

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача Российской Федерации Синопальникова Александра Игоревича на диссертационную работу Чукиной Марии Александровны, на тему «Предикторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Клиническая и микробиологическая эффективность амикацина при ингаляционном введении», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

### Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность работы Чукиной М.А. обусловлена высокой частотой развития нозокомиальной пневмонии, на фоне искусственной вентиляции легких (НП<sub>ИВЛ</sub>), а именно в структуре внутрибольничных инфекций она находится на первом месте (31,1% от общего числа случаев). Частота развития инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи выше у пациентов в хирургических отделениях и стационарах.

Данные Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), говорят об увеличении частоты развития НП<sub>ИВЛ</sub>, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Терапевтические возможности ограничены для грамотрицательных БЛРС-продуцентов, к примеру, штаммы *A. baumannii* устойчивы ко всем противомикробным препаратам, за исключением карбапенемов.

Высокая частота развития НП, вызванная микроорганизмами с МЛУ, увеличивает затраты, продолжительность пребывания в стационаре, смертность пациентов. Актуальность данной темы обусловлена также исследованиями, которые показывают, что развитие нозокомиальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae* БЛРС-продуцентами, а также



появление устойчивости у *Enterobacter* spp. к цефалоспорином третьего поколения, ведет к высокому уровню летальности и затратам.

В условиях растущей распространенности НП<sub>ивл</sub>, вызванной грамотрицательными бактериями с МЛУ, чрезвычайно важно применение стратегии оптимальной антибактериальной терапии с целью оптимизации эффективности при одновременной минимизации появления в дальнейшем устойчивости к антибиотикам.

Одним из способов оптимизации антибактериальной терапии, который изучен в данной диссертации. Амикацин обладает высокой активностью против грамотрицательных микроорганизмов, но при парентеральном введении плохо проникает в легочную ткань в зону пневмонической инфильтрации и способствует развитию нефротоксичности. Пациентам с НП и факторами риска наличия микроорганизмов с МЛУ назначаются антибактериальные препараты из группы карбапенемов. Для оптимизации ведения данных пациентов в данной работе использовалась комбинация ингаляционного введения амикацина и парентерального назначения антибактериальных препаратов группы резерва.

В России сведения об ингаляционном применении амикацина у пациентов с НП<sub>ивл</sub>, вызванной возбудителями с МЛУ ограничены, что явилось причиной более глубокого изучения данной проблемы.

В ходе исследования проведено поэтапное изучение предикторов развития и неблагоприятного прогноза у пациентов с нозокомиальной пневмонией и НП<sub>ивл</sub>, фармакокинетических особенностей ингаляционного введения амикацина при НП<sub>ивл</sub>, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями. Полученные данные могут служить основой для принятия решений ингаляционного введения амикацина пациентам с НП<sub>ивл</sub>, вызванной возбудителями с МЛУ.



## Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне. Методологические и методические подходы, использованные автором, соответствуют решению поставленных задач.

При проведении исследования использовалось современное сертифицированное оборудование. При проведении фармакокинетического исследования образы крови анализировали методом турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа с латексным усилителем (PETINIA) на анализаторе Architect с 4000. Методы исследования (фармакокинетическое) современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.6.0). Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Достоверность подтверждена актом проверки первичного материала.

### Достоверность и новизна результатов работы

Новизна диссертационной работы состоит в том, что автором была показана высокая частота развития НП<sub>ИВЛ</sub> у пациентов после кардиохирургических и онкохирургических вмешательств.

Впервые была проведена оценка параметров фармакокинетики амикацина при ингаляционном введении у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Автором доказано, что при ингаляционном введении амикацина поддерживается высокая концентрации препарата в бронхоальвеолярном лаваже и трахеальном аспирате, и концентрация превосходит минимальную ингибирующую концентрацию амикацина для грамотрицательных бактерий при парентеральном введении.



Полученные результаты могут быть использованы при оптимизации антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальной пневмонией кардиохирургического и онкохирургического профиля с факторами риска (такими как заболевания легких, онкологические, аутоиммунные и гематологические заболевания), предикторами неблагоприятного исхода (потребностью в проведении ИВЛ или трахеостомии длительностью более 2 дней, введении вазопрессоров, предшествующая госпитализация, наличие таких возбудителей, как *Pseudomonas aeruginosa* (карбапенемазо-продуценты).

### Ценность для науки и практики диссертационной работы

Результаты фармакоэпидемиологического исследования продемонстрировали, что в РФ сохраняется высокая частота развития нозокомиальной пневмонии, на фоне искусственной вентиляции легких, у пациентов после кардиохирургического и онкохирургического вмешательства. Для представленной когорты пациентов характерна высокая частота развития нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамотрицательными штаммами.

