

ОТЗЫВ

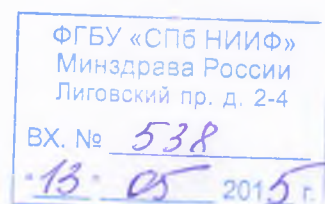
официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Мишина Владимира Юрьевича заведующего кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Суханова Дмитрия Сергеевича «ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ» (экспериментально-клиническое исследование), представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность избранной темы.

Химиотерапия занимает ведущее место в лечении больных туберкулезом. Согласно современным принципам лечение туберкулезной инфекции требует длительного курса с одномоментным назначением минимум 4-6 противотуберкулезных препаратов, оказывающих помимо антибактериального и выраженное органотропное действие на макроорганизм, влияя на ферментные системы, обменные процессы и функцию ряда органов, прежде всего отвечающих за универсальные механизмы биотрансформации и экскреции ксенобиотиков.

У больных туберкулезной инфекции это приводит к развитию нежелательных побочных эффектов химиотерапии. Побочные реакции химиотерапии, наряду с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, являются одной из основных причин недостаточной эффективности лечения по показателям прекращения бактериовыделения и закрытия каверн в легких.

Печень, являющаяся одним из наиболее значимых органов биотрансформации и экскреции экзо- и эндогенных химических соединений



подвергается негативному воздействию большинства противотуберкулезных препаратов.

Наряду с высокой значимостью роли вирусных гепатитов В и С в последние годы большое значение придается и лекарственному поражению печени. Последнее связано как с введением вакцинации против гепатита В, использованием разового медицинского инструментария, так и с интенсификацией химиотерапии и с большим числом противотуберкулезных препаратов и длительности лечения. Применение полихимиотерапии вызывает трудности определения препарата – «виновника» гепатотоксических реакций, создавая условия синергизма как терапевтического, так и токсического действия антибактериальных препаратов. В тоже время, сочетанное отягощающее взаимовлияние туберкулезной инфекции и поражения печени затрудняет как клиническое излечение туберкулеза, так и усугубляет изменения в печени вследствие воздействия продуктов жизнедеятельности микобактерий и лекарственных препаратов. Все это обуславливает актуальность и значимость диссертационного исследования.

Цель исследования заключается в научном и клиническом обосновании совершенствования терапии туберкулеза органов дыхания, за счет фармакологической коррекции поражений печени противотуберкулезными препаратами на основе экспериментальных данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна.

Для достижения указанной цели автором было сформулировано 5 взаимосвязанных адекватных задач, свидетельствующих о последовательности в проведении исследования и его комплексности. Первые три задачи касаются экспериментального изучения эффективности новых гепатопротекторных препаратов на основе янтарной кислоты и индуктора эндогенного интерферона

– циклоферона. Последние две задачи посвящены оценке клинической эффективности указанных выше препаратов.

Обоснованность и достоверность научных положений сформулированных в диссертации обеспечена в первую очередь четким дизайном исследования, современными логичными методологией и методами исследования. Методологической основой послужили нормативные документы, регламентирующие лечение больных туберкулезом на территории Российской Федерации, а также проведение доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов.

Обоснованность сделанных заключений вытекает из постановки опытов в эксперименте на 637 животных с использованием шести основных моделей: из них четыре модели позволяют оценить влияние исследуемых препаратов на структуру и функцию печени животных в условиях токсического воздействия и экспериментальной резекции органа, две модели – их воздействие на терапевтическую активность противотуберкулезных препаратов, применяемых в различных режимах терапии туберкулеза. Определение фармакологической активности изучаемых препаратов проводилось как с использованием стандартных биохимических тестов, гистологического изучения срезов печени, так и посредством определения уровня S-аденозил-L- метионина методом ВЭЖХ, также показателей апоптотической активности клеток методами Western blotting и иммуногистохимического анализа. В первом разделе клинической части работы представлены данные биохимического мониторинга функции печени больных, получающих противотуберкулезную терапию в зависимости от исходного состояния Th-1 иммунного ответа. В последующем проведена дифференцированная оценка эффективности включения индуктора эндогенного интерферона с целью снижения риска лекарственной гепатотоксичности. Во втором разделе при оценке эффективности используемых препаратов наряду с общеклиническими методами оценки функции печени применялось

определение показателей антиоксидантной защиты организма. Использование указанных методов позволило объективизировать полученные данные и расширить общеизвестные представления о конкретном механизме действия препаратов янтарной кислоты.

Клинические исследования включало 284 больных туберкулезом органов дыхания, которые рандомизированы на сравниваемые группы по клиническому исследованию реамберина в дозе 400 мл, ремаксолола 400 мл, адеметионин в дозе 400 мг в 400 мл физиологического раствора хлорида натрия и 400 мл раствора глюкозы 5 % при этом исследуемые препараты вводились внутривенно капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней, а группу контроля составили 20 здоровых лиц.

Достоверность проведенной работы дополнительно обеспечивается использованием методов рандомизации (метод «конвертов» и блочный метод) репрезентативной выборки, а также представлением всех анализируемых автором показателей в табличном виде. Достоверность сделанных заключений дополнительно подтверждается применением современных обоснованных методов статистической обработки и с использованием лицензионного программного обеспечения.

