

## ОТЗЫВ

**официального оппонента д.м.н., профессора Аведисовой Аллы Сергеевны на диссертацию 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 темы

Актуальность данного исследования определяется высокой частотой встречаемости астенических расстройств в клинической практике, а также нерешенностью целого ряда вопросов, касающихся клинико-психопатологических особенностей астении в ремиссии шизофрении. В частности, определенную сложность представляет отсутствие четких дифференциально-диагностических критериев астенических расстройств в современных систематиках и классификациях психических заболеваний [МКБ-10, 1994]. В первую очередь это связано с тем, что астенические симптомы являются наименее нозологически специфичными и входят в структуру самых разнообразных симптомокомплексов [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2009; Тяглова И.А., 2010; Коцюбинский А.П. с соавт., 2015; Тиганов А.С., 2016; Aslangul E. et al., 2005; Young P. et al., 2010], а во-вторых – высокой частотой выявления астенической симптоматики не только при психических заболеваниях, но и при разнообразной соматической патологии [Тиганов А.С., 1999]. В частности, вплоть до настоящего времени дискуссионным остается вопрос о роли астении в психопатологическом пространстве шизофрении и расстройств шизофренического спектра [Смулевич А.Б. с соавт., 2019].

Анализ многочисленных исследований также свидетельствует о наличии значительного интереса к проблеме терапии астенической симптоматики [Аведисова А.С., 2007, 2010; Воробьева А.А., 2009; Шакирова

И.Н. с соавт., 2012; Гусев В.В. с соавт., 2013; Лебедев М.А. с соавт., 2014], однако следует отметить, что до настоящего времени подходы к лечению астенических расстройств при шизофрении (т.н. шизоастении) остаются неоднозначными [Иванов С.В., 2019]. С одной стороны, на фармацевтическом рынке имеется большой перечень препаратов, рекомендуемый для лечения астении, а с другой – имеет место тенденция игнорировать данную симптоматику в клинической практике как отдельную проблему и самостоятельную мишень для терапии [Дробижев М.Ю. с соавт., 2017]. При этом разнообразие лечебных методик и подходов лишь свидетельствует об отсутствии четких терапевтических стратегий и достижений в этой области, что связано, в первую очередь, с недостаточной изученностью биологических основ данных состояний.

В последние годы в литературе появились новые данные, с позиций которых астения рассматривается в качестве «синдрома иммунной дисфункции», проявлявшегося в виде различных нарушений со стороны клеточного и гуморального иммунитета [Ветлугина Т.П. с соавт., 2015; Montoya J. G. et al., 2017; Sotzny F. et al., 2018; Strawbridge R. et al., 2019]. Разработка патогенетически обоснованных схем терапии психических расстройств на основе иммунологических подходов, является перспективным направлением в области оптимизации лечения психических заболеваний [Лобачева О.А., 2010; Ветлугина Т.П. с соавт., 2010, 2013, 2017]. При этом следует отметить практически полное отсутствие клинико-биологических исследований больных шизофренией, которые позволили бы объективизировать и расширить представление о тяжести и структуре астенической симптоматики при данной нозологии.

Таким образом, нерешенность вопросов систематики и клинико-психопатологической дифференциации эндогенных астенических расстройств, а также практическое отсутствие патогенетически обоснованных алгоритмов терапии данных состояний при шизофрении, обуславливают актуальность настоящей работы.



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

Выбранные автором методы исследования – клинико-психопатологический, психометрический, иммунологический, статистический полностью соответствуют целям и задачам, поставленным в работе, и позволяют объективно оценить полученные результаты. Важной особенностью проведенного диссертационного исследования стала его этапность, что позволило подойти к детальному описанию больных шизофренией, в клинической картине ремиссии у которых преобладала астеническая симптоматика. Продемонстрирована обоснованность выделения двух типологических разновидностей эндогенной астении, описаны основные дифференциально-диагностические критерии. Полученные результаты не противоречат сведениям, представленным в независимых источниках по данной тематике.

Научные положения, выводы и рекомендации обоснованы и логически вытекают из представленного фактического материала. Выводы и практические рекомендации являются результатом решения стоящих перед соискателем задач, представляют научный и практический интерес и не вызывают возражений.

