

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Правительства Российской Федерации

Петровой Наталии Николаевны

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

Одной из актуальных проблем современной клинической психиатрии является терапевтическая резистентность при шизофрении, которая развивается у 25-50% пациентов. Перспективным является изучение фармакогенетических факторов, влияющих на развитие терапевтической резистентности, что позволит разработать алгоритм ее предупреждения у пациентов, входящих в группу риска. Терапевтическая резистентность усугубляет прогноз заболевания и способствует инвалидизации больных. С другой стороны, качество социального и профессионального функционирования пациентов с шизофренией во-многом определяется выраженностью нейрокогнитивного дефицита. Кроме того, есть данные, что больные шизофренией с терапевтической резистентностью имеют специфический профиль когнитивных нарушений. Открыт вопрос о влиянии генетических факторов и психофармакотерапии на когнитивное функционирование пациентов. Противоречивые данные имеются в отношении взаимосвязи нейрокогнитивного дефицита и других доменов психопатологической симптоматики. Анализ взаимосвязи отдельных

полиморфизмов генов, когнитивных нарушений и особенностей ответа на терапию позволит расширить понимание механизмов формирования нейрокогнитивного дефицита у пациентов с шизофренией.

Таким образом диссертационная работа Сосина Д.Н., посвященная изучению предикторов терапевтической резистентности при шизофрении, включая клиничко-терапевтические, в том числе когнитивные нарушения, и фармакогенетические факторы, имеет несомненное научное и практическое значение.

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

Диссертационное исследование Д.Н. Сосина состоит из трех частей: клинического исследования, анализа предшествующих курсов фармакотерапии, а также лабораторной части.

В исследование было включено 130 пациентов с шизофренией, получающих стационарное или амбулаторное лечение. Проведено клиничко-психопатологическое и психометрическое обследование пациентов, а также забор венозной крови у каждого пациента. Осуществлен ретроспективный анализ историй болезни данных пациентов в пределах двух последних госпитализаций. Фиксировалась текущая психофармакотерапия, а также была оценена рациональность антипсихотической терапии при помощи индекса рациональности фармакотерапии (MAI – Medical Appropriateness Index) и проведен анализ количества межлекарственных взаимодействий при помощи специализированного инструмента Drugs Interaction Checker.

В лабораторной части работы было проведено генотипирование всей исследуемой выборки с последующим анализом.

Дизайн исследования соответствуют поставленным целям и задачам. В работе использованы современные методы статистической обработки данных. Автором проведен подробный анализ литературы для сопоставления результатов отечественных и зарубежных исследований. Научные положения,

выносимые на защиту, выводы и рекомендации обоснованы, корректно сформулированы и логически вытекают из полученных результатов проведенного исследования, полностью соответствуют поставленным целям и задачам. Исследование проведено на достаточном клиническом материале.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе Д.Н. Сосина, не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Автором были использованы современные методы сбора и обработки исходной информации с обоснованием объекта исследования. Группы сравнения выделены правильно. Выбор методов исследования осуществлялся в соответствии с поставленными целями и задачами. Обработка полученных результатов осуществлялась адекватными методами математической статистики с использованием компьютерной программы SPSS Statistics 21.0.

Лабораторная часть исследования выполнялась в сертифицированной лаборатории квалифицированными сотрудниками. Генотипирование и определение носительства полиморфизмов генов осуществлялось при помощи приборов CFX 384 Touch Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA, 2013) и Applied Biosystems StepOne™ (Life Technologies, USA, 2010), что свидетельствует в пользу достоверности полученных данных.

Проанализировано 213 источников литературы, из них 30 отечественных и 83 иностранных. Положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы достоверными результатами исследования. Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Впервые на пациентах Северо-Западного Федерального округа Российской Федерации было проведено комплексное сравнительное исследование больных шизофренией с наличием и отсутствием проявлений

терапевтической резистентности. Показано, что у больных параноидной шизофренией с терапевтической резистентностью превалирует галлюцинаторно-параноидный синдром (39,2 и 16,5%, соответственно), в то время как у пациентов без проявлений терапевтической резистентности доминирует депрессивный синдром (2 и 12,7%, соответственно). У пациентов с диагнозом «Шизоаффективное расстройство» терапевтическая резистентность развивалась достоверно реже. В результате сравнительного анализа было установлено, что пациенты с терапевтической резистентностью имеют большую выраженность нейрокогнитивного дефицита ($p=0,022$). Выявлено, что резистентные пациенты чаще имели менее рациональную психофармакотерапию в анамнезе ($1,14 \pm 1,3$ vs $0,55 \pm 1,02$; $p = 0,019$).

