

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Суханова
Дмитрия Сергеевича

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ

(экспериментально-клиническое исследование),

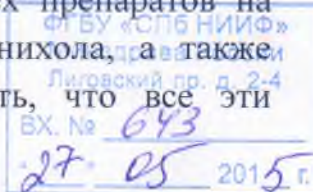
представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по
специальностям

14.01.16 фтизиатрия

14.03.06 фармакология, клиническая фармакология

Диссертационное исследование посвящено одной из наиболее актуальных проблем фтизиатрии. Увеличение лекарственной нагрузки на печень в связи с распространением устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам и интенсификацией режимов лечения ведет к росту лекарственных поражений печени, несмотря на применение традиционных гепатопротекторов. Именно осложнения со стороны печени зачастую заставляют снижать интенсивность лечения, отменять наиболее активные препараты по причине их гепатотоксичности, а в некоторых случаях, делают проведение химиотерапии полностью невозможным. Можно с уверенностью говорить о том, что лекарственные поражения печени в процессе комбинированной полихимиотерапии, являются одним из основных факторов, ограничивающих ее проведение в соответствии с современными стандартами, снижая показатель клинического излечения больных. В связи с этим крайне необходима разработка принципиально новых направлений гепатопротекторной терапии, обеспечивающих скорейшую ликвидацию лекарственных поражений печени, в случае их развития, причем без отмены этиотропного лечения. Наш клинический опыт показывает, что практическая фтизиатрия испытывает острую потребность в эффективных гепатопротекторных средствах, способных решить эту задачу. В связи с этим диссертационное исследование Д.С. Суханова «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование)» является своевременным, актуальным, продиктованным нуждами клинической практики.

В основу исследования положено изучение эффективности (в качестве гепатопротекторных средств) и механизма действия трех препаратов на основе янтарной кислоты – реамберина, ремаксолола, а также индуктора интерферона – циклоферона. Важно отметить, что все эти



препараты отечественного производства, разработаны в РФ, что имеет положительное значение в современной экономической обстановке. Препаратом сравнения послужил адеметионин (производства Италия). Работа отличается четким, логичным дизайном и состоит из двух взаимосвязанных частей: экспериментальной и клинической. Хочется особенно отметить высокий уровень проведения **экспериментальной части исследования**. В экспериментальном разделе прежде всего предложена авторская апробированная модель повреждения печени препаратами резервного ряда. Это позволило изучить действие гепатопротекторных препаратов в условиях не только лекарственно чувствительного, но и лекарственно устойчивого экспериментального туберкулеза, что необходимо для клинической практики. Для решения поставленных задач в эксперименте использован широкий спектр биохимических методик, позволяющих оценить состояние печени, проведено гистологическое исследование. Отдельный раздел экспериментального исследования посвящен влиянию изучаемых препаратов на показатели апоптоза ткани печени, для чего использован спектр современных методик, раскрывающих проблему с разных сторон. Автор также исследовал в эксперименте (на модели частичной резекции печени) действие производных янтарной кислоты на процессы репаративной регенерации печени. Для итоговой оценки действия препаратов проведено изучение эффективности их включения в комплексную терапию экспериментального туберкулеза с использованием: макро- и микроскопических методов, бактериологических посевов, определения продолжительности жизни животных, функционального состояния перитонеальных макрофагов и других методов.

Клиническая часть исследования включает два направления: первое из них посвящено оценке выраженности синдрома цитолиза в зависимости от исходного содержания интерферона-гамма в крови больных. В этом разделе работы дается клинико-лабораторное обоснование и разрабатываются показания включения препарата циклоферон в комплексную терапию туберкулеза в качестве иммуномодулятора и гепатопротектора. Второе направление клинических исследований ставит своей задачей оценить клиническую эффективность реамберина, ремаксолола и адеметионина при поражении печени противотуберкулезными препаратами. Из 284 пациентов, включенных в клиническое исследование и имевших активность АлАТ более 1,5 норм, составлены репрезентативные группы больных, получавших различные варианты гепатопротекторной терапии. Помимо общеклинических, использован широкий спектр специальных методов

обследования, позволяющих оценить как функциональное состояние печени, так и антиоксидантный статус организма в целом. Статистическая обработка проведена на высоком уровне, что подтверждает достоверность полученных данных, сделанных заключений и выводов.

