

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, руководителя отдела
нейропсихофармакологии Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и
перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Ворониной
Татьяны Александровны на диссертационную работу Ильиной Розы Юрьевны на
тему: «Зубочелюстные и системные проявления вторичного остеопороза в
психиатрической клинике и возможности их фармакологической коррекции
(клинико-экспериментальное исследование)», представленную на соискание ученой
степени доктора медицинских наук в диссертационном совете 21.2.012.01 при
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по специальности
3.3.6 – Фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Ильиной Розы Юрьевны посвящено одной из актуальных проблем фармакологии - разработке методов фармакологической коррекции вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, длительно принимавших психотропные средства.

Остеопороз является одним из последствий лечения антипсихотическими препаратами (нейролептиками), которые обладают способностью повышать концентрацию пролактина в сыворотке крови. В связи с этим, у пациентов, страдающих шизофренией и длительно лечившихся психотропными препаратами выявлено снижение плотности костной ткани. И в настоящее время продолжается изучение механизмов взаимосвязи между приемом нейролептиков, увеличивающих уровень пролактина в крови, и развитием процессов rareфикации кости.

Одним из факторов развития хронического генерализованного пародонтита у пациентов с психиатрической патологией являются необратимые последствия вторичного остеопороза, на что указывается в МБК-10 (М80 – М85 по МКБ-10). Кости лицевого скелета реагируют снижением минеральной плотности с развитием прогрессирующей деструкции пародонта. Проблема остеопороза альвеолярной кости ассоциируется с резидуальной резорбцией (потеря костной ткани челюсти после естественного выпадения или удаления зубов), что затрудняет фиксацию зубных протезов и ведет к прогрессированию заболеваний пародонта. В связи с этим, особенности проявления вторичного остеопороза в психиатрической клинике требуют углубленного и разностороннего изучения. А для практической медицины важно - чем раньше выявлены признаки остеопороза и начата профилактика и лечение, тем ниже риск осложнений в виде патологических переломов и вторичной адентии.

Остается актуальным поиск новых препаратов для лечения остеопороза, вызванного длительным применением психотропных средств. Полипрагматизация в фармакотерапии психиатрической патологии, сопутствующая патология у пациентов и трудно прогнозируемые нежелательные эффекты лекарственных препаратов, требуют взвешенного, индивидуализированного подхода при выборе стратегии лечения остеопороза.

Таким образом, диссертационное исследование Розы Юрьевны Ильиной, целью которого явилась разработка методов фармакологической коррекции вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, длительно принимавших психотропные средства, имеет высокую степень актуальности и научно-практическую значимость.

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

Выбор цели исследования обоснован, задачи диссертационного исследования сформулированы четко, соответствуют представленным выводам. Методы исследования современные, имеют достаточную информативность и надежность.

Высокая степень достоверности результатов исследования, научная обоснованность выводов и практических рекомендаций обусловлена логичным построением дизайна исследования, достаточным количеством наблюдений: обследовано 598 пациентов (200 пациентов психиатрического стационара и 398 амбулаторных пациентов). Автором использованы результаты ретроспективного, клинического, лабораторного, лучевого, гистоморфометрического и микроэлементного исследований, адекватные методы статистического анализа.

Проведен сложный 90-дневный эксперимент по моделированию остеопороза на крысах при длительном введении галоперидола и изучению вариантов его коррекции с помощью димефосфона и этидроновой кислоты.

Все полученные результаты обработаны современными статистическими методами, глубоко проанализированы и сопоставлены с данными литературных источников.

Научная новизна и положения, выносимые на защиту, выводы согласуются с целями и задачами. Практические рекомендации могут найти широкое применение в практическом здравоохранении.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Полученные в диссертационной работе Ильиной Р.Ю. результаты исследования, выводы и рекомендации имеют высокую степень научной новизны.

В работе впервые изучена распространённость вторичного остеопороза с оценкой частоты переломов у пациентов психиатрической клиники на фоне приёма психотропных препаратов и показано, что при высокой дозовой нагрузке типичными нейрорептиками у пациентов психиатрической клиники наблюдается высокая частота полипрагмазии.

Впервые установлена связь между дозой, длительностью применения конкретных психотропных препаратов и развитием вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, а также определены основные комбинации психотропных средств, вызывающих негативные изменения в метаболизме костной ткани.

В экспериментальных исследованиях на крысах разработана методология изучения остеопоретического действия веществ и исследовано остеопоретическое действие галоперидола в различных дозах с анализом показателей состояния костной ткани крыс. В работе получены доказательные экспериментальные данные о компенсаторном эффекте этидроновой кислоты при её одновременном введении с галоперидолом.

В работе дана оценка эффективности метода ультразвуковой денситометрии для исследования побочного эффекта психотропной терапии (влияние на костную ткань) у пациентов психиатрической клиники и показана сопоставимость ультразвуковой денситометрии с клиническими и лабораторными исследованиями маркёров метаболизма костной ткани. Разработан экспресс-метод определения плотности костной ткани челюстных костей на малых фрагментах, получаемых в процессе экстракции зубов.

