

ОТЗЫВ
официального оппонента,
заведующего кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Сибирский государ-
ственный медицинский университет» Минздрава России
Венгеровского Александра Исааковича
на диссертацию Королевой Марины Владимировны «Гепатопр-
текторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств,
влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-
токсическими поражениями печени», представленной к защите в дис-
сертационный совет Д 208.008.02 при ГБОУ ВПО «Волгоградский госу-
дарственный медицинский университет» Минздрава России на соиска-
ние ученой степени доктора медицинских наук по специальности
14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертации

Диссертационное исследование Королевой Марины Владимировны посвящено решению актуальной проблемы клинической фармакологии – оптимизации фармакотерапии алкогольных и лекарственных поражений печени с помощью оригинальных отечественных лекарственных средств. Данное направление имеет стратегическое значение для национальной безопасности России в сфере здравоохранения, так как направлено на решение проблемы замещения импортных лекарственных средств на оригинальные отечественные.

Актуальность исследования подтверждается высокой частотой токсического поражения печени вследствие воздействия алкоголя, его суррогатов и потенциально гепатотоксических лекарственных средств. В последние годы регистрируется рост заболеваемости токсическими гепатитами, как в России, так и за рубежом. Учитывая масштаб проблемы, Всемирная организация здравоохранения почти ежегодно докладывает о мероприятиях по борьбе с туберкулезом и алкоголизацией населения. В Российской Федерации разработана «Концепция развития системы здравоохранения», предусматривающая меры по повышению эффективности лечения социально-значимых заболеваний. Несмотря на это, применяемые на современном этапе методы фармакотерапии у половины больных тяжелыми формами токсического поражения печени не обеспечивают клинически значимого улучшения, не предупреждают летальные исходы. Затраты на лечение ложатся тяжелым бременем на экономику страны.

В современных условиях лечение экзогенно-токсических гепатитов

проводится согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации и базируется на исключении повреждающего фактора, соблюдении диеты и применении кортикостероидов, симптоматических средств и гепатопротекторов. Используемые в настоящее время препараты с гепатопротекторными свойствами часто оказываются недостаточно эффективными, могут способствовать прогрессированию холестаза и цитолиза клеток печени с ростом в крови активности печеночных ферментов. Кроме того, точные механизмы действия гепатопротекторов изучены недостаточно. Это создает сложности в определении показаний к их применению. Необходим целенаправленный поиск новых методов и лекарственных средств защиты печени при ее токсическом поражении.

Целью настоящего исследования являлась оптимизация фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени с помощью лекарственных средств, улучшающих метаболические процессы: таурина и оригинального соединения пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата. Их применение основано на глубоком изучении гепатопротекторных свойств и других аспектов фармакодинамики.

Тема диссертационного исследования имеет значение для всех регионов России, учитывая высокую заболеваемость туберкулезом и злоупотребление алкоголем. Название работы соответствует поставленной цели. Задачи исследования грамотно сформулированы и направлены на последовательное решение проблемы повышения эффективности фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени. Особое внимание уделено исследованию дисбаланса иммунного статуса у больных токсическими гепатитами и его коррекции за счет включения в комплексную терапию лекарственных средств с антиоксидантными и противогипоксическими свойствами.

Новизна проведенных исследований и полученных результатов

В результате проведенных исследований автор впервые в условиях реальной клинической практики получила данные о нарушениях иммунологического статуса у больных экзогенно-токсическими поражениями печени.

На основании полученных результатов Королева М.В. впервые обосновала патогенетическую целесообразность включения гепатопротекторов со свойствами антиоксидантов и антигипоксантов, улучшающих метаболические процессы, в комплексную терапию токсического гепатита, развившегося

на фоне отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем и приема потенциально гепатотоксических лекарственных средств.

В ходе проспективного клинического исследования диссертант впервые в клинической практике доказала, что таурин является эффективным средством лечения экзогенно-токсических поражений печени. Впервые выявлены иммуномодулирующие свойства таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата при экзогенно-токсических поражениях печени.

Автор впервые разработала и научно обосновала эффективный метод профилактики лекарственно-индуцированной патологии печени с помощью таурина у больных туберкулезом легких, получающих стандартную специфическую химиотерапию.