Новизна исследования состоит в том, что автором впервые обоснована необходимость мониторинга состояния уровня сывороточного интерферона – гамма, определяющего степень риска развития гепатотоксических реакций. Обосновано применение иммуностропных препаратов, снижающих проявления лекарственно индуцированных поражений печени. Впервые на достаточном клиническом материале доказана терапевтическая эффективность сукцинатсодержащих препаратов в терапии больных с развившимися побочными реакциями химиотерапии со стороны печени. Впервые расшифрованы механизмы гепатопротекторной активности препаратов

янтарной кислоты и разработана общая концепция фармакодинамики указанных метаболических композиций.

Научно-практическая значимость исследования определяется разработкой комплекса патогенетической терапии сукцинатсодержащими гепатопротекторами и циклофероном больным с впервые выявленным инфильтративным туберкулезом органов дыхания с исходно низким уровнем интерферона-гамма и проявлениями гепатотоксичности химиотерапии, а для лечения цитолитических поражений печени, вызванных воздействием противотуберкулезных препаратов, при этом показано назначение реамберина и ремаксолола по 400 мл, при наличии холестатического компонента обосновано применение раствора адеметионина 400 мг внутривенно. Курс лечения – 10 дней.

Материалы диссертации включены в учебное пособие «Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулезными препаратами» (утверждено Ученым советом СПХФА, 2012), «Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения» (утверждено Ученым советом СПб МАПО, 2011), «Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии» с грифом УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию медицинских ВУЗов России (СПб., 2009).

Оценка содержания и оформления диссертации. Диссертация является завершенным исследованием, в котором решены все поставленные задачи. Работа изложена на 273 страницах, иллюстрирована 92 рисунками и 36 таблицами; включает введение, обзор литературы, 5 глав, посвященных материалам и методам, результатам собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 368 источников, из них 160 зарубежных авторов. Материал изложен четко, подробно и тщательно. Диссертация написана хорошим литературным языком.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, определены научная новизна и практическая значимость

работы, представлены основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В глава 1 представлен аналитический обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных оценке современной химиотерапии и возникающих при это гепатотоксических нежелательных реакций и методам их лечения. Очень показателен при этом факт приоритетности отечественных научных исследований, по проблеме изучаемой проблеме. Это свидетельствует о достаточной эрудиции диссертанта.

Глава 2 посвящена материалам и методам исследования, используемых в экспериментальных исследованиях на крысах. При этом подробно описаны методики моделирование поражения печени противотуберкулезными препаратами, методики оценки гепатозащитного действия исследуемых препаратов (рунихол, ремаксол, реамберин, циклоферон и адеметионин) и методики исследования процессов репаративной регенерации печени. В целом комплексный подход к проведению исследования, достаточный его объем, использование современных методических приемов и соответствующая статистическая обработка собранного материала свидетельствует о достоверности результатов и объективности сформулированных автором выводов и предложений.

Глава 3 посвящена оценке гепатопротективного действия сукцинатсодержащих препаратов и их влияния на регенеративную способность печени в экспериментальных условиях. Установлено, что сукцинатсодержащие препараты и адеметионин при различных путях введения стимулировали репаративную регенерацию печени при экспериментальной резекции, что проявилось более быстрым восстановлением массы органа после операции. На всех представленных моделях изучаемые препараты способствовали нормализации балочного строения печеночных долек, сокращению выраженности белковой дистрофии в сочетании с восстановлением уровня

гликогена в гепатоцитах, значительному уменьшению явлений лимфогистиоцитарной инфильтрации печеночных долек. При этом на фоне введения адеметионина (особенно парентерально) отмечена активация альтернативных процессов в печени, которая носит обратимый характер.

Полученные данные позволяют рекомендовать данные препараты к изучению у больных туберкулезом органов дыхания с проявлениями лекарственной гепатотоксичности. Однако с целью дополнительного исследования фармакодинамики нами проведена оценка влияния реамберина, ремаксола и рунихола на апоптотические процессы в печени при ее поражениях противотуберкулезными препаратами.

Полученные данные в главе 3 отражены в 1 и 2 выводах диссертации.

В главе 4 изучено влияние сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона на течение апоптоза клеток печени при повреждении печени противотуберкулезными препаратами. В результате экспериментальных исследований получен выраженный положительный гепатопротекторный эффект в большей степени сукцинатсодержащих препаратов, в сравнении с адеметионином, при повреждении печени противотуберкулезными препаратами основного и резервного ряда, а также положительное влияние всех изучаемых препаратов на процессы репаративной регенерации паренхимы печени.

Полученные данные дали обоснование для проведения клинической части настоящей работы. Однако прежде чем использовать указанные препараты в клинической практике необходимо провести оценку их влияния на течение экспериментального туберкулеза. Именно этому и посвящена следующая глава настоящего исследования.

Полученные данные в главе 3 отражены в 3 и 4 выводах диссертации.