Полученные результаты фармакокинетического исследования свидетельствуют о поддержании высокой концентрации амикацина в бронхоальвеолярном и трахеальном аспирате при ингаляционном введении, о клинической и микробиологической эффективности комбинированного назначения амикацина со стандартной антибактериальной терапией.

Полученные результаты могут послужить основой создания протоколов антибактериальной терапии, позволяющих повысить эффективность и безопасность проводимой комбинированной антибактериальной парентеральной и ингаляционной терапии у пациентов с развитием нозокомиальной пневмонией, и способствуют улучшению клинического исхода заболевания.

Результаты настоящего исследования используются в образовательном процессе на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних



болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова г. Москвы, и в лечебном процессе в ФГБНУ Российском национальном центре хирургии имени академика Б.В.Петровского.

### **Оценка содержания диссертации, ее завершенность**

Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 рисунками, содержит 34 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 153 источников, из них 24 отечественных и 129 зарубежных.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы его цель и задачи, описана научная новизна полученных результатов, их прикладное значение. В обзоре литературы автор представляет актуальные данные по ингаляционному введению амикацина пациентам с нозокомиальной пневмонией, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью; частота встречаемости нозокомиальной пневмонии, факторы риска и предикторы неблагоприятного прогноза. Сделан акцент на возможности повышения эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии с помощью ингаляционного введения амикацина в качестве дополнительного компонента.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, методика отбора пациентов и проведение фармакокинетического этапа исследования, критерии включения и невключения, клиническая характеристика пациентов. Подробно рассмотрены использованные в работе методы.

Результаты собственных исследований последовательно изложены в соответствии с поставленными задачами. При статистическом анализе использованы адекватные задачам исследования методы обработки данных.

В заключении обобщены и проанализированы результаты собственного исследования. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания



диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

### **Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи – в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Опубликованные работы полностью отражают результаты исследования.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат диссертации Чукиной М.А. соответствует основным положениям диссертации с отражением актуальности темы, научной новизны, основных результатов и их обсуждений, выводов и практических рекомендаций.

### ***Замечания к работе***

Принципиальных замечаний к работе нет. Общая оценка работы положительная.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Чукиной Марии Александровны, на тему «Предикторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Клиническая и микробиологическая эффективность амикацина при ингаляционном введении», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Морозовой Татьяны Евгеньевны, при научном консультировании кандидатом медицинских наук, доцентом Андрущишиной Татьяной Борисовной является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научно – практической задачи повышение эффективности проводимой антибактериальной терапии с помощью ингаляционного применения амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью.



По своей актуальности, научно-практической значимости и новизне диссертационная работа Чукиной Марии Александровны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г., № 650 от 29.05.2017 г., № 1024 от 28.08.2017 г., № 1168 от 01.10.2018 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология.

#### Официальный оппонент

Доктор медицинских наук (шифр специальности 14.25.01 – Пульмонология), профессор, заведующий кафедры пульмонологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

А.И. Синопальников

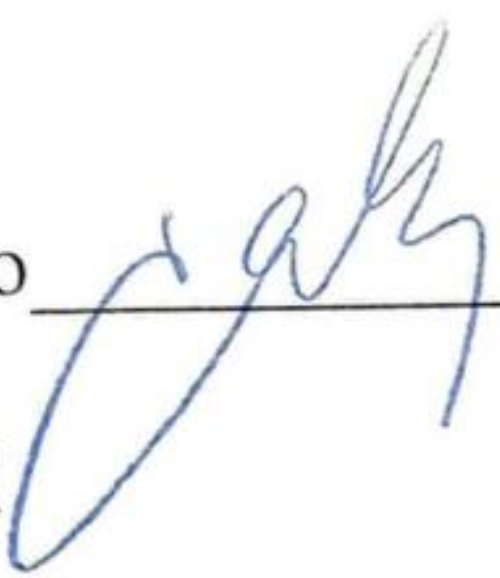
Даю согласие на обработку моих персональных данных.



Подпись д.м.н., профессора Синопальникова А.И. заверяю  
Ученый секретарь  
ФГБОУ ДПО РМАПО  
Минздрава России



М. Савченко



Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1  
Рабочий телефон: +7 (499) 251-04  
Эл. почта: [rmapo@rmapo.ru](mailto:rmapo@rmapo.ru)

« 3 » февраля 2020г.