

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России

д.б.н., проф.

Ребриков Д.В.

 2020 г.**ОТЗЫВ**

ведущей организации на диссертационную работу

Якимец Анны Владимировны

«Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06. – «Психиатрия» (медицинские науки)

Актуальность исследования

Исследование астенических расстройств, остается одной из актуальных задач клинической психиатрии, что, прежде всего, связано с их высокой распространенностью [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2009; Тяглова И.А., 2010; Коцюбинский А.П. с соавт., 2015; Тиганов А.С., 2016; Aslangul E., Le Jeunne S., 2005; Young P. et al., 2010]. Особый интерес представляет изучение динамики астенических расстройств шизофренического генеза, с квалификацией психопатологической структуры астенических нарушений, их патокинеза и прогноза. Значимость таких исследований обусловлена не только диагностическими и терапевтическими сложностями, возникающими в работе с этими пациентами, но и экспертными задачами, встающими перед комиссиями МСЭК при определении степени нетрудоспособности, а также ее прогноза. Особую роль в таких исследованиях играют данные, позволяющие оценить возможности и определить методологию реабилитационных мероприятий на постгоспитальном (ремиссионном) этапе наблюдения больных.

Как показали многочисленные исследования, астения при шизофрении обычно носит непрерывный характер и наблюдается на разных этапах болезни [Зеневич Г.В., 1964; Горчакова Л.Н., 1988; Олейчик И.В., 1998; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Пантелеева Г.П. с соавт., 2015]. В качестве предмета исследования автор выбрал астенические расстройства, наблюдающиеся в ремиссиях приступообразно-прогредиентной шизофрении. По различным данным, в рамках ремиссий эндогенного процесса астеническая симптоматика наблюдается не менее чем у 10-20% пациентов [Потапов А.В. с соавт., 2010; Цьона А.Р. с соавт., 2011].

Несмотря на то, что описанию шизоастении посвящено множество публикаций, до сих пор отсутствуют четкие дефиниции, классификация, критерии синдромальной оценки астенических расстройств при шизофрении и эндогенных депрессивных состояниях, что часто приводит к диагностическим ошибкам. Авторы значительной части клинических исследований не допускали синдромальной вариативности и дихотомичности астенических расстройств при шизофрении, считая их либо негативной [Мелехов Д.Е., 1981; Воробьев В.Ю., 1988; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Huber G., 1969], либо продуктивной [Бамдас Б.С., 1961; Горчакова Л.Н., 1989; Соколовская Л.В., 1991; Лебедев М.А., 2014] симптоматикой.

Проблема психопатологической дифференциации и патокинеза астенических расстройств, формирующихся в рамках процессуальных негативных симптомокомплексов, остается особенно сложной и малоизученной. Значительные трудности вызывает отграничение первичной негативной симптоматики от феноменологически сходных с ней картин, обусловленных аффективной (депрессивной) патологией или сохраняющейся продуктивной психотической симптоматикой, побочными действиями антипсихотиков, явлениями госпитализма [Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Медведев В.Э., 2011; Цыганков Б.Д. с соавт., 2009; Waynes D. et al., 2000; Millan M.J. et al., 2014]. С этими положениями тесно связана проблема психофармакотерапии негативных расстройств при шизофрении,

эффективность которой на данном этапе развития психофармакологии рядом авторов оценивается как недостаточная [Данилов Д.С., 2014; Haddad P.M. et al., 2018; Kaneko K., 2018].

В настоящее время одним из новых подходов к решению этих вопросов является попытка анализа биологических, в том числе, иммунных механизмов развития заболевания, а также использование выявленных клинико-иммунологических закономерностей в качестве параметров при уточнении диагностики расстройств и оценки эффективности проводимого лечения [Клюшник Т.П. с соавт., 2016; Зозуля с соавт., 2017; Tomasik J. et al., 2016; Barron H. et al., 2017; Tsai S.Y. et al., 2018].

В последние годы в литературе появились новые данные, рассматривающие астению, как синдром «иммунной дисфункции», проявляющийся в виде различных нарушений со стороны клеточного и гуморального иммунитета: снижения цитолитической активности НК-клеток, качественных и количественных изменениях субпопуляций Т- и В-лимфоцитов, увеличения концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgM) [Ветлугина Т.П. с соавт., 2015; Hickie I. et al., 1992; Natelson B.H. et al., 2002; Maes M., 2012, 2013; Montoya J. G. et al., 2017; Sotzny F. et al., 2018; Strawbridge R. et al., 2019].

Однако, исследований, специально посвященных изучению иммунологических особенностей астении при шизофрении, до настоящего времени не проводилось. Отсутствуют данные об иммунологическом профиле астенических расстройств, на которые можно было бы опереться при постановке диагноза и прогнозировании их развития с целью своевременного назначения адекватной терапии.

Таким образом, своевременность и актуальность настоящей работы обусловлена нерешенностью вопросов систематики, клинико-психопатологической, нозологической и иммунологической оценки астенических расстройств в ремиссиях шизофрении, а также отсутствием патогенетически обоснованных подходов к терапии данных состояний.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертации А.В. Якимец с позиций клинической психиатрии на высоком уровне научного анализа и обобщения впервые представлены новые данные клинико-психопатологического анализа проявлений астении в ремиссиях приступообразно-прогредиентной шизофрении. Автором исследования, на основе комплексного подхода была разработана оригинальная клиническая типология эндогенной астении. Выделение нескольких клинических типов астенических расстройств в ремиссиях шизофрении позволяет детализировать ее диагностику и прогноз, а также оптимизировать терапию в отношении одного из самых резистентных синдромов шизофрении. В работе впервые показано, что выделенные типологические разновидности шизоастении (аффективно-астенический и негативно-астенический) отличаются различными вариантами иммунологического профиля. Разнотипные нарушения соотношений в протеазно-ингибиторной системе у пациентов с проявлениями астенических расстройств в ремиссиях шизофрении являются подтверждением их клинической гетерогенности – негативно-астенический и аффективно-астенический типы, а также определяют различную эффективность аугментации базовой антипсихотической терапии иммунотропным препаратом. Кроме того, в данной работе подтверждено влияние эффекта плацебо на редукцию астенической симптоматики у больных шизофренией в ремиссии. Выявлено значительно большее (хотя и кратковременное) влияние плацебо-эффекта на симптоматику у пациентов с аффективно-астеническим типом, что согласуется с данными других исследователей [Kelley J.M. et al., 2012].

Таким образом, в результате проведенного клинико-иммунологического исследования впервые патогенетически обоснована аугментация психофармакотерапии астенических расстройств у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в состоянии ремиссии

иммуотропным препаратом. При этом установлено, что нормализация иммунологических показателей находится в тесной взаимосвязи с клиническим эффектом препарата.

Значимость для науки и практики

Предложенная автором диссертации типология эндогенной астении характеризуются не только определенными клиническими проявлениями, но и особенностями иммунного статуса пациентов, которые могут рассматриваться как диагностические маркеры психического состояния больных и использоваться как в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике астенических расстройств в рамках шизофренического процесса, так и для объективизации оценки динамики психического состояния в процессе терапии. Оригинальный глоссарий комплексной оценки астенических расстройств, разработанный в ходе настоящего исследования, позволяет определить типологический вариант данных состояний и выбрать врачу-психиатру оптимальную терапевтическую тактику. Выдвинутые автором диссертации положения отражают научную актуальность проведенного исследования и убедительно аргументированы клиническим и статистическим анализом данных. Результаты рецензируемого исследования представляют не только научный интерес, но и имеют серьезную практическую значимость, так как способствуют ранней диагностике и определению прогноза заболевания, а также выбору адекватной терапевтической тактики. Полученные данные могут быть использованы в подготовке врачей, проходящих обучение в области психиатрии в рамках послевузовского образования, а также в практической деятельности врачей-психиатров.

Результаты данного исследования нашли применение в практической работе психоневрологического диспансера № 3, филиала ГБУЗ ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ; психоневрологического диспансера № 8, филиала

ГБУЗ ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ; психоневрологического диспансера № 13, филиала ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ.

