

МИНЗДРАВ РОССИИ
государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального
образования «Южно-Уральский
государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России)
Воровского ул., 64, Челябинск, Россия 454092
тел.: (351) 232-73-71, Факс: (351) 232-74-82;
www.chelsma.ru kanc@chelsma.ru
ОГРН 1027403890865 ИНН 7453042876

УТВЕРЖДАЮ

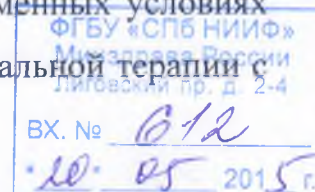
Проректор
и меж
работ

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Дмитрия Сергеевича Суханова на тему «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 (медицинские науки)

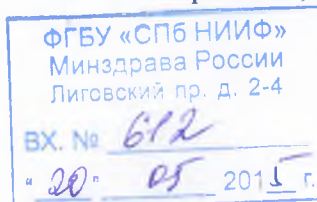
Актуальность темы диссертационного исследования определяется прежде всего неуклонным ростом заболеваемости туберкулёзом. В последнее время регистрируется высокий уровень распространённых и остро прогрессирующих форм туберкулёза лёгких, неуклонно увеличивается число случаев заболевания, вызванного микобактериями с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Почти 60% МЛУ туберкулёза приходится на Индию, Китай и Российскую Федерацию, а доля пациентов с широкой лекарственной устойчивостью среди МЛУ-штаммов возбудителя туберкулёза в мире составляет 9%.

Трудность излечения больных туберкулезом в современных условиях определяется как сложностью подбора режима антибактериальной терапии с



учетом меняющихся биологических свойств возбудителя, так и неблагоприятным профилем переносимости противотуберкулезных препаратов. Об этом свидетельствует высокая частота аллергических и токсических побочных эффектов, регистрирующихся у 80-90% пациентов. Среди побочных действий противотуберкулезных препаратов лидирующую позицию занимают лекарственные поражения печени. Токсические поражения печени часто требуют прерывания этиотропной химиотерапии, что способствует формированию вторичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, увеличивает длительность пребывания больных в стационаре, снижая экономическую эффективность лечения туберкулеза, а в ряде случаев приводит к развитию фульминантной печеночной недостаточности и ятрогенной гибели пациентов.

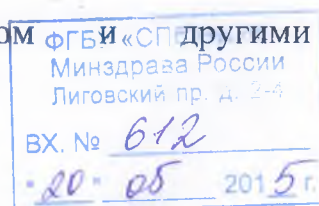
Возрастание роли осложнений лекарственной терапии туберкулеза легких и недостаточная теоретическая разработка вопросов обоснования их диагностики и своевременной коррекции определяют актуальность представленной темы диссертационного исследования. Отсутствие препаратов гепатопротекторного действия с доказанной эффективностью у больных туберкулезом органов дыхания определяет необходимость дальнейшего поиска инновационных лекарственных средств, обладающих высоким профилем безопасности и минимизирующих проявления лекарственных поражений печени. Выбранная диссертантом тема представляет интерес не только для специалистов в области фтизиатрии, но и расширяет представления о патогенетических механизмах диффузных заболеваний печени и фармакологических подходов к их коррекции. Вопросы влияния различных экзогенных факторов на состояние основного органа детоксикации остаются актуальными, поскольку каждый из факторов заслуживает отдельного наблюдения и изучения. Это дает основание утверждать, что научная проблема, сформулированная в диссертации, является актуальной.



Основное внимание в работе уделено исследованию проблемы предотвращения гепатотоксических эффектов противотуберкулезных средств, определяющей в конечном итоге эффективность терапии туберкулеза. Выводы и рекомендации по этому вопросу являются необходимыми для доказательства вклада отдельных факторов в развитие поражений печени у больных туберкулезом и обоснованию подходов к их патогенетической коррекции. Это будет способствовать снижению числа больных, прервавших лечения из-за развития побочных эффектов лекарственной терапии, повышению приверженности пациентов лечению, что и позволит оптимизировать комплексную фармакотерапию туберкулеза.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором впервые научно обоснованы фармакологические эффекты сукцинатсодержащих препаратов, лежащие в основе их гепатопротективного действия; даны практические рекомендации по применению гепатопротекторной терапии больных туберкулезом для сохранения стандартного этиотропного лечения в полном объеме; разработана концепция взаимосвязи цитокинового дисбаланса и развития лекарственной гепатотоксичности на фоне химиотерапии и предложен тактический подход к ее терапии; раскрыты фундаментальные механизмы влияния сукцинатсодержащих антигипоксантов на механизмы гибели печеночных клеток в условиях применения ксенобиотиков.

