

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБНУ НЦПЗ

Профессор, д.м.н.,

Клюшник Т.П.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»

Диссертация «Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико–психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)» выполнена в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

В период подготовки диссертации Якимец Анна Владимировна работала зав. отделением в психиатрической больнице ФКУ «Орловская ПБСТИН» МЗ РФ, с 01.02.2017 года была прикреплена к ФГБНУ НЦПЗ для подготовки диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

С 14.11.2019 года и по настоящее время Якимец Анна Владимировна работает в отделе юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ в должности научного сотрудника.

Якимец А.В. в 2013 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Орловский государственный университет» (медицинский институт) по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 29 выдано 29 ноября 2019 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр психического здоровья».

Диссертационная работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской темы отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний. Тема диссертации утверждена на заседании Ученого Совета ФГБНУ НЦПЗ, протокол № 1 от 31 января 2017 года.

Научный руководитель: доктор медицинских наук Олейчик Игорь Валентинович, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний.

По итогам обсуждения диссертации «Астенические расстройства в ремиссии приступообразно-прогредиентной шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)» принято следующее заключение:

Актуальность темы. Проблема выявления, диагностики и лечения астенических и астеноподобных состояний остается одной из самых сложных и дискуссионных в современной психиатрии. Это объясняется как чрезвычайной распространенностью этих расстройств, которая составляет от 10% до 45% в психиатрической практике, так и тем, что астенические симптомы являются наименее нозологически специфичными, «базовыми» по отношению ко многим психическим нарушениям и входят в структуру самых разнообразных психопатологических симптомокомплексов [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 2009; Тяглова И.А., 2010; Коцюбинский А.П. с соавт., 2015; Тиганов А.С., 2016; Aslangul E., Le Jeune C., 2005; Young P. et al., 2010].

В современных систематиках и классификациях психических заболеваний обращает на себя внимание отсутствие четких

дифференциально-диагностических критериев астенических расстройств. Неспецифичность астенического синдрома также значительно затрудняет и постановку нозологического диагноза [Тиганов А.С., 1999], так как данная симптоматика встречается не только при психических заболеваниях, но и при соматической патологии.

Следует отметить, что астения при шизофрении, как правило, носит непрерывный характер, астенический симптомокомплекс различной степени выраженности наблюдается как в продромальном периоде [Гиляровский В. А., 1954; Glatzel J., 1972], в дебюте болезненного процесса [Олейчик И.В., 1998; Glatzel J., Huber G., 1968], на манифестном этапе [Соколовская Л. В., 1991; Горчакова Л.В., 1991; Смулевич А.Б., 2007], так и в ремиссии [Морозов В.М., Тарасов Ю.К., 1951; Зеневич Г.В., 1964; Коцюбинский А.П., 2004] и в периоде стабилизации (резидуальные состояния с, так называемым, астеническим дефектом) [Мелехов Д.Е., 1963; Воробьев В.Ю., 1988; Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Смулевич А.Б. с соавт., 2017, 2018; Huber G., 1967]. На завершающих этапах эндогенного процесса астения проявляется целым рядом симптомов: расстройствами когнитивной сферы, изменениями общего чувства тела [Смулевич А.Б. с соавт., 2009], а также стойким снижением способности к деятельности, что тесно связано с уменьшением объема психической и физической активности [Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008]. Кроме того, астения, в данном случае, может принимать форму так называемой «соматопсихической хрупкости» [Внуков В.А., 1937] и сочетаться с ипохондрическими идеями и с аффективными (субдепрессивными) расстройствами [Ануфриев А.К., 1978; Смулевич А.Б. с соавт., 2007; Морозов В.М., 2008; Цьона А.Р. с соавт., 2011].

Важным является тот факт, что астения при шизофрении в значительной степени коррелирует с прогрессивностью заболевания и, в известной мере, может служить своеобразным «маркером» негативной симптоматики, одновременно не являясь ее аналогом [Смулевич А.Б. с соавт., 2019].

Следует отметить, что значительные трудности вызывает отграничение первичной негативной симптоматики с картиной астении от феноменологически сходных с ней картин, обусловленных аффективной (депрессивной) патологией или сохраняющимися продуктивными психотическими расстройствами, а также побочным действием антипсихотиков и явлениями госпитализма [Иванов М.В., Незнанов Н.Г., 2008; Медведев В.Э., 2011; Цыганков Б.Д. с соавт., 2009; Waynes D., et al., 2000; Millan M.J., et al, 2014].

С этими положениями тесно связана проблема психофармакотерапии негативных, в том числе астенических, расстройств при шизофрении, эффективность которой на данном этапе развития психофармакологии оценивается как явно недостаточная [Данилов Д.С., 2014; Kirkpatrick V. et al., 2000; Möller H.J., 2003; Poulet E., Haesebaert F. et al., 2010; Haddad P.M. et al., 2018; Kaneko K., 2018].

