

УТВЕРЖДАЮ:
Директор ФГБНУ НЦПЗ
профессор, д.м.н.
Т.П. Ключник



18 августа 2020 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»

Диссертация «Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование)» выполнена в отделе юношеской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья».

В период подготовки диссертации соискатель Тихонов Денис Витальевич работал в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе юношеской психиатрии в должности младшего научного сотрудника (2014-2019гг.), затем - научного сотрудника (с 2019 г. по настоящее время).

Тихонов Денис Витальевич в 2012 г. окончил Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 36 выдана 2 сентября 2020 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр психического здоровья».

Научный руководитель: Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук, отдел юношеской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», руководитель отдела.

По итогам обсуждения диссертации «Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование)» принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертации

Изучение манифестных психотических приступов не теряет своей актуальности вследствие высокой социальной значимости последствий данного болезненного состояния. Особенно значимым является изучение первого приступа в юношеский период, когда нарушения, вызванные болезнью, оказывают существенное влияние на становление личности, дальнейшее течение заболевания, могут привести к ранней инвалидизации больного [Цуцукловская М.Я. и соавт., 1998; Каледа В.Г., 2015; Hollis C., 2015; Abidi S. et al., 2017]. Исходя из их высокой значимости, эндогенным психозам, манифестировавшим в юношеском возрасте, посвящено немало работ. Современные исследования манифестных приступов с преобладанием депрессивно-бредовой, маниакально-бредовой, галлюцинаторно-бредовой, кататонической симптоматики позволяют максимально точно спрогнозировать течение приступа, подобрать наиболее эффективную для купирования психоза терапию [Кузякова А.А., 2007; Каледа В.Г., 1998, 2010; Бархатова А.Н. 2005, 2015; Голубев С.А., 2010; Омельченко М.А., 2011, 2014; Попович У.О, 2015; Carlson G., 2013; Sikich L, 2013]. Дальнейший же прогноз состояния, особенности постгоспитального этапа течения болезни, вопросы становления ремиссии и социотрудовой реабилитации освещаются в подобных работах фрагментарно. Недостаточно изучены и ранние периоды эндогенных приступов. В проведенных исследованиях акцент преимущественно делается на психопатологических особенностях манифестного острого психотического состояния, включая условия его формирования и доманифестный этап [Сергеева О.Е. и соавт., 2014]. Было проведено исследование негативных расстройств на ранних этапах юношеского эндогенного приступообразного психоза [Бархатова А.Н., 2015]. При этом, специального исследования этапа обратного развития манифестного приступа и становления первой ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте психотического приступа не проводилось. Не установлены

расходятся прогнозы исхода приступа [Волкова И.П., 2011; Lally J. et al., 2017; Burton C.Z. et al., 2019]. Различаются взгляды исследователей и на длительность становления ремиссии: установленные рамки колеблются от нескольких месяцев до 5 лет [Фастовцов Г.А., Осколкова С.Н., 2016; Петрова Н.Н. и соавт., 2018; Andreasen N.C., Carpenter W.T. et al., 2005; Power. P, 2017; Fusar-Poli, P. et al., 2017]. Неопределенные критерии завершенности психотического эпизода, отсутствие проспективных исследований становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа обуславливают актуальность проведения исследования в этой области.

Диссертационная работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской темы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», является фрагментом комплексной темы «Психопатология и клиника эндогенных заболеваний. Вопросы дифференциального диагноза, прогноза и терапии» (Научный номер 0508-2019-0023). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБНУ НЦПЗ, протокол № 9 от 29 декабря 2015 г.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Работа выполнена автором на базе ФГБНУ НЦПЗ (директор – д.м.н., профессор Т.П.Клюшник), в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г. Каледа), на базе клинического отделения № 4. Автором лично проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, оценена степень разработки проблемы исследования. Автором лично разработан дизайн исследования, сформулированы критерии включения и невключения больных в исследование. Автором лично проведено клинко-психопатологическое и клинко-катамнестическое обследование 56 пациентов, перенесших манифестный психотический приступ в юношеском возрасте. Автором лично выполнен анализ полученных результатов, на основании чего было выделено три этапа становления ремиссии после перенесенного психоза в данной возрастной группе, определено прогностическое значение выделенных этапов становления ремиссии. 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.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность научных положений и выводов исследования обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического материала (56 пациентов юношеского возраста, перенесших манифестный психотический приступ); адекватностью и комплексностью методов исследования (клинико-психопатологический, клинико-проспективный, психометрический, клинико-иммунологический, нейровизуализационный, масс-спектрометрический, нейропсихологический, статистический), а также их соответствием поставленным задачам. Все это обеспечило возможность адекватного решения поставленных целей и задач, определило обоснованность результатов и следующих из них выводов.