Обоснованность научных положений, рекомендаций и достоверность результатов исследований подтверждаются: адекватным выбором методов исследования в экспериментальном и клиническом разделах работы; корректностью применения апробированного математического аппарата теории вероятностей и методов математической статистики с изучением репрезентативной выборки клинического и экспериментального материала; согласованностью результатов клинических показателей с данными, полученными экспериментальным путем автором и другими исследователями.



Теоретическая значимость исследования заключается в том, что теоретические выводы раскрывают фармакодинамику метаболитических композиций на основе меглюминовой соли янтарной кислоты и основных кофакторов энергетического обмена клетки, что расширяет научные представления об антигипоксантах терапии.

Практическая значимость

На основании результатов исследования подана заявка на патент «Способ дифференцированного подхода к назначению индукторов интерферона при лечении больных туберкулезом легких» (приоритет №20120388 от 13.07.2012).

Практическое значение работы определяется тем, что разработанная модель сочетанного поражения печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда, применяемых в терапии туберкулеза с МЛУ и ШЛУ микобактерий туберкулеза, может использоваться для доклинической оценки гепатопротекторных свойств новых лекарственных средств.

Предложенный диагностический тест определения уровня сывороточного IFN- γ позволяет оценить риск развития лекарственного поражения печени у больных туберкулезом легких и обосновать назначение им индукторов интерферона.

Разработанный дифференцированный подход к назначению инфузионных растворов янтарной кислоты различного состава в зависимости от преобладания цитолитического или холестатического синдромов обеспечит своевременную минимизацию проявлений лекарственных поражений печени, вызванных действием противотуберкулезных препаратов.

Общая характеристика основного содержания диссертации

Автором диссертационной работы была самостоятельно разработана идея

разработана идея
Минздрава России
Лиговский пр. д. 2-4
ВХ. № 612
" 20 " 05 2015 г.

исследования; цель и задачи, построен дизайн и план исследования, проведен анализ научных публикаций по патогенетическим механизмам лекарственных поражений печени противотуберкулезными препаратами и современным подходам к гепатопротекторной терапии, выполнен сбор, анализ и концептуальное обобщение полученных данных, а также сформулированы выводы и практические рекомендации.

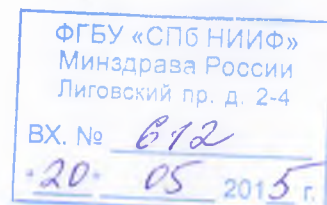
Представленные положения диссертации отражают достоверность результатов проведенных исследований. Проведенное исследование можно характеризовать как научно обоснованную разработку, обеспечивающую решение важной научно-практической проблемы в области фтизиатрии и фармакологии.

Диссертация хорошо структурирована. Положения, выносимые соискателем на защиту, доказаны и обоснованы в 3-6 главах работы, соотносятся с целью, задачами и выводами по результатам исследования.

Работа написана литературным языком, грамотно, стиль изложения доказательный. Диссертационная работа содержит достаточное количество исходных данных, имеет пояснения, рисунки, графики, примеры, подробные расчёты. Каждая глава содержит достаточно подробные и обоснованные резюме. Представленные в работе исследования достоверны, выводы и рекомендации обоснованы, стиль их изложения доказателен.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

На доклиническом этапе исследований фармакологической активности новых сукцинат-содержащих препаратов с гепатопротективным действием, перспективных для применения у больных туберкулезом органов дыхания, необходима дополнительная их оценка на модели повреждения печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда (ПАСК, циклосерин, протионамид), широко применяющихся в терапии лекарственно-устойчивой туберкулезной инфекции.



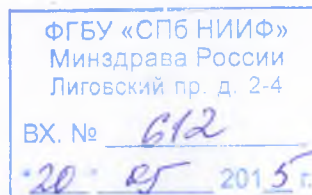
При организации клинико-лабораторного мониторинга эффективности терапии больных туберкулезом легких и контроля безопасности противотуберкулезных препаратов в лечебных учреждениях, оказывающих специализированную противотуберкулезную помощь населению, необходимо предусмотреть возможность определения концентрации ИФН-гамма сыворотки, что позволит обеспечить своевременную адекватную коррекцию патогенетической терапии.

