ОТЗЫВ
ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Игумнова Сергея Александровича, профессора кафедры психиатрии и медицинской психологии Института нейронаук и нейротехнологий Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Федотова Ильи Андреевича «Психические расстройства, вызванные воздействием синтетических катинонов (эпидемиологические показатели, клиническая типология, вопросы патогенеза и коморбидности)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология

Актуальность диссертационного исследования

Психиатрическая практика последних лет поставила перед специалистами ряд принципиально новых диагностических и терапевтических задач, вызванных широким распространением синтетических катинонов. Если еще недавно дифференциальная диагностика вызванных наркотиками психозов опиралась преимущественно на установление причинно-временной связи симптоматики с фактом употребления и известной разницей в клинике эндогенных и экзогенных психозов, то сегодня эта схема оказывается недостаточной: психозы, индуцированные синтетическими психостимуляторами, нередко затягиваются, рецидивируют вне контекста интоксикации и в ряде случаев клинически неотличимы от психозов шизофренического спектра. Врач психиатр-нарколог вынужден принимать решение о нозологической принадлежности состояния - речь идет об обратимом экзогенном состоянии или о дебюте хронического психоза шизофренического спектра, - от которого зависят прогноз, длительность и объем терапии, тактика диспансерного наблюдения и, в конечном счете, длительный прогноз пациента. При этом инструментарий для такого решения в отечественной клинике до последнего времени оставался недостаточным: классификационные критерии МКБ-10, созданные до появления массового употребления «дизайнерских» веществ, задают лишь временные рамки расстройства и почти не описывают его клиническую структуру, недостаточно было валидизированных методик для оценки различных кластеров симптомов.

Вторая сторона рассматриваемой проблемы носит организационно-медицинский характер. Наркологическая служба фиксирует устойчивую перестройку структуры наркопотребления: опиоидная модель сменяется на модель с преобладанием злоупотребления психостимуляторами и каннабиноидами, что влечет рост числа госпитализаций пациентов с психотическими осложнениями, изменение требований к профилю стационарных отделений и к квалификации персонала. Кроме того, отсутствие

концепции, связывающей молекулярные свойства синтетических катинонов с клиническими и нейробиологическими проявлениями, ограничивает и научный поиск, и разработку превентивных технологий. Диссертационная работа Федотова И.А. разрабатывает все три указанных аспекта проблемы - клинико-диагностический, организационно-эпидемиологический и патогенетический, - что и определяет ее актуальность и практическую значимость.

Связь представленной работы с планом научных исследований

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Структура диссертации соответствует цели и задачам исследования. Для решения поставленных задач автором проведен анализ достаточного количества материала с использованием четких критериев включения и исключения. Для статистической обработки применены адекватные параметрические и непараметрические методы медицинской статистики. Достоверность результатов обеспечена достаточным объемом материала на каждом этапе. Основные положения диссертации объективны, являются достоверными и подтверждаются материалами работы. Выводы соответствуют поставленным задачам и отражают полученные результаты. Практические рекомендации вытекают из результатов работы и формируют конкретные пути их реализации на практике.

Личный вклад автора в работу

На основании текста диссертации и указанных публикаций очевидно, что И.А. Федотов самостоятельно выполнил анализ литературы по выбранной теме, в том числе составил несколько систематических обзоров литературы. Также автором был выполнена