Согласно современным представлениям, иммунная система в значительной степени вовлечена в патологический процесс при эндогенных психических заболеваниях [Клюшник Т.П. с соавт., 2016; Зозуля С.А. с соавт., 2017; Arolt V., Ambrée O., 2013; Feigenson K.A. et al. 2014; Réus G.Z., Fries G.R. et al., 2014; Thibaut F., 2017]. Анализ роли биологических, в том числе иммунных, механизмов в патогенезе психических расстройств, развитии и характере течения психических заболеваний и использование этих данных как для уточнения диагностики, так и для оценки эффективности проводимого лечения, является одним из инновационных подходов на современном этапе развития психиатрии [Ветлугина Т.П. с соавт., 2000; Клюшник Т.П. с соавт., 2010; Андросова Л.В. с соавт., 2014; Bergink V. et al., 2014, Lai C.Y. et al., 2016; Зозуля С.А., 2017]. При этом, практически отсутствуют такие клинико-биологические исследования больных шизофренией, которые позволили бы объективизировать и расширить представление о тяжести и структуре астенической симптоматики.

Из всего вышеперечисленного следует несомненная целесообразность выявления биомаркеров для дифференциальной диагностики и оценки эффективности терапии астенических расстройств в ремиссиях шизофрении. Такие исследования до настоящего времени не предпринимались.

Таким образом, можно заключить, что нерешенность вопросов систематики, клинико-психопатологической, нозологической и нейроиммунологической оценки астенических расстройств в ремиссиях шизофрении, а также отсутствие патогенетически обоснованных подходов к терапии данных состояний, подтверждают своевременность и актуальность настоящей работы.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации. Автором лично проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, обоснована степень разработки проблемы исследования, на основании которой определена идея диссертационной работы, программа исследования и сформированы её цель и задачи. Лично автором обследованы 63 больных на базе ФКУ «Орловская ПБСТИН» МЗ РФ, осуществлен сбор материала, выбраны необходимые методы исследования, проведено комплексное клиническое обследование больных с формированием репрезентативной выборки, проведена обработка и анализ полученных в ходе исследования результатов. Данные на всех пациентов представлялись на расширенную консультацию, обсуждение и верификацию клинических наблюдений доктору медицинских наук И. В. Олейчику, в результате чего формировалось окончательное диагностическое заключение. В процессе проведенной работы, автором были лично сформулированы положения, выносимые на защиту и практические рекомендации по их использованию в практике, обоснованы полученные выводы, подготовлены публикации по теме исследования.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации не вызывает сомнений и обеспечивается репрезентативностью

выборки. Общее количество исследованных больных с астеническими расстройствами в ремиссии приступообразно–прогредиентной шизофрении составило 63. В ходе рандомизации в терапевтическую группу вошли 43 больных, а в плацебо группу - 20 пациентов. Комплексность методов исследования (клинико-психопатологический, психометрический, иммунологический, статистический) соответствовала поставленным задачам. Результаты работы подтверждены статистическим анализом.

Научная новизна. В отличие от имеющихся в отечественной и зарубежной литературе исследований [Гиляровский В.А.,1954; Мелехов Д.Е. 1981; Соколовская Л.В., 1991; Иванов М.В. с соавт., 2008; Esser A., 1928; Huber G., 1966; Glatzel J.,1972], посвященных изучению астенической симптоматики на разных этапах шизофренического процесса, в настоящей работе впервые на основе комплексного подхода была разработана оригинальная клиническая типология астенических расстройств в ремиссии приступообразно – прогредиентной шизофрении.

Несмотря на то, что в многочисленных работах показана вовлеченность иммунных механизмов в патогенез эндогенных психических заболеваний [Андросова Л.В. с соавт., 2013; Ключник Т.П. с соавт., 2014,2016,2018; Зозуля С.А. с соавт., 2011,2017; Müller N., 2018; Buckley P.F., 2019; Fourrier C. et al., 2019], характерного иммунологического профиля эндогенных астенических расстройств в ремиссиях шизофрении составлено не было. В настоящем исследовании впервые показана вовлеченность воспалительных реакций в патогенез астенических расстройств в ремиссии шизофрении, что проявлялось изменением протеазно-ингибиторного соотношения. Впервые было показано, что выделенные клинические типы эндогенной астении (аффективно – астенический, негативно-астенический) отличаются различными вариантами иммунной дисфункции. На основании полученных нейроиммунологических данных разработан новый, патогенетически обоснованный подход к комплексной терапии исследованного контингента больных.

Практическая значимость полученных результатов. В настоящем исследовании решена задача по выявлению клинико – психопатологических и иммунологических характеристик астенических расстройств в ремиссии приступообразно - прогрессивной шизофрении. Разработанный в процессе исследования оригинальный глоссарий комплексной оценки астенических расстройств позволяет определить типологический вариант данных состояний и может помочь врачам – психиатрам в определении оптимальной терапевтической тактики и прогноза заболевания. Новый, патогенетически обоснованный подход к осуществлению комплексной терапии астенических расстройств в ремиссии шизофрении способствует повышению эффективности лечения данного контингента больных. Методологические принципы, на базе которых построено данное комплексное клинико–биологическое исследование, могут применяться для дальнейших научно-практических мероприятий, а полученные результаты могут быть использованы при обучении врачей-психиатров в рамках последипломного образования.

