

«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБУ
«НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»
Минздрава РФ
Доктор медицинских наук,
профессор
Н.Г. Незнанов
2020 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Тихонова Дениса Витальевича

«Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06. - «Психиатрия» (медицинские науки)

Актуальность исследования

Несмотря на пристальное внимание к изучению проблемы первых эндогенных психотических приступов, в данной области остаётся множество нерешённых вопросов. Несмотря на то, что к настоящему времени достаточно подробно изучена как феноменология непосредственно психотических состояний, так и общая динамика заболеваний шизофренического спектра, остаётся нерешенной проблема прогноза их течения, равно как многие вопросы патогенеза в случае возникновения первого приступа в юношеском возрасте, когда начало заболевания накладывается на такие возрастные особенности, как незрелость личности и несформированность физиологических систем, что является фактором, утяжеляющим течение болезни, осложняющим процессы реабилитации и ресоциализации и обуславливающим высокий суицидальный риск. В свете этого особенно актуальной становится проблема не только ранней

диагностики юношеских психозов и купирования непосредственно психотических расстройств, но и разработка комплексных подходов к персонализированной терапии постпсихотических состояний, выработка тактики ранней ресоциализации, профилактика последующих психотических приступов.

В этой связи важны исследования особенностей формирования первой ремиссии. Стоит отметить, что при наличии немалого количества преимущественно описательных исследований состояний ремиссии, фактически отсутствуют или лишь фрагментарно представлены чёткие критерии клинических картин постпсихотических состояний. Так, в МКБ-10 качество наступившей ремиссии предложено оценивать лишь с помощью психометрических шкал, а предлагаемая обобщенная нозологическая категория «постшизофренические депрессии» чрезвычайно сужает представление о психопатологических особенностях постпсихотических депрессий. При этом не учитывается, что спектр расстройств, возникающих на этапе формирования ремиссии, включает в себя не только расстройства аффективного спектра и резидуальные психотические расстройства, но и обсессивно-компульсивные расстройства, анэргические и когнитивные нарушения, изменения личностного склада.

Отсутствуют или фрагментарно представлены работы по изучению динамики обратного развития психотической симптоматики и реинтеграционных механизмов становления первой ремиссии. Не выделены и динамические характеристики патогенетических маркеров редукции психотического процесса, к числу которых относятся нейроиммунологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, нейропсихологические параметры, хотя и представлены работы, свидетельствующие об общности центральных и периферических механизмов при психических расстройствах, детерминированным общим кластером. В частности, проведен систематический обзор и мета-анализ 165 публикаций (Pillinger T., D'Ambrosio E., McCutcheon R., Howes OD, 2019), в

которых изучались не только нейрофизиологические и нейрохимические нарушения функционирования ЦНС, но и особенности у пациентов иммунной, кардиометаболической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем. Не решена проблема контроля приверженности больных приёму терапии, что приводит к раннему прекращению приёму лекарств и рецидивированию, то есть - повторной актуализации болезненного процесса.

Нерешенность вышеперечисленных вопросов обуславливает когорту изучаемых автором диссертации больных и актуальность выбранной диссертантом темы исследования.

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

В диссертации Д.В. Тихонова с позиций клинической психиатрии на высоком уровне научного анализа и обобщения впервые представлены новые данные о механизмах формирования ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте первого психотического приступа, проведена клинко-психопатологическая и клинко-патогенетическая оценка процесса формирования первой ремиссии. В исследовании впервые разработана оригинальная трехэтапная модель становления ремиссии, учитывающая как категориально-дименсиональную неоднородность данного процесса, так и динамику нейроиммунологических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и нейропсихологических параметров. Автором впервые описаны особенности постпсихотических аффективных расстройств во взаимосвязи с оценкой нейроиммунологических особенностей, показана их взаимосвязь с качеством исхода манифестного приступа. Впервые выделены имеющие важную прогностическую ценность траектории становления ремиссии, определяющие как терапевтическую тактику, так и особенности психореабилитационных мероприятий. Выявлены особенности

динамики спектра иммунных показателей (лейкоцитарной эластазы, α 1-протеиназного ингибитора, антител к белку S100-B и общему белку миелина), отражающие степень редукции остроты психотических расстройств и имеющие важное патогенетическое и прогностическое значение у изученных больных. Впервые проведено комплексное динамическое нейрофизиологическое и нейровизуализационное обследование когорты больных юношеского возраста как на высоте психотического состояния, так и в момент формирования ремиссии. Полученные данные показывают отчётливую нейрофизиологическую динамику и могут служить диагностическими маркерами качества формирующейся ремиссии. С помощью технологии терапевтического лекарственного мониторинга концентрации антипсихотиков в крови больных, не применявшейся ранее для динамического наблюдения, выстроена модель контроля непрерывности приёма лекарственных средств и улучшения приверженности приёму терапии. Таким образом, в результате проведенного исследования впервые создана модель становления первой ремиссии, отражающая персонализированный клинико-патогенетический подход к оценке этапов её становления и аргументирующая необходимость дифференцированного выбора терапевтической тактики в зависимости от сочетания клинической картины и патогенетических параметров на всех этапах формирования ремиссии.

