

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА  
МОСКВЫ

**«ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 1  
им. Н.А. АЛЕКСЕЕВА ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ГОРОДА МОСКВЫ»**

117152, Москва, Загородное шоссе, д. 2

тел.: (495) 952-87-90; факс: (495) 954-22-94; <http://www.pkb1.ru>; электронная почта: [pkb1@zdrav.mos.ru](mailto:pkb1@zdrav.mos.ru)  
ОКПО 01933751, ОГРН 1037726005514, ИНН/КПП 7726050389/772601001

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель главного врача  
по медицинской части  
кандидат медицинских наук



Д. В. Савельев

09.08.2024

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

**Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города  
Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1  
им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы»**

Диссертация «Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности)» выполнена в лаборатории фундаментальных методов исследования Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии (НКИНЦ) ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ».

В период подготовки диссертации с 2019 по 2024 год соискатель Кайдан Мария Андреевна работала в должности младшего научного сотрудника лаборатории фундаментальных методов исследования научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы».

Кайдан Мария Андреевна в 2017 году окончила ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности «лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №185-УЦ выдана ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ» 25.09.2024 г.

Научный руководитель - Костюк Георгий Петрович, доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист психиатр ДЗ города Москвы, главный врач ГБУЗ города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н. А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы», научный руководитель Научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ»

По итогам обсуждения диссертации «Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности)» принято следующее решение.

#### **Актуальность темы диссертации**

Проблема резистентной шизофрении - одна из актуальных и привлекающих внимание как отечественных, так и зарубежных исследователей (Помыткин А.Н. и соавт., 2021; Дудина А.П. и соавт., 2024; Howes O. D. et al., 2022; Fonseca de Freitas D. et al., 2022; Zheng S. et al., 2022; Gannon L. et al., 2023; Luykx J. J. et al., 2023; Diniz A. E. et al., 2023). По данным последних исследований, доля неэффективной антипсихотической терапии составляет 30-50% случаев (Conley R. R. et al., 1998; Siskind D. et al., 2022). У таких пациентов наблюдается быстро формирующаяся социально-трудовая дезадаптация с высоким уровнем инвалидизации (Мосолов С.Н., 2002; Iasevoli F. et al., 2016).

Критерии резистентности изменяются и дорабатываются, однако неизменным остается положение о стойкости выраженной симптоматики на фоне адекватной терапии при условии правильно установленного диагноза

шизофрении, при этом указания на клинические особенности в них нет (Мосолов С.Н., 2002; Farooq S. et al., 2013; National Collaborating Centre for Mental Health (UK), 2014; Lee J. et al., 2015; Chouinard G. et al., 2017; Demjaha A. et al., 2017; Howes O. D., 2018; Takeuchi H. et al., 2019; American Psychiatric Association, 2020).

Различный характер терапевтического ответа при резистентной шизофрении обусловлен как фенотипической, так и генотипической гетерогенностью (Kim E. and Kim O., 2017). Анализ клинической структуры резистентности создает предпосылки для уточнения уже существующих классификаций и является основной отправной точкой для формирования стратегий преодоления резистентности (Оленева Е.В., 2010; Голубев С.А. и Каледа В.Г., 2020).

Для совершенствования методов диагностики и терапии необходимо применять современные подходы. Так, исследование однонуклеотидных полиморфизмов генов, которые связаны с особенностями ответа на антипсихотическую терапию, также могут выявить маркеры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, и помочь в выборе наиболее эффективного лекарственного препарата или нелекарственных методов биологической терапии (Сосин Д.Н., 2019; Незнанов Н. Г. И соавт., 2022; Sagud M. et al., 2018; Osmanova D. Z. et al., 2018; Vita A. et al., 2019).

Таким образом, несмотря на большое количество полученных ранее данных о резистентной шизофрении, проблема клинической дифференциации остается открытой. Очевидна необходимость более точного определения психопатологической структуры резистентной шизофрении с разработкой новых методов диагностики и преодоления резистентности.

Диссертация Кайдан М.А. выполнена в соответствии с планом основных научных работ НИИЦН ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ» и является частью основного направления научно-исследовательских работ по государственному заданию Департамента здравоохранения города Москвы «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения психических расстройств на основе

стратегий персонализированной медицины» (ЕГИСУ НИОКТР № 223022800081-0, номер госрегистрации АААА-А20-120121790078-0, уникальный номер научной темы: 418).