Результаты данного исследования внедрены в практическую работу психоневрологического диспансера № 3 филиал ГБУЗ ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ, психоневрологического диспансера № 8 филиал ГБУЗ ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ, психоневрологического диспансера № 13 филиал ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева ДЗМ.

Ценность научных работ соискателя определяется использованием комплексного подхода к решению целей и задач исследования, применением обоснованных критериев типологической дифференциации астенических расстройств в ремиссии приступообразно-прогрессивной шизофрении, в том числе специально разработанного оригинального глоссария. Показана вовлеченность воспалительных реакций в патогенез астенических расстройств в ремиссии шизофрении и изменение протеазно-ингибиторного соотношения по сравнению с контролем. Выявленные особенности иммунного статуса пациентов позволили обосновать целесообразность

аугментации традиционной антипсихотической терапии иммунотропным препаратом, а рандомизированное плацебо–контролируемое исследование - доказать эффективность лечения данной когорты больных гамма-D-глутамил-триптофаном. Обоснованный соискателем патогенетический подход к осуществлению комплексной терапии астенических расстройств в ремиссии приступообразно–прогредиентной шизофрении имеет практическую значимость и способствует повышению эффективности лечения изученного контингента больных.

Основное содержание результатов проведенного исследования отражено в 13 научных публикациях (в том числе 5 статей опубликованы в журналах, рецензируемых ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации).

Статьи:

1. Якимец, А.В. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммунотропной терапии / А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2018. - №3. – С. 70 – 76.

2. Якимец, А.В. Анализ эффективности плацебо в терапии астенических расстройств при шизофрении / А.В. Якимец, С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2018. – Т. 50, № 4. – С. 84 – 86.

3. Якимец, А.В. Эффект плацебо в терапии астенических расстройств у больных шизофренией в стадии ремиссии / С.А. Зозуля, А.В. Якимец, И.В. Олейчик, Т.П. Ключник // Российский психиатрический журнал. – 2019. – №1. – С. 38 – 46.

4. Якимец, А.В. Типология астенических расстройств в ремиссии приступообразно – прогредиентной шизофрении / А.В. Якимец // Психиатрия. – 2019. – Т. 17, № 2. — С. 16 – 22.

5. Якимец, А.В. Оптимизация терапии астенических расстройств в ремиссиях у больных приступообразно-прогредиентной шизофренией (клинико-иммунологический анализ) / С.А. Зозуля, И.В. Олейчик, А.В. Якимец, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2020. – №2 (принята в печать).

Основные положения диссертационной работы и обобщенные данные были представлены в виде докладов: постерная презентация на 26 - ом конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (ЕРА) 5 марта 2018 года, г. Ницца, Франция; конференция «Человек и лекарство», 9 апреля 2018 года, г. Москва; конференция молодых ученых, посвященная 114-летию со дня рождения академика АМН СССР А. В. Снежневского в ФГБНУ НЦПЗ, 24 мая 2018 года, г. Москва; Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию ОГУ имени И.С. Тургенева и 20-летию Медицинского института «Андреевские чтения. Трансляционная медицина. Опыт научных исследований в клиническую практику», 11 апреля 2019 года, г. Орел.

Диссертационная работа Якимец А.В. по содержанию соответствует специальности «Психиатрия» - 14.01.06.

Диссертация изложена хорошим литературным языком, стиль изложения отличается ясностью и четкостью, а положения - четкой 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 21.04.2016 № 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 «Астенические расстройства в ремиссии приступообразно - прогредиентной шизофрении (клинико –

психопатологические, патогенетические, терапевтические аспекты)»
Якимец Анны Владимировны рекомендуется к защите на соискание
 ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06
 – «Психиатрия» (медицинские науки).

Заключение принято на межотделенческой научной конференции
 ФГБНУ НЦПЗ в составе представителей отдела по изучению эндогенных
 психических расстройств и аффективных состояний, отдела юношеской
 психиатрии, отдела гериатрической психиатрии, отдела по изучению
 пограничной психической патологии и психосоматических расстройств,
 отдела медицинской психологии, лабораторий биохимии,
 нейроиммунологии, нейрофизиологии, психофармакологии, лаборатории
 нейровизуализации и мультимодального анализа, отдела по подготовке
 специалистов в области психиатрии (клинической ординатуры и
 аспирантуры), отдела научной информации.

Присутствовало на заседании – 55 человек.

Результаты голосования: «за» 55 человек, «против» - нет, воздержались
 – нет. Протокол № 15 от 03 декабря 2019 года.

Председатель межотделенческой
 научной конференции,
 Руководитель отдела детской психиатрии
 ФГБНУ НЦПЗ, д.м.н.
 14.01.06. «Психиатрия» (мед.науки)

Н.В. Симашкова

Подпись д.м.н.
 Н.В. Симашковой заверяю
 Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ
 д.м.н.



А.Н. Бархатова