

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Колбина Алексея Сергеевича на диссертационную работу Токаревой Натальи Сергеевны «Клинико-фармакологическая оценка лекарственно-индуцированных поражений печени у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Актуальность темы диссертации

Поражение печени при COVID-19 ассоциировано с воздействием нескольких факторов: прямым цитотоксическим действием инфекционного агента, системным воспалением и действием лекарственных средств. По данным исследований, большая роль в развитии поражения печени при COVID-19 отводится противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, антипиретическим и генно-инженерным биологическим препаратам, входящим в схемы терапии заболевания.

Лекарственные поражения печени в целом составляют около 10 % всех побочных реакций, связанных с назначением лекарственных препаратов. Клинические проявления их разнообразны, а отсутствие специфических методов диагностики и плохой прогноз лекарственных поражений печени являются важной клинической проблемой.

Необходимость назначения одного или нескольких гепатотоксичных препаратов в условиях системного воспаления у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 часто ассоциирована с преходящим изменением активности печеночных трансаминаз, однако в некоторых случаях также отмечено развитие тяжелого лекарственного гепатита.

Диссертационное исследование Токаревой Натальи Сергеевны посвящено вопросам безопасности применения новых противовирусных препаратов (ремдесивира и фавипиравира) и новых отечественных генно-инженерных противовоспалительных препаратов (олокизумаба и левилимаба) для лечения пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций

Научно-методологические подходы, применяемые соискателем при планировании и выполнении исследования, соответствуют современным требованиям. Объем выборки, качественный анализ и статистическая обработка данных, лаконичное их отражение в тексте работы позволяет оценить результаты диссертационного исследования как достоверные. Представленные результаты сопоставимы с данными аналогичных исследований, рационально интерпретированы и изложены в основных положениях, выносимых на защиту, выводах и практических рекомендациях.

Проанализировано достаточное количество литературных данных по теме диссертационного исследования и клинических данных (медицинские карты) пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

В ходе проведенных работ соискателем, впервые сформулированы критерии для отнесения гепатотоксичных лекарственных средств к категориям высокого и возможного риска лекарственных поражений печени в условиях пандемии COVID-19.

Проведена оценка объёма потребления гепатотоксичных препаратов высокого и возможного риска поражения печени в условиях инфекционных отделений Волгоградской области.

Выявлена достоверная взаимосвязь между применением трех и более лекарственных средств высокого и возможного риска и повышением активности печеночных трансаминаз у пациентов, госпитализированных с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2.

Впервые изучена динамика активности печеночных трансаминаз у пациентов, госпитализированных с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 и возможными случаями лекарственного поражения печени после назначения гепатотоксичного препарата, после его отмены и назначении гепатопротекторов.

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

Основные научные положения диссертации, сформулированные соискателем, получили всестороннее обоснование в ходе проведенных исследований. Их результаты нашли логичное и последовательное отражение в выводах работы, а также в практических рекомендациях, конечная цель которых — создание алгоритмов своевременной диагностики лекарственного поражения печени и оптимизация фармакотерапии у пациентов с COVID-19 и лекарственным поражением печени.

Материалы диссертационного исследования представлены на российских съездах, конгрессах и конференциях с международным участием. Полученные результаты внедрены в образовательный процесс и включены в программы обучения студентов, ординаторов и слушателей курсов постдипломного

образования по дисциплине «Клиническая фармакология» на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертационного исследования опубликовано 20 научных работ. В журналах Перечня рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации - 9 научных работ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, замечания по оформлению диссертации

Диссертационное исследование изложено на 144 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов методов, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка сокращений, приложений и списка литературы, включающего 156 источников. Иллюстрирована 12 таблицами и 10 рисунками.

В целом диссертационное исследование хорошо оформлено, содержит необходимую терминологию, читается с интересом. Цель и задачи диссертационного исследования логично вытекают из актуальности проблемы.

Первая глава содержит обзор литературы по теме диссертационного исследования. Рассмотрены этиопатогенез инфекции SARS-CoV-2 и обозначена основная проблема, связанная с лекарственным поражением печени у пациентов с COVID-19. Далее рассмотрены патогенез и диагностика лекарственных поражений печени, их причины, и приведены литературные данные и рассуждения по поводу лекарственных препаратов, способствующих их развитию.

Во второй главе соискателем описаны материалы и методы исследования. Последовательно описан дизайн всех этапов исследования.

С третьей главы начинается изложение материалов собственных исследований. В главе описано, сколько всего и какие лекарственные средства пациенты получали в период с 2020-2022гг., какие из них были отнесены к лекарственным средствам высокого и возможного риска лекарственных поражений печени и результаты ATC/DDD анализа.

Приведены результаты расчётов DDD/100 койко-дней и СД/100 пролеченных пациентов, и объем потребления отдельных гепатотоксичных лекарственных препаратов и суммарного потребления лекарственных препаратов высокого и возможного риска лекарственных поражений печени по годам.