Личный вклад автора

Автором лично разработан план исследования, проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации (в том числе за последние 5-10 лет), обследованы все больные, включенные в исследование, проведен психопатологический анализ и нозологическая оценка их состояния. Кроме того, им были лично отобраны больные для участия в нейроиммунологическом исследовании, а также для проведения фармакотерапевтического исследования изучаемая когорта пациентов была рандомизирована с помощью простого слепого метода на терапевтическую и плацебо группы. Автором лично были разработаны анкеты на каждого обследованного больного для формализации полученных в ходе исследования клинических данных. Весь материал проведенного исследования был самостоятельно проанализирован автором, им лично были обобщены результаты исследования и сформулированы выводы и практические рекомендации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей психиатрических клиник и амбулаторий, при подготовке клинических ординаторов, а также в рамках образовательных циклов последипломного повышения квалификации врачей-психиатров. Методические принципы, на базе которых построено исследование, могут применяться для дальнейших научно-практических разработок в данной области.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Структура диссертации традиционна, оформлена в соответствии со всеми необходимыми требованиями, предъявляемыми к ее написанию. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста. Состоит из

введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 277 наименований, из них отечественных - 144, иностранных - 133. Текст содержит 15 таблиц; 2 клинических наблюдения. Текст диссертации написан грамотно, в научном стиле. Работа последовательно изложена, отличается хорошей доказательной базой, выглядит полностью завершенной. Результаты исследования и выводы логично связаны с текстом диссертации и полностью соответствуют задачам работы. Положения, выносимые на защиту, являются полностью обоснованными.

Оформление автореферата соответствует структуре и содержанию самой диссертационной работы. В диссертации А.В. Якимец имеются все необходимые ссылки на авторов, источники заимствования оформлены надлежащим образом.

Рецензируемая работа Якимец Анны Владимировны, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует специальности 14.01.06. – психиатрия.

Характеристика публикаций автора

Материалы кандидатской диссертации Якимец А.В. достаточно полно изложены в 13 публикациях, 5 из которых размещены в научных журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам настоящей диссертации стоит отнести ведущий клинико-психопатологический метод исследования, возможный только при наличии достаточной квалификации исследователя в области клинической психиатрии. Описание двух типов эндогенной астении – «аффективно-астенический», «негативно-астенический» представлены очень ярко, полномерно с подробным и тонким психопатологическим анализом. Обращают на себя внимание умозаключения автора, благодаря которым читатель имеет возможность выстроить в своем восприятии этой психопатологии четкие демаркации между выделенными клиническими

разновидностями шизоастении. К значимым результатам работы относится определение иммунологического профиля исследуемого контингента больных, которые расширяют знания о патогенетических механизмах астенических расстройств в ремиссии шизофрении.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Заключение

Таким образом, поступившая на отзыв диссертация Якимец Анны Владимировны на тему: «Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06. – психиатрия, является самостоятельно выполненной, оригинальной и завершенной научно-квалификационной работой, в которой на высоком уровне научного обобщения и обоснования содержится новое решение актуальной научной задачи: клинико-психопатологического анализа, диагностики, нозологической дифференциации и терапии астенических расстройств в ремиссиях приступообразно-прогредиентной шизофрении. Автором показано, что для астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении характерна психопатологическая и патогенетическая неоднородность структуры; выделены типологические разновидности эндогенной астении, характеризующиеся не только определенными клиническими проявлениями, но и особенностями иммунного статуса пациентов; разработан оригинальный глоссарий комплексной оценки астении при шизофрении. Выявленные изменения в нейробиологических показателях (недостаточная функциональная активность нейтрофилов) подтверждают гетерогенность выделенных типов эндогенной астении и служат одним из критериев прогноза эффективности комплексной терапии астенических расстройств при

шизофрении с помощью аугментации иммуностропным препаратом. Диссертация расширяет знания в области научной и практической психиатрии и соответствует требованиям п.9 и п.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Якимец Анны Владимировны на тему: «Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)» обсужден и утвержден на заседании кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России» 27 августа 2020 года (протокол №1).

**Заведующий кафедрой
психиатрии и медицинской психологии
ЛФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
д.м.н., доцент специальность
14.01.06. – «Психиатрия»**

Шмилович Андрей Аркадьевич

**Подпись д.м.н., доцента Андрея Аркадьевича Шмиловича заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России**

д.м.н., доцент



 **Милушкина Ольга Юрьевна**

01.09.2020

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Телефон: +7 (495) 628-44-53

E-mail: rsmu@rsmu.ru