

**Заключение диссертационного совета Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО
Первый Московский государственный медицинский университет им.
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет) по диссертационной работе на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук.**

аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 28 мая 2019 года протокол № 7 о присуждении Лукиной Марии Владимировне гражданке РФ, ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические аспекты применения ванкомицинау больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением» в виде рукописи по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология принята к защите 26 февраля 2019г., протокол № 2 диссертационным советом Д 208.040.13 на базе ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (Приказ Минобрнауки России №105 от 11.04.2012г.).

Лукина Мария Владимировна, 1986 года рождения, в 2012 году окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Москва по специальности « лечебное дело».

В 2018 году окончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2017 года Лукина Мария Владимировна работает ассистентом кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация «Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические аспекты применения ванкомицинау больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением» по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, Морозова Татьяна Евгеньевна, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра общей врачебной практики ИПО, заведующая кафедрой.

Официальные оппоненты:

- Жердев Владимир Павлович, гражданин России, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель наук РФ ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией;
- Ушkalova Елена Андреевна, гражданка России, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, кафедра общей и клинической фармакологии, профессор кафедры - дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж в своем положительном заключении, составленным доктором медицинских наук, профессором Батищевой Галиной Александровной – заведующей кафедрой клинической фармакологии указала, что Диссертация Лукиной Марии Владимировны «Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические аспекты применения ванкомицина у больных кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи персонализированного применения ванкомицина у пациентов с острым почечным повреждением после кардиохирургических вмешательств, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции постановления Правительства РФ от 01.10.2018г. № 1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, все по теме диссертации (8 в соавторстве в 1 единоличном авторстве), общим объемом 1,7 печатных листа, 4 статьи в рецензируемых научных изданиях (в том числе 2 индексируются в базе Scopus), 1 иностранная публикация.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Лукина М.В.,** Андрушишина Т.Б., Чукина М.А., Морозова Т.Е. Оценка рациональности проведения периоперационной антимикробной профилактики инфекционных осложнений у пациентов после хирургических вмешательств//**Вестник РГМУ** (Bulletin of RSMU).- 2018 - №1 - с.44-50.

2. Раменская Г.В., Лукина М.В., Андрушишина Т.Б., Чукина М.А., Царев И.Л., Вартанова О.А., Морозова Т.Е. Параметры фармакокинетики ванкомицина у больных с нарушением функции почек в послеоперационном периоде: сравнение результатов фармакокинетического исследования и математического моделирования//**Вестник РГМУ** (Bulletin of RSMU).- 2018 - №4 - с.74-79.

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, доцента, заместителя генерального директора по научной работе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения « Минздрава России, доцента по кафедре фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО, г. Москва - Романова Бориса Константиновича; член-корр. РАН, доктора медицинских наук, профессора, ФГБОУ ВО» Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ярославль – Хохлова Александра Леонидовича.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что оппоненты являются специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых журналах.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж выбран в качестве ведущей организации в связи с тем, что одно из научных направлений, разрабатываемых данным учреждением, соответствует профилю представленной диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Разработана методика оценки параметров фармакокинетики ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным

повреждением (ОПП) на основании фармакокинетического исследования и математического моделирования. Данную методику возможно использовать в клинической практике для подбора и коррекции режимов дозирования ванкомицина, а также в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов по профилю клиническая фармакология.

Предложен современный подход по оценке эффективности и безопасности применения ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением на основе фармакокинетического исследования и математического моделирования.

Доказано, что для пациентов кардиохирургического профиля характерна высокая частота острого почечного повреждения. Стандартные режимы дозирования ванкомицина не влияют на частоту развития и тяжесть острого почечного повреждения, характеризуются высокой вариабельностью параметров фармакокинетики у пациентов кардиохирургического профиля. Доказана низкая точность математического моделирования параметров фармакокинетики в сравнении с фармакокинетическим исследованием на основании изучения точности методик расчета клиренса ванкомицина.

Теоретическая значимость исследования обоснована, тем что:

Применительно к проблеме диссертации результативно использованы современные и информативные методы исследований, с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии, однокомpartmentной фармакокинетической модели и корректные методы статистической обработки данных.