С позиций фармакоэкономического анализа впервые научно обоснованы наиболее эффективные режимы применения таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата для профилактики и фармакологической коррекции экзогенно-токсических поражений печени, вызванных алкоголем, его суррогатами и лекарственными средствами с потенциальной гепатотоксичностью.

Значимость результатов, полученных в диссертации, для теории и практики

Проведенное исследование позволило получить региональные данные о распространенности и выявить клинико-лабораторные особенности в Волгоградской области экзогенно-токсических поражений печени, развившихся в результате отравления суррогатами алкоголя, злоупотребления алкоголем и на фоне противотуберкулезной химиотерапии. Такие результаты способствуют оптимизации тактики ведения больных.

Автор в диссертационном исследовании разработала и научно обосновала оригинальные эффективные режимы фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени с помощью таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата.

На основании результатов исследования в практику наркологической и фтизиатрической служб, терапевтических, токсикологических и гастроэнтерологических отделений многопрофильных стационаров Волгоградской области внедрены методы патогенетической коррекции экзогенно-токсического поражения печени с помощью антиоксидантов и антигипоксантов, влияющих на метаболические процессы.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций

Положения, выносимые на защиту, и выводы обоснованы достаточным объемом клинических материалов и широким набором примененных клинико-лабораторных методов. Они включают современные методы оценки состояния печени (индексы Lille, MELD, дискриминантную функцию Maddrey) и иммунного статуса (иммуннофенотипирование Т-лимфоцитов, определение иммуно-регуляторного индекса и концентрации цитокинов). Автор оценила качество жизни больных, провела фармакоэпидемиологический и фармакоэкономический анализы, проспективное клиническое исследование, грамотно спланировала его дизайн.

Статистическая обработка результатов диссертации Королевой М.В. проведена с помощью современных и адекватных методов. Выводы основаны на полученных лично автором результатах и логично следуют из материалов диссертации. Все это позволяет признать достоверность результатов, выводов и положений, выносимых на защиту. Практические рекомендации обоснованы, информативны, имеют важное значение для практического здравоохранения.

Оценка содержания диссертации

Материалы диссертации изложены на 353 страницах машинописного текста. Структура диссертации традиционна и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, результатов собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации. Работа включает 84 таблицы и иллюстрирована 54 рисунками. Автор проанализировала большой объем научной литературы, список литературы представлен 584 источниками, из которых 276 российских и 308 иностранных, в основном это работы последних лет.

Во введении аргументировано доказана актуальность диссертационного исследования, рассмотрена степень научной разработанности проблемы, обоснованы цель и задачи.

В обзоре литературы автор подробно изложила современные представления об этиопатогенезе экзогенно-токсических поражений печени за рубежом и в Российской Федерации. В отдельных параграфах подробно проанализированы научные данные о биологической роли и фармакодинамике лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, особое вни-

мание уделено малоизученным аспектам и спорным вопросам. Следует отметить аналитический подход в изложении материала по исследуемым проблемам.

Во второй главе диссертации представлен дизайн исследования, подробно описаны фармакоэпидемиологические, клинические и фармакоэкономические методы. Детально рассмотрены клинико-лабораторные методы исследования, в том числе иммунофенотипирование Т-лимфоцитов, определение цитокинового профиля, а также контроль качества жизни, фармакоэкономический анализ по критерию «затраты/эффективность», методы статистического анализа.

Согласно дизайну диссертационное исследование состоит из трех частей, каждая из которых посвящена изучению отдельного вида токсического поражения печени. В I части рассмотрены нарушения при токсическом гепатите, развившемся на фоне отравления суррогатами алкоголя, во II части – нарушения при алкогольном поражении печени, в III части – при лекарственно-индуцированной патологии. Каждый фрагмент исследования структурирован: на первом этапе проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации, на втором – проспективное клиническое исследование, на третьем – фармакоэкономический анализ.

В первой части третьей главы собственных исследований охарактеризованы клинико-лабораторные особенности острого токсического гепатита, развившегося при отравлении суррогатами алкоголя, выявлена связь дисбаланса иммунного статуса и ухудшения качества жизни пациентов. Диссертант представила результаты исследования фармакодинамики таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата. Методом фармакоэкономического анализа доказала экономическую целесообразность применения этих лекарственных средств в комплексной фармакотерапии патологии печени.

