

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора,
заместителя директора по развитию и инновационной деятельности,
заведующего отделом юношеской психиатрии
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научный центр психического здоровья»
Каледы Василия Глебовича
на диссертационную работу Сосина Дмитрия Николаевича на тему:
«Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении
(клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук по специальности 14.01.06 - «Психиатрия»**

Актуальность темы

Несмотря на активное развитие психофармакотерапии проблема терапевтической резистентности при шизофрении остается достаточно актуальной. По крайней мере 30-40% пациентов с шизофренией недостаточно реагируют, либо вовсе не реагируют на антипсихотическую терапию. Данная проблема имеет наибольшее значение для клинической практики, где отсутствие эффективности проводимой терапии ассоциировано с более длительными сроками лечения, быстрой инвалидизацией пациентов и, соответственно, большими финансовыми затратами.

Выявление факторов риска формирования терапевтической резистентности на более раннем этапе течения психического расстройства позволит предотвратить или снизить негативные последствия затяжных психотических состояний.

Выделение клинических предикторов терапевтической резистентности – одно из самых актуальных направлений поиска. Данные ряда исследований подтверждают, что пациенты с терапевтической резистентностью имеют особенности течения шизофренического процесса. Одной из клинических характеристик являются когнитивные нарушения, которые во многом определяют качество функционирования пациента. Учитывая тот факт, что приоритетным направлением в современной психофармакологии является разработка методов лекарственного преодоления когнитивного дефицита – исследование профиля когнитивных нарушений пациентов с терапевтической резистентностью представляется необходимым. Ввиду этого оценка полиморфизмов генов, влияющих на когнитивных функции позволяет углубить знания о механизме формирования данных нарушений у пациентов с шизофренией.

Широко известно, что пациенты с более выраженной наследственной отягощенностью чаще страдают терапевтической резистентностью при шизофрении. Изучение фармакогенетических факторов, влияющих на ответ антипсихотической терапии позволит разработать алгоритм прогнозирования и предупреждения развития терапевтической резистентности на основе оценки индивидуальных генетических особенностей каждого пациента. Именно ген цитохрома печени *CYP2D6* в большой степени влияет на фармакокинетику психотропной терапии.

На основе вышеизложенного можно сказать, что диссертационное исследование Сосина Д.Н. имеет важное научное и практическое значение для

прогнозирования и снижения риска развития терапевтической резистентности у пациентов с шизофренией.

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

Дизайн диссертационного исследования построен методически правильно, продуман. Достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций основывается на достаточном объеме материала, грамотном использовании методов и статистической обработки, а также подробном анализе полученных данных.

В рамках клинической части было включено 130 пациентов с диагнозом шизофрения, шизотипическое расстройство и шизоаффективное расстройство. Диагнозы психических расстройств верифицировались в соответствии с критериями МКБ-10. Посредством клинико-психопатологического и психометрического методов были оценены: психическое состояние, уровень социального и профессионального функционирования, а также когнитивные функции. У каждого участника исследования был взят образец венозной крови. После включения все пациенты были разделены на две группы: с проявлениями (51 человек) и без проявлений (79 человек) терапевтической резистентности. Разделение на группы осуществлялось согласно общепринятым критериям. Объемы выборок являются достаточными для получения достоверных выводов.

На этапе анализа психофармакотерапии проведен анализ текущего курса и ретроспективный анализ двух курсов терапии, предшествующих текущему. Для каждого курса психофармакотерапии было подсчитано количество межлекарственных взаимодействий различной степени тяжести (Minor, Moderate, Major), а также определен индекс рациональности фармакотерапии (Medical Appropriateness Index – MAI). В последующем из крови пациентов было выделено ДНК и проведено генотипирование для определения носительства изучаемых полиморфизмов. Полученные данные были грамотно проанализированы с применением современных методов статистической обработки, что позволяет говорить об объективности сделанных выводов. В результате получены важные сведения о клинических особенностях течения шизофрении у пациентов с проявлениями терапевтической резистентности, а также вероятные факторы риска развития данного состояния. Дизайн исследования соответствует поставленным целям и задачам.

Основные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и вытекают из результатов проведенного исследования, а также полностью соответствуют целям и задачам работы.

На основании вышеизложенного можно говорить о том, что обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационном исследовании Сосина Д.Н., не вызывает сомнения.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность диссертационного исследования основано, в первую очередь на достаточном объеме материала, а также сертифицированном оборудовании, имеющем все необходимые сертификаты. Носительство полиморфных вариантов генов: *BDNF*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A*, *CYP2D6* определялось при помощи прибора CFX 384 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA, 2013).

При проведении исследования были использованы современные методики сбора и обработки исходных данных. Группы обследованных пациентов подобраны правильно, их численность достаточна для обоснования заключений. Используемые в исследовании методы полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи программы SPSS Statistics 21.0 адекватными методами математической статистики.

Впервые на популяции пациентов Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации проведено комплексное сравнительное исследование пациентов, страдающих шизофренией с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности. На основании проведенного анализа было получено, что у пациентов с диагнозом «шизофрения параноидная форма» и проявлениями терапевтической резистентности чаще наблюдался галлюцинозопараноидный синдром (39,2% vs 16,5%; $p=0,035$), у пациентов без проявлений терапевтической резистентности чаще отмечался депрессивный синдром (2% vs 12,7%; $p=0,035$). У пациентов с диагнозом «шизоаффективное расстройство» течение психического расстройства реже сопровождалось развитием терапевтической резистентности (0% vs 7,6%; $p=0,022$). Также было показано, что пациенты с проявлениями терапевтической резистентности имеют более низкое когнитивное функционирование ($p=0,002$). В последующем была рассчитана прогностическая значимость влияния когнитивных функций на формирование терапевтической резистентности и было получено, что пациенты с более низкими когнитивными функциями имеют больший риск развития терапевтической резистентности при шизофрении ($OR=1,529$; $p=0,018$).

Сравнение данных фармакологического анамнеза показало, что пациенты, страдающие шизофренией с проявлениями терапевтической резистентности имели более высокий индекс рациональности психофармакотерапии (MAI) в анамнезе ($p=0,019$).

Кроме этого, проведена комплексная оценка влияния генетических факторов на когнитивные функции с учетом тяжести психопатологической симптоматики и проводимой психофармакотерапии. В результате были получены данные о влиянии полиморфизма rs6265 гена *BDNF* на исполнительные функции у пациентов, страдающих шизофренией без проявлений терапевтической резистентности ($p=0,036$). В группе пациентов с проявлениями терапевтической резистентности такое влияние оказывал полиморфизм *CYP2D6*4* ($p=0,043$).

Помимо вышеописанного впервые на популяции пациентов Северо-Западного региона Российской Федерации проведено комплексное фармакогенетическое исследование влияния полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* на формирование терапевтической резистентности при шизофрении. Было установлено, что у носители генотипов GA *CYP2D6*4* и CT *CYP2D6*10* имеют менее рациональную психофармакотерапию по сравнению с носителями гомозиготных генотипов данных полиморфизмов ($p=0,004$ и $p=0,033$, соответственно). Носители генотипа GA *CYP2D6*4* имеют большее количество межлекарственных взаимодействий категории «Moderate» по сравнению с носителями генотипа GG данного полиморфизма ($p=0,002$).

При оценке влияния носительства полиморфизмов генов *BDNF*, *DRD2*, *DRD3*, *HTR2A* на формирование терапевтической резистентности не было получено ассоциаций с данным фактом.

Кроме того, была посчитана прогностическая значимость влияния различных факторов на когнитивные функции и терапевтическую резистентность. На основании проведенного анализа получено, что основополагающее влияние на когнитивные функции оказывает тяжесть психопатологической симптоматики, данная взаимосвязь носит обратно-пропорциональный характер ($\beta=-0,454$; $p=0,0001$). Риск развития терапевтической резистентности возрастает с увеличением количества межлекарственных взаимодействий при терапии шизофрении ($\beta=0,343$; $p=0,002$). А у пациентов, страдающих шизофренией с более выраженными когнитивными нарушениями риск развития терапевтической резистентности возрастает ($\beta=0,49$; $p=0,0001$).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании полученных данных в диссертационной работе представлены практические рекомендации, имеющие ценность для врачей-психиатров. Использование данных рекомендаций позволит спрогнозировать развитие терапевтической резистентности на более раннем этапе течения шизофрении.

