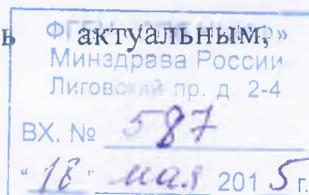


ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Суханова Дмитрия Сергеевича «ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16. – «фтизиатрия» и 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология»

Актуальность темы исследования: В условиях неблагоприятной эпидемической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации повышение эффективности лечения больных туберкулезом является одной из приоритетных задач фтизиатрии. Применение оптимальной многокомпонентной комбинации противотуберкулезных препаратов при лечении больного уменьшает риск развития лекарственной устойчивости микобактерий и увеличивает вероятность клинического излечения, но при этом нередко сопровождается развитием побочных эффектов, среди которых значительную долю составляют лекарственные поражения печени (ЛПП). Сложность патогенеза ЛПП у больных туберкулезом заключается в сочетании митохондриальной и иммунной дисфункции и предполагает применение в качестве средств патогенетической терапии современных гепатопротекторов (сукцинатсодержащих) и иммунокорректоров (индукторов интерферонов), способных повысить эффективность комплексного лечения, что становится все более актуальным. С этих позиций особый интерес представляет экспериментальное изучение механизмов поражения печени противотуберкулезными препаратами в сочетании с оценкой гепатопротекторного действия сукцинатсодержащих препаратов и индукторов интерферона и их влияния на течение специфического процесса, а также исследование клинической эффективности применения указанных лекарственных средств у больных туберкулезом органов дыхания с ЛПП. В связи с этим, диссертационное исследование Д.С. Суханова следует признать **Фактуальным,**



своевременным и отвечающим научно-практическим задачам фтизиатрии и фармакологии, клинической фармакологии.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций сформулированных в диссертации: Диссертация Д.С. Суханова является экспериментально-клиническим исследованием, выводы и практические рекомендации которого основаны на результатах, полученных при экспериментальном изучении влияния сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона на регенераторную способность печени, апоптоз клеток печени при повреждении печени противотуберкулезными препаратами и течение экспериментального туберкулеза, а также на анализе клинической эффективности применения сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона у больных туберкулезом органов дыхания с ЛПП. Все результаты исследования научно обоснованы. Выводы и практические рекомендации соответствуют целям и задачам исследования и вытекают из существа полученных результатов.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов: Обработка данных, полученных в результате выполненной работы, проведена с использованием методов статистической обработки, рекомендованных для подобных исследований, что позволяет считать представленные автором результаты достоверными, а выводы логично обоснованными.

Научная новизна исследования обусловлена тем, что впервые доказана перспективность применения у больных туберкулезом органов дыхания оригинальных сукцинатсодержащих лекарственных препаратов при поражениях печени, индуцированных основными и резервными противотуберкулезными препаратами. Автором описаны в эксперименте ранее неизвестные свойства реамберина, ремаксола и рунихола стимулировать репаративную регенерацию ткани печени, а также свойства сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона разнонаправленно влиять

на апоптотические процессы гепатоцитов при введении противотуберкулезных препаратов. Экспериментально обосновано включение циклоферона и ремаксолола с целью повышения эффективности терапии туберкулеза на модели лекарственно-чувствительного и лекарственно-устойчивого туберкулеза. Установлена обратная корреляция между исходно низким уровнем сывороточного IFN- γ и маркерами цитолитического синдрома у больных туберкулезом. Открыты механизмы терапевтического воздействия реамберина и ремаксолола на показатели антиоксидантной защиты организма. Автором предложено новое направление терапии ЛПП у больных туберкулезом с применением сукцинатсодержащих препаратов с учетом оценки их сравнительного влияния на течение цитолитического и холестатического синдромов.

Значимость для науки и практики полученных результатов:

Значимость полученных автором результатов для науки и практического здравоохранения не вызывает сомнений, поскольку они расширяют представления о фармакодинамике препаратов на основе янтарной кислоты, уточняют механизмы и выраженность их гепатопротекторного эффекта в комплексной терапии больных туберкулезом. Разработанная диссертантом модель поражения печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда позволяет проводить доклиническую оценку гепатопротективной активности лекарственных средств с различным механизмом действия. Оценка уровня сывороточного IFN- γ у больных туберкулезом является информативным лабораторным показателем для выделения групп риска развития ЛПП и назначения индукторов интерферона больным туберкулезом с целью снижения частоты возникновения цитолитического синдрома и повышения эффективности химиотерапии. Автором предложен обоснованный дифференцированный подход к назначению больным туберкулезом сукцинатсодержащих препаратов в зависимости от преобладания цитолитического или

холестатического синдромов поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Оригинальная тактика терапии ЛПП у больных туберкулезом, разработанная диссертантом, может применяться в условиях практического здравоохранения.

Оценка содержания работы: Диссертационное исследование Д.С. Суханова построено традиционно, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 208 отечественных и 160 зарубежных литературных источников. Диссертация изложена на 273 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 92 рисунками.

Целью исследования автор определил совершенствование терапии туберкулеза органов дыхания за счет фармакологической коррекции поражений печени противотуберкулезными препаратами на основе экспериментальных данных. Для достижения цели автором поставлены 5 задач. Задачи сформулированы четко и логично. Принципиальных замечаний по изложенным во введении актуальности исследования, цели и задачам исследования, научной новизны и практической ценности работы нет. Основные разделы научной работы полностью согласуются с целью и задачами исследования.