### **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Диссертация выполнена автором на базе ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ» (главный врач – д-р мед. наук, профессор Г.П. Костюк) в лаборатории фундаментальных методов исследования научно-клинического исследовательского центра нейropsychиатрии (руководитель – д-р мед. наук, профессор Г.П. Костюк) с 2019 по 2024 год. Автором лично выполнен поиск и анализ литературы по теме диссертационного исследования, обоснована степень разработанности проблемы, на основании которой определена актуальность работы. Разработан дизайн исследования, определены цель и задачи, выбраны и обоснованы методы исследования. Автором лично были набраны и обследованы 264 пациента, сформировавшие исследовательскую выборку. Полученные данные были лично проанализированы соискателем с разработкой и реализацией методов диагностики и терапии. Все результаты были обобщены, после чего сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается комплексным подходом к проведению исследования с включением клинко-психопатологического, психометрического методов, соответствующих задачам исследования, дополненного генетическим анализом, а также применением неинвазивного метода терапии транскраниальной магнитной стимуляции, а также репрезентативностью выборки ( $n=264$ ). Обоснованность полученных результатов и выводов подтверждена при статистическом анализе.

## Научная новизна исследования

Анализ психопатологической структуры резистентной шизофрении и сформулированная в его результате клиническая дифференциация формируется в современной парадигме персонализированной психиатрии (Карпенко О.А., 2018; Незнанов Н.Г. и соавт., 2022). Так, резистентная шизофрения характеризуется не только по патогенезу развития резистентности (первичная, вторичная, псевдорезистентность) (Мосолов С.Н., 2002) или связи с лекарственным фактором – необходимостью назначения клозапина с выделением ультрарезистентной формы шизофрении (Campana M. et al., 2021), но также и по клиническим проявлениям.

Впервые предложена клиническая дифференциация шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, основанная, в отличие от предшествующих (Авруцкий Г.Я. и Недува А.А., 1988, Мосолов С.Н., 2002; Leonhard K. and Beckmann H., 1979; Kane J., 1988; Barnes T. R. E. and Schizophrenia Consensus Group of British Association for Psychopharmacology, 2011; Howes O.D. et al., 2017), на преобладании в клинической картине нарушений в определенной сфере психической деятельности. Выделены и описаны три клинических варианта: нарушение мышления и восприятия с преобладанием бредовых расстройств, кататонические нарушения с преобладанием онейроидного помрачения сознания, нарушение поведения и аффекта с преобладанием агрессии.

Доказана значимость (в отличие от предшествующих исследований (Krebs M. O et al., 1998; Goldberger C. et al., 2005; Anttila S. et al., 2005) генотипа C/T полиморфизма rs6265 гена *BDNF*.

Разработана, с учетом полученных результатов и на основании созданной клинической дифференциации, оптимальная стратегия преодоления резистентности к антипсихотикам у пациентов с кататоническими нарушениями при помощи транскраниальной магнитной стимуляции.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

В настоящем исследовании решена актуальная для клинической психиатрии задача изучения психопатологической структуры шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии с разработкой методов диагностики и терапии.

Теоретическая значимость настоящего исследования определяется: подробным анализом клинической картины резистентной шизофренией на основании нарушений в различных сферах психической деятельности, созданием клинических вариантов шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, учитывающей не только фактор неэффективности антипсихотической терапии, но также и психопатологическую структуру и получением новых данных об эффективности применения транскраниальной магнитной стимуляции у пациентов с резистентностью.

Практическая значимость исследования представлена разработкой клинической дифференциации резистентной шизофрении, помогающей врачам-психиатрам при дифференциально-диагностическом поиске в рамках стационарного или амбулаторного звена психиатрической службы и для определения клинического и социального прогноза данного контингента пациентов, а также выбора оптимальных стратегий терапии с учетом нелекарственных методов (транскраниальная магнитная стимуляция).

Полученные результаты могут быть использованы в подготовке врачей, проходящих обучение в области психиатрии в рамках ординатуры и послевузовского образования.

Создание клинической дифференциации позволит определять динамику и прогноз шизофрении, резистентной к антипсихотической терапии, а также выбирать оптимальный метод терапии с учетом возможностей транскраниальной магнитной стимуляции пациентов с резистентными кататоническими нарушениями.

**Результаты данного исследования** внедрены в лечебную работу в отделениях ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ № 5 ДЗМ», ГБУЗ «ПКБ № 13 ДЗМ», а также филиалах ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «ПНД № 8» и «ПНД № 9».

