

## Отзыв

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Дубиной Диляры Шагидуллаевны  
о научно-практической ценности диссертации  
Меркулова Сергея Алексеевича  
«Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных  
туберкулезом легких: оптимизация лечения и профилактики»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая  
фармакология (медицинские науки).**

### Актуальность

Диссертационная работа, представленная Меркуловым Сергеем Алексеевичем, посвящена разработке методов оптимизации лечения и профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую химиотерапию. Следует отметить, что туберкулез занимает одно из ведущих мест среди социально-значимых заболеваний. Для улучшения эпидемической обстановки необходимо обеспечить высокую эффективность лечения больных туберкулезом, однако часто развивающиеся лекарственные осложнения ограничивают проведение полноценной химиотерапии. Это вызвано тем, что зачастую вынужденно приходится не только изменять режим лечения, но и во многих случаях отказываться от применения наиболее эффективных по отношению к микобактерии туберкулёза препаратов. Особенно часто осложнения терапии развиваются при наличии сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта и, в частности, печени. Терапия лекарственных поражений печени, развившихся на фоне противотуберкулезной химиотерапии, представляет собой довольно сложную задачу. Лечение туберкулеза регламентируется Приказом Министерства Здравоохранения РФ №109 от 21.03.2003. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации», который не предусматривает гепатопротективных мероприятий. При выявлении побочных реакций на противотуберкулезные препараты врачебная тактика должна определяться возможностью сохранения схем и режимов химиотерапии, соответствующих лекарственной чувствительности микобактерий. Иногда предупредить лекарственное повреждение печени удастся, снижая дозы применяемых средств. Однако в реальной клинической практике основным методом лечения данной патологии при появлении лабораторных признаков повреждения печени является отмена гепатотоксического средства. Кроме того, многокомпонентная противотуберкулезная терапия потенциально гепатотоксическими субстанциями часто не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию. Всё это диктует необходимость целенаправленного выявления поражений печени при

лечении туберкулёза, а также дополнительных мер их профилактики и эффективного лечения.

В настоящее время большое внимание уделяется оптимизации расходов в здравоохранении. Лечение туберкулеза легких сопряжено со значительными финансовыми затратами, имеющим тенденцию к существенному росту в течение последних лет, в связи с чем проблема оптимизации расходов в условиях реальной клинической практики приобрела особую актуальность. Применение оригинального отечественного препарата Дибикор – лекарственной формы таурина - для лечения и профилактики лекарственно-индуцированного поражения печени, как осложнения противотуберкулезной химиотерапии, позволяет сохранить стандартные режимы химиотерапии туберкулеза, что приводит к большей клинической эффективности фармакотерапии, сокращению сроков стационарного лечения больных туберкулезом и, соответственно, к повышению экономической эффективности лечения.

#### Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов, практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Работа основана на достаточном клиническом материале, исследования проводились методически грамотно, с высоким уровнем достоверности и использованием современных методик. Достоверность результатов рецензируемой диссертации основывается на использовании информативных методов исследования, адекватных поставленным задачам. Выводы, представленные в диссертации конкретны, полностью отвечают задачам исследования. Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и сформулированных С.А. Меркуловым в диссертационном исследовании, не вызывает сомнений и обусловлена солидным объемом клинического материала и основополагающим использованием в работе принципов доказательной медицины. Научные положения диссертации, выводы и рекомендации содержат признаки новизны.

#### Научная новизна результатов диссертационного исследования

Научная новизна работы не вызывает сомнения, так как автором работы впервые в Волгоградской области в условиях реальной клинической практики изучена частота лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии. Исследованы особенности их клинического течения, определен характер взаимоотношений между состоянием печени и эффективностью лечения больных туберкулезом легких.

В работе впервые разработан и научно обоснован эффективный метод профилактики лекарственно-индуцированного поражения у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую

химиотерапию, с помощью оригинального отечественного препарата Дибикор.

Впервые доказано, что Дибикор может являться эффективным средством лечения лекарственных поражений печени у больных туберкулезом легких. Показано, что на фоне применения Дибикора у больных туберкулезом с поражением печени наблюдается клиническое улучшение, уменьшение проявлений поражения печени, снижается интоксикация, нормализуется неспецифическая резистентность организма.

Впервые научно обосновано с позиций фармакоэкономического анализа наиболее эффективные режимы профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения у больных туберкулезом легких.