Научная новизна исследования

Картина психопатологических феноменов, наблюдаемых на этапе становления ремиссии, неоднородна, представлена как продуктивными компонентами, формирующими приступ, так и явлениями, обнаруживающими себя при редукции ведущей симптоматики - аффективными колебаниями, комплексом процессуально обусловленных личностных и когнитивных расстройств, высоким суицидальным риском. При этом, феномены, наблюдаемые на протяжении становления ремиссии, изучаются фрагментарно, и лишь малая часть исследователей ориентируется на возрастной фактор [Смулевич А.Б. и соавт., 2007; Каледа В.Г., 2010; Макушкин Е.В. и соавт., 2016; Ипполитова Е.О., 2018; McClellan J., 2018; Arceo S., Ulloa R., 2019].

В настоящем исследовании впервые проведена комплексная клинико-психопатологическая и клинико-патогенетическая оценка контингента юношеских больных, находящихся в стадии формирования ремиссии после первого психотического приступа.

Установлены закономерности процесса формирования ремиссии и его исходов. Выделено три этапа формирования ремиссии. I этап становления ремиссии определялся угасанием приступообразующих психотических феноменов, уменьшением и последующей утратой чувства их актуальности и эмоциональной

значимости; формированием рационального отношения к болезни, началом формирования критики. II этап становления ремиссии характеризовался деструкцией приступообразующих феноменов и развитием аффективных расстройств депрессивного полюса: с преобладанием позитивной и негативной аффективности [Смулевич А.Б. с соавт., 2007; 2015; Тювина Н.А. с соавт., 2017; Антохин Е.Ю., Будза В.Г. и соавт., 2017, 2018; Магомедова Д.О., 2018; Dochery N., 1996; Mauri M. et al., 2008, Kirschner M., 2017]. III этап становления ремиссии определялся формированием сочетания негативных изменений с сохранившимися личностными ресурсами, определяющего постприступный уровень социальной и трудовой реадaptации больного. На данном этапе было выделено 3 траектории реинтеграции психических функций постпсихотической личности: тимопатическая, патохарактерологическая, деструктивная.

В работе уделено внимание ряду патогенетических аспектов. С учетом описанной многими авторами вовлеченности иммунных механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [Клюшник Т.П. с соавт., 2016, 2018; Müller N., 2018; Rubesa G. et al., 2018; Buckley P.F., 2019], в настоящей работе впервые освещена динамика нейроиммунологического статуса больных на протяжении становления ремиссии. Впервые выявлены особенности динамики спектра иммунных маркеров (ЛЭ, $\alpha 1$ -ПИ, АТ к НА S100-B и ОБМ) у пациентов юношеского возраста в ходе становления ремиссии после перенесенного манифестного приступа. В большинстве случаев наличие у пациентов положительной динамики иммунных показателей ассоциировалось с благоприятным клиническим исходом, отсутствие значимых иммунологических изменений было характерно для большинства обследованных пациентов с неблагоприятным клиническим исходом. Впервые выявлены нейрофизиологические особенности, характерные для первого психотического эпизода и последующего становления ремиссии в юношеском возрасте. При МРТ-обследовании была отмечена редукция серого вещества в префронтальных и височных областях, что согласуется с уже имеющимися данными [Алфимова М.В. и др., 2016; Лебедева И.С. и соавт., 2017; Ehrlich S. et al., 2012; Ehrlich S. et al., 2014; Glahn D.C. et al., 2008; Kaleda V.G. et al., 2019; van Erp T.G. et al., 2018]. Выявлено статистически значимое лонгитюдное увеличение толщины

серого вещества в дорсолатеральной префронтальной коре в группе пациентов, прошедших повторное обследование через $1,2 \pm 0,3$ года, что предварительно можно рассматривать как маркер улучшения состояния и прогресса лечения.

Неотъемлемой частью исследования психических заболеваний является выявление нейропсихологических особенностей больных [Мелешко Т.К., Критская В.П. и соавт., 2013; Шмуклер А.Б., Семенова Е.А., 2013; Лебедева И.С., Каледа В.Г. с соавт., 2019; Bittner R.A. et al., 2014]. В процессе настоящего исследования был выделен ряд нейрокогнитивных симптомокомплексов, характерных для различных траекторий постпсихотической реинтеграции личности.

Разработаны основы персонифицированной психофармакологической помощи данному контингенту больных – в работе впервые обосновано применение терапевтического лекарственного мониторинга как инструмента контроля приверженности терапии на всех этапах становления ремиссии.

Практическая значимость полученных результатов

В настоящем исследовании решена задача комплексной оценки становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа. Изученные в ходе настоящего проспективного исследования особенности становления первых ремиссий позволили выделить несколько этапов формирования ремиссии и разработать их типологию, что имеет важное прогностическое значение. Изучены клинко-нейроиммунологические особенности состояний, возникающих при редукции и деструкции приступообразующей симптоматики. При сопоставлении результатов клинко-психопатологических и клинко-патогенетических обследований, проводимых на всём протяжении становления ремиссий, были выявлены клинические и клинко-биологические (нейроиммунологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, нейропсихологические) маркеры, позволяющие более чётко охарактеризовать состояние больного в момент формирования ремиссии и предсказать её качество и устойчивость. С помощью технологии терапевтического лекарственного мониторинга были оценены особенности комплаенса больных. Определены особенности терапевтической тактики в зависимости от типа становления ремиссии. Таким образом, выявленные особенности становления

ремиссии после первого психотического эпизода, перенесенного в юношеском возрасте, вносят научный вклад в изучение особенностей клиники и патогенеза эндогенных психозов и будут способствовать более точной дифференциальной диагностике психопатологических феноменов, наблюдаемых в этом периоде, и улучшению понимания их природы. Разработанные дифференцированные терапевтические подходы позволят более эффективно осуществлять лечение, реадaptацию и ресоциализацию больных, перенёвших первый психотический приступ. Методологические принципы, лежащие в основе этого исследования, могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей-психиатров.

