

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Суханова Дмитрия Сергеевича на тему:
«Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе», представленной
на соискание ученой степени доктора медицинских наук
по специальностям 14.01.16-фтизиатрия, 14.03.06-фармакология, клиническая
фармакология

Диссертация Суханова Дмитрия Сергеевича посвящена актуальной проблеме – повышению эффективности лечения больных туберкулезом за счет совершенствования фармакотерапии поражений печени противотуберкулезными препаратами на основе экспериментальных данных. Лекарственные поражения печени занимают одно из первых мест в структуре нежелательных реакций, их частота по данным разных авторов составляет до 74% (Мордык А.В. и соавт., 2010; Яковлев А.Ю., 2011). Побочные реакции способствуют снижению результативности лечения и удлинению сроков наблюдения за больными специфическим процессом. Увеличение числа случаев туберкулеза с наличием полирезистентности возбудителя и необходимость использования в химиотерапии комбинации из 5–6 гепатотоксичных препаратов делает, несомненно, актуальным поиск новых лекарственных средств с высоким гепатопротекторным действием. В литературе представлены некоторые наблюдения о возможности применения фармакопрепаратов на основе янтарной кислоты в лечении больных туберкулезом (Мордык А.В. и соавт., 2011; Баласанянц Г.С. и соавт., 2011). Однако обобщенные сведения об их эффективности в эксперименте и в клинической практике отсутствуют. Недостаточно исследовано и опосредованное гепатопротекторное действие индукторов интерферона при туберкулезе.

Цель работы сформулирована конкретно, ей полностью соответствуют задачи исследования, а их разрешение позволило автору сделать 7 убедительных выводов.

Для достижения основной цели Сухановым Д.С. был выполнен ряд исследований, каждое из которых решает весьма значимые задачи и отличается научной новизной. В проведенном диссертационном исследовании автором впервые доказана перспективность использования сукцинатсодержащих препаратов в лечении туберкулезного процесса в эксперименте. Установлена зависимость между уровнем γ -интерферона и маркерами цитолитического синдрома, что несомненно важно для повышения эффективности лечения специфического процесса. Исследователем расшифрованы механизмы терапевтического воздействия реамберина и ремаксола на показатели антиоксидантной системы организма, влияние сукцинатсодержащих препаратов и индуктора интерферона – циклоферона на апоптотические процессы гепатоцитов при введении противотуберкулезных препаратов в эксперименте. Автором впервые обосновано назначение гепатопротекторных препаратов во фтизиатрии без отмены химиотерапии при различных типах поражения печени.

Работа, несомненно, имеет и большое практическое значение. Результаты проведенного исследования позволили предложить для экспериментальной оценки гепатопротекторного эффекта новых фармакологических веществ в качестве оптимальной модели поражения печени, вызванными противотуберкулезными препаратами препараты резервного ряда (ПАСК, протионамид, циклосерин). Автором обосновано использование сукцинатсодержащих лекарственных веществ в качестве препаратов сравнения при доклинической оценке новых фармакологических средств. Несомненно, важным в работе фтизиатра является возможность прогнозирования риска возникновения гепатотоксических реакций у больных, получающих противотуберкулезную терапию. В качестве одного из показателей рекомендуется определение исходного уровня γ -интерферона (IFN- γ). Установлено наличие умеренной обратной