#### Практическая значимость исследования

Полученные Меркуловым С.А. результаты дают возможность понять масштабность проблемы влияния лекарственно-индуцированного поражения печени на эффективность лечения больных туберкулезом легких. Данные о распространенности и клинико-лабораторных особенностях лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне специфической противотуберкулезной химиотерапии в Волгоградской области дают возможность планировать оптимальную тактику ведения больных, находящихся на лечении. По результатам диссертационного исследования разработаны научно обоснованные практические рекомендации по применению отечественного препарата таурина – Дибикор - для профилактики лекарственного поражения печени в качестве постоянного сопровождения специфической противотуберкулезной химиотерапии.

Разработан и обоснован эффективный режим лечения лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом органов дыхания с помощью препарата Дибикор и его комбинации с урсодезоксихолиевой кислотой.

#### Оценка содержания и оформления работы

Структура диссертации традиционна: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования. Результаты собственных исследований представлены пятью разделами, отражающими результаты ретроспективного анализа, клинико-эпидемиологической характеристики поражений печени при туберкулезе, проспективных клинических исследований активности Дибикора в профилактике и лечении лекарственно-индуцированных поражений печени, представлены сравнительная оценка клинической активности и фармакоэкономический анализ эффективности применения Дибикора и урсодезоксихолиевой кислоты у больных туберкулезом. Диссертация иллюстрирована 43 таблицами, 20 рисунками. Библиографический указатель содержит 314

источников, в том числе 161 работа отечественных авторов и 153 зарубежных.

Все разделы диссертации логично и последовательно освещают все вопросы, связанные с решением поставленных задач. Введение в достаточном объеме отражает состояние исследуемой задачи, написано грамотно и интересно.

Обзор литературы написан в монографическом стиле, основан на анализе основных литературных источников, отражает актуальные и нерешенные проблемы изучаемой области, легко и с интересом читается. Приводятся современные данные о распространенности лекарственно-индуцированных поражений печени при лечении туберкулеза в России и мире, существующих методов их лечения и профилактики. При этом констатируется отсутствие исследований препаратов таурина для решения данных задач. Из данных литературы следует, что поиск эффективного средства лечения и профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени при проведении химиотерапии направлен на повышение эффективности лечения больных туберкулезом путем сохранения стандартных режимов химиотерапии.

Ознакомление с последующими главами и заключением диссертации оставляет впечатление о диссертанте как о сложившемся, широко мыслящем ученом-исследователе, способном к сопоставлению результатов собственных исследований с мировыми научными данными и умеющем решать сложные научно-практические задачи современной медицины.

#### Полнота опубликованных основных результатов диссертации и соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Основные положения диссертации нашли отражение в 11 печатных работах, из которых 5 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследования апробированы на региональных и российских научных конференциях с международным участием.

Автореферат диссертации имеет общепризнанную структуру, отражает основные положения диссертации, как и опубликованные по теме исследования работы. Критических замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

В целом диссертация выполнена на высоком научно-методическом уровне, написана хорошим литературным языком, грамотно оформлена. Автор диссертационной работы показал себя состоявшимся, квалифицированным специалистом, как в клиническом, так и в научном плане, владеющим современными методами диагностики и медицинской статистики.

Принципиальных замечаний по работе нет. Однако, к автору возник вопрос: Почему из группы гепатопротекторов в качестве препарата сравнения выбрана урсодезоксихолиевая кислота? Ответ на вопрос получен в ходе научной дискуссии.

### Заключение

Диссертация Меркулова Сергея Алексеевича «Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом легких: оптимизация лечения и профилактики», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научной квалификационной работой, решающей актуальную научную задачу – оптимизации лечения и профилактики лекарственно-индуцированных поражений печени у больных туберкулезом легких, получающих специфическую химиотерапию, имеющей важное теоретическое и практическое значение для клинической фармакологии, фтизиатрии, гастроэнтерологии и других направлений клинической медицины.

Таким образом, по своей актуальности, современности, адекватности методического подхода, достоверности и оригинальности полученных данных, научной новизне, практической значимости диссертация Меркулова С.А. соответствует требованиям п.9 ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, изложенным в Положении о порядке присуждения ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой фармакологии  
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная  
медицинская академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук, профессор  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121  
e-mail: [28dd@mail.ru](mailto:28dd@mail.ru); тел. 8(8512)525438

Д.Ш. Дубина

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

Ученый секретарь  
ГБОУ ВПО «Астраханская государственная  
медицинская академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации