

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБНУ НЦПЗ

профессор, д.м.н.

Т.П. Ключник



«01» сентября 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»

Диссертация «Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении» выполнена в отделе юношеской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья».

В период подготовки диссертации соискатель Помыткин Артем Николаевич работал в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе юношеской психиатрии в должности врача-психиатра (с 2014 г. и по настоящее время), в лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа в должности младшего научного сотрудника (2014-2023 гг.), затем - научного сотрудника (с 2023 г. и по настоящее время).

Помыткин Артем Николаевич в 2012 г. окончил ГБОУ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития РФ по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 53 выдана 23 июня 2023 г. Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр психического здоровья».

Научный руководитель: Каледас Василий Глебович, доктор медицинских наук, отдел юношеской психиатрии Федерального государственного бюджетного

научного учреждения «Научный центр психического здоровья», руководитель отдела.

Научный консультант: Лебедева Ирина Сергеевна, доктор биологических наук Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», руководитель лаборатории.

По итогам обсуждения диссертации «Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении» принято следующее заключение:

Актуальность темы диссертации

Изучение резистентности при шизофрении в контексте разработки и совершенствования методов лечения не теряет своей актуальности вследствие сохраняющейся вплоть до настоящего времени высокой распространенности и социальной значимости. Проблема преодоления резистентности при шизофрении до сих пор остается далекой от разрешения, в пользу чего свидетельствует значительное количество исследований, сосредоточенных на совершенствовании уже существующих противорезистентных мероприятий [Оленева Е.В., и соавт., 2007; Зубов Д.С. 2020; Howes O.D. et al., 2017; Keepers G.A. et al., 2020; Potkin S.G. et al., 2020], что в свою очередь подчеркивает необходимость развития альтернативных нелекарственных методов преодоления резистентности. В последнее десятилетие в центре внимания исследователей [Маслеников Н.В. и соавт., 2013; Потапов И.В., и соавт., 2014; Мосолов С.Н., и соавт., 2020; Wobrock T., et al., 2015; Aleman A., et al., 2019], в качестве метода способного влиять на резистентную симптоматику, рассматривается транскраниальная магнитная стимуляция. Исследования рТМС при шизофрении на сегодняшний день носят более ограниченный характер, а результативность этого метода нуждается в дополнительных исследованиях. Наиболее изученными являются возможности рТМС в отношении вербальных галлюцинаций, во многих публикациях подтверждена эффективность низкочастотной стимуляции височно-теменной области [Потапов И.В., и соавт., 2014; Hoffman R., et al., 2003; Poulet E., et al., 2005; Aleman A., et al., 2007; Li J., et al., 2020], при этом влияние данного метода на другие позитивные симптомы шизофрении, такие как бред, оценивалось крайне редко.

Другое важное направление исследовательской деятельности посвящено оценке возможностей рТМС в отношении негативных расстройств и депрессий при шизофрении. С конца прошлого века в литературе появляются отдельные сообщения, свидетельствующие о положительном, но нестойком эффекте магнитной стимуляции на негативную симптоматику [Geller V., et al., 1997; Feinsod M., et al., 1998; Klein E., et al., 1999], при этом работы тех лет, не имея под собой соответствующей научной базы, опирались на протоколы стимуляции, разработанные для депрессий в рамках эндогенных аффективных расстройств (высоочастотные и низкочастотные протоколы на проекцию ДЛПК). Учитывая небольшие объемы выборок, а также короткую продолжительность воздействия переменного магнитного поля, эффекты лечения редко были положительными и стойкими. К настоящему времени по данным нескольких метаанализов [Aleman A., et al., 2018; Osoegawa C., et al., 2018; Jiang Y., et al., 2019; Lorentzen R., et al., 2022] получены достоверные данные эффективности стимуляции префронтальной коры в качестве локуса воздействия, однако остаются неразработанными оптимальные параметры стимуляции, часть исследователей склоняется в пользу высокочастотных протоколов, отмечая наряду с основным антинегативным действием также положительное влияние на когнитивное функционирование [Jiang Y., et al., 2019]. При этом более поздние исследования сравнительной эффективности протоколов с разной частотой без оценки когнитивных эффектов, отдадут предпочтение низкочастотной стимуляции [Lorentzen R., et al., 2022]. В отечественных работах рТМС продемонстрировала отчетливый антинегативный эффект с преимущественным влиянием на эмоциональный компонент негативного синдрома, а также более быстрое развитие тимоаналептического эффекта при тяжелых депрессиях у пациентов с шизофренией по сравнению с лекарственными препаратами. Однако исследователи отмечали большее влияние стимуляции на вторичную негативную симптоматику и ассоциированную с ней депрессию [Масленников Н.В., и соавт., 2017]. Той же группой исследователей, в работе посвященной оценке когнитивной сферы у пациентов с депрессиями при шизофрении, были получены положительные результаты в отношении исполнительских функций и переключаемости внимания, которые в большинстве

