

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук Данилова Дмитрия Сергеевича

на диссертацию Бурминского Дениса Сергеевича

«Резидуальные психотические расстройства в ремиссии шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением: клиническая типология и терапевтические подходы», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки).

Актуальность темы исследования.

Несмотря на эффективность применяющихся в настоящее время традиционных фармакологических методов лечения больных шизофренией (в первую очередь антипсихотической терапии), до сих пор существует категория пациентов, у которых в период стихания активности даже относительно благоприятных форм течения болезни (приступообразно-прогредиентная шизофрения) не удается добиться полного исчезновения психотической симптоматики. Сохранение этих расстройств (несмотря на проведение адекватного лечения психотропными средствами и соблюдение больными медицинских рекомендаций) в период лекарственной ремиссии значительно снижает ее качество, в том числе за счет невозможности достижения того реабилитационного потенциала, который возможен у больных без психотических симптомов. Сложность решения описанной проблемы определяется следующими фактами. В настоящее время существуют различные точки зрения в отношении механизмов, в результате которых происходит сохранение резидуальной психотической симптоматики в период неполной лекарственной ремиссии. Одни исследователи придерживаются мнения об особых патогенетических изменениях, наблюдающихся у таких больных, другие – о единстве патогенеза шизофренического процесса в целом. До сих пор не существует представлений о предикторах риска персистирования остаточной психотической симптоматики в период ремиссии. Иными словами, непонятно, почему при одинаковых синдромальной форме и варианте течения шизофрении у одних больных современная психофармакотерапия приводит к полному исчезновению психотических расстройств, а у других остаточная психотическая симптоматика сохраняется. В настоящее время предлагаются новые подходы к коррекции резидуальной психотической симптоматики в период ремиссии, основанные на новых способах использования антипсихотической терапии или на применении лекарственных средств, традиционно не использовавшихся для лечения больных шизофренией. Однако

оценить их эффективность пока достаточно сложно из-за скромности числа проведенных исследований или противоречивости их результатов.

В этой связи актуальность темы настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнения. Прицельное изучение клинических особенностей резидуальных психотических расстройств в период лекарственной ремиссии у больных шизофренией (в том числе при ее приступообразно-прогредиентном течении), которые формируются на фоне применения «стандартной» антипсихотической терапии, продолжение попыток оценки эффективности новых подходов к лечению больных с резидуальными психотическими симптомами (на основании формулирования новых гипотез их развития), разработка дифференцированного подхода к назначению «стандартной» и «новой» терапии (на основании выявления предикторов ее эффективности) являются актуальными задачами современной психиатрии. Их успешное разрешение преследует цель повышения качества ремиссионных состояний у больных шизофренией.

Степень обоснованности научных положений, выводов и практической значимости, сформулированных в диссертационном исследовании, высока и определяется его выполнением на современном научно-методическом уровне.

Исследование характеризуется рациональной с точки зрения научной логики схемой построения, в том числе: 1) соответствием особенностей изученной выборки больных заявленным объекту и предмету исследования (неполная лекарственная (параноидная симптоматическая) ремиссия у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией), 2) обоснованно выбранными критериями включения больных в исследование (особенно обращает внимание целесообразность использования критериев длительности текущей ремиссии не менее 6 месяцев, неизменности психофармакотерапии в течение не менее 2 лет, высокого качества терапевтического сотрудничества, применение которых позволило нивелировать искажение результатов исследования из-за влияния факторов естественного течения заболевания, изменения состояния больных под воздействием психофармакотерапии и неадекватности лечения), 3) достаточным объемом изученной выборки пациентов (особенно на этапе исследования, посвященном изучению клинико-психопатологических особенностей их состояния), 4) грамотно выбранными в зависимости от решения той или иной задачи методами наблюдения за состоянием больных («поперечный», ретроспективный (анамнестический), проспективный), 5) использованием комплекса традиционных и современных методов оценки состояния пациентов (клиническое наблюдение, психометрические шкалы), 6) длительностью наблюдения достаточной для краткосрочной оценки динамики психического состояния больных (1,5–2 месяца), 7) адекватно выбранными методами статистической обработки (параметрические и непараметрические, факторный анализ) и использованием приемлемого критерия ($p < 0,05$) наличия статистически значимых

различий при сравнении оцениваемых величин (за исключением отсутствия данных о статистической значимости различий, выявленных при сравнении долей респондеров и нонреспондеров при оценке динамики психопатологической симптоматики при использовании различных лекарственных средств, что, однако, существенно не повлияло на интерпретацию полученных результатов и не могло привести к искажению сделанных выводов).