Впервые на выборке пациентов с шизофренией Северо-Западного федерального округа Российской Федерации проведена комплексная оценка влияния генетических факторов, тяжести психопатологической симптоматики и психофармакотерапии на когнитивные функции в зависимости от наличия или отсутствия проявлений терапевтической резистентности. В результате проведенного анализа была найдена ассоциация носительства полиморфизма rs6265 *BDNF* с исполнительными функциями у пациентов с шизофренией без проявлений терапевтической резистентности. Носители генотипа GG имели более высокие показатели при выполнении теста «Башня Лондона» по сравнению с носителями генотипа GA+AA ($-8,25 \pm 1,2$ vs $-8,82 \pm 0,97$; $p = 0,036$), вне зависимости от тяжести психопатологической симптоматики или проводимой фармакотерапии. В группе пациентов с терапевтической резистентностью при шизофрении носители генотипа GA полиморфизма *CYP2D6*4* также имели более высокие показатели при выполнении теста «Башня Лондона» по сравнению с носителями GG согласно показателя z ($p = 0,043$) и T ($p = 0,043$), вне зависимости от тяжести психопатологической симптоматики и проводимой психофармакотерапии. Роль данного гена связана с фармакокинетикой, что может свидетельствовать в пользу влияния побочных эффектов психотропной терапии на когнитивные функции.

Впервые на популяции пациентов Северо-Западного региона Российской Федерации проведено фармакогенетическое исследование ассоциации носительства полиморфизмов *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10* с терапевтической резистентностью при шизофрении. В результате было получено, что у носителей гетерозиготных генотипов СТ гена *CYP2D6*10* ($0,73 \pm 1,13$ vs $1,2 \pm 1,28$; $p = 0,033$) и GA *CYP2D6*4* ($0,71 \pm 1,11$ vs $1,38 \pm 1,31$; $p = 0,004$) отмечалась менее рациональная психофармакотерапия согласно индексу MAI. Также было получено, что носительство генотипа GA *CYP2D6** ассоциировано с большим количеством межлекарственных взаимодействий категории «Moderate», что в свою очередь может повышать риск развития терапевтической резистентности при шизофрении. В исследовании не было найдено ассоциации носительства полиморфизмов rs6265 *BDNF*, Taq1A *DRD2*, Ser9Gly *DRD3*, T102C *HTR2A* с терапевтической резистентностью при шизофрении, что свидетельствует о нецелесообразности использования данных маркеров при диагностики терапевтической резистентности.

Была оценена прогностическая значимость влияния комплекса изученных клинико-терапевтических и фармакогенетических факторов на когнитивные функции и формирование терапевтической резистентности при шизофрении. На основании данного анализа было показано, что преимущественное (обратно-пропорциональное) влияние на когнитивные функции у пациентов с шизофренией оказывает тяжесть психопатологической симптоматики ($\beta = -0,454$; $p = 0,0001$). Установлено, что с увеличением числа межлекарственных взаимодействий повышается риск развития терапевтической резистентности при шизофрении ($\beta = 0,343$; $p = 0,002$). Исходя из результатов логической регрессии важным клиническим фактором, связанным с терапевтической резистентностью при шизофрении является показатель z батареи тестов BACS ($\beta = 0,49$; $p = 0,0001$), т.е. выраженность нейрокогнитивного дефицита ассоциирована с наличием терапевтической резистентности.

Значимость для науки и практики

полученных автором результатов

Полученные в настоящем исследовании результаты показывают, что больные параноидной шизофренией с галлюцинаторно-параноидной симптоматикой относятся к группе риска формирования терапевтической резистентности. У пациентов с терапевтической резистентностью отмечаются более выраженные когнитивные нарушения, что свидетельствует о необходимости выделения нейркогнитивного дефицита как мишени терапии у этих пациентов. Клиническая значимость работы подтверждается целесообразностью использования индекса MAI для оценки риска развития терапевтической резистентности при шизофрении, так как у пациентов с терапевтической резистентностью отмечена менее рациональная психофармакотерапия в анамнезе.

Выявленные ассоциации полиморфизма rs6265 *BDNF* в группе пациентов с хорошим ответом на антипсихотическую терапию и *CYP2D6*4* в группе пациентов с проявлениями терапевтической резистентности при шизофрении с исполнительными функциями говорят о целесообразности проведения дальнейших научных исследований их роли в формировании нейркогнитивного дефицита при шизофрении.

Выявленная ассоциация носительства гомозиготных генотипов *CC CYP2D6*10* и *GG CYP2D6*4* с более рациональной психофармакотерапией говорит о том, что носители гетерозиготных генотипов данных полиморфизмов могут иметь более высокий риск развития терапевтической резистентности при шизофрении. Данный факт свидетельствует о целесообразности фармакогенетического тестирования у пациентов с шизофренией.

Результаты исследования могут стать основой для разработки персонализированных алгоритмов предупреждения терапевтической резистентности у пациентов с шизофренией, а также использоваться в образовательном процессе в рамках подготовки специалистов по специальности психиатрия и клиническая фармакология.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка использованной литературы. Во введении сформулированы актуальность темы диссертации, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, соответствие паспорту специальности, материалы и методы диссертационного исследования, положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробацию результатов. В обзоре литературы автор представляет анализ проблемы терапевтической резистентности при шизофрении, приводит факты, обосновывающие необходимость выделения предикторов резистентности у больных шизофренией. В главе «Материалы и методы» подробно описан дизайн каждого этапа исследования. Разделы логично связаны между собой, все методики изложены грамотным научным языком, обосновано их использование. Результаты собственных исследований изложены последовательно в соответствии с поставленными задачами. Применены адекватные статистические методы. В заключении обобщены и проанализированы результаты собственных исследований. Выводы и рекомендации логично вытекают из содержания диссертации, отражают поставленные задачи, аргументированы и имеют научно-практическую значимость.

Список литературы включает 213 источников, из них 30 отечественных и 183 зарубежных. Работа содержит 5 таблиц и 31 диаграмму, раздел «Приложения» содержит 45 таблиц. Диссертация и автореферат структурированы и оформлены в соответствие с ГОСТ Р.7.0.11-2011. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 полнотекстовая статья в издании из перечня Scopus, 8 тезисов в сборниках российских и зарубежных конференций.

Принципиальных замечаний к работе нет. В процессе знакомства с диссертацией возникли вопросы, имеющие дискуссионный и уточняющий характер:

1. В выводах работы указано, что «Пациенты с более выраженными когнитивными нарушениями имеют более высокий риск развития ТРШ». Данная формулировка позволяет рассматривать когнитивные расстройства как фактор риска развития терапевтической резистентности при шизофрении. Как Вы можете объяснить установленную закономерность?

2. В разделе «научная новизна» отмечено, что «проведена комплексная оценка влияния эндогенных (генетических) и экзогенных (тяжести психопатологической симптоматики и влияние психофармакотерапии) факторов на когнитивные функции у пациентов с шизофренией». Что позволило отнести психопатологическую симптоматику к экзогенным факторам по отношению к когнитивным нарушениям, в то время как нейрокогнитивный дефицит принято рассматривать как «третью ключевую группу симптомов» шизофрении (А. Breier, 1999)?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Сосина Дмитрия Николаевича «Предикторы терапевтической резистентности при шизофрении (клинико-терапевтические и фармакогенетические биомаркеры)», выполненная под

руководством доктора медицинских наук, профессора Иванова Михаила Владимировича и доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Сычева Дмитрий Алексеевича и

представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 - «психиатрия», является законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение актуальной для психиатрии научной задачи – предложены подходы к предупреждению развития терапевтической резистентности при шизофрении на основании выделения клинико-терапевтических и фармакогенетических биомаркеров (генотипирование по полиморфизмам *CYP2D6*4* и *CYP2D6*10*).

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,

зав. кафедрой психиатрии и наркологии

Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения

высшего образования «Санкт-Петербургский

государственный университет» Правительства

Российской Федерации

199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная 7-9

Телефон/Факс: +7 812 329 24 73

Эл. почта: spbu@spbu.ru



Петр

Петрова Наталия Николаевна

Петровой Наталии Николаевны

[Handwritten signature]

Краснова Е.П.

23.09.2019

Документ подготовлен в порядке исполнения трудовых обязанностей