

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Ушкаловой Елены Андреевны 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

Наблюдающийся в последние десятилетия в экономически развитых странах, включая Россию, рост частоты и распространенности нозокомиальной пневмонии (НП), вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), представляет существенную угрозу для здоровья населения и сопряжено со значительными неблагоприятными медицинскими и социально-экономическими исходами. Сложности ведения пациентов с нозокомиальной НП, вызванной полирезистентными возбудителями, связаны не только с ростом антибиотикорезистентности, но и с плохим проникновением при внутривенном введении потенциально эффективных антибиотиков, в частности, амикацина, в зону пневмонической инфильтрации. Другой проблемой, связанной с применением антибиотиков группы аминогликозидов, является их высокая токсичность, прежде всего, со стороны почек. Риск развития нефротоксичности значительно повышается в случае, если остаточные концентрации амикацина в крови превышают 4-5 мкг/мл, что часто наблюдается при его внутривенном введении. Это диктует необходимость изучения фармакокинетики, эффективности и безопасности амикацина при введении альтернативными путями, наиболее логичным среди которых при НП является ингаляционный путь. Целью диссертационного исследования Чукиной Марии Александровны являлось повышение эффективности антибактериальной терапии с помощью ингаляционного применения амикацина у пациентов с НП, вызванной микроорганизмами с МЛУ на основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакокинетического исследований, что определяет его актуальность. Помимо изучения фармакокинетики, клинической и микробиологической эффективности и безопасности ингаляционного амикацина, задачи диссертационного исследования

включали изучение частоты встречаемости, предикторов развития и неблагоприятных исходов при НП, а также оценку частоты встречаемости бактериальных патогенов с МЛУ в условиях многопрофильного стационара, что представляется не менее актуальным и имеет большое практическое значение.

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне, в соответствии с принятыми этическими принципами. Методологические подходы, использованные автором, соответствуют поставленным задачам.

Обоснованность научных положений, выводов, практических рекомендаций, определяется размером выборки, достаточным для выявления статистических закономерностей, дизайном исследования (проспективной клинической и фармакокинетической частями), четко сформулированными критериями включения/невключения в исследование. Методы исследования современны и полностью соответствуют поставленной цели и задачам.

Для анализа полученных данных использованы адекватные методы статистической обработки. Результаты интерпретированы и критически осмыслены на основании изучения отечественных и зарубежных работ. Положения, выносимые на защиту, обоснованы. Выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам, аргументированы, полностью основаны на результатах проведенных исследований.

Таким образом, достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

Научная новизна и достоверность исследования, полученных результатов

В диссертационной работе показана высокая частота развития НП у пациентов после кардиохирургических и онкохирургических вмешательств. Было доказано, что среди возбудителей нозокомиальной пневмонии преобладают грамотрицательные микроорганизмы с МЛУ: карбапенемаза-

продуцирующие *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, а также *Klebsiella pneumoniae* (БЛРС).

Проведена оценка параметров фармакокинетики амикацина при ингаляционном введении у пациентов с НП, вызванной возбудителями с МЛУ. Автором доказано, что при ингаляционном введении амикацина поддерживается высокая концентрация препарата в бронхоальвеолярном лаваже и трахеальном аспирате, превосходящая таковую при внутривенном введении.

Полученные результаты могут быть использованы для оптимизации антибактериальной терапии у пациентов с НП кардиохирургического и онкохирургического профиля с факторами риска (заболевания легких, онкологические, аутоиммунные и гематологические заболевания) и/или с предикторами неблагоприятного исхода (необходимость в ИВЛ или трахеостомии длительностью более 2 дней, введение вазопрессоров, предшествующая госпитализация, наличие таких возбудителей, как *Pseudomonas aeruginosa* [КРЭ]).

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты фармакоэпидемиологического исследования продемонстрировали, что в РФ сохраняется высокая частота развития НП у пациентов, перенесших кардиохирургическое или онкохирургическое вмешательство. Для представленной когорты пациентов характерна высокая частота развития НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными штаммами.

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

Результаты диссертационной работы позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой комбинированной антибактериальной парентеральной и ингаляционной терапии у пациентов с НП, что позволит улучшить клинические исходы заболевания.

Результаты настоящего исследования могут стать основанием для ингаляционного введения амикацина у пациентов кардиохирургического и

онкохирургического профиля с НП, а также могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке специалистов по профилю клиническая фармакология.

Применение в практическом здравоохранении предложенного автором алгоритма позволит повысить эффективность лечения пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями.

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.

Структура и содержание диссертации

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

Во введении обоснована актуальность темы исследования, четко сформулированы его цель и задачи, описана научная новизна полученных результатов и их прикладное значение. В обзоре литературы автор представляет актуальные данные о применении ингаляционного применения амикацина у пациентов с НП, вызванной возбудителями с МЛУ; частоте встречаемости НП, факторах риска и предикторах неблагоприятного прогноза. Акцентируется возможность повышения эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии при добавлении к стандартной терапии ингаляционного амикацина.

В главе «Материалы и методы» описан дизайн исследования, методика отбора пациентов, дизайн 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 методы обработки данных.

В заключении обобщены и проанализированы результаты собственного исследования. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

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.

Замечания касаются оформления работы – наличие отдельных орфографических ошибок, неудачных выражений, отсутствие шрифтового выделения подзаголовков (стр. 36), дублирование единиц измерения (табл. 4.1.1), неоднозначное написание названий микроорганизмов (чередование обычного шрифта и курсива). Замечаний по существу работы нет.

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 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 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

д.м.н., профессор кафедры общей
и клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «РУДН»
(14.03.06-фармакология,
клиническая фармакология)



Е.А. Ушкалова

Адрес 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.

Телефон +7 (495) 434-70-27

Email: eushk@yandex.ru

Подпись д.м.н., профессора Е.А. Ушкаловой заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ В «Российский
университет дружбы народов»,
профессор



М.В. Савчин

2020г.