наблюдений не претерпевали обратной динамики [Маслеников Н.В., 2013]. Изучение рТМС в качестве перспективного метода для комплексного лечения резистентной шизофрении берет свое начало с середины 2000-х годов [Tranulis S., et al., 2006; Aleman A., et al., 2007; Thirthalli J., et al., 2008; De Jesus et al., 2011; Wang J., 2013; Aleman A., et al., 2013; Hi S., et al., 2014]. Все проведенные исследования свидетельствуют о безопасности данного метода и благоприятности профиля побочных эффектов у резистентных больных, при этом данные об эффективности рТМС носят неоднозначный характер. Необходимо отметить, что дизайн данных исследований включал в основном низкочастотную рТМС, что с позиций современных взглядов на этот метод полностью не раскрывает его потенциал. Также не проводилось исследований, посвященных влиянию стимуляции на различную симптоматику при резистентной шизофрении, что в свою очередь определяют необходимость проведения настоящего исследования.

Диссертационная работа выполнена в рамках основной научно-исследовательской темы Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», является фрагментом комплексной темы «Психопатология и клиника эндогенных заболеваний. Вопросы дифференциального диагноза, прогноза и терапии» (регистрационный номер темы 0508-2019-0023, АААА-А19-119040490091-0). Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБНУ НЦПЗ, протокол № 8 от 24 ноября 2015 г.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Работа выполнена автором на базе ФГБНУ НЦПЗ (директор – д.м.н., профессор Т.П. Ключник), в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г. Каледа), на базе клинического отделения №4. Автором лично проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, оценена степень разработки проблемы исследования. Автором лично разработан дизайн исследования, сформулированы критерии включения и исключения больных в исследование. Автором лично были выполнены все этапы данного исследования: разработан дизайн исследования, определены цель и задачи, проведен анализ актуальной

научной литературы по изучаемой теме, сбор материала исследования и обработка данных, а также их статистический анализ. Автор сформулировал научные рекомендации и выводы, подготовил публикации по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность научных положений и выводов исследования обеспечивается необходимым объемом представленного материала (n=88), адекватной и комплексной методикой обследования, включающей сочетание клинико-психопатологического, психометрического, нейрофизиологического, нейропсихологического, нейроиммунологического и статистического методов, а также их соответствием поставленным задачам. Результаты подтверждены статистическим анализом. Комплексный подход, включающий достоверные, апробированные и признанные методики исследования, обеспечил возможность решения поставленной цели и задач и определил обоснованность результатов диссертационной работы и следующих из них выводов.

Научная новизна исследования

До настоящего времени не проводилось специальных исследований, рассматривающих рТМС, как метод преодоления резистентности при шизофрении. Также в большинстве современных работ внимание сфокусировано на резистентной продуктивной симптоматике в рамках острого периода заболевания [Оленева Е.В., и соавт., 2007; Мосолов С.Н., и соавт., 2012; Зубов Д.С., 2020; Howes O.D., et al., 2016; Wagner E., et al 2020; Lally J. 2020], в то время как работ, посвященных преодолению резистентности вне периодов обострения заболевания, не проводилось.

Применение рТМС при резистентной шизофрении остается ограниченным, в том числе по причине противоречивости полученных результатов в некоторых крупных исследованиях [Wang J., et. al 2013; Hi S., et al 2014; Siskind, D.J., et al., 2018], а также особенностей дизайна (использование только одного протокола стимуляции), что с позиции современных взглядов на рТМС полностью не раскрывает его потенциал. В настоящем исследовании впервые реализован инновационный селективный подход, а именно выбор методики рТМС на основании, клинико-психопатологических особенностей резистентного состояния.

Различия в психопатологической структуре и клинических проявлениях позволило выделить 4 типологических разновидности резистентных состояний: разновидность с депрессивной симптоматикой, разновидность с галлюцинаторной симптоматикой, разновидность с негативной симптоматикой и разновидность с бредовой симптоматикой. Было предложено ранжирование терапевтического эффект рТМС и выделено 3 варианта терапевтического реагирования: благоприятная траектория, нейтральная траектория и отрицательная терапевтическая траектория.