Автор провел глубокий анализ выявленных в результате проведенного исследования закономерностей, что отразилось в адекватном полученным результатам формулировании выводов, научных положений, практической значимости и иных заключительных положений диссертации. Например, обращает внимание: 1) обоснованное обсуждение в обзоре литературы сложного вопроса о разграничении состояний ремиссии и дефекта у больных шизофренией, 2) очень корректное формулирование задачи исследования как «попытки изучения механизмов сохранения резидуальной психотической симптоматики путем исследования возможности фармакологического влияния» на нее, 3) правильная экстраполяция результата, свидетельствующего о различии частоты разных вариантов галлюцинаторно-бредовых расстройств, только на обследованную выборку больных, а не на их популяцию в целом, 4) тщательный анализ статистических закономерностей в виде отдельной прицельной оценки размаха величины стандартного отклонения при анализе динамики психопатологической симптоматики, 5) обоснованная интерпретация результата исследования, свидетельствующего об ослаблении тяжести негативной симптоматики при краткосрочной терапии клозапином, в виде заключения о воздействии лечения только на вторичные негативные симптомы. Перечисленные соображения свидетельствуют о научной и клинической глубине диссертационной работы.

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

Достоверность сформулированных в результате проведенного диссертационного исследования научных положений, выводов и практической рекомендации определяется обоснованным формулированием научных гипотез, грамотной постановкой цели и задач, репрезентативностью выборки больных, комплексностью методов исследования, адекватностью статистической обработки полученных данных, корректным анализом выявленных закономерностей. Основные положения диссертации, выносимые на защиту, аргументированно доказаны. Содержание выводов соответствует сформулированным при планировании исследования задачам.

Результаты диссертационного исследования обладают несомненной научной новизной, а именно тем, что впервые: 1) показана клинико-психопатологическая неоднородность группы больных приступообразно-прогредиентной шизофренией с резидуальной

галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в период неполной лекарственной ремиссии, 2) установлены клинические предикторы высокого риска сохранения резидуальной галлюцинаторно-бредовой симптоматики, 3) проведена пилотная сравнительная оценка динамики резидуальной галлюцинаторно-бредовой симптоматики при использовании лекарственных средств различных фармакологических групп, 4) доказано, что резидуальная галлюцинаторно-бредовая симптоматика курабельна, 5) предпринята попытка установления патогенетических механизмов, лежащих в основе сохранения и персистирования резидуальной галлюцинаторно-бредовой симптоматики, 6) выдвинута гипотеза о том, что группа больных приступообразно-прогредиентной шизофренией с резидуальной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в период неполной лекарственной ремиссии представляет собой «отдельное диагностическое образование».

Таким образом, в настоящей диссертационной работе **решена** актуальная для психиатрии **задача**. Полученные результаты вносят несомненный вклад в развитие современных представлений об особенностях клинической картины шизофрении, закономерностях ее течения и подходах к терапии. Внедрение этих результатов в клиническую практику позволит улучшить качество ремиссионных состояний у этой категории психически больных.

Личный вклад автора и репрезентативность эмпирического материала.

Автор самостоятельно проанализировал имеющиеся в научной литературе представления о клинических особенностях ремиссионных состояний у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией и о фармакологических методах терапии таких пациентов. На этом основании им были выдвинуты научные гипотезы, сформулирована цель и разработаны задачи предстоящего исследования. Автор лично сформировал выборку больных. Соискатель самостоятельно оценивал текущее психическое состояние, анализировал анамнестические данные и наблюдал за динамикой психического состояния больных. Автор статистически обрабатывал полученные данные и самостоятельно анализировал результаты исследования. На этом основании он сформулировал выводы, определил научные положения и оценил практическую значимость, представленного к защите исследования.

Эмпирический материал исследования представляется репрезентативным. Исследование было обсервационным, т.е. максимально приближенным к условиям повседневной клинической практики. Характеристики обследованных больных соответствуют критериям их включения в исследование и исключения из него. Выборка больных достаточна по объему для определения клинко-психопатологических особенностей группы (и ее подгрупп) больных приступообразно-прогредиентной шизофренией с резидуальной галлюцинаторно-бредовой симптоматикой в период неполной

лекарственной ремиссии. Выборка больных достаточна по объему для пилотной сравнительной оценки эффективности лекарственной терапии. Используются надежные стандартизированные психометрические инструменты оценки состояния больных и традиционный клинический метод обследования. Предложенные автором решения поставленной актуальной научной задачи аргументированы.

Оценка содержания работы.