При возникновении случаев гепатотоксичности, индуцированной введением противотуберкулезных препаратов, следует осуществлять дифференцированный подход к назначению препаратов янтарной кислоты, оказывающих влияние на различные ключевые механизмы развития и прогрессирования лекарственных поражений печени. Это позволит сохранить полный объем этиотропной терапии туберкулеза и за счет этого повысить эффективность лечения пациентов.

Кроме того, полученные в работе результаты могут использоваться в учебном процессе на кафедрах фтизиатрии, фармакологии и клинической фармакологии.

Основные этапы работы, выводы и результаты представлены в автореферате. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Хотелось бы особо подчеркнуть достойный объем опубликования основных результатов диссертационной работы в медицинской периодике. Следует отдельно подчеркнуть, что Сухановым Д.С. вместе с соавторами опубликовано 26 статей в журналах, входящих в базы Web of Science и Scopus. Результаты диссертационной работы Суханова Д.С. широко представлены на страницах таких высокорейтинговых журналов как Терапевтический архив, Клиническая медицина, Экспериментальная и клиническая фармакология, Антибиотики и химиотерапия, Архив патологии, Патологическая физиология и экспериментальная терапия, Туберкулез и болезни легких, Вестник РАМН.



Высоко оценивая диссертационное исследование Суханова Д. С. по критериям актуальности, научной новизны и практической значимости, считаем целесообразным получить разъяснения по нижеперечисленным вопросам:

1. В работе не изучались гепатопротекторные эффекты такого известного сукцинатсодержащего средства как мексидол. В связи с этим, насколько обоснованным можно считать первый вывод диссертационного исследования, где речь идет о гепатопротективных эффектах «сукцинатсодержащих препаратов»? Данный вопрос касается также и шестого вывода.

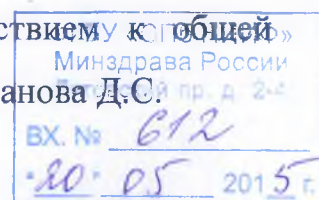
2. В чем заключается, упомянутое в третьем выводе, положительное влияние циклоферона и ремаксола на «гистологическую картину легких» при экспериментальном туберкулезе у мышей?

3. Почему в экспериментальной части работы основное внимание уделяется влиянию изученных лекарственных средств на процессы апоптоза гепатоцитов? Можно ли полагать, что развитие цитолитического синдрома на фоне лечения противотуберкулезными препаратами связано с некротическим поражением паренхимы печени? Проводилась ли морфометрическая оценка распространенности некроза? Если да, то почему это не нашло отражения в выводах?

4. Как проводилась рандомизация при формировании групп в клинической части исследования и насколько сопоставимыми были показатели частоты назначения отдельных средств этиотропной терапии туберкулеза?

5. По каким критериям сделан вывод о позитивном влиянии циклоферона на эффективность «комплексного лечения специфического процесса»?

Принципиальных замечаний к работе нет. Сформулированные вопросы носят дискуссионный характер и не являются препятствием к общей положительной оценке диссертационного исследования Суханова Д.С.



Заключение

Таким образом диссертация Суханова Д.С. на тему: «Фармакотерапия лекарственных поражений печени при туберкулезе» (экспериментально-клиническое исследование) является законченной научно-квалификационной работой, которая решает важную научную проблему совершенствования терапии туберкулеза органов дыхания за счет экспериментально обоснованной фармакологической коррекции лекарственных поражений печени, что имеет существенное значение для медицины, а именно, фтизиатрии и фармакологии, клинической фармакологии и соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013года, предъявляемым к диссертациям, на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Отзыв обсужден и утвержден на совместном заседании кафедры фтизиатрии и кафедры фармакологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 23 апреля 2015 года (протокол № 12).

Заведующий кафедрой Фтизиатрии,
д.м.н., профессор

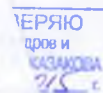


П. Човоселов

Заведующий кафедрой Фармакологии,
Заслуженный деятель науки,
д.м.н., профессор



Игорский



454092, Россия, г. Челябинск
 ФГБУ «СЧОП ИФ»
 Минздрав России
 Лиговский пр. д. 3-4
 Тел.: 8 904 30 755 72 Факс: 8 904 30 755 73
 web-сайт: www.chelsma.ru
 ВХ. № 672
 "20" 05 2015 г.