваниями, которые унесли тысячи, миллионы жизней на нашей планете. Каждая такая инфекционная агрессия имела свои особенности и требовала качественного изменения диагностического процесса и лечебной тактики. COVID-19 не стал исключением. За несколько лет мировая медицина пересмотрела многие, казалось ранее «незыблемыми или вечными» положения, касающиеся лечения тяжелых инфекционных заболеваний, начиная с противовирусной терапии, коррекции иммунитета, нутритивной поддержки и др., а главное – необходимо было создать правильную систему организации оказания медицинской помощи заболевшим людям. Совершенно справедливо, что в самом начале лечения больных с COVID-19 применялись хорошо известные «стандарты», но многие из них не доказали своей эффективности и были исключены из лечебной тактики. Необходимо было придумать и внедрить новые подходы. Таковых, скажем, было не мало и в нашей стране, т.к. COVID-19 охватил практически всю территорию России. Медицинские работники щедро делились друг с другом опытом лечения пациентов с тяжелыми поражениями легких, рассказывая о своих успехах и неудачах. В апреле 2020 г. Министерство здравоохранения РФ включило в шестую версию Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» гелий-кислородную смесь. Было предположение о том, что ингаляции термической гелий-кислородной смеси в комплексной терапии смогут улучшить результаты лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. Безусловно, это было новшество.

Аналогов таких исследований, по крайней мере опубликованных, в медицинских журналах высокого уровня не было.

В этой связи актуальность и практическая значимость настоящей диссертационной работы не вызывает сомнений, а анализ полученных результатов и клинических наблюдений позволяют расширить наше понимание в возможностях современной медицины/интенсивной терапии у пациентов с тяжелыми инфекционными поражениями легких, у пациентов с острым респираторным дистресс- синдромом (ОРДС) и др.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций сформулированных в диссертации

Цель диссертационной работы направлена на улучшение результатов лечения пациентов с COVID-19 путем включения в схему комплексной терапии ингаляций термической гелио-кислородной смеси.

Данная направленность исследования чрезвычайно актуальна для анестезиологии и реаниматологии, пульмонологии, терапии, где лечатся пациенты с поражением паренхимы легких различной степени тяжести, с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) или с ОРДС.

Для достижения поставленной цели автору потребовалось решение 4 задач, что определило весь ход дальнейших исследований и был направлен на разработку методологического подхода улучшения лечения пациентов с COVID-19..

Достоверность исследований подтверждена достаточным объемом первичного материала (93 пациента с COVID-19) и высоким уровнем проведенных исследований. Статистическая обработка проведена на современном научном уровне.

Выводы соответствуют задачам исследования, практические рекомендации конкретны. Автореферат является законченным научным трудом, в котором последовательно отражены основные положения диссертационной работы.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов.

Полученные результаты лечения позволяют утверждать, что ингаляции термической гелий-кислородной смеси в комплексной терапии улучшали результаты лечения пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. В исследование первично были включены 95 пациентов с COVID-19, но 2 пациента были исключены из исследования (отказ от участия в исследовании, что документировано протоколом).

Необходимо подчеркнуть, что на исследование было получено одобрение этического комитета по биомедицинской этике НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы.

Автор подчеркивает, что исследование носит открытое одноцентровое проспективное рандомизированное активно-контролируемое клиническое исследование, включающего дополнительное применение термической гелио-кислородной смеси в сравнении со стандартной терапией у госпитализированных взрослых пациентов с заболеванием COVID-19, осложненным пневмонией.

Рандомизация пациентов на группы исследования была не очень сложной. Так в 1-ю группу (группа He/O₂) были включены пациенты, которым в стандартный протокол лечения COVID-19 была введена терапия термической гелий-кислородной смесью; во 2-ю группу были включены пациенты, получавшие стандартную терапию в соответствии с актуальными версиями Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Министерством здравоохранения РФ.

Автором четко определены критерии включения и исключения пациентов из исследования.

Что касается возраста заболевших, то средний возраст составил - 52 (45; 59) года, т.е. люди работоспособного возраста.