Впервые выявлена взаимосвязь между вариантом терапевтического ответа и типологической разновидностью резистентного состояния, а также установлена приоритетность использования метода рТМС с учетом рисков обострения психотической симптоматики при его применении.

В рамках мультидисциплинарного исследования был рассмотрен ряд биологических параметров для возможного их использования в качестве предикционных маркеров. Установлено, что анализ особенностей исходной фоновой ЭЭГ и вызванных потенциалов, определение воспалительных и аутоиммунных маркеров, а также исследование особенностей нейрокогнитивного функционирования имеют высокое прогностическое значение. По данным нейрофизиологического исследования было обнаружено, что с благоприятным терапевтической траекторией ассоциированы большая когерентность в бета1-поддиапазоне и меньшая исходная спектральная мощность волн тета-диапазона, что совпадает с результатами одних авторов [Arns M., et al., 2012], но противоречили другим [Изнак Е.В., и соавт., 2020] и может быть обусловлено различными подходами в квалификации резистентных состояний и критериев эффективности терапии.

Впервые было проанализирована динамика нейроиммунологического профиля пациентов с резистентной шизофренией и обнаружило соответствие иммунологических показателей (воспалительных маркеров и аутоиммунных антител) предложенным вариантам терапевтического ответа. Установлено, что наиболее эффективным курс рТМС оказался у пациентов с умеренным повышением активности как ЛЭ и α 1-ПИ, и отсутствием аутоиммунного компонента, с

преобладающей депрессивной симптоматикой в клиническом статусе. Напротив, изначально высокий уровень воспалительных и аутоиммунных реакций характерен преимущественно для пациентов с бредовой и галлюцинаторной разновидностью резистентных состояний, сопряжен с низкой эффективностью рТМС и сопровождается отрицательной динамикой иммунологических показателей. Нейропсихологическое исследование позволило выявить три типа нейропсихологических симптомокомплексов, соответствующих трем вариантам терапевтического ответа (терапевтическим траекториям): для благоприятной траектории характерен нейропсихологический симптомокомплекс нарушения избирательности психических процессов, ассоциированный с дисфункциональным состоянием правого полушария; для нейтральной траектории характерно нарушение произвольной регуляции деятельности, а также переработки слухоречевой информации, пространственного анализа и синтеза с разной степенью выраженности; для отрицательной траектории характерен нейропсихологический симптомокомплекс выраженных нарушений произвольной регуляции мыслительной деятельности, ассоциированный с дисфункциональным состоянием префронтальных отделов левого полушария.

Практическая значимость полученных результатов

В настоящем исследовании найдено решение актуальная для психиатрии задача – повышение качества терапевтического ответа при резистентной шизофрении. Результаты работы свидетельствуют о том, что рТМС может рассматриваться в качестве показателя для лечения резистентных состояний. Продемонстрирована высокая клиническая эффективность метода при лечении депрессивных и галлюцинаторных расстройств, умеренно выраженное положительное влияние на негативную симптоматику. Установлена ограниченная возможность использования рТМС для преодоления резистентности в отношении бредовой симптоматики, с учетом частоты возникновения нежелательных явлений при применении ТМС у данной группы больных. Практическую значимость имеют данные о динамике разрешения различных по структуре резистентных состояний, а также данные о стабильности достигнутых результатов при депрессивной и галлюцинаторной разновидности резистентных состояний и неустойчивости эффекта при негативной

симптоматике. Определена тактика ведения пациентов после проведенного курса рТМС с учетом риска развития нежелательных явлений. Изученные нейроиммунологических, нейрофизиологических и нейропсихологических профилей пациентов с резистентностью способствовало выделению наиболее информативные параметры в отношении предикции эффективности лечения, что может быть использовано в клинической практике.

Методологические принципы, лежащие в основе проведенного исследования, могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей-психиатров. Результаты диссертационного исследования имеют практическую значимость для организации ведения и лечения пациентов с резистентной шизофренией.

Результаты данного исследования нашли применение в практической работе клиники ФГБНУ НЦПЗ, а также филиалов ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер №8», «Психоневрологический диспансер № 9».

Ценность научных работ соискателя состоит в том, что в них проведена комплексная оценка влияния рТМС на различные клинико-биологические параметры, а также соответствие биологических параметров различным вариантам терапевтического ответа, что может быть использовано в рутинной клинической практике. Основные работы посвящены описанию состояния проблемы резистентности при шизофрении, а также поиску новых терапевтических стратегий, позволяющих преодолеть невосприимчивость к лекарственной терапии. Результаты проведенных работ позволяют расширить представления о возможностях метода рТМС при шизофрении и, в частности, ее резистентных формах, установить приоритетность использования данного метода в отношении определенных клинико-психопатологических образований. Результаты проведенного исследования имеют большое значение для практической деятельности специалистов в области клинической психиатрии, а также могут использоваться специалистами в сети практического здравоохранения.