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

Новизна исследования определяется созданием автором оригинальной типологии астенических состояний в ремиссиях приступообразно-прогредиентной шизофренией, в рамках которой впервые была решена задача детального клинико-психопатологического анализа данных расстройств. Достижением обсуждаемой работы является разработка специального глоссария, предназначенного для выявления и квалификации симптомов изучаемых астенических расстройств. Выделение нескольких типологических

вариантов эндогенной астении является весьма значимым в плане тонкой синдромальной диагностики и, кроме того, позволяет уточнить степень прогрессивности течения эндогенного заболевания, протекающего с подобными расстройствами. В рецензируемом исследовании впервые выявлены патогенетические параметры и биологические маркеры шизоастении, кроме того, на основании данного материала разработан патент на изобретение №2709105 «Способ диагностики астенического синдрома у больных шизофренией». В ходе настоящей работы, с целью повышения эффективности лечения изучаемого контингента больных, проведено фармакотерапевтическое плацебо-контролируемое исследование и разработан патогенетически обоснованный метод аугментации базовой антипсихотической терапии иммуноотропным препаратом.

Таким образом, достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений и обеспечивается его комплексностью, а также репрезентативностью представленной выборки (общее количество исследованных больных - 63, из них 43 были включены в терапевтическую группу и 20 - в плацебо-группу).

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Диссертация вносит несомненный вклад в решение сложной и далеко не полностью разработанной проблемы клинической и нейробиологической дифференциации шизоастении. Решена задача по определению диагностических критериев различных типологических разновидностей астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогрессивной шизофрении, а также проведен анализ иммунологического статуса пациентов выделенных типов. Доказана исходная функциональная недостаточность эффекторного звена воспалительной реакции у больных с негативно-астеническим типом эндогенной астении. В свою очередь, недостаточная функциональная активность нейтрофилов, определяемая по активности ЛЭ, определена в качестве значимого предиктора эффективности комплексного



лечения астенической симптоматики с применением иммуномодулятора – гамма-D-глутамил-триптофана. Полученные результаты позволяют рекомендовать аугментацию базисной терапии иммуотропным препаратом больным с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении, в особенности пациентам негативно-астенической группы. Методологические принципы, на базе которых построено клинико-биологическое исследование, применимы и для дальнейших научно-практических разработок в данной области, а полученные результаты могут быть использованы при обучении врачей-психиатров в рамках последипломного образования.

Результаты исследования нашли применение в практической работе психоневрологического диспансера № 8, филиала ГБУЗ ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ; психоневрологического диспансера № 3, 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 на высоком уровне выполнено клинико-биологическое исследование, включающее поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, им лично обследованы 63 больных, проведены клинико-психопатологический анализ и диагностическая оценка их состояния. Кроме того, автором лично были отобраны пациенты для участия в нейроиммунологическом исследовании, самостоятельно разработаны анкеты на каждого обследованного больного для формализации полученных в ходе исследования клинических данных. Материалы исследования лично проанализированы и обобщены автором, им также самостоятельно сформулированы положения, выносимые на защиту, обоснованы полученные выводы, разработаны практические рекомендации, а также подготовлены публикации по теме исследования.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Общая оценка содержания диссертационной работы Якимец А.В. - положительная. Диссертация построена традиционно, оформлена в соответствии со всеми необходимыми требованиями, предъявляемыми к ее написанию. Работа автора изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 277 наименований (из них отечественных – 144, иностранных – 133). Приведено 15 таблиц, 4 рисунка, 2 клинических наблюдения, приложение содержит субъективную шкалу астении (MFI-20), глоссарий, разработанный для исследования астенической симптоматики при ремиссиях шизофрении, регистрационное удостоверение и инструкция к препарату гамма-D-глутамил-триптофану. 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 обоснованными.

### **Замечания по диссертационной работе**

Принципиальных замечаний к работе нет. Представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Публикации основных результатов диссертации**

Основные результаты диссертации Якимец А.В. достаточно полно изложены в 13 научных публикациях, 5 из которых - в научных журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ. В диссертации имеются все необходимые ссылки на авторов и источники заимствования, оформленные надлежащим образом.



## Заключение

Таким образом, диссертация Якимец Анны Владимировны на тему: «Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)», является научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, разработаны положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение задачи по определению клинико-психопатологических особенностей, диагностики и терапии астенических расстройств в ремиссии шизофрении, имеющей существенное значение для современной психиатрической науки, что 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).

**Руководитель отдела терапии  
психических и поведенческих расстройств  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр  
психиатрии и наркологии имени В.П.Сербского» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор  
(14.01.06 – «Психиатрия»)**

**А.В. Аведисова**

«15» сентября 2020г.

**Подпись д. м. н., профессора Аведисовой Аллы Сергеевны заверяю  
Ученый секретарь  
кандидат медицинских наук**

**С.В. Шпорт**

Адрес: 119034, г. Москва, Кропоткинский переулок, 23  
Тел.: 8-495-958-09-69  
e-mail: [avedisova.a@serbsky.ru](mailto:avedisova.a@serbsky.ru)