Значимость для науки и практики

Предложенная автором трёхэтапная модель становления первой ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте психотического приступа показывает синдромологическую гетерогенность этих пациентов и по-новому определяет место данного процесса в современной классификации психических расстройств, отражая клинические, патогенетические и прогностические особенности формирования первой ремиссии.

Выдвинутые автором диссертации положения отражают научную актуальность проведенного исследования и убедительно аргументированы

клиническим и статистическим анализом данных. Полученные данные представляют не только научный интерес, но и практическую значимость, способствуя более точной диагностике, определению прогноза заболевания и выбору адекватной терапевтической тактики, обоснованной клинически и патогенетически.

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

Личный вклад автора

Автором самостоятельно были выполнены все этапы научно-квалификационной работы: разработан план исследования, проведен анализ литературных источников (в том числе за последние 5-10 лет), сформирована выборка (56 больных), определены методы исследования, осуществлена обработка клинических данных, их статистический анализ, обобщение полученных результатов. Разработанный автором инновационный методологический подход к созданию комплексной динамической трехэтапной модели становления первой ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте психотического приступа дополнен результатами нейроиммунологического, нейрофизиологического, нейровизуализационного, нейропсихологического и масс-спектрометрического обследований, яркими клиническими примерами. Представленные в исследовании данные получены автором самостоятельно или при его непосредственном участии. Выдвинутые научные положения и выводы диссертации сформулированы лично автором и адекватны целям и задачам исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты исследования могут быть использованы в практической деятельности врачей стационаров психиатрических больниц и психиатрических клиник, при подготовке клинических ординаторов на

кафедрах психиатрии ВУЗов и соответствующих НИИ, а также в рамках последипломного образования в целях 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, диссертационная работа оформлена в соответствии со всеми необходимыми требованиями, предъявляемым к ее написанию. Диссертационная работа изложена на 219 страницах текста (основной текст – 192 страницы) и содержит введение, 5 глав, заключение, практические рекомендации, список цитированной литературы из 326 источников (из них 136 отечественных, 190 иностранных). Диссертация содержит 19 рисунков, 21 таблицу и 3 клинических иллюстрации.

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

Печатные работы по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ; 7 из них – в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки РФ, в том числе 3 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus; разработаны методические рекомендации «Оценка эффективности терапии постпсихотических депрессий юношеского возраста с использованием нейроиммунологических маркеров».

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний диссертация не вызывает. Представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. В то же время целесообразно разъяснение двух частных вопросов.

1. Какими принципиальными соображениями руководствовался автор диссертации, не используя в своей работе категориальную квалификацию ремиссий (синдромологические и симптоматические варианты), предложенную А.Б.Смулевичем?
2. Какова позиция автора диссертации в отношении холистического (целостного) подхода при квалификации ремиссий, который в проведенной работе фактически подразумевается, но терминологически никак не обозначается?

Заключение

Таким образом, диссертация Тихонова Дениса Витальевича на тему: «Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование)», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06. - «Психиатрия» (медицинские науки), 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 и прогностической оценки этапа становления первой ремиссии после перенесенного в юношеском возрасте манифестного психотического эпизода, разработана трёхэтапная модель формирования ремиссии, включающая клинико-диагностические и клинико-прогностические характеристики, аргументирован способ улучшения комплаенса и контроля непрерывности приёма психофармакотерапии. 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 29.09.2013 №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 Тихонова Дениса Витальевича на тему: «Особенности становления ремиссии после первого психотического приступа, перенесенного в юношеском возрасте (мультидисциплинарное исследование)» обсужден и утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» 22 октября 2020 года (протокол № 6).

Руководитель отделения биопсихосоциальной реабилитации ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор (14.01.06 - «Психиатрия») А.П. Коцюбинский



Учёный секретарь ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, главный научный сотрудник, доктор медицинских наук

Г.Э. Мазо

А.П. Коцюбинского
Подпись Г.Э. Мазо
ЗАВЕРЯЮ
Секретарь Г.Э. Мазо
22 октября 2020