Основные результаты исследования изложены в 6 публикациях, опубликованных в изданиях, рецензированных ВАК Минобрнауки РФ для

публикации диссертационных материалов, в том числе 4 из них в журнале, индексируемом в Scopus.

Основные работы:

1. Помыткин А.Н. и др. Эффективность высокочастотной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции при эндогенных депрессивных расстройствах в юношеском возрасте / Помыткин А.Н., Каледа В.Г., Клочкова И.В., Лебедева, И. С. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – №. 12. – С. 38-45.

2. Pomytkin A.N. et al. Efficacy of High-Frequency Rhythmic Transcranial Magnetic Stimulation in Endogenous Depressive Disorders at Juvenile Age / Pomytkin A.N., Kaleda V.G., Klochkova I.V., Lebedeva I.S. // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2020. – Т. 50. – №. 8. – С. 972-979.

3. Помыткин А.Н. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии резистентных депрессий при шизофрении / Помыткин А.Н., Лебедева И.С., Тихонов Д. В., Каледа В.Г. // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 5-2. – С. 99-105.

4. Помыткин А.Н. Эффективность ритмической транскраниальной магнитной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры при терапии эндогенных депрессивных расстройств (клинические и нейрофизиологические аспекты) / Помыткин А.Н., Паникратова Я.Р., Лебедева И.С. // Психиатрия. – 2016. – №. 3. – С. 68-69а.

5. Помыткин А.Н. Современные аспекты терапевтической резистентности при шизофрении / Тихонов Д.В., Помыткин А.Н., Каледа В.Г. // Психическое здоровье. – 2021. – №. 12. – С. 79-89.

6. Помыткин А. Н. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии резистентной шизофрении /. Помыткин А.Н // Психиатрия. – 2022. – Т. 20, № S3(2). – С. 32-33.

Основные положения диссертации «Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении» Помыткина Артема Николаевича представлены на XVI Всероссийской Школе молодых психиатров "Суздаль-2023"

(13-17 апреля 2023 год, Суздаль), на конференции, посвященной памяти академика А.В. Снежневского (25 мая 2022, Москва), на Всероссийской школе молодых психиатров «Суздаль-2021» (23–27 сентября 2021, Суздаль), на 5-ой Костромской Всероссийской школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Биологическая парадигма клиники психических расстройств» (6–8 октября 2022, Кострома), на конференции XVII Съезд психиатров России «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (15-18 мая 2021 год, Санкт-Петербург), на European Congress of Psychiatry (10-13 апреля 2021 год, Флоренция, Италия) на Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья. 2019 г. (7 июня 2019 г., Москва).

Диссертационная работа Помыткина Артема Николаевича по содержанию соответствует специальности 3.1.17. – «Психиатрия и наркология». Диссертация изложена хорошим литературным языком, стиль изложения отличается четкостью и аргументированностью.

Диссертация Помыткина Артема Николаевича «Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении» соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года, №335, 20 марта 2021г. № 426), в том числе п. 14 – имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов.

Диссертация Помыткина Артема Николаевича «Клинико-биологические аспекты терапевтического ответа на ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию при резистентной шизофрении» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям «3.1.17. – «Психиатрия и наркология».

Заключение принято на межотделенческой научной конференции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» в составе представителей отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, отдела по изучению проблем подростковой психиатрии, отдела юношеской психиатрии, отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, отдела гериатрической психиатрии, отдела медицинской психологии, отдела научной информации, отдела по подготовке специалистов в области психиатрии (ординатуры и аспирантуры).

Присутствовало на заседании 32 чел. Результаты голосования: «За» - 32 чел., «против» - 0 чел., «воздержалось» - 0 чел., протокол №7 от 4 июля 2023 года.

Председатель межотделенческой научной конференции,

Главный научный сотрудник отдела

по изучению пограничной психической патологии

и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ

Доктор медицинских наук, профессор,

специальность «3.1.17. – «Психиатрия и наркология»

(медицинские науки)

С.В. Иванов

Подпись проф. д.м.н. С.В. Иванова заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ

доктор медицинских наук

«3.1.17. – «Психиатрия и наркология»

(медицинские науки)



А.Н. Бархатова