

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации Батищевой Галины Александровны 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 диссертационного исследования

В период пандемии COVID-19 отмечено увеличение частоты лекарственных поражений печени, которые ассоциированы с назначением противовирусных, антибактериальных и генно-инженерных биологических препаратов. Тяжесть поражения печени варьирует от умеренного повышения активности печёночных трансаминаз до тяжелого стеатогепатита.

Актуальное значение имеет поиск данных, подтверждающих роль лекарственных препаратов в возникновении токсического поражения печени у пациентов с COVID-19.

Учитывая тот факт, что диагностика лекарственных поражений печени затруднена и основывается преимущественно на исключении других причин, исследование, посвященное лекарственным поражениям печени у пациентов с коронавирусной инфекцией, является важным и своевременным.

Диссертационное исследование, выполненное Токаревой Натальей Сергеевной, направлено на оценку риска гепатотоксичности лекарственных препаратов, назначаемых для этиотропной и патогенетической терапии. Основная цель работы – разработка подходов к прогнозированию лекарственных поражений печени и оптимизация фармакотерапии пациентов с COVID-19 и ассоциированным лекарственным поражением печени.

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

Научные положения, выносимые соискателем на защиту, убедительно раскрыты в описании проведённых исследований и их результатах, логично отражены в выводах и практических рекомендациях,

Автором выделены препараты с высоким риском возникновения лекарственного поражения печени, которые назначались пациентам, госпитализированным с COVID-19. В исследовании изучен объем потребления препаратов в составе комплексной терапии коронавирусной инфекции в условиях полипрагмазии. Использование методологии «случай-контроль» позволило определить влияние приема препаратов высокого и возможного риска лекарственного поражения печени на активность печеночных ферментов у пациентов инфекционных отделений. В условиях реальной клинической практики показана динамика печеночных ферментов на фоне отмены гепатотоксичных препаратов и назначения гепатопротекторов у пациентов, принимающих противовирусный препарат ремдесевир.

В диссертационном исследовании использованы современные методы статистической обработки данных. Фармакоэпидемиологическое исследование выполнено на основе ABC/DDD анализа, проведена оценка режима дозирования препаратов с контролем возможных нежелательных реакций лекарственного поражения печени. Сформулированные выводы имеют глубокое обоснование и практическое значение.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов

Работа над диссертационным исследованием проведена в три этапа, достоверность полученных результатов обоснована достаточным объёмом первичных клинических данных.

В результате открытого нерандомизированного одномоментного ретроспективного исследования изучено 1250 медицинских карт и листов назначе-

ний пациентов с COVID-19, протоколы лабораторных и инструментальных исследований.

Выбранные соискателем методы статистического анализа позволили провести интерпретацию полученных результатов.

На первом этапе впервые была проведена оценка структуры назначения лекарственных препаратов в инфекционных отделениях Волгоградской области в период пандемии коронавирусной инфекции в 2020, 2021, 2022 гг. Автором сформированы группы препаратов высокого и возможного риска лекарственных поражений печени, применяющихся для лечения COVID-19, его осложнений и сопутствующих заболеваний. В исследовании показано, что назначение левофлоксацина и омепразола не соответствовало утверждённым клиническим рекомендациям в части режима дозирования, что создавало потенциальные риски нежелательных лекарственных реакций.

На втором этапе исследования при проведении обсервационного аналитического ретроспективного исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар выявлена взаимосвязь между назначением пациенту гепатотоксичных препаратов высокого и возможного риска и повышением активности печёночных ферментов. В результате анализа медицинских карт пациентов и применения алгоритма диагностики гепатоцеллюлярных и холестатических лекарственных поражений печени RUCAM у пациентов с COVID-19 установлена взаимосвязь между применением противовирусных (ремдесивир, фавипиравир), антибактериальных (цефтриаксон, левофлоксацин), противогрибкового (интраконазол), генно-инженерных биологических (тоцилизумаб, олоклизумаб, левилимаб) препаратов и парацетамола для повышения активности аланиновой трансаминазы выше пяти верхних границ нормы.

На третьем этапе был проведён анализ динамики активности печёночных трансаминаз после назначения и отмены потенциально гепатотоксичного лекарственного препарата (ремдесивир).

Автором получены данные о результатах фармакологической коррек-

ции токсического поражения печени при назначении лекарственных препаратов, которые в Российской Федерации применяются в качестве «гепатопротекторов» (Урсосан, Гептрал, Фосфоглив).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты исследования соответствуют паспорту специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакологии, поскольку включают изучение фармакоэпидемиологических показателей использования препаратов в реальной клинической практике и разработке методов контроля безопасного назначения препаратов в условиях полипрагмазии.

Полученные в ходе выполненной диссертационной работы данные представлены в виде докладов на 80-й, 81-й, 82-й Международных научно-практических конференциях молодых учёных и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2022-2024 гг.); научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия» (г. Оренбург, 2023 г.); IV Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы» (г. Волгоград, 2023 г.); на ежегодной IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От клинических рекомендаций к клиническим алгоритмам» (Волгоград, 2024 г.).

Полученные результаты исследования лекарственных поражений печени 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 и в клиническую деятельность ГБУЗ "Городская клиническая больница № 3" г. Волжского.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, из них 9 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация имеет общепринятую структуру, написана корректно, хорошо иллюстрирована. Материалы диссертационного исследования изложены на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырёх глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, заключения, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 156 источников. Текст проиллюстрирован 12 таблицами и 10 рисунками.

