

ОТЗЫВ

официального оппонента

доктора медицинских наук, профессора Семке Аркадия Валентиновича на диссертацию Зубова Дмитрия Сергеевича «Эффективность и безопасность применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении: комплексная клинико-биологическая оценка», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.06 – психиатрия

Актуальность темы исследования

Около 30% пациентов с шизофренией имеют проявления терапевтической резистентности. Активный прогресс психофармакологии, разработка и усовершенствование имеющихся медикаментозных противорезистентных тактик не только не всегда коррелируют со степенью клинического ответа, но и нередко приводят к развитию или потенцированию нежелательных побочных реакций, затрудняющих использование психотропных лекарственных средств в адекватных терапевтических дозировках. Актуальным немедикаментозным методом терапии резистентной шизофрении в данном случае выступает электросудорожная терапия (ЭСТ), обладающая хорошей переносимостью и достаточно высокой эффективностью, но при этом подверженная высокой стигматизации в профессиональной медицинской среде. Учитывая имеющуюся проблематику использования ЭСТ в психиатрической практике, целесообразными являются: оценка использования данной методики в сочетании с психофармакологическими средствами, верификация и оценка степени выраженности актуальных побочных эффектов на фоне проводимой комбинированной терапии, а также изучение потенциальных биологических маркеров, способных объективизировать безопасность и эффективность ЭСТ у пациентов с резистентной шизофренией. В представленной работе исследуются высокоинформативные и специфичные биологические маркеры нейродеструкции и нейроинфламации (NSE, S100B, КФК-MB) в комплексе с

биомаркерами общего воспаления (КФК, IL-2), способные продемонстрировать отсутствие повреждающего влияния ЭСТ на клетки ЦНС и активизацию общих воспалительных реакций. В качестве биологического маркера, отражающего эффективность проводимой терапии выбран активно изучаемый нейротрофический фактор мозга (BDNF), связываемый со стимуляцией и поддержанием развития нейронов, нейропротекцией и опосредованно влияющий на синаптическую активность.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Зубова Дмитрия Сергеевича предоставляет возможность комплексной клинко-биологической оценки использования ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией (ПФТ) у пациентов с резистентной шизофренией, и имеет высокую степень актуальности, существенную научную и практическую значимость.

Новизна исследования и его результатов

Основана на использованном автором комплексном клинко-биологическом подходе, объективизирующем эффективность и безопасность применения ЭСТ в сочетании с ПФТ у пациентов с резистентной шизофренией. Полученные результаты продемонстрировали большую редукцию психопатологической симптоматики и одновременное снижение выраженности побочных эффектов психотропных лекарственных средств при использовании ЭСТ в сочетании с ПФТ.

Проведенный автором анализ изменения концентрации биомаркеров общего и специфического воспаления и повреждения тканей ЦНС (IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE, S100B) и биомаркера нормального функционирования и нейропротекции клеток ЦНС (BDNF) при использовании ЭСТ совместно с ПФТ впервые позволил дать комплексную объективную оценку эффективности и безопасности данной процедуры.

В диссертационной работе было установлено отсутствие активации общих и специфических воспалительных реакций и нейродеструктивных процессов при использовании ЭСТ в сочетании с ПФТ (отсутствие увеличе-

ния сывороточной концентрации IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE и S100B), в то время как уровень BDNF, характеризующий процессы нормального функционирования ЦНС и нейропротекции, в конце курса процедур ЭСТ имел тенденцию к увеличению.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Автором описаны преимущества эффективности и безопасности сочетанного применения ЭСТ и ПФТ перед использованием только психотропных лекарственных средств у пациентов с терапевтически резистентной шизофренией.

Проведенное исследование биологических маркеров, ответственных за процессы нормального функционирования ЦНС и нейропротекции (BDNF), оценивающих характер общих и специфических воспалительных реакций и нейродеструкции (IL-2, КФК, КФК-МВ, NSE и S100B), может быть рекомендовано к применению в качестве методов лабораторной диагностики, используемых в практическом здравоохранении, с целью мониторинга состояния ЦНС в процессе лечения пациентов с резистентной шизофренией, получающих ЭСТ в сочетании с ПФТ.

Выявленная автором эффективность применения ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией без потенцирования актуальных побочных эффектов будет способствовать оптимизации терапевтической тактики у пациентов с резистентной шизофренией.

Представленные в диссертационной работе данные позволяют дать одновременную оценку как клиническим показателям эффективности и безопасности проводимой психофармакологической и электросудорожной терапии, направленных на преодоление терапевтической резистентности, так и объективизировать эти параметры путем лабораторной оценки соответствующих биологических маркеров, впервые изученных в приведенном объеме.

Выполненная автором оценка спектра и динамики побочных эффектов, возникающих в зависимости от актуальной противорезистентной терапевтической тактики, способствуют более безопасному подходу к терапии пациентов с резистентной шизофренией.

Полученные в работе данные, учитывая объективный комплексный клинико-биологический подход, будут способствовать дестигматизации ЭСТ в профессиональной медицинской среде и в общественной сфере.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов, полученных в диссертационной работе Зубова Д.С., обусловлена достаточным объемом включенных в исследование пациентов с резистентной шизофренией (98 человек), разделенных на 2 группы в зависимости от характера проводимой противорезистентной терапии (ЭСТ+ПФТ или ПФТ), выверенным дизайном исследования, применением соответствующих дизайну статистических методов обработки, комплексным использованием анамнестических, клинических, и шкальных методов оценки состояния пациентов, а также исследованием биологических маркеров, выполненных на современном оборудовании с использованием диагностических наборов от ведущих производителей. Проведенный автором литературный анализ и сопоставление полученных результатов с современными литературными данными, позволяет рассматривать основные научные положения, выводы и рекомендации, приведенные в диссертационной работе, как имеющие высокую научную и практическую значимость.

Полученные диссертантом результаты являются корректными и обоснованными, соответствуют поставленным задачам, отражают высокую эффективность и безопасность использования ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией у пациентов с резистентной шизофренией, позволяют объективизировать использование данного терапевтического подхода лабораторным методом диагностики. Анализ, описание, сравнение и обобщение получен-

ных сведений были выполнены Зубовым Д.С. на высоком исследовательском уровне.

Содержание диссертационного исследования

Диссертация Зубова Д.С. построена по традиционной схеме, написана грамотным научным языком и изложена на 166 страницах печатного текста. Диссертационная работа состоит из следующих разделов: введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы.

Во «Введении» представлены все необходимые для диссертационной работы подразделы: актуальность темы исследования, основанная на анализе современных литературных данных, сформулированы цели и задачи исследования, описана научная новизна исследования, его теоретическая и практическая значимость, представлены методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация диссертации, описан вклад автора в диссертационную работу, дана характеристика объема и структуры диссертации.

Глава «Обзор литературы» представляет собой глубокий анализ проблемы терапевтически резистентной шизофрении и используемых для купирования данного состояния методов медикаментозной и электросудорожной терапии. Автором рассматриваются биологические основы развития терапевтической резистентности, потенциальные механизмы действия ЭСТ, вопросы сочетания ЭСТ с лекарственными средствами, актуальные побочные эффекты терапии, вопросы эффективности, безопасности и стигматизации ЭСТ. Глава написана грамотным научным языком и основана на большом объеме данных из современных, преимущественно иностранных, литературных источников.

В главе «Материалы и методы исследования» автором дана подробная характеристика пациентов, включенных в исследование, полноценно представлен дизайн и методология проведенной диссертационной работы.

Глава «Результаты исследования» и соответствующие подразделы логически выверены, достаточны в объеме, полноценно характеризуют полученные в ходе работы эмпирические данные, имеет достаточное количество графиков и таблиц, позволяющих систематизировать полученные результаты.

Представленное в главе «Обсуждение результатов исследования» сопоставление оригинальных результатов исследования и литературных данных полностью соответствует поставленным целям и задачам, корректно выстроено, охватывает все, полученные в ходе диссертационной работы, показатели.

Глава «Выводы» выстроена в соответствии с целями и задачами диссертационного исследования, логически и содержательно соответствует им.

Библиографический указатель содержит 262 источника, из них 24 отечественных и 238 иностранных. Оформление диссертации и автореферата соответствует ГОСТ Р7.0.11-2011. Диссертационная работа иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

По материалам диссертационного исследования было опубликовано 8 научных статей, 2 из которых – в зарубежных англоязычных журналах, индексируемых в международной базе данных SCOPUS; 1 публикация - в отечественном журнале, индексируемом в SCOPUS и РИНЦ; 5 – в журналах, входящих в перечень ВАК, индексируемых в РИНЦ. Общее количество публикаций диссертанта в отечественной и в зарубежной специальной литературе по теме исследования – 22.

Замечания к диссертационной работе и вопросы

Принципиальных замечаний к структуре и содержанию работы нет. Отмечая научную ценность и практическую значимость диссертационного исследования, к автору диссертации имеется несколько вопросов дискуссионного и уточняющего характера:

1. Чем может быть обусловлена более выраженная редукция психопатологической симптоматики в основной группе пациентов (ЭСТ+ПФТ) и менее выраженная редукция негативной симптоматики у пациентов группы сравнения (ПФТ)?
2. Может ли изменение уровня BDNF являться не только потенциальным маркером терапевтического ответа на интервенцию, но и характеризовать безопасность проводимой терапии?

Заключение

Диссертационная работа Зубова Дмитрия Сергеевича: «Эффективность и безопасность применения электросудорожной терапии при терапевтически резистентной шизофрении: комплексная клинико-биологическая оценка», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.06 – психиатрия, является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, в которой достигнута основная цель — продемонстрирована эффективность и безопасность применения ЭСТ в сочетании с психофармакотерапией с использованием комплексного клинико-биологического подхода.

Диссертационная работа Зубова Дмитрия Сергеевича по актуальности, новизне, научной и практической значимости и степени достоверности соответствует современным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям согласно пп. 9 и 10 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842, а её автор заслуживает присуждения степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.06 – психиатрия.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук, шифр специальности 14.01.06 – психиатрия,
профессор
заместитель директора по научной и
лечебной работе, заведующий отделе-

нием эндогенных расстройств Научно-исследовательского института психического здоровья (НИИ психического здоровья) федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Семке Аркадий Валентинович

Подпись д.м.н., профессора,
заместителя директора по научной и
лечебной работе, заведующего отделе-
нием эндогенных расстройств Научно-
исследовательского института психиче-
ского здоровья (НИИ психического
здоровья) федерального государствен-
ного бюджетного научного учреждения
«Томский национальный исследова-
ТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙ-
СКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»
Семке А.В. заверяю,
Учёный секретарь, к.м.н.



19.11.2020г.

Казенных Татьяна Валентиновна

Научно-исследовательского института
психического здоровья (НИИ психиче-
ского здоровья) федерального государ-
ственного бюджетного научного учре-
ждения «Томский национальный иссле-
довательский медицинский центр Рос-
сийской академии наук»
634014, г.Томск, ул.Алеутская, д.4
Тел.: 8(3822)72-43-79
mental@tnimc.ru