Впервые в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании показана клиническая эффективность димефосфона и этидроновой кислоты у пациентов с региональным остеопорозом и разработана балльная система оценки риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

Научная и практическая значимость полученных результатов и их внедрение в практику

Результаты работы имеют как теоретическую, так и практическую значимость. Важным научным результатом, имеющим клиническое применение, является изучение распространённости вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, что позволяет улучшить его раннюю диагностику. Выявление дозозависимости и полипрагазии психотропных препаратов с остеопоретическим действием на костную ткань позволит оптимизировать фармакотерапию для минимизации риска развития вторичного остеопороза у пациентов психиатрической клиники.

Предложенное автором использование разработанного экспресс-метода оценки плотности костной ткани и ультразвуковой денситометрии позволит определить патологические изменения в минерализации костной ткани и начать раннюю профилактику этих нарушений.

Существенную научную и практическую значимость имеет разработанный и используемый автором алгоритм диагностики системного остеопороза у пациентов психиатрической клиники, позволяющий прогнозировать развитие побочных эффектов психотропных препаратов на костную ткань и своевременно начинать профилактику осложнений.

Выявленные автором на амбулаторном приёме пациентов особенности действия малотоксичного димефосфона и этидроновой кислоты, позволяет использовать эти препараты в комплексном лечении воспалительно-деструктивных процессов пародонта, удлиняя период ремиссии.

Научную и практическую значимость имеют данные, полученные в результате разработки экспериментальной модели галоперидолового остеопороза, которые могут быть использованы при исследовании эффективности антирезорбтивных лекарственных средств, с оценкой влияния на костную ткань совместного применения лекарственных средств других фармакологических групп с галоперидолом.

Дальнейшее изучение остеопротекторных свойств димефосфона, его положительный эффект на метаболизм костной ткани при совместном применении с психотропными препаратами, позволит применять его у пациентов психиатрических клиник с целью профилактики остеопороза.

Научная и практическая значимость результатов работы подтверждена их внедрением в практическую работу ГАУЗ «Республиканская клиническая психиатрическая больница» им. В.М. Бехтерева; стоматологического кабинета ГАУСО «Казанский дом-интернат, предназначенный для граждан, имеющих психические расстройства»; ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, а также используются в учебном процессе на кафедре челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, кафедре терапевтической, детской стоматологии и ортодонтии, кафедре клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; в учебном процессе кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 23 печатных научных труда в т.ч. 19 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований, 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 2 патента на изобретение, 1 монография.

Оценка содержания диссертации, ее структуры, объема и методов исследования

Диссертация Ильиной Р.Ю. выполнена в традиционном стиле, изложена на 253 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы по теме диссертации, материалов и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы составлен из 90 отечественных и 160 зарубежных источников. Содержание работы дополняют 38 рисунков, 34 таблицы и приложение.

Во введении представлены: актуальность работы, ее цель, задачи, научная новизна и практическая значимость работы.

Первая глава содержит обзор литературы, в котором детально освещаются проблемы влияния побочного эффекта психотропных препаратов на метаболизм костной ткани, на отсутствие диагностики вторичного остеопороза у пациентов с психиатрической патологией. Обсуждается связь между развитием регионарного остеопороза челюстных костей с тяжестью течения хронического пародонтита и возможностью фармакологической коррекции выявленных нарушений.

В главе материал и методы исследования описан дизайн работы, критерии включения и исключения пациентов из исследования, обоснован выбор в качестве антирезорбентных средств для фармакологической коррекции регионарного остеопороза препаратов димефосфон и этидроновой кислоты. Подробно описаны методы оценки метаболизма костной ткани – клинические, биохимические, гистоморфометрические, микроэлементные и лучевые. Приведен детальный протокол экспериментального исследования, в том числе костной ткани у подопытных животных.

В третьей главе приведены результаты собственных исследований и их обсуждение. Представлены результаты ретроспективного анализа историй болезни пациентов психиатрического стационара, перенесших переломы в период госпитализации. Автором проведен анализ особенностей метаболизма костной ткани по каждой исследуемой группе пациентов, в зависимости от дозы нейрорептиков и комбинации психотропного средства с другими препаратами. В исследовании пациентов без психиатрической патологии приведены результаты применения в комплексной терапии пародонтита димефосфона и этидроновой кислоты, по сравнению с пациентами на терапии плацебо. В последнем разделе главы представлены результаты состояния костной ткани у подопытных животных при введении галоперидола. В заключительной части результаты исследования обобщаются, обсуждаются все полученные данные, определяются корреляционные взаимоотношения выявленных параметров и сопоставляются с данными других авторов.

Выводы хорошо обоснованы, полностью соответствуют поставленным цели и задачам, вытекают из результатов исследования.

Практические рекомендации сформулированы четко, доступны для реальной клинической практики.

Автореферат и опубликованные работы полностью отражают содержание диссертации.

В целом, диссертационная работа Розы Юрьевны Ильиной представляет собой самостоятельно выполненное, завершенное научное исследование, имеющее важное научное и практическое значение.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. Однако, при ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Почему, на ваш взгляд, совместный прием нейрорептиков с антидепрессантами вызывал выраженный деструктивный эффект на костную ткань у пациентов психиатрического стационара?

2. Почему в качестве объекта исследования в эксперименте был выбран нейрорептик галоперидол?

E-mail: info@academpharm.ru