Все пациенты были детально обследованы. У всех имелись признаки поражения легких, диагностированные с помощью компьютерно-томографического исследования с характерными изменениями в виде матовых стекол, участков консолидации.

Автор исчерпывающе и глубоко описал методики исследования у пациентов всех групп. Замечаний по представленному материалу нет.

Ключевым аспектом диссертации было создание алгоритма по применению термической гелий-кислородной смеси в комплексной терапии COVID-19.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов.

Автор полностью справился с поставленными задачами. Доказана возможность проведения термической гелиево-кислородной ингаляционной терапии на фоне тяжелой пневмонии, как дополнительного метода, улучшающего газовый гомеостаз в организме человека, снижающего системно-воспалительный ответ (СВО), способствует раннему прекращению/ или отказу от применения вспомогательной искусственной вентиляции легких, сокращению времени пребывания пациентов в ОРИТ и др.

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу внедрен в клиническую практику НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.

Диссертационная работа построена по классическому принципу, изложена на 126 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований. Представлены заключение, выводы, практические рекомендации, приложение. Список публикаций представлен 197 источниками, из которых 28 отечественных и 169 иностранных публикаций. Иллюстративный материал состоит из 24 таблиц, 26 рисунков и 4-х приложений.

Обзор литературы чрезвычайно интересен. Написан хорошим литературным языком, иллюстрирован схемами и таблицами, которые детализируют проблему. Основные блоки обзора литературы включают следующие разделы: а) общие сведения о COVID-19, определяя этиологию заболевания; б) особенности патогенеза COVID-19; в) клиническая картина COVID-19; г) лечение COVID-19. Большой раздел данной главы посвящен важной роли медицинских газов в уменьшении количества осложнений и улучшение лечения пациентов. Представлены интересные данные по возможностям применения NO, молекулярного водорода, гелий-кислородной смеси. Чрезвычайно интересные данные. Последней газовой смеси, а именно гелиево-кислородной, было уделено главное внимание, начиная с истории ее применения в медицине и современным возможностям в клинической практике. Резюмируя обзор литературы автор констатирует, что включение ингаляций термической гелио-кислородной смеси в состав комплексной терапии у больных с ОДН и ОРДС может привести к улучшению клинического состояния, более раннему улучшению (нормализации) насыщения крови кислородом (сатурации), сокращению частоты применения респираторной поддержки, сокращению времени применения оксигенотерапии, вирусной элиминации. Акцент делается на применение именно ингаляции термической гелио-кислородной смеси как дополнение к стандартной терапии. Глава диссертации «Обзор литературы» показывает высокую эрудицию автора и профессионализм в суждениях.

В главе III представлены «Результаты исследований». Кратко остановимся на наиболее важных из них.

• Динамика показателя SpO₂ в группе стандартной терапии с применением He/O₂ и стандартной терапии

Отмечено, что при сравнении двух групп по времени наступления устойчивого значения сатурации более 95% при дыхании атмосферным воздухом установлено статистически значимое различие ($p = 0,01$; U-критерий Манна – Уитни). Нормализация сатурации ($> 95\%$) наступила быстрее в группе

He/O₂ – медиана на 6-й день исследования, тогда как в группе стандартной терапии только на 9-й день.

- **Динамика показателя SpO₂/FiO₂ в группе стандартной терапии с применением He/O₂ и стандартной терапии**

Автор отметил, что в обеих группах индекс SpO₂/FiO₂ снизился на второй день исследования, выйдя на плато к третьему дню, и далее стал показывать положительную динамику только у пациентов, где применялась гелий-кислородная смесь.

- **Оценка частоты переводов на следующую ступень поддержки оксигенотерапии в группах сравнения**

Автором была проанализирована частота переводов с низкопоточной оксигенации на высокопоточную оксигенацию в группах исследования. Это принципиальный вопрос проведения интенсивной терапии у пациентов с выраженной ОДН или с ОРДС. Показано, что в группе He/O₂ такой переход потребовался только в 4% случаев (у 2 пациентов из 52), тогда как в контрольной группе – в 17% (у 7 пациентов из 41), что существенно.