Доказано, что у пациентов после кардиохирургических вмешательств отмечена высокая частота развития ОПП (49,6%) и является фактором риска инфекционных осложнений ($p<0,0001$), влияет на длительность госпитализации ($p=0,001376$) и летальность ($p=0,0154$). В представленной

которте пациентов отмечена высокая частота назначения ванкомицина в рамках периоперационной профилактики (42,1%) и эмпирической терапии инфекционных осложнений (54,4%). При стандартном режиме дозирования характерна высокая вариабельность параметров фармакокинетики ванкомицина и низкая точность методик математического моделирования.

Изложены и раскрыты факторы, влияющие на частоту острого почечного повреждения, сопоставлены результаты фармакокинетического исследования и математического моделирования, идея о важности изменения подхода к назначению ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением для повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии.

Изучено значение точности методик расчета клиренса ванкомицина и их влияние на точность математического моделирования параметров фармакокинетики и возможность прогнозирования отношения фармакокинетических/фармакодинамических параметров для Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждаются тем, что:

Результаты используются в работе отделений кардиохирургического профиля УКБ № 1 и внедрены в учебный процесс на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Разработаны практические рекомендации по использованию математического моделирования и фармакокинетического исследования для оценки параметров фармакокинетики ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением

Определены перспективы практического применения фармакокинетического исследования и математического моделирования параметров фармакокинетики ванкомицина у пациентов кардиохирургического профиля с острым почечным повреждением.

Представлены рекомендации по перспективам дальнейшего применения математического моделирования параметров ФК в изученной когорте пациентов. Полученные результаты могут быть использованы при создании популяционной фармакокинетической модели у пациентов кардиохирургического профиля.

Другие научные достижения, свидетельствующие о научной новизне и значимости полученных результатов:

Проведен анализ частоты и тяжести острого почечного повреждения у пациентов кардиохирургического профиля.

Выявлены основные факторы риска развития ОПП и проведена оценка клинической значимости ОПП на основные общебольничные показатели.

Предложенная оценка отношения фармакокинетических/фармакодинамических параметров позволяет прогнозировать эффективность терапии ванкомицином при различных значениях МПК.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты исследования получены при изучении достаточного количества пациентов кардиохирургического профиля, при использовании современного сертифицированного оборудования и компьютерных программ. Показана воспроизводимость результатов исследования в различных условиях. Использованные методики применялись в соответствии с поставленными задачами.

Теоретические положения построены на известных, проверенных данных и фактах, согласуются с опубликованными клиническими и экспериментальными исследованиями по теме диссертации.

Научная идея базируется на анализе доступной научной и патентной информации. Проведено сравнение авторских данных и результатов, полученных ранее в исследованиях отечественных и зарубежных авторов по темам рационального применения ванкомицина на основании фармакокинетических исследований и математического моделирования. В работе нет противоречий полученных результатов с данными, представленными в независимых источниках по данной тематике, ряд наблюдений и выводов не имеет аналогов в литературе по изучаемой теме.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации при помощи адекватных методов математической статистики SPSS Statistica 18.0 и язык программирования R 3.4.0. Точность результатов обеспечена достаточным объемом выборки и использованием Исследования прошло проверку в системе «Антиплагиант» - процент оригинальности исследования составляет 89,47%.

Личный вклад соискателя состоит в выборе и разработке научной гипотезы, анализе и обобщении полученных результатов. На этапе планирования автором проведен анализ источников современной отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, их критическое осмысление и анализ с последующим обоснованием цели исследования и разработке дизайна. Автор принимал непосредственное участие в лабораторно-инструментальном обследовании пациентов, в анализе результатов клинического обследования больных, медицинской документации. Лично автором проводилась статистическая обработка полученных данных, подготовка основных публикаций по теме выполненной работы. Соискателем осуществлялось оформление результатов работы в научных публикациях и в виде докладов на всероссийских и международных

конференциях. Автор внес определяющий вклад в подготовку и публикацию 9 научных работ, из которых 4 работы - в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертации.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации и полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г., №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям.

На заседании 28 мая 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Лукиной Марии Владимировне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени – 15, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель
диссертационного совета



Евг Ших Евгения Валерьевна

Ученый секретарь
диссертационного совета



Дроздов Владимир Николаевич

«30» мая 2019 г.