Во введении диссертации достаточно полно отражена актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи.

В первой главе изложен обзор литературы, описан патогенез лекарственных поражений печени, рассмотрены сведения о гепатотоксичности лекарственных препаратов, применяемых для этиотропной, патогенетической, симптоматической терапии пациентов с COVID-19 и лечения сопутствующих заболеваний,

Во второй главе подробно изложены материалы и методы, представлен дизайн исследования, указано программное обеспечение и методы статистической обработки данных.

Третья глава посвящена фармакоэпидемиологической части исследования, включающей изучение потребления гепатотоксичных лекарственных препаратов у больных с COVID-19. В главе приведены результаты ATC/DDD анализа, определяющего объём потребления лекарственных средств, автором отмечено нерациональное назначение и полипрагмазия.

Четвертая глава посвящена влиянию потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19. В результате применения метода «случай-контроль» определена взаимосвязь применения одного или нескольких гепатотоксичных препаратов с вероятностью повышения активности АЛТ. В работе выявлено увеличение шансов изменения активности АЛТ при одновременном применении трёх и более лекарственных препаратов высокого и/или возможного риска лекарственных поражений печени.

В проведенном исследовании также рассмотрены случаи повышения активности АЛТ выше пяти верхних границ нормы с оценкой причинно-следственной связи после приёма препаратов высокого риска лекарственного поражения печени.

В пятой главе приведены результаты ретроспективного одномоментного когортного исследования безопасности ремдесивира у пациентов с COVID-19.

В шестой главе описаны данные ретроспективного когортного исследования применения гепатопротекторов у пациентов с COVID-19 и лекарственно-индуцированным поражением печени.

В седьмой главе представлено обсуждение результатов собственных исследований в сопоставлении с результатами исследований, представленными в отечественных и зарубежных публикациях.

В заключении отражены наиболее важные результаты исследования. Практические рекомендации вытекают из основных результатов исследования.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает материалы диссертации, основные полученные результаты, выводы и практические рекомендации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. В ходе рецензирования возникли вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Какие гепатопротекторы были наиболее эффективны при лекарственных поражениях печени у пациентов с коронавирусной инфекцией ?
2. Для каких пациентов риск гепатотоксичности препаратов возрастает ?
3. Возможна стратификация пациентов для прогноза гепатотоксичных реакций при лечении инфекции, вызванной COVID-19 ?

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 завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи, важной для клинической фармакологии – оптимизация и безопасность этиотропной и патогенетической терапии у пациентов с COVID-19.

Диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне, объёму представленных исследований, практической значимости полученных результатов, публикациям, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, а её автор Токарева Наталья Сергеевна заслуживает присуждения искомой учёной 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 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России

 /Г.А.Батищева/

Дата 10 ноября 2025 г.

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

 /Г.А.Батищева/

Подпись доктора медицинских наук, профессора Батищевой Галины Александровны заверяю:

Проректор по научно-инновационной деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ им.Н.Н.Бурденко Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор



 /А.В. Будневский/

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10

Тел.: + 7(473) 259-89-90

E-mail: mail@vrngmu.ru

Официальный сайт: <https://vrngmu.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 ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

Доктор медицинских наук, профессор Батищева Галина Александровна 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
Батищева Галина Александровна	1959 г., Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической	Доктор медицинских наук, профессор 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология	1. Оценка структуры и безопасности лекарственной терапии новой коронавирусной инфекции в условиях стационара / М. Н. Сомова, И. Г. Саприна, Г. А. Батищева [и др.] // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2022 – № 90 – С. 19-24. 2. Анализ спонтанных сообщений о нежелательных лекарственных реакциях у детей разного возраста / О. А. Жданова, Г. А. Батищева, Н. Н. Перова [и др.] // Фарматека. – 2024 – Т. 31, № 3 – С. 89-95. – DOI 10.18565/pharmateca.2024.3.89-95. 3. Комплексная оценка гепатопротекторной активности новых производных альфа-цианотиоацетамида / Е. С. Кетова, Е. Ю. Бибик, Г. А. Батищева, С. Г. Кривоколыско //Дальневосточный медицинский журнал. – 2024 – № 1 – С. 22-27. – DOI 10.35177/1994-5191-2024-1-4. 4. Оценка гепатопротекторной активности новых

		фармакологии, заведующий	гетероциклических производных альфа- цианотиоацетамида / Е. С. Кетова, А. В. Мязина, Г. А. Батищева [и др.] // Морфологический альманах имени В.Г. Ковешникова. – 2023 – Т. 21, № 2 – С. 131-134. 5. Фармацевтическое взаимодействие лекарственных средств: актуальные аспекты в реальной клинической практике / Сомова М.Н., Батищева Г.А., Абрамян А.А., Клюкин А.А.// Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2024 – № 2(96) – С. 35-42.
--	--	-----------------------------	---

Согласна 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
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России

Г.А.Батищева

Даю согласие на сбор, обработку и хранение персональных данных

Г.А.Батищева

Подпись официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Г.А. Батищевой заверяю:
Проректор по научно-инновационной деятельности ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

А.В. Будневский



08 октября 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 394036, Воронежская область, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10

Тел.: + 7(473) 259-89-90

E-mail: mail@vnmgu.ru

Официальный сайт: <https://vnmgu.ru>