Обзор литературы представляется интересным и современным относительно изучаемой автором проблемы. Представлены современные сведения о лекарственных поражениях печени, вызываемых противотуберкулезными препаратами, в т. ч. механизме действия лекарственных средств, факторах риска развития лекарственных поражений печени, методах диагностики ЛПП, роли свободнорадикального окисления в апоптозе гепатоцитов. Проведен анализ современных подходов к гепатотропной терапии у больных туберкулезом. В отдельном разделе обзора приведены сведения о

цитокиновом дисбалансе и его коррекции при лекарственных поражениях печени у больных туберкулезом. В итоге, диссертантом сделан вывод о необходимости и возможностях совершенствования комплексного лечения больных туберкулезом.

В Главе 2 автором дана характеристика клинических материалов и методов исследования. Представлены сведения о лекарственных препаратах метаболического действия на основе янтарной кислоты (реамберин, ремаксол, рунихол), а также индукторе раннего интерферона смешанного типа (циклоферон), которые автор применял в диссертационном исследовании. Подробно описан дизайн экспериментальных и клинических исследований, использованные материалы и методики. В экспериментальных исследованиях выборка животных включала 637 особей, которые использовались для моделирования поражения печени противотуберкулезными препаратами и разработки методики оценки гепатозащитного действия исследуемых препаратов, методики исследования процессов репаративной регенерации печени, моделирования туберкулезной инфекции и разработки показателей эффективности ее лечения. Комплексное клиническое исследование было проведено у 284 больных с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания. В соответствии с задачами исследования, диссертантом выделены группы больных туберкулезом легких в зависимости от исследуемого лекарственного препарата. Подробно описана клиническая характеристика больных туберкулезом легких. Даны исчерпывающие сведения о методиках исследования, примененных автором. Статистические методы исследования, примененные автором, позволяют объективно оценить полученные результаты.

В Главе 3 Д.С. Сухановым проведена оценка гепатопротекторного действия сукцинатсодержащих препаратов и их влияния на

регенераторную способность печени в экспериментальных условиях. Результаты комплексного экспериментального исследования убедительно показали стимулирующее действие сукцинатсодержащих препаратов и адеметионина на репаративную регенерацию печени, что позволило рекомендовать их для изучения у больных туберкулезом органов дыхания с проявлениями лекарственной гепатотоксичности.

В Главе 4 диссертантом представлены результаты экспериментальных исследований сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона на течение апоптоза клеток печени при повреждении печени противотуберкулезными препаратами, которые подтверждают выраженный положительный гепатопротективный эффект сукцинатсодержащих препаратов при повреждении печени противотуберкулезными препаратами. А также положительное действие всех изучаемых препаратов на процессы репаративной регенерации паренхимы печени.

В Главе 5 представлены сведения о влиянии сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона на течение экспериментального генерализованного туберкулеза (на моделях лекарственно чувствительного и лекарственно устойчивого туберкулеза), которые свидетельствуют о перспективности применения циклоферона и ремаксолола в комплексной терапии больных туберкулезом.

Интересной с научной и практической точки зрения является Глава 6, в которой Д.С. Сухановым проведен анализ результатов применения сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона в комплексном лечении больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания с ЛПП. Научно обоснованы клиническая эффективность и фармакоэкономическая целесообразность применения исследуемых лекарственных средств у больных впервые выявленным туберкулезом органов дыхания.

В Обсуждении результатов нашли отражение все разделы научного исследования с критическим анализом полученных результатов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют содержанию работы и согласуются с задачами исследования.

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

Материалы диссертации, ее основные положения, вынесенные на защиту, представлены в 32 работах, опубликованных в ведущих рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 17 работах, опубликованных в других изданиях и 3 учебных пособиях. Материалы диссертационного исследования доложены автором и обсуждены на 25 научно-практических мероприятиях различного уровня, в т. ч. Российских и международных научных конференциях, конгрессах, съезде, симпозиумах. Результаты исследования внедрены в практику работы ряда противотуберкулезных учреждений и используются в учебном процессе кафедр фтизиатрии, фтизиопульмонологии РФ и Республики Беларусь.

Диссертационная работа не вызвала принципиальных замечаний и представляет фундаментальный труд, решающий актуальную медицинскую проблему.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация Суханова Дмитрия Сергеевича «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором экспериментальных и клинических исследований решена проблема совершенствования комплексного лечения больных туберкулезом органов дыхания за счет фармакологической коррекции поражений печени противотуберкулезными

препаратами, что имеет важное значение для фтизиатрии и фармакологии, клинической фармакологии.

По актуальности и новизне полученных результатов, научной и практической значимости диссертационная работа Суханова Дмитрия Сергеевича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, а ее автор Суханов Дмитрий Сергеевич заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16.-«фтизиатрия» и 14.03.06-«фармакология, клиническая фармакология».

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор Стаханов Владимир Анатольевич.

Подпись:

12.05.2015



(В.А. Стаханов)

Почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, телефон: 8(495)4348464, 8(499)1208295, e-mail: rsmu@rsmu.ru, stakhanov03@rambler.ru, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ.

Подпись зав. кафедрой фтизиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, д.м.н., профессора В.А. Стаханова удостоверяю.

12.05.2015
Максимова А.Г.