Вторая часть третьей главы посвящена характеристике клинико-лабораторных особенностей и иммунного статуса при алкогольном поражении печени. Представлены подробные результаты проведенного диссертантом проспективного клинического исследования гепатопротекторных, иммунномодулирующих свойств, фармакодинамики и эффективности таурина и пиридоксин-L-2-пирролидон-5-карбоксилата. Фармакоэкономический анализ обосновывает необходимость включения лекарственных средств, влияющих

на метаболические процессы, в комплексную фармакотерапию алкогольного поражения печени.

В третьей части третьей главы представлены результаты фармакоэпидемиологического анализа распространенности лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом, вызванного химиотерапевтическими средствами. Диссертант установила значимость нарушений иммунитета для развития токсической патологии печени при туберкулезе, доказала терапевтическую эффективность таурина при лекарственно-индуцированной патологии печени и возможность его профилактического применения. С помощью фармакоэкономического анализа экономически обосновала целесообразность назначения таурина для профилактики и фармакологической коррекции лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом.

В четвертой главе Королева М.В. детально обсудила полученных лично результаты и сопоставила собственные данные с результатами исследований других ученых, опубликованных в современной научной литературе.

Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования резюмируют полученные сведения, являются обоснованными и достоверными, соответствуют поставленным в работе задачам.

Автореферат отражает содержание диссертации, материалы которой опубликованы в 28 печатных работах, из которых 14 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Теоретические положения и практические рекомендации диссертации включены в лекционные курсы, используются в педагогической, научной и клинической деятельности на кафедрах клинической фармакологии и интенсивной терапии, фтизиопульмонологии, госпитальной терапии, на семинарских занятиях для врачей и курсантов ФУВ ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. Можно рекомендовать диссертанту опубликовать результаты исследования в форме монографии, либо учебно-методического пособия, учитывая значительный фактиче-

ский материал и ценность этих результатов. В процессе знакомства с диссертацией возник следующий вопрос:

1. В ходе диссертационного исследования впервые выявлено иммуномодулирующее действие таурина. Какие механизмы лежат в основе этого эффекта?

Заключение

Диссертация Королевой Марины Владимировны «Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, разработаны теоретические положения и практические рекомендации, совокупность которых можно квалифицировать как решение новой актуальной проблемы для научной специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология – повышение эффективности фармакотерапии экзогенно-токсических поражений печени, что имеет важное народно-хозяйственное значение и полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к докторским диссертациям по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присвоения искомой ученой степени доктора медицинских наук.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 – Фармакология, клиническая
фармакология, профессор,
заслуженный работник высшей школы РФ,
заведующий кафедрой фармакологии
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный
медицинский университет»
Минздрава России

А.И. Венгеровский

634050, г. Томск, пр. Московский тракт, д. 2.

E-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru. Тел.: 8 (3822) 901-101-1933

Публикации, близкие к тематике диссертационного исследования:

1. Гепатопротекторное и антиоксидантное действие экстракта солянки холмовой при парацетамоловом гепатите у крыс// А. И. Венгеровский, А. Н. Мелентьева, В. Н. Буркова/ Химико-фармацевтический журнал: научно-технический и производственный журнал. 2010. Том 44. № 3. С. 29-31.
2. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на биоэнергетику и перекисное окисление липидов печени при экспериментальной патологии, вызванной парацетамолом// Удут В.В., Венгеровский А.И., Коршунов Д.А., Каркищенко Н.Н./ Биомедицина. 2012. Т. 1. № 1. С. 120-127.
3. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на перекисное окисление липидов печени и содержание цитокинов в крови при экспериментальной патологии, вызванной изониазидом// Удут В.В., Венгеровский А.И., Буркова В.Н., Ваизова О.Е., Коршунов Д.А./ Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 6. С. 47-52.
4. Влияние гепатопротекторов фосфолипидной природы на процессы апоптоза при экспериментальной патологии печени, вызванной изониазидом и парацетамолом// Удут В.В., Венгеровский А.И., Дыгай А.М./ Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154. № 11. С. 568-571.