Глава 5 посвящена изучению влияния сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона на течение экспериментального туберкулеза. По данным гистологического исследования использование на фоне противотуберкулезных

препаратов как циклоферона и ремаксоло привело к снижению распространенности специфического воспаления в легких и к исчезновению его альтернативного компонента с изменением клеточного состава гранул (с преимущественно эпителиоидного на преимущественно лимфоидный) с более частым обнаружением крупных лимфогистиоцитарных инфильтратов.

Данные полученные на моделях экспериментального генерализованного туберкулеза, вызванного МБТ с различным спектром лекарственной чувствительности, показана перспективность применения циклоферона и ремаксоло в составе базовой химиотерапии с целью повышения ее эффективности, в то же время влияние рунихола на течение экспериментального туберкулезного процесса было незначительным.

Полученные данные в главе 3 отражены в 5 и 6 выводах диссертации.

Глава 6 посвящена результатом применения сукцинатсодержащих препаратов и циклоферона у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. В результате проведенной клинической части работы по изучению эффективности сукцинатсодержащих препаратов и адеметионина у больных туберкулезом легких с лекарственными поражениями печени было установлено их однонаправленное положительное влияние на основные клинико-лабораторные синдромы, а также на состояние антиоксидантной системы организма и риск/шанс наступления неблагоприятного/благоприятного исходов. По большинству основных показателей (ферментные маркеры печеночного цитолиза, антиоксидантная система, лабораторный индекс и риски наступления исходов) большая эффективность отмечена на фоне введения ремаксоло.

Полученные данные в главе 3 отражены в 7 выводе диссертации.

В **обсуждении результатов (заключении)** нашли отражение все основные положения работы, важные в научном и практическом отношениях. **Выводы** обоснованы и логичны и вытекают из результатов проведенной работы

Практические рекомендации вытекают из содержания диссертации и содержат конкретные инструкции и указания.

Значимость диссертации для науки и практики и возможные конкретные пути их использования. Значимость проведенного исследования определяется высокой частотой побочных реакций со стороны печени у больных туберкулезом, которая в последнее время в отдельно взятых регионах достигает до 90%. По большинству зарегистрированных в России гепатопротекторных препаратов исследования во фтизиатрии отрывочны и проведены на малом количестве наблюдений. Представленные в работе препараты помимо гепатопротективного, обладают объемзависимым дезинтоксикационным действием, что оказывает дополнительный терапевтический эффект в лечении больных. Ценность для практической фтизиатрии определяется не высокочастотой побочных эффектов использованных препаратов, что определяется, прежде всего, наличием в их составе естественных метаболитов энергетического и пластического метаболизма клеток. Отсутствие в настоящее время общепринятых рекомендации по коррекции лекарственно индуцированных поражений печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии делают результаты исследования Д.С.Суханова актуальными к применению в противотуберкулезных учреждениях Российской Федерации. Результаты исследования в настоящее время уже используются в противотуберкулезных учреждениях г. Санкт-Петербурга, г. Калининграда, г. Пензы, включены в учебно-методические материалы для врачей противотуберкулезных учреждений и профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений.

Хотелось бы подчеркнуть значение диссертации и для развития фтизиатрии как науки, поскольку полученные результаты расширяют представления о фармакологии и токсикологии различных противотуберкулезных препаратов основного и резервного ряда, их

синергичном гепатотоксическим действии, а также об использовании патогенетических средств в составе комплексной терапии туберкулезной инфекции.

Результаты исследования важны и для дальнейшего развития фармакологии, в частности, молекулярной фармакологии препаратов антигипоксанта и гепатопротекторного действия. Расшифровка терапевтического вмешательства изучаемых препаратов в процессы апоптоза клеток печени позволит оптимизировать разработки его фармакологической коррекции.

Публикация основных материалов диссертации и автореферат.

Результаты диссертационного исследования отражены в 52 опубликованных работах, в том числе в 32 статьях, включенных в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации. Результаты исследования докладывались на многих конференциях, включая Всероссийские и Международные. Автореферат диссертации правильно и полно отражает содержание диссертации, в сжатой форме отражает основные полученные результаты.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Заключение: Диссертационная работа Суханова Д.С. «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе» (экспериментально-клиническое исследование), представленная 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 на основании экспериментального обоснования, подтвержденного полученными клиническими данными осуществлено решение крупной научной проблемы в фармакологической коррекции лекарственных поражений печени, что

способствует повышению эффективности лечения туберкулеза органов дыхания в РФ в современных эпидемиологических условиях, что имеет большое теоретическое и практическое значение.

На основании вышеизложенного следует, что диссертационная работа Дмитрия Сергеевича Суханова «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе» (экспериментально-клиническое исследование) полностью соответствует требованиям п. 9 Постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения степени доктора медицинских наук по специальностям 14.01.16 – фтизиатрия, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

28 апреля 2015 года.

Официальный оппонент:

заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии

Государственного бюджетного образовательного учреждения

Высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный врач РФ

Мишин В. Ю.

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1.

Телефон: 8-910-436-56-88

Адрес электронной почты: mishin.vy@mail.ru

Подпись профессора В.Ю.Миш

пс

у'

г

г