**Ценность научных работ соискателя** состоит в комплексном анализе резистентной шизофрении, как со стороны клинической картины, так и с точки зрения генетических маркеров риска развития резистентности и методов ее преодоления. В работах Кайдан М.А. была предложена клиническая дифференциация резистентной шизофрении в соответствии с преобладанием нарушений в определенной сфере психической деятельности, а также доказана эффективность аугментации стандартных протоколов противорезистентной терапии методом транскраниальной магнитной стимуляции. Также выделены генетические предикторы развития резистентности, что может служить методом ранней диагностики для оптимизации стратегий терапии.

**Основные результаты исследования** изложены в трех научных публикациях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. Кайдан, М.А. Связь между воспалением, когнитивными нарушениями и данными нейровизуализации при шизофрении / В.Л. Ушаков, И.К. Малашенкова, Г.П. Костюк, Н.В. Захарова, С.А. Крынский, С.И. Карташов, Д.П. Огурцов, М.А. Кайдан, Л.В. Бравве, Н.А. Хайлов, Е.И. Чекулаева, Н.А. Дидковский. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 11. – С. 70-78;

2. Кайдан, М.А. Опыт фармакогенетического тестирования при лечении антипсихотиками / М.А. Кайдан, Н.В. Захарова. // Психиатрия. – 2022. – Т.20. –№ S3 (2). – С. 68-69;

3. Кайдан, М.А. Поиск ассоциации полиморфизмов rs6280 гена drd3, rs4680 гена comt, rs6265 гена bdnf с шизофренией, резистентной к антипсихотической терапии, в российской популяции / М.А. Кайдан,

Н.В. Захарова, Я.А. Зоркина, Г.П. Костюк. // Психиатрия. – 2023. – Т. 21. – № 7. – С. 14-23.

**Основные положения** диссертационной работы были представлены на следующих научных конференциях: The 28th European Congress of Psychiatry, Мадрид, Spain (4-7 июля 2020 г.); Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы, Москва (16 ноября 2020 г.); Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы, Москва (1 ноября 2021 г.); V Всероссийская (с международным участием) научной конференции молодых ученых «Будущее нейронаук» в рамках нейрофорума «Neuro Week Kazan – 2022», Казань (7 февраля 2022 г.); Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы, Москва (31 октября 2022 г.); III Международная школа молодых ученых по персонализированной психиатрии, наркологии и неврологии имени академика РАН Вячеслава Викторовича Новицкого, Санкт-Петербург (27 мая 2023 г.); The 31th European Congress of Psychiatry, Paris, France (25-28 March 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась 12 июня 2024 года.

### **Специальность**

Диссертационная работа Кайдан Марии Андреевны по содержанию соответствует специальности 3.1.17. – «Психиатрия и наркология», (медицинские науки). Диссертация изложена понятно, четко и аргументировано.

Диссертация Кайдан Марии Андреевны «Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности)» соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842 (с учетом изменений постановления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 «О внесении изменений в Положение присуждение ученых



степеней)), в том числе п. 14 – имеются все необходимые ссылки на авторов и источники заимствования и отдельных результатов.

**Диссертация Кайдан Марии Андреевны**

**«Шизофрения, резистентная к антипсихотической терапии (психопатологические особенности, возможности преодоления резистентности)» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук 3.1.17. – «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).**

Заключение принято на заседании Ученого совета ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ» 12 июня 2024 года.

Присутствовало на заседании 32 человека, из них члены Ученого совета – 17 человек. Результаты голосования (в голосовании участвуют только члены ученого совета): «за» – 17 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 06/24 от 12.06.2024.

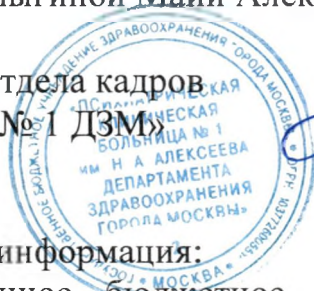
Ученый секретарь Ученого совета  
ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ»,  
канд. психол. наук,  
ведущий научный сотрудник  
отдела внешних научных связей  
НКИНЦ ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ»



М.А. Кулыгина

Подпись Кулыгиной Майи Александровны заверяю:

Начальник отдела кадров  
ГБУЗ «ПКБ №1 ДЗМ»



Я.С. Михаленко

**Контактная информация:**

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ»)

Адрес: 117152, г. Москва, Загородное ш., д. 2

Тел.: +7 (495) 952-87-90

E-mail: [pkb1@zdrav.mos.ru](mailto:pkb1@zdrav.mos.ru)

Веб-сайт: <https://pkb1.ru>