В четвертой главе представлены результаты исследования «случай – контроль» с использованием метода подбора пар. В зависимости от исходного

уровня и динамики активности АЛТ, было сформировано от 93 до 240 пар пациентов, идентичных по полу, возрасту и степени тяжести COVID-19. Причинно-следственную связь между повышением активности АЛТ и приёмом лекарственных средств в подобранных парах определяли на основании отношения шансов, 95% доверительного интервала и р-критерия Мак-Немара.

В пятой главе описаны результаты когортного исследования безопасности нового противовирусного препарата ремдесивира у больных с COVID-19.

В шестой главе описаны результаты ретроспективного когортного исследования применения гепатопротекторов у пациентов с COVID-19 и возможным лекарственным поражением печени.

Седьмая глава содержит обсуждение результатов исследования.

Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает все основные положения, этапы и результаты диссертационного исследования.

Вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Есть вопросы, требующие уточнения:

1. В своей работе вы использовали качественные и количественные признаки для деления лекарственных препаратов на группы высокого и возможного риска лекарственных поражений печени. Каким образом вы принимали решение, если данные из разных источников (например, инструкция ГРЛС и база LiverTox) противоречили друг другу?

2. В исследовании «случай-контроль» использовался метод подбора пар по полу, возрасту, тяжести COVID-19 и исходу. Однако на уровень печёночных ферментов могли повлиять и другие факторы, такие как, например, сопутствующая патология. Почему эти факторы не были учтены в дизайне исследования?

Заключение

Диссертационная работа Токаревой Натальи Сергеевны на тему «Клинико-фармакологическая оценка лекарственно-индуцированных поражений печени у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по оптимизации безопасности фармакотерапии у пациентов с COVID-19.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму представленных исследований, практической значимости полученных результатов,

публикациям полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. №842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям, а ее автор Токарева Наталья Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

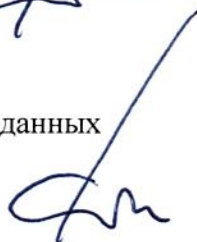
Доктор медицинских наук
(3.3.6 Фармакология, клиническая
фармакология), профессор,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии и доказательной медицины
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Минздрава России



Колбин Алексей Сергеевич

10.11.2025

Даю согласие на обработку моих персональных данных



Колбин Алексей Сергеевич

Подпись профессора Колбина А.С. заверяю
Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России,
д.м.н., профессор



Беженарь Виталий Федорович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Тел.: 8 (812) 338 7895
E-mail: info@lspbgmu.ru
Официальный сайт: <https://www.lspbgmu.ru>

В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук на базе ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

Доктор медицинских наук, профессор Колбин Алексей Сергеевич
по диссертации Токаревой Натальи Сергеевны на тему: «Клинико-фармакологическая оценка лекарственно-индуцированных поражений печени у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Колбин Алексей Сергеевич	1971 г., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации", кафедра клинической фармакологии и доказательной медицины, заведующий	доктор медицинских наук (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология), профессор	1. Нежелательные явления лекарственных средств с госпитализированных пациентов с COVID-19. Опыт использования инструмента Global Trigger Tool / С. А. Мишинова, А. С. Колбин В. Вербицкая [и др.] // Качественная клиническая практика. – 20 № 1 – С. 30-44. – DOI 10.37489/2588-0519-2024-1-30-44. 2. Количественное обнаружение сигналов безопасных лекарственных препаратов, применяемых при COVID-19, на основе ретроспективного анализа спонтанных сообщений национальной российской базы фармаконадзора / С. А. Мишинова, А. С. Колбин Ю. С. Полушин, Е. В. Вербицкая // Безопасность и фармакотерапии. – 2024 – Т. 12, № 1 – С. 45-57. – DOI 10.30895/27821-2023-382. 3. Анализ нежелательных лекарственных реакций трастузуума по данным национальной базы данных "Фармаконадзор" / Г. Сыраева, В. Б. Василюк, А. С. Колбин [и др.] // Рациональная фармакотерапия "Золотая осень" : сборник материалов X международного научного конгресса, Санкт - Петербург, 1-3 октября 2023 года. – Санкт - Петербург: Санкт-Петербургский государственный экономический университет, 2023 – С. 175-179. 4. Отчет данных российской базы по нежелательным явлениям лекарственных средств, применяемых при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с акцентом на фавипиравир / С. Мишинова, Г. И. Сыраева, А. С. Колбин [и др.] // Клиниче

				микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023 – Т. 25, № С. 26-33. – DOI 10.36488/стас.2023.1.26-33. 5. Влияние факторов риска в условиях реальной клинической практики на исходы COVID-19/ С. А. Мишинова, Ю. М. Гомон, / Колбин [и др.] // Качественная клиническая практика. – 2023 – № С. 34-46. – DOI 10.37489/2588-0519-2023-1-34-46.
--	--	--	--	---

Согласен на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации.

Оппонент

Доктор медицинских наук (3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология), профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

08.10.2025г.

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Подпись доктора медицинских наук Колбина Алексея Сергеевича заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

А.С. Колбин

А.С. Колбин

В.Ф. Беженарь



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес организации: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Тел.: 8 (812) 338 7895

E-mail: info@lspbgtmu.ru

Официальный сайт: <https://www.lspbgtmu.ru>

«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский