

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
заведующего кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Астраханская государственная
медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ**

Дубиной Диляры Шагидуллаевны

на диссертацию Королевой Марины Владимировны

**«Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств,
влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими
поражениями печени», представленную на соискание учёной степени доктора
медицинских наук**

по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность избранной темы

В настоящее время токсические поражения печени представляют собой одну из наиболее серьезных медико-социальных проблем в мире, что обусловлено высоким уровнем заболеваемости и существенными экономическими затратами на диагностический поиск и лечебный процесс. Кроме того, как в России, так и за рубежом, не смотря на предпринимаемые усилия со стороны органов здравоохранения и государственные программы, отмечается рост распространенности токсических гепатитов. Чаще всего причиной повреждения печени является гепатотоксическое воздействие алкоголя, его суррогатов или лекарственных препаратов, а также нередко и продуктов бытовой химии, пестицидов, профессиональных вредностей. Учитывая масштаб проблемы, Всемирная организация здравоохранения в последние годы проводит анализ ситуации и представляет Доклады (2008, 2009, 2010, 2014 гг.) о мерах по борьбе с алкогольной зависимостью населения и распространением туберкулеза. Согласно Докладу Всемирной организации здравоохранения, в европейских странах 6,5% всех смертей связаны с алкоголем. Россия за последнее десятилетие потеряла более 600 тысяч мужчин и 200 тысяч женщин, из них смертность вследствие злоупотребления алкоголем составила 18% у мужчин и 8,5% у женщин, что значительно выше, чем в развитых странах. По данным Росстат ежегодная летальность от причин, связанных с употреблением алкоголя – 500 000 человек, что больше всех эпидемий, стихийных бедствий и войн вместе взятых.

Следующей по распространенности является лекарственно-индуцированное повреждение печени, что связано с увеличением количества

безрецептурных фармакологических препаратов, нарушением способов и режимов их приема, высоким распространением сопутствующих хронических диффузных заболеваний печени. Достоверные сведения о частоте поражений печени, вызванных медикаментозной терапией, отсутствуют. Считается, что они составляют около 10% от всех побочных реакций макроорганизма, до 5% всех случаев желтухи и до 50% всех случаев острой печеночной недостаточности обусловлены действием лекарств. В качестве провоцирующего повреждение печени фактора на первом месте находятся противотуберкулезные антибактериальные средства. Общая смертность при медикаментозном поражении печени составляет около 5-10%.

В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Королевой Марины Владимировны, направленного на оптимизацию фармакотерапии больных с экзогенно-токсическими поражениями печени за счет применения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы: таурина и пиридоксин -L-2-пирролидон-5-карбоксилата, не вызывает сомнения, поскольку посвящено решению социально-значимой проблемы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, полученных диссертантом, и сделанных на их основе выводов не вызывает сомнений, поскольку автором изучен обширный клинический материал. Исследование имеет сложный дизайн и состоит из трех частей, каждая из которых посвящена изучению отдельного типа поражения печени: I-ая часть – вследствие отравления суррогатами алкоголя, II-ая часть – злоупотребления алкоголем, III-ья часть – лекарственно-индуцированного повреждения печени у больных туберкулезом. На первом этапе каждой части исследования был выполнен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, на втором этапе проведено проспективное клиническое исследование, на третьем этапе проводился фармакоэкономический анализ. Методы исследования адекватны поставленным цели и задачам. Полученные диссертационные данные подвергнуты тщательной статистической обработке. Все научные положения, выводы и практические рекомендации, выдвинутые автором, обоснованы результатами проведенных исследований.

На основании полученных результатов автором сформулированы практические рекомендации, имеющее важное значение для практического здравоохранения. Автором предложены оригинальные алгоритмы фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата, а также метод профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом с помощью таурина, имеющий потенциал для оформления патента на изобретение.

Новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Королевой М.В. впервые на основании результатов ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования получены региональные данные о распространенности лекарственно-индуцированного повреждения печени среди больных туберкулезом, получающих специфическую стандартную антибактериальную терапию.

Автором впервые в условиях реальной клинической практики изучен иммунологический статус и дана комплексная клиничко-лабораторная оценка состояния больных с экзогенно-токсическими поражениями печени. В ходе диссертационного исследования впервые выявлены иммуномодулирующие свойства оригинального отечественного препарата таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени.

Диссертантом впервые обоснована патогенетическая целесообразность включения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с антиоксидантными и атигипоксантами свойствами в комплексную терапию токсического гепатита, развившегося на фоне отравления суррогатами алкоголя, алкогольной болезни печени и лекарственного поражения печени. Впервые доказано, что таурин является эффективным средством лечения экзогенно-токсических поражений печени. Показано, что на фоне его применения наблюдается клиническое улучшение, уменьшение проявлений поражения печени, снижается интоксикация, нормализуется неспецифическая резистентность организма.

Королевой М.В. впервые разработан и научно обоснован эффективный метод профилактики лекарственно-индуцированного поражения у больных

туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию, с помощью таурина.

С позиций фармакоэкономического анализа впервые научно обоснованы наиболее эффективные режимы применения таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата для профилактики и лечения экзогенно-токсических поражений печени.

Оценка содержания диссертации

Диссертация написана по традиционной схеме, общий объем ее составляет 353 страницы машинописного текста, иллюстрирована 54 рисунками и 84 таблицами, оформлена в соответствии с требованиями ВАК Российской Федерации. Работа представлена грамотным литературным языком. Не смотря на сложность дизайна исследования, благодаря глубоко продуманной структуре, результаты исследований легко воспринимаются. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных наблюдений, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, обширного списка литературы (276 российских и 308 иностранных источников) и приложений.

Во введении автор доказывает актуальность выполненного исследования, ясно излагает его цель и задачи, научную новизну, научно-практическую ценность, формулирует положения, выносимые на защиту. В литературном обзоре продемонстрировано хорошее знание изучаемой проблемы. Дается подробный анализ последних данных о распространенности и причинах развития изучаемой патологии как в России, так и за рубежом. Освещается современное состояние проблемы фармакотерапии токсических поражений печени. Показана международная практика фармакологической коррекции токсических гепатитов. Представлены результаты исследований по изучению эффективности лекарственных препаратов. Детально рассматриваются патогенетические механизмы повреждения печени вследствие злоупотребления алкоголем, его суррогатов и гепатотоксического воздействия лекарственных средств.

Во второй главе дается подробное описание дизайна исследования, характеристика клинического материала, используемого в исследовании. Подробно представлены и описаны применяемые клиничко-лабораторные

методы исследования, в том числе методы иммунофенотипирования лимфоцитов, методы исследования цитокинового профиля, метод контроля качества жизни, метод фармакоэкономического анализа.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований. В первой ее части диссертант рассматривает клинико-лабораторные особенности острого токсического поражения печени вследствие употребления суррогатов алкоголя, особое внимание уделено изучению нарушений иммунного статуса и качества жизни. Представлены результаты анализа гепатопротекторных и иммуномодулирующих свойств, фармакодинамики и эффективности таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата. Приведены результаты фармакоэкономического анализа, который доказывает экономическую обоснованность включения данных препаратов в схему фармакотерапии.

Во второй части автором представлены результаты исследования клинико-лабораторных особенностей алкогольного поражения печени, детально описаны нарушения иммунного статуса и качества жизни. Продемонстрированы полученные данные о гепатопротекторных и иммуномодулирующих свойствах, фармакодинамике и эффективности таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата в фармакотерапии алкогольного гепатита. Результаты фармакоэкономического анализа подтверждают экономическую целесообразность применения лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, с антиоксидантными и атигипоксантами свойствами в комплексной терапии алкогольного поражения печени.