Диссертационное исследование отличается несомненной **новизной**. В результате выполнения работы открыто новое направление гепатопротекторной терапии – применение производных янтарной кислоты, позволяющих проводить лечение лекарственных поражений без отмены противотуберкулезной терапии. Расшифрован механизм действия этих препаратов, особенности терапевтических эффектов каждого из них и влияние на отдельные звенья патогенеза лекарственных поражений печени. Установлена ранее неизвестная способность реамберина, ремаксолола и рунихолола стимулировать регенерацию печени. Автором впервые установлена обратная взаимосвязь между уровнем сывороточного интерферона-гамма и выраженностью цитолитического синдрома у больных. Дано обоснование и выработаны показания к применению препарата циклоферон при инфильтративном туберкулезе, протекающем на фоне исходно низкого интерферона-гамма, что снижает частоту и выраженность цитолитического синдрома и повышает эффективность лечения этой группы пациентов. Важно подчеркнуть, что широкий спектр общеклинических и специальных исследований разного уровня сложности показал, в целом, однонаправленное положительное влияние сукцинатсодержащих препаратов при лечении больных туберкулезом легких.

Практическая значимость исследования состоит в том, что клиницисты получили в свое распоряжение новую группу высокоэффективных гепатопротекторов, позволяющих повысить эффективность лечения туберкулеза органов дыхания за счет снятия гепатотоксических осложнений, а также оказывающих положительное влияние на антиоксидантный и иммунный статус организма. Конкретизированы показания для назначения каждого из изученных сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона. Даны рекомендации использования лабораторного индекса для прогнозирования исхода гепатопротективной терапии.

Следует подчеркнуть высокий уровень внедрения результатов исследования в клиническую практику. Результаты работы неоднократно были заслушаны и одобрены на научных форумах различного уровня, широко обсуждались в научной печати, только в ведущих рецензируемых журналах опубликовано 32 статьи по теме диссертации.

Автореферат написан хорошим литературным языком, легко и с интересом читается, материал изложен четко, логично, заключения хорошо

аргументированы, сопоставлены с работами других исследователей. Представленные диаграммы, таблицы, рисунки микрофотографий облегчают восприятия материала, позволяют судить о качестве выполнения работы в целом.

Таким образом, изучение результатов исследования Д.С. Суханова, изложенных в автореферате диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук позволяет сделать следующее заключение.

Заключение: Диссертация Суханова Д.С. «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, по форме и содержанию, актуальности, полноте поставленных и решенных задач, их практической значимости, совокупности новых научных результатов является завершенной научно-квалификационной работой, в которой выработаны пути повышения эффективности лечения туберкулеза органов дыхания за счет коррекции поражений печени противотуберкулезными препаратами. В диссертации дано теоретическое обоснование и клиническое подтверждение эффективности нового направления терапии лекарственных поражений печени – применения сукцинатсодержащих препаратов без отмены химиотерапии туберкулеза, что является решением крупной научной и практической проблемы, имеющей важное социально-экономическое значение.

Из вышеизложенного следует, что диссертационная работа Суханова Дмитрия Сергеевича полностью соответствует требованиям пункта 9 Постановления Правительства Российской Федерации «О порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия и 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Заведующая кафедрой фтизиатрии
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего профессионального
образования «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор

Лозовская Марина Эдуардовна

194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2
Телефон 8 (812) 321 33 36
lozovskaja-marina@rambler.ru



Подпись Лозовской М. Э.
удостоверяется
Помощник
ректора
05 2015