корреляции у пациентов с исходно низким уровнем IFN- γ (<194,1 пг/мл) между концентрацией этого цитокина и активностью ферментов цитолиза: АлАТ ($r=-0,56$, $p<0,05$) и АсАТ ($r=-0,44$, $p<0,05$). Диссертантом доказана необходимость применения гепатопротекторов на основе янтарной кислоты и циклоферона больным впервые выявленным инфильтративным туберкулезом органов дыхания с исходно низким уровнем интерферона-гамма и проявлениями гепатотоксичности химиотерапии. Автором установлено, что индуктор эндогенного интерферона – циклоферон увеличивает продукцию интерферона-гамма у больных туберкулезом легких с исходно низким его уровнем, что способствует снижению риска развития и выраженности лекарственно обусловленного цитолитического синдрома и повышает эффективность комплексного лечения специфического процесса. При анализе показателей эффективности стационарного лечения установлено, что ликвидация интоксикационного синдрома в течение первого месяца лечения наблюдалась у 44,4% больных в терапии которых использовался циклоферон (основная группа) против 24,3% случаев лечения только стандартной схемой препаратов (группа сравнения) ($p<0,05$). Прекращение бактериовыделения через 4 месяца терапии подтверждено у 69,8% пациентов в основной группе (в группе сравнения – 43,9%, $p<0,01$), закрытие полостей распада в эти же сроки происходило в 39,7% случаев (в группе сравнения – у 24,3%), при этом положительная динамика рассасывания очагово-инфильтративных изменений наблюдалась у 79,4% пациентов основной группы против 46,3% в группе сравнения ($p<0,001$). Значимым для клинической практики является обоснованность использования сукцинатсодержащих препаратов для лечения цитолитических поражений печени, вызванных воздействием противотуберкулезных препаратов, при наличии холестатического компонента обосновано применение раствора адеметионина. Для оценки относительного риска/отношения шансов наступления неблагоприятного/благоприятного исхода гепатопротекторной терапии и суммы предполагаемых затрат на ее проведение исследователем рекомендован лабораторный индекс, характеризующий тяжесть поражения печени. Эти данные могут быть использованы в любом противотуберкулезном учреждении страны.

Диссертационное исследование проведено на большом количестве материала. Для решения поставленных задач исследования выполнены по двум направлениям – экспериментальному и клиническому. Материалом экспериментального исследования явились 359 самцов нелинейных крыс и 241 нелинейных мышей-самцов, объектом клинического фрагмента работы явилось обследование 284 пациентов с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. Использовались современные общенаучные (экспериментальные и теоретико-эмпирические) и специальные методы исследования. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием современных программ обработки данных *Statistica* с применением методов параметрического и непараметрического анализа, что отвечает требованиям предъявляемых к оформлению научных работ.

Диссертация построена по традиционному плану. Хорошо иллюстрирована.

Материалы диссертации достаточно публиковались в печати (51 печатная работа, из них - 32 в журналах, рецензируемых ВАК), докладывались на Международных и Всероссийских конференциях, съездах, подана заявка на патент «Способ дифференцированного подхода к назначению индукторов интерферона при лечении больных туберкулезом легких» (приоритет № 20120388 от 13.07.2012). Результаты исследования используются в клинической практике ведущих противотуберкулезных учреждений страны и включены в учебные пособия, утвержденные управлением по медицинскому и фармацевтическому образованию медицинских ВУЗов России.

На основании вышеизложенного следует заключить, что по объему проведенного исследования, актуальности, новизне и практической значимости диссертационная работа «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе» соответствует п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Суханов Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.16-«фтизиатрия», 14.03.06-фармакология, клиническая фармакология.

Автореферат и отзыв на него обсуждены на заседании кафедры фтизиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского Минздрава России 7 апреля 2015 г., протокол № 5.

Авторы отзыва:

1. Морозова Татьяна Ивановна

Ученая степень и ученое звание: *доктор медицинских наук, профессор*

Должность и место работы:

Заведующая кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Главный врач Государственного учреждения здравоохранения «Областной клинический противотуберкулезный диспансер, главный фтизиатр Приволжского федерального округа.

Заслуженный врач Российской Федерации, Почетный работник высшей профессиональной школы.

Адрес: г.Саратов, ул. Вольская, д. 22 Тел./факс 8-8452-261690 e-mail: dmndok@mail.ru

«07» 04 2015 г.

Морозова Татьяна Ивановна

ПОДПИСИ
З А В Е Р Я Я
И З Ч А Л Ь Н И К



2. Докторова Наталья Петровна

Ученая степень и ученое звание: *кандидат медицинских наук*

Должность и место работы:

ассистент кафедры фтизиатрии ФПК и ППС Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского" Министерства здравоохранения Российской Федерации,

клинический фармаколог Государственного учреждения здравоохранения «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Адрес: г.Саратов, ул. Вольская, д. 22 Тел./факс 8-8452-261690 e-mail: dmndok@mail.ru

«07» 04 2015 г.

Докторова Наталья Петровна

ПОДПИСИ
З А В Е Р Я Я
И З Ч А Л Ь Н И К

