

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Петровой Наталии Николаевны 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 выполненной работы

Диссертационная работа Якимец А.В. посвящена одной из наиболее актуальных проблем клинической психиатрии: изучению клинико-психопатологических, патогенетических и терапевтических аспектов астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении. Актуальность настоящего исследования обусловлена ростом астенических и астеноподобных состояний среди населения, частота которых, по разным источникам составляет от 10% до 45% [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2009; Тяглова И.А., 2010]. С учетом клинического полиморфизма проявлений астении, попытки систематизировать разнообразные астенические симптомы предпринимались неоднократно. Несмотря на это, до настоящего времени, в современных классификациях психических заболеваний, критерии, по которым можно поставить диагноз астении, являются крайне размытыми и, как правило, включают лишь два основных признака: истощаемость и слабость, усиливающиеся при физических и интеллектуальных нагрузках. К дополнительным признакам традиционно относят раздражительную слабость, гиперестезию, головные и мышечные боли, головокружение, нарушения сна, вегетативные расстройства [Котова О.В. с соавт., 2016].

В классификации DSM-V астенические состояния в качестве самостоятельной диагностической категории вообще не выделяются, а в МКБ-10 представлены, в основном, в рубриках органического эмоционально-лабильного(астенического) расстройства (F06.6), неврастении (F48.0), неспецифической астении (R53), синдрома выгорания (Z73.0) и психастении (F48.8), что существенно затрудняет их диагностическое понимание, адекватную прогностическую оценку и лечение [МКБ-10, 1994].

К настоящему времени описанию астении при шизофрении посвящено значительное количество публикаций, преимущественно советских и российских исследователей [Морозов В.М., Тарасов Ю.К., 1951; Зеневич Г.В., 1964; Коцюбинский А.П., 2012; Харьковская Г.С., 2016 2018; Смулевич А.Б. с соавт., 2019; Иванов С.В. с соавт., 2019], однако в большинстве данных работ не в полной мере учитывается многогранность данного феномена, разнообразие его клинических проявлений, кроме того практически отсутствуют подробные описания и детальная классификация астенических расстройств в стадии ремиссии эндогенного процесса.

Следующим, нерешенным до настоящего времени вопросом, является проблема психофармакотерапии астенических и, примыкающих к ним, негативных расстройств при шизофрении, эффективность которой, на данном этапе развития фармакологии, рядом авторов оценивается как явно недостаточная [Данилов Д.С., 2014; Kirkpatrick B. et al., 2000; Möller H.J., 2003; Poulet E. et al., 2010; Hedlund L. et al., 2010; Haddad P.M. et al., 2018; Kaneko K., 2018].

Принимая во внимание вышеизложенное, следует сделать вывод, что исследование биологических механизмов развития астенических расстройств и поиск новых, патогенетически обусловленных подходов к их терапии, является важной и актуальной задачей современной психиатрии.

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

Исследование проведено на высоком научно-методическом уровне, основанного на анализе достаточного по объему материала исследования, (63 пациента, страдающих шизофренией в стадии ремиссии). Строгие критерии отбора позволили автору добиться относительной однородности клинического материала, а также способствовали проведению детального психопатологического анализа. Статистический метод исследования выполнен с использованием пакета программ Statistica-10 (StatSoft., Inc, США). Различия между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (для количественных данных), а также точного критерия Фишера (для номинальных данных). Анализ зависимых выборок до и после лечения проводили с использованием парного t-критерия Стьюдента. Для исследования взаимосвязей между переменными использовался коэффициент корреляции r-Пирсона. Уровень значимости был принят на уровне  $p < 0,05$ . Полученные результаты не противоречат сведениям, представленных в независимых источниках по данной теме.

Комплексный методологический подход, тщательный анализ полученных данных, используемые автором, обеспечивают обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных на их основе научных положений, выводов и рекомендаций.

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

Проведенное исследование отличается значительной степенью научной новизны, которая заключается в разработке автором оригинальной психопатологической типологии эндогенной астении, с четкими и убедительными критериями различия выделенных групп. Таким образом, в исследовании доказан факт гетерогенности астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении. Также впервые были изучены особенности иммунного статуса пациентов «аффективно-астенического» и «негативно-астенического» типов, которые могут рассматриваться в качестве маркеров психического состояния больных и

использоваться в качестве дополнительной диагностической информации при дифференциальной диагностике астенических расстройств в рамках ремиссий эндогенного процесса. Оригинальным и новым следует признать исследование автором патогенетических механизмов шизоастении, которое существенно расширяет фундаментальные знания о закономерностях развития астенического симптомокомплекса при данной нозологии. Предложенный впервые метод оптимизации терапии астенических расстройств в ремиссии шизофрении с использованием иммуностропного препарата представляется клинически оправданным и перспективным.

Таким образом, соискателем решена актуальная для психиатрии задача, им внесен существенный вклад в изучение вопросов клинических, психопатологических, нейробиологических и терапевтических аспектов расстройств шизофренического спектра.

Методология рецензируемого исследования может служить основой будущих исследований в данном направлении.