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

Ценность научных работ соискателя состоит в том, что в них изложены теоретические предпосылки к разработанной в исследовании методике оценки динамики становления ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического приступа. Полученные клинические и патогенетические данные значимы для практической деятельности специалистов в области клинической психиатрии, а также могут использоваться в сети практического здравоохранения. Основные работы посвящены психопатологическому описанию становления ремиссии, его дифференциально-диагностическим характеристикам, динамике нейрофизиологических, и нейроиммунологических показателей, отражающих остроту состояния, вопросам мониторинга концентрации активных метаболитов принимаемых больными антипсихотиков, что может облегчить диагностику изученных состояний, и позволит наметить адекватные подходы в плане лечения и проведения реабилитационных мероприятий.

Основные положения диссертационной работы были представлены на следующих конференциях: ежегодная научно-практическая конференция молодых учёных, посвященная памяти А.В. Снежневского (22 мая 2018 года); Юбилейная Всероссийская научно-практической конференция с международным участием,

посвященная 75-летию Научного центра психического здоровья (7 июня 2019 года); Международный конгресс «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических заболеваний», г. Санкт-Петербург, 17-18 октября 2019 г. (постерная презентация). Аprobация диссертации состоялась 2 июля 2020 года на научной конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Основные результаты исследования достаточно полно отражены в 11 научных работах; 7 из них – в изданиях, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 3 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; 1 - методические рекомендации «Комплексная психофармакотерапия постпсихотических депрессий юношеского возраста» (2019).

Основные работы:

1. Тихонов Д.В. Опыт проведения рутинной процедуры терапевтического лекарственного мониторинга антипсихотических препаратов у пациентов стационара с различными формами шизофрении и заболеваниями аффективного спектра //Баймеева Н.В., Тихонов Д.В. /Психиатрия. - 2016. – Т.71 - №3. – С. 40-41.
2. Тихонов Д.В. Клинико-психопатологические аспекты особенностей терапевтического действия агомелатина (вальдоксана) и его место в усовершенствовании методов терапии постшизофренических депрессий //Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Новоженева Т.Е., Субботская Н.В., Тихонов Д.В., Юматова П.Е., Никифорова И.Ю. /Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118. -№3. – С.59-69.
3. Тихонов Д.В. Психопатологические особенности становления ремиссии после первого психотического приступа в юношеском возрасте //Тихонов Д.В. /Психиатрия. – 2019. – Т.84 - №4. – С.57-64.
4. Tikhonov D.V. Neuroanatomical brain profile of juvenile shiftlike schizophrenia: morphometry of grey matter in the prefrontal cortex and subcortical structures //Kaleda V.G., Bozjko O.V., Akhadov T.A., Tomyshev A.S., Tikhonov D.V., Lebedeva I.S., Savvateeva N.Yu. //S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2019. – V.119. - №8. – P.7-11.

5. Tikhonov D.V. Neuroanatomical Features of the Brain in Juvenile Shiftlike Schizophrenia: Morphometry of the Gray Matter of the Prefrontal Cortex and Subcortical Structures // Kaleda V.G., Bozjko O.V., Akhadov T.A., Tomyshev A.S., Tikhonov D.V., Lebedeva I.S., Savvateeva N.Yu. //Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2020. - №50. – V.541–545.

Диссертационная работа Тихонова Д.В. по содержанию соответствует специальности «Психиатрия» 14.01.06. Диссертация изложена хорошим литературным языком, стиль изложения отличается четкостью и аргументированностью.

Диссертация соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), в том числе п. 14 – имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов.

Диссертация «Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование)» Тихонова Дениса Витальевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «Психиатрия» – 14.01.06.

Заключение принято на межотделенческой научной конференции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» в составе представителей отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, отдела по изучению проблем подростковой психиатрии, отдела юношеской психиатрии, отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, отдела гериатрической психиатрии, отдела медицинской психологии, отдела научной

информации, отдела по подготовке специалистов в области психиатрии (ординатуры и аспирантуры).

Присутствовало на заседании 36 чел. Результаты голосования: «За» - 36 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол № от 2 июля 2020 г.

Председатель межотделенческой научной конференции
Руководитель отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ
Доктор медицинских наук, специальность 14.01.06
– психиатрия (медицинские науки)

Н.В. Симашкова

подпись д.м.н. Н.В. Симашковой заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ
доктор медицинских наук
14.01.06. «Психиатрия» (мед.науки)



А.Н. Бархатова