

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук,
руководителя отделения биологической терапии психических больных ФГБУ
«НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России
на диссертацию**

**Помыткина Артема Николаевича «Клинико-биологические аспекты
терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную
стимуляцию при резистентной шизофрении», представленную на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук по специальности:**

3.1.17. - Психиатрия и наркология (медицинские науки).

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность изучения возможностей неинвазивной стимуляции мозга (рТМС) в контексте лечения резистентной симптоматики при шизофрении обусловлена как необходимостью поиска эффективных и безопасных методов лечения фармакорезистентных состояний, так и их высокой представленностью в структуре шизофрении, приводящих к тяжелым социальным и экономическим последствиям. Активное развитие психофармакотерапии с появлением новых и совершенствованием уже имеющихся противорезистентных тактик не всегда способствует повышению качества терапевтического ответа, а зачастую приводит к возникновению и потенцированию нежелательных явлений, требуя в свою очередь изменения терапевтической тактики, что препятствует необходимой экспозиции лечения и применения адекватных доз препаратов.

В последнее десятилетие в качестве метода преодоления резистентности все чаще рассматривается ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС), однако исследования рТМС при шизофрении носят более ограниченный характер, а эффективность и безопасность этого метода при комбинированном применении с психотропной терапией нуждается в дополнительных исследованиях. Кроме этого, особо актуальным представляется поиск различных биологических маркеров, коррелирующих с клиническими эффектами и позволяющих судить о безопасности рТМС. В представленной работе по данным мультидисциплинарного исследования проанализирован комплекс нейровизуализационных, нейроиммунологических и нейропсихологических данных пациентов резистентной шизофренией, с последующим выделением профилей, соответствующих разному по качеству результату лечения.

В связи с вышесказанным, актуальность темы диссертации Помыткина А.Н. не вызывает сомнений, так как подразумевает рассмотрение клинико-биологических эффектов рТМС на различные по структуре резистентные клинико-психопатологические образования при шизофрении и имеет высокую научную и практическую значимость.

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

Диссертационная работа Помыткина А.Н. выполнена на современном научном и методологическом уровне. Выбранные автором методы исследования – клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, нейроиммунологический, нейропсихологический и статистический позволяют проводить всестороннюю объективную оценку научного материала и полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Автором также проведен поиск и детальный анализ имеющихся в научной литературе данных по теме работы.

Исследование проведено на выборке, состоящей из 88 пациентов мужского пола, проходивших стационарное лечение в ФГБНУ НЦПЗ и рандомизированных в 2 группы в зависимости от вида проводимой терапии (pTMC и ПФТ или только ПФТ). Критерии выборки соответствуют тематике исследования и его основным задачам. Число включённых в исследование пациентов является достаточным для научного обоснования полученных результатов, положений, выводов и практических рекомендаций.

Полученные диссертантом результаты являются корректными и обоснованными, соответствуют поставленным задачам, подтверждают эффективность и безопасность комбинированного применения pTMC в сочетании с психофармакотерапией у пациентов с резистентной шизофренией, позволяют прогнозировать результаты лечения с помощью ряда биологических параметров (по данным мультидисциплинарного исследования).

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

До настоящего времени специальных исследований, рассматривающих pTMC, как метод преодоления резистентности при шизофрении, не проводилось. Также в большинстве современных работ внимание сфокусировано на резистентной продуктивной симптоматике в рамках острого периода заболевания, в то время как исследований, посвященных преодолению резистентности вне периодов обострения, не проводилось.

Применение pTMC при резистентной шизофрении остается ограниченным, в том числе по причине противоречивости полученных результатов в некоторых крупных исследованиях, а также особенностей дизайна (использование только одного протокола стимуляции), что с позиции современных взглядов на pTMC полностью не раскрывает его потенциал. В настоящем исследовании впервые реализован инновационный селективный подход, а именно выбор методики pTMC на основании клинико-психопатологических особенностей резистентного состояния.

Различия в психопатологической структуре и клинических проявлениях позволило выделить четыре типологических разновидности резистентных состояний: с преобладанием депрессивной симптоматики, с преобладанием

галлюцинаторной симптоматики, с преобладанием негативной симптоматики и с преобладанием бредовой симптоматики. Было проведено ранжирование терапевтического эффекта рТМС и выделено три варианта терапевтического реагирования: благоприятная траектория, нейтральная траектория и отрицательная траектория.

Впервые выявлена взаимосвязь между вариантом терапевтического ответа и психопатологической структурой резистентного состояния, а также установлена приоритетность использования метода рТМС с учетом рисков обострения психотической симптоматики.

В рамках мультидисциплинарного исследования был рассмотрен ряд биологических параметров для возможного их использования в качестве предикционных маркеров. По данным нейрофизиологического исследования было обнаружено, что с благоприятной терапевтической траекторией ассоциированы большая когерентность в бета1-поддиапазоне и меньшая исходная спектральная мощность волн тета-диапазона, что совпадает с результатами ряда авторов. Впервые была проанализирована динамика нейроиммунологического профиля пациентов с резистентной шизофренией и обнаружено соответствие иммунологических показателей выделенным вариантам терапевтического ответа. Установлено, что наиболее эффективным курс рТМС оказался у пациентов с умеренным повышением активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ и отсутствием аутоиммунного компонента. Напротив, изначально высокий уровень воспалительных и аутоиммунных реакций, сопряжен с низкой эффективностью рТМС и сопровождается отрицательной динамикой иммунологических показателей. Нейропсихологическое исследование позволило выявить три типа нейропсихологических симптомокомплексов, соответствующих трем терапевтическим траекториям: для благоприятной траектории характерен комплекс нарушений избирательности психических процессов, связанный с дисфункцией правого полушария; для нейтральной – нарушения регуляции произвольной деятельности, обработки слухоречевой информации, а также нарушения пространственного анализа и синтеза; для отрицательной – комплекс выраженных нарушений произвольной регуляции мыслительных процессов, связанный с дисфункцией префронтальной коры левого полушария.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В проведенном исследовании решена актуальная для психиатрии задача – повышение качества терапевтического ответа при резистентной шизофрении. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность рТМС при лечении депрессивных и галлюцинаторных расстройств, умеренно выраженное положительное влияние на негативную симптоматику. Установлена возможность использования рТМС для преодоления резистентности в отношении бредовой симптоматики. Практическую значимость имеют данные о динамике разрешения различных по структуре состояний, а также данные о стабильности достигнутых

результатов при резистентных состояниях с доминированием депрессивной и галлюцинаторной симптоматики, неустойчивости эффекта при состояниях с доминированием негативной симптоматики.

Результаты данного исследования нашли применение в практической работе клиники ФГБНУ НЦПЗ, а также филиалов ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «ПНД №8», «ПНД №9».

Личный вклад автора

Помыткиным А.Н. лично проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, оценена степень разработки проблемы исследования. Автором лично разработан дизайн исследования, сформулированы критерии включения, невключения и исключения пациентов в исследование. Благодаря проведенной работе, автор лично сформулировал положения, выносимые на защиту, обосновал полученные решения, сформулировал научные рекомендации и выводы, подготовил публикации по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Оценка работы Помыткина А.Н. – положительная. Диссертация построена традиционно и оформлена со всеми необходимыми требованиями, предъявленными к ее написанию. Работа изложена на 252 страницах машинописного текста (основной текст составляет 167 страниц, приложение – 85 страниц), работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка литературы, практических рекомендаций и клинических наблюдений. Приведено 20 таблиц, 33 рисунка и 4 клинических наблюдения. Библиографический указатель содержит 291 источник (из них 62 отечественных, 229 иностранных).

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по выполненной автором работе нет. Вместе с тем в рамках дискуссионного обсуждения представленного для защиты диссертационного исследования хотелось бы получить от его автора ответы на следующие вопросы: 1. Каковы преимущества ритмической ТМС по сравнению с курсом ЭСТ при проведении противорезистентной терапии шизофрении; 2. Представляется ли возможным выделить показания для использования того или другого из названных методов противорезистентных терапевтических воздействий.

Публикация основных результатов диссертации

Основные результаты исследования изложены в 9 публикациях, 7 работ размещены в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для диссертационных материалов, в том числе 5 статей в журналах, индексируемых в Scopus.

В публикациях соискатель подробно излагает результаты исследования, выводы и практические рекомендации. Оформление и содержание автореферата полностью соответствует структуре и содержанию самой диссертационной работы.

Заключение

Таким образом, диссертация Помыткина Артема Николаевича на тему: «Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении» является законченной научно-квалифицированной работой, выполненной на высоком научном уровне, содержащей новое решение актуальных научных задач – повышение выраженности терапевтического ответа при резистентной шизофрении, рассмотрение рТМС в качестве противорезистентного метода, дифференцированное назначение рТМС в зависимости от клинико-психопатологических особенностей заболевания. Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Результаты диссертационной работы имеют существенное значение для современной психиатрической науки и практики.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации

Диссертация соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года, №335, 20 марта 2021г. № 426), в том числе п. 14 – имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов. Автор заслуживает присуждение искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.17 – «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

Руководитель отделения биологической терапии психических больных ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук (специальность: 3.1.17 – «Психиатрия и наркология» (медицинские науки))

Иванов Михаил Владимирович

**Подпись профессора, доктора медицинских наук Иванова М.В. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ПН» им. В.М. Бехтерева Минздрава России,
кандидат медицинских наук
М.Ю. Сорокин**

29.11.2023