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

Результаты исследования имеют существенное научное значение и представляют значительный теоретический и практический интерес. Проведенный в настоящей работе детальный клинико-психопатологический анализ астенических расстройств, наблюдающихся в рамках ремиссии шизофренического процесса, выявил их клиническую и психопатологическую неоднородность что позволило разработать оригинальную типологию данных состояний. Таким образом, впервые была решена задача по определению диагностических критериев различных типологических разновидностей астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении. В ходе иммунологического исследования было убедительно доказано, что у всех изученных пациентов имело место нарушение соотношения в протеазно-ингибиторной системе. Выявленная отрицательная корреляционная связь между активностью ЛЭ и выраженностью психической астении может служить подтверждением наличия взаимосвязи между

функциональной активностью нейтрофилов и клиническими проявлениями астенического синдрома у больных шизофренией. Впервые был продемонстрирован тот факт, что аугментация  $\gamma$ -D-глутамил-триптофаном базисной терапии у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией в ремиссиях способствует редукции астенической симптоматики по сравнению с плацебо, при этом наиболее выраженный эффект наблюдался в группе больных с негативно-астеническим типом астении.

Разработанный автором глоссарий для исследования астенической симптоматики при шизофрении, использованный в настоящей работе, может быть весьма полезен врачам-психиатрам, работающим с данным контингентом больных, т.к. позволяет диагностировать тонкие психопатологические аспекты эндогенной астенической симптоматики и, соответственно, выбрать адекватную терапевтическую тактику.

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 в разработку научной проблемы и репрезентативность эмпирического материала**

Диссертантом самостоятельно на высоком уровне выполнено клинико-биологическое исследование, включающее анализ литературы по проблеме, им показан высокий уровень владения клинико-психопатологическим методом, а также умение использовать психометрический, иммунологический и статистические методы. А.В. Якимец лично обследованы 63 больных, разработаны анкеты на каждого изученного пациента для формализации клинических данных, полученных в ходе работы. Материалы исследования лично проанализированы и обобщены автором, сопоставимы с результатами других научных работ по данной теме; кроме того, им самостоятельно

сформулированы положения, выносимые на защиту, обоснованы полученные выводы, разработаны практические рекомендации.

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

Общая оценка содержания диссертационной работы Якимец А.В. - положительная. Текст изложен в соответствии с нормами научного стиля, структурирован, логичен, доказателен, насыщен ценной фактической информацией. Работа характеризуется завершенностью и иллюстративностью, результаты исследования и выводы полностью соотносятся с целью и задачами работы. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего в себя 277 библиографических ссылок (из них отечественных – 144, иностранных – 133), приложения. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, содержит 15 таблиц, 4 рисунка, 2 клинических наблюдения.

### **Замечания по диссертационной работе**

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

Несмотря на общее положительное впечатление от диссертационной работы, в процессе знакомства с диссертацией возникли уточняющие вопросы:

1. Материал исследования включает только пациентов мужского пола. Чем это обусловлено и правомочно ли экстраполировать полученные результаты на больных шизофренией женского пола?
2. Положение, выносимое на защиту, сформулировано следующим образом: «Астенические расстройства при приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии ремиссии гетерогенны и характеризуются преобладанием либо аффективной, либо негативной симптоматики». Такая формулировка предполагает, что астенический синдром при шизофрении включает в себя аффективные и негативные симптомы, что нуждается в уточнении. Возможно, речь идет об ассоциированности астенической и аффективной, или астенической и негативной симптоматики в структуре шизофрении?

3. Безусловно, ценным результатом исследования являются данные об эффективности аугментация базовой антипсихотической терапии иммуотропным препаратом гамма-D-глутамил триптофаном в отношении редукции астенической симптоматики, «как в аффективно-астенической, так и в негативно-астенической группе». Выделены признаки - «иммунологические характеристики эндогенной астении», различные изменения иммунной системы как характеристики типов эндогенной астении. Возможно, эти особенности иммунологических изменений связаны с наличием именно депрессивной и негативной симптоматики в структуре синдромов и специфичны для этой симптоматики?

#### **Публикации основных результатов диссертации**

Основные результаты диссертации Якимец А.В. изложены в 13 научных публикациях, 5 из которых - в научных журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ. В публикациях достаточно полно отражены основные положения диссертационного исследования.

Оформление автореферата соответствует структуре и содержанию самой диссертационной работы. Имеется заключение об оригинальности текста диссертации, полученное с помощью системы «Антиплагиат» ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

#### **Заключение**

Таким образом, диссертация Якимец Анны Владимировны на тему: «Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)», является научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи определения клинико-психопатологических характеристик, диагностики и терапии астенических расстройств в ремиссии шизофрении. Работа Анны Владимировны Якимец

имеет 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).

**Заведующая кафедрой психиатрии и наркологии**

**ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»**

**доктор медицинских наук, профессор**

**(специальность 14.01.06 – Психиатрия)**

**Н.Н. Петрова**

«*08* сентября 2020г.

*Петр*

**Подпись д. м. н., профессора Наталии Николаевны Петровой заверяю**

**ВЕДУЩИЙ  
СПЕЦИАЛИСТ  
ПО КАДРАМ** *М.И. Кофманова*



**Адрес: 199106, г. Санкт-Петербург, 21 линия Васильевского острова 8А,**

**Тел.: +7 (812) 321-06-83**

**e-mail: n.n.petrova@spbu.ru**

**ПОДПИСЬ РУКИ**

**УДОСТОВЕРЯЮ**

**ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА  
УПРАВЛЕНИЯ КАДРОВ ГУ**

**ХОМУТСКАЯ Л.П.**