Многим пациентам с COVID-19 требовалось проведение вспомогательной искусственной вентиляции легких в режиме СРАР. Автором отмечено, что СРАР-терапия была применена в группе He/O₂ у 9 (17%) пациентов из 52; в группе стандартной терапии – у 15 (37%) из 41. Различия очевидны и достоверны.

- **Продолжительность госпитализации и пребывания в ОРИТ.**

Данный аспект анализа клинической работы, а тем более метода лечения тяжелого контингента ОРИТ всегда может быть субъективным, т.к. на него влияют многочисленные факторы. Тем не менее, именно продолжительность лечения в ОРИТ рассматривается, как один из экономических показателей. Автор отмечает, что при сравнении продолжительности госпитализации по группам было установлено статистически значимое различие ($p = 0,045$; U-критерий Манна – Уитни). Так время госпитализации в группе He/O₂ составило 12 дней (9,5; 16), тогда как при проведении стандартной терапии – 14 (11; 18) дней. Также время клинического улучшения, т.е. деэскалации респираторной поддержки, было статистически значимо меньше в группе He/O₂. Это отражает показатель «Клиническое улучшение – снижение на одну категорию по семикатегориальной шкале клинического улучшения», медиана которого статистически значимо ниже в группе He/O₂ по сравнению со стандартной.

- **Динамика развития пневмонии в группах сравнения.** На мой взгляд это очень важный аспект лечения пациентов. Анализ клинической картины

показал следующие важные результаты. Так при сравнительном анализе дня, на который происходило улучшение в группах сравнения, было отмечено, что в группе He/O₂ – это 6-й день (4; 8), а в группе стандартной терапии – 7-й (2; 13) день. Хотя статистически значимых различий между группами не установлено ($p = 0,093$; U-критерий Манна – Уитни), можно говорить о наличии тенденции к сокращению времени до стабилизации или положительной динамики поражения легких по данным компьютерной томографии. Это может быть связано с положительным противовоспалительным влиянием гелия на ткань легкого, эффектом, снижающим сосудистую проницаемость.

- **Клиническая значимость биохимических показателей.** Современная медицина по многим позициям ориентируется на динамику биохимических маркеров при проведении комплексной интенсивной терапии, что, в принципе верно. В представленном исследовании отмечена положительная динамика у пациентов основной группы по таким показателям, как: уровень С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы, ПЦР-теста.

- **Разработка алгоритма применения термической гелиево-кислородной смеси.** Это результирующий аспект исследования, который определяет методологию лечения пациентов с COVID-19. Алгоритм четок, понятен для применения, не имеет второстепенных рассуждений, грамотно структурирован и представлен в виде графической схемы. Замечаний нет.

В диссертации представлен клинический пример, который демонстрирует возможность метода лечения пациентов с тяжелой ОДН и перспективность термической гелиево-кислородной терапии.

Заключение полноценно отражает суть диссертации.

Выводы и практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из результатов исследования.

Раздел «Приложение» включает следующие таблицы: «Классификация новой коронавирусной инфекции (COVID-19) по степени тяжести», «Семибальная порядковая шкала клинического улучшения», « Индекс коморбидности Чарльсона», « Шкала NEWS » .

Заключение.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов, представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ от 20 марта 2021 г. № 426 “О

внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации и признании утратившим силу постановление Правительства Российской Федерации от 26 мая 2020 г. № 751”), предъявляемый к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Автор диссертационной работы Гаврилов Павел Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки).

Официальный оппонент :

профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии имени профессора В.Д. Малышева института Хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ (Пироговский Университет), доктор медицинских наук
(3.1.12-анестезиология и реаниматология)

С.В. Свиридов

20.12.2024г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
Тел.+7(495) 434-14-22. **E-mail:** rsmu@rsmu.ru.

Подпись д.м.н., профессора С.В. Свиридова заверяю
Учёный секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ
имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ (Пироговский Университет)
к.м.н., доцент



О.М. Демина