Диссертация построена по классическому принципу и имеет объем, достаточный для детального отражения содержания исследования. Она состоит из введения, четырех основных глав (разделены на подглавы), заключения, выводов, списка литературы и приложений. Работа представлена на 160 страницах машинописного текста. Она иллюстрирована 7 рисунками и 19 таблицами. Библиографический список охватывает 179 источников. Число зарубежных (154) значительно превышает число отечественных (25) источников. Этот факт обедняет содержание обзора литературы. Отчасти он объясним немногочисленностью отечественных исследований эффективности лечения шизофрении некоторыми лекарственными средствами, использованными в настоящем исследовании, и, вероятно, стремлением автора оперировать результатами современных исследований, проведенных с учетом принципов доказательной медицины. В диссертации имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования.

Содержание диссертации представляется последовательным и логичным. Автор четко определяет объект и предмет исследования, ясно формулирует цель и задачи исследования. Научные гипотезы, выдвигаемые автором, представляются обоснованными. Обращает внимание правомерность и рациональность их отдельного повторного формулирования в начале каждой из подглав раздела «Результаты исследования» (особенно в части, касающейся оценки эффективности лекарственной терапии). Результаты исследования разрешают его задачи. Выводы, научные положения, выносимые на защиту, и практическая значимость вытекают из содержания диссертации и в полной мере отражают достижение заявленной цели и решение поставленных задач. Работу отличает завершенность, самостоятельность и зрелость. Ее текст изложен литературно грамотно. Высокое качество описания отдельных клинических наблюдений свидетельствует о клинической зрелости исследователя.

Публикации основных результатов диссертации.

Основные результаты диссертации представлены в 5 научных публикациях автора, опубликованных в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ. В публикациях соискатель полно отразил полученные в диссертационной работе результаты. Оформление и содержание автореферата полностью соответствует структуре и содержанию диссертационной работы.

Замечания к диссертации и вопросы к автору.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Обращают внимание недочеты (не влияющие на высокую оценку научного уровня диссертации, но обедняющие ее содержание):

- 1) В главе «Обзор литературы» отмечается недостаток числа проанализированных отечественных источников и преимущественный акцент на изучении результатов зарубежных исследований,
- 2) В главе «Клинико-психофармакологическое исследование чувствительности резидуальных психотических нарушений к фармакологическому воздействию» не представлена статистическая значимость различий, выявленных при сравнении долей респондеров и нонреспондеров,
- 3) В разделе «Приложение 2» не приведены индивидуальные показатели оценки выраженности психопатологической симптоматики и качества социальной адаптации по использованным стандартизированным инструментам.

В порядке дискуссии в пояснении автором нуждаются следующие вопросы (результаты обсуждения которых не влияют на высокую оценку качества диссертационного исследования):

- 1) В исследовании указано, что «состояние ремиссии оценивалось клинически, психопатологически и психометрически». Хотелось бы уточнить, какие психометрические инструменты и какие количественные критерии были использованы для квалификации состояния больных как терапевтическая ремиссия,
- 2) В исследовании указано, что для оценки тяжести психического состояния больных одновременно были использованы психометрические инструменты PANSS и NSA-16. В связи с тем, что оценка тяжести негативной симптоматики возможна по обоим шкалам, хотелось бы уточнить, насколько целесообразным было ее проведение по NSA-16,
- 3) В исследовании показано различие динамики резидуальной психотической симптоматики при «перевode» больных на терапию рисперидоном (преимущественное ослабление галлюцинаторных расстройств) и клозапином (преимущественное ослабление бредовых расстройств). Хотелось бы узнать мнение автора о факторах, определяющих такие различия.

Заключение.

Диссертация Бурминского Дениса Сергеевича «Резидуальные психотические расстройства в ремиссии шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением: клиническая типология и терапевтические подходы» является самостоятельной и завершенной научной квалификационной работой. В ней решается актуальная для психиатрии задача изучения клинико-психопатологических особенностей группы больных приступообразно-прогредиентной шизофренией с резидуальной психотической

По актуальности решенных проблем, объему выполненных исследований, глубине анализа и доказанности полученных данных, новизне научных положений, научной ценности выводов и практической значимости диссертация Бурминского Дениса Сергеевича «Резидуальные психотические расстройства в ремиссии шизофрении с приступообразно-прогредиентным течением: клиническая типология и терапевтические подходы» полностью соответствует требованиям п. 9 и критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ «О внесении изменений в Положение о порядке присуждения ученых степеней» от 21 апреля 2016 г. № 335), а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия (медицинские науки).

7