Применение индекса рациональности фармакотерапии – MAI при проведении терапии пациентов, страдающих шизофренией, позволит снизить риск развития терапевтической резистентности. Кроме того, целесообразность фармакогенетического тестирования пациентов с шизофренией объясняется более высоким риском развития терапевтической резистентности у пациентов-носителей генотипов GA *CYP2D6*4* и CT *CYP2D6*10*, за счет найденной ассоциации данных генотипов с менее рациональной психофармакотерапией, а также большим количеством межлекарственных взаимодействий.

Полученные ассоциации носительства полиморфизмов rs6265 *BDNF* и *CYP2D6*4* с исполнительными функциями, в свою очередь, говорят о целесообразности проведения дальнейших исследований в этой области.

Результаты настоящего исследования могут дать основу для разработки персонализированного алгоритма прогнозирования терапевтической резистентности при шизофрении, а также использования в образовательном процессе при подготовке врачей-психиатров и клинических фармакологов.

Личное участие автора в подготовке диссертации

При выполнении диссертационной работы соискателем самостоятельно осуществлен подробный аналитический обзор научной литературы по рассматриваемой проблеме. Автором лично разработаны программа обследования больных и дизайн работы. Также лично соискателем проводилось клиническое и психометрическое обследование больных и подготовка образцов для молекулярно-генетического анализа и проведении генотипирования. Диссертант лично осуществил математико-статистическую обработку клинического материала, сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, вытекающие из содержания работы.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложения.

Следует подчеркнуть высокий уровень работы с литературными

источниками. Автором был проведен подробный анализ источников литературы, в результате которого полученные данные были сопоставлены с опытом российских и зарубежных коллег. Проанализировано 213 источников литературы, из них 30 отечественных и 183 иностранных. Обзор литературы разбит на разделы, что позволило автору выявить круг вопросов нуждающихся в разрешении.

Результаты собственного исследования представлены в виде одной главы с шестью подглавами, в которых проводится клинико-психопатологический и психометрический анализ особенностей клинического течения шизофрении у пациентов с наличием и отсутствием проявлений терапевтической резистентности; сравнительный анализ текущего курса психофармакотерапии; анализ ассоциаций носительства полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* с клиническими характеристиками шизофрении и данными фармакологического анамнеза у изученных пациентов; приводятся данные о когнитивных расстройствах у пациентов с шизофренией на основании батареи тестов BACS; выявлено влияние клинических и фармакогенетических биомаркеров на когнитивные функции и риск развития терапевтической резистентности при шизофрении.

Текст диссертационной работы иллюстрирован 50 таблицами и 31 диаграммой.

Автореферат оформлен традиционно и полностью отражает основные разделы и результаты диссертации.

По оформлению текста диссертационной работы принципиальных замечаний нет. Имеются несущественные, единичные стилистические и технические погрешности. В введении и в обзоре литературы имеются некоторые повторы. При описании проведенного исследования следовало бы указать средние и максимальные дозы антипсихотических препаратов, а не просто сослаться на выполнение требования по их адекватности. Третий вывод, на наш взгляд, следовало бы сделать более развернутым. Отмеченные замечания не снижают достоинства исследования и не влияют на главные теоретические и практические результаты диссертации.

Публикация основных результатов диссертации

Результаты диссертационной работы полностью отражены в 12 публикациях, при этом имеется 3 статьи в изданиях, входящих в перечень ВАК, а 1 статья – в журнале, входящем в международные базы данных (индексируемых в Scopus). В диссертации имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования, имеется заключение об оригинальности работы (проверено системой «Антиплагиат»).

Заключение

Диссертационное исследование Сосина Дмитрия Николаевича «Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)», представленное на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 - «психиатрия», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной научной задачи – предложены подходы к прогнозированию развития терапевтической резистентности при шизофрении.

По научной новизне и практической значимости результатов исследования, методическому уровню выполненная диссертационная работа полностью соответствует критериям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор – Сосин Дмитрий Николаевич заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 - психиатрия.

Официальный оппонент

доктор медицинских наук, шифр специальности 14.01.06, профессор,
заместитель директора по развитию и инновационной деятельности,
заведующий отделом юношеской психиатрии
Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
"Научный центр психического здоровья»
Адрес: 115522, г. Москва,
Каширское шоссе, д.34
Эл. почта: kaleda-vg@ya.ru
Тел.:+7-495-103-03-24



Каледа Василий Глебович

Подпись д.м.н., профессора Василия Глебовича Каледы заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ

д.м.н.



Бархатова Александра Николаевна