В третьей части этой главы диссертант представляет результаты фармакоэпидемиологического исследования распространенности лекарственно-индуцированного поражения печени, дает подробную клинико-лабораторную характеристику особенностей этой патологии, детально описан дисбаланс иммунного статуса у больных туберкулезом. Автором продемонстрированы полученные данные о гепатопротекторных и иммуномодулирующих свойствах, фармакодинамике и эффективности таурина в фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени. Кроме того, автором представлены результаты применения таурина с целью профилактики поражения печени у больных, получающих специфическую противотуберкулезную терапию. Полученные автором

результаты фармакоэкономического анализа подтверждают экономическую целесообразность применения таурина как для профилактики, так и для фармакотерапии лекарственно-индуцированного поражения печени.

В четвертой главе Королевой М.В. проводится обсуждение полученных результатов, сравнение их с данными зарубежных и Российских исследований. Полученные автором результаты не противоречат данным ранее проводимых исследований.

Разделы диссертации написаны логично, дают практически полный анализ проведенных исследований, и каждый подраздел глав завершается обоснованным заключением.

Основные выводы диссертации соответствуют цели и поставленным задачам. Все задачи решены, выводы обоснованы, логически вытекают из представленного материала и дают основание для практических рекомендаций.

По теме диссертации опубликована 28 печатных работ, отражающих основные положения диссертации, 14 из которых - статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертации.

Вопросы к соискателю, возникшие в ходе прочтения диссертации, носят дискуссионный характер и в целом не влияют на общую положительную оценку работы и ее достоинства:

1. Какие стандартные режимы противотуберкулезной терапии получали обследованные Вами больные туберкулезом?

2. Какой биохимический тип лекарственно-индуцированного поражения печени преобладал у больных туберкулезом в зависимости от режима противотуберкулезной терапии?

3. Учитывался ли биохимический тип поражения печени при проведении фармакотерапии.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Марины Владимировны Королевой «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени» является законченной

научно-квалификационной исследовательской работой, в которой содержится новое решение актуальной проблемы для научной специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология – повышения эффективности фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени на основании дополнения терапевтических схем лекарственными препаратами, влияющими на метаболические процессы, обладающими антиоксидантными и антигипоксантами свойствами.

По научной новизне, практической значимости, методическому уровню выполненного исследования диссертация Королевой Марины Владимировны «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени» соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842, которым должны отвечать диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Королева М.В. заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология, профессор,
заведующая кафедрой фармакологии,
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная
медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ

Дубина Диляра Шагидуллаевна

414000, г. Астрахань, Бакинская, 121
Тел. 8(8512)52-41-43; факс: 8(8512)39-41-30;
e-mail: agma@astranet.ru

Подпись д.м.н., профессора Д.Ш. Дубиной удостоверяю:

Секретарь Ученого совета
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная
медицинская академия» Минздрава России

« ___ » _____ 2015 г.

Публикации, близкие тематике диссертационного исследования

1. Возможности патогенетической терапии эритропоэтинами поражения головного мозга у пациентов с хронической почечной недостаточностью// Кивва В.Н., Кладова И.В., Дубина Д.Ш./ Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 4. С. 13-18.
2. Фармакоэпидемиологические особенности антибактериальной терапии внебольничной пневмонии// А.Х. Чернышева, Д.Ш. Дубина И.С. Куликова/ Инновации в современной фармакологии: Материалы IV съезда фармакологов России, Казань, 18-21 сентября 2012 г. – Москва, 2012.-С.195
3. Влияние эритропоэтина на поведенческие реакции и перекисное окисление белков на фоне хронического действия токсических веществ // Д.А. Горшков, Д.Ш. Дубина, А.Х. Ахминеева / Инновации в современной фармакологии: Материалы IV съезда фармакологов России, Казань, 18-21 сентября 2012 г. – Москва, 2012.-С.50
4. Анализ эффективности различных схем антимикробной терапии у больных с внебольничной пневмонией на фоне хронической обструктивной болезни легких// Куликова И.С., Чернышева А.Х., Дубина Д.Ш./ Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8. № 4. С. 80-82.