

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-инновационной деятельности
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования



«Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Минздрава здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

А.В. Будневский

«27» января 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы Чукиной Марии Александровны «**Предикторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Клиническая и микробиологическая эффективность амикацина при ингаляционном введении**», представленной на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационной работы

Исследование эффективности антимикробной терапии в группе пациентов с нозокомиальной пневмонией, связанной с проведением искусственной вентиляции легких (НП_{ИВЛ}), обусловлено тяжестью течения и высоким уровнем летальности при данном заболевании.

Проблема выбора антибактериальной терапии у данной категории пациентов связана с неуклонным ростом множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) к антибактериальным препаратам (АБП) для лечения НП_{ИВЛ}.

Парентеральное применение аминогликозидов при НП недостаточно эффективно и ведет к высокой частоте развития нежелательных побочных реакций (НПР). В то время как при ингаляционном применении риск развития НПР ниже, а эффективность проводимой терапии может увеличиваться.

Низкая биодоступность не сопровождается развитием системной токсичности. По данным Luut SE и соавторов показано, что при

ингаляционном применении амикацин достигает эпителиальной выстилки легких (Epithelial lining fluid - ELF) в концентрациях, которые в несколько раз превышают минимальную подавляющую концентрацию (МПК) большинства бактерий, включая штаммы с МЛУ. При ингаляционном применении АБП достижение высоких концентраций в нижних дыхательных путях может способствовать эрадикации возбудителей с МЛУ и снизить селекцию новых устойчивых микроорганизмов. По данным клинических исследований у больных с НПивл ингаляционное применение АБП в дополнении к стандартной антибактериальной терапии может способствовать улучшению исхода заболевания.

В настоящее время в нашей стране отсутствуют точные статистические данные о клинической и микробиологической эффективности амикацина при ингаляционном применении у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной возбудителями с МЛУ.

Фармакоэпидемиологические и фармакокинетические данные о клинической и микробиологической эффективности ингаляционного применения амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией, связанной с проведением искусственной вентиляции легких, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью являются актуальными и своевременными, так как позволяют повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии.

Связь диссертационной работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Работа Чукиной М.А. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования **Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова** Министерства здравоохранения Российской Федерации (**Сеченовский Университет**)

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты фармакоэпидемиологического исследования позволили выявить высокую частоту развития НПР у пациентов онкологического и кардиохирургического профиля; факторами риска развития НП у которых являлись наличие хронических заболеваний легких, онкологические заболевания;

предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с НП - онкологические заболевания, потребность в вазопрессорах, трахеостомии, длительность ИВЛ более 2 суток, предшествующая госпитализация, наличие проблемных возбудителей - *Ps. aeruginosa*.

Отмечена высокая прогностическая значимость уровня пресепсина у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей; у которых преобладающими возбудителями НП являлись *Acinetobacter baumannii* КРЭ, *Pseudomonas aeruginosa* КРЭ, *Klebsiella pneumoniae* БЛРС, *Klebsiella pneumoniae* КРЭ.

Фармакокинетическое исследование позволило расширить сведения об особенностях параметров фармакокинетики амикацина при ингаляционном введении у пациентов с нозокомиальной пневмонией. Данная работа подчеркнула необходимость применения данного препарата в качестве дополнительного режима дозирования, способствующего снижению частоты появления возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью. До сих пор в условиях реальной клинической практики не проводилось определение параметров ФК амикацина при ингаляционном введении у пациентов с нозокомиальной пневмонией.

Результаты настоящего исследования могут стать основой для повышения эффективности комбинированной парентеральной и ингаляционной антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких и вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Полученные сведения также могут использоваться в образовательном

процессе в рамках подготовки специалистов по профилю «клиническая фармакология».

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль на всех этапах исследования: анализ литературы, обоснование степени разработанности проблемы, формулирование цели и задач, разработка дизайна исследования, оценка критериев включения/невключения, отбор больных для фармакоэпидемиологической и фармакокинетической частях исследования, набор биоматериала для определения концентрации методом турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа с латексным усилителем, транспортировка биоматериала в лабораторию, статистическая обработка полученных результатов и их анализ, формулирование основных положений и выводов диссертационного исследования, подготовка публикаций по теме диссертации, написание глав диссертации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, проведенных в исследовании

Полученные результаты могут послужить основой для определения тактики ведения пациентов кардиохирургического и онкологического профиля с факторами риска, включая заболевания легких, предикторы неблагоприятного исхода (потребность в проведении ИВЛ или трахеостомии, введении вазопрессоров), назначения в качестве эмпирической терапии комбинированную антибактериальную терапию, направленную на полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* (КРЭ), *Pseudomonas aeruginosa* (КРЭ), *Klebsiella pneumoniae* БЛРС.

Результаты настоящего исследования используются в образовательных процессах на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, а также в лечебной работе Российского научного центра хирургии имени Б.В. Петровского.

Полученные данные следует рекомендовать включить в соответствующие разделы Основной образовательной программы

подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальностям «Терапия» и «Клиническая фармакология».

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, 3 из которых входят в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 1 тезисы в зарубежном издании, 2 тезиса в национальных изданиях.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа выполнена на высоком методическом уровне. Достоверность результатов исследования доказывается представленным материалом. Полученные результаты основаны на достаточном объеме исследований - 700 пациентов для фармакоэпидемиологического и 37 пациентов для проспективного этапа. Используются современные методики сбора первичной информации и статистической обработки материала. Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования.

В диссертационной работе автором доказана высокая частота развития нозокомиальной пневмонии в условиях многопрофильного стационара у пациентов онкологического и кардиохирургического профиля. Факторами риска развития НП являются наличие хронических заболеваний легких, онкологических заболеваний; факторами риска неблагоприятного исхода - онкохирургические заболевания; преобладание грамотрицательных микроорганизмов среди возбудителей нозокомиальной пневмонии с множественной лекарственной устойчивостью. В исследовании показан достаточный профиль безопасности при ингаляционном способе введения амикацина при поддержании высокого уровня концентрации препарата в очаге инфекции.

Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют

научно-практическую значимость. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Работа написана хорошим литературным языком, легко читается, хорошо иллюстрирована и заслуживает положительной оценки. Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений.

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертационного исследования нет, однако при прочтении работы возникли следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбор антимикробного препарата амикацин при фармакотерапии больных с нозокомиальной пневмонией?

2. Как Вы оцениваете перспективы вывода на фармацевтический рынок лекарственной формы амикацина для ингаляционного введения?

Поставленные вопросы носят уточняющий характер и не влияют на общее положительное впечатление от представленной диссертационной работы.

Данные вопросы не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Чукиной Марии Александровны «Предикторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Клиническая и микробиологическая эффективность амикацина при ингаляционном введении» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно-практической задачи повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии с помощью ингаляционного применения амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной микроорганизмами с множественной лекарственной

устойчивостью, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсужден на заседании кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 8, дата «21» января 2020 г.

Доктор медицинских наук
(14.03.06), профессор,
заведующая кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России

Галина Александровна Батищева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации)
394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д.10;
тел.259-89-90; факс: (473)253-00-05;
e-mail: mail@vrngmu.ru

Подпись профессора Батищевой Г.А. «удостоверяю»
Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России



С.И. Скоринин

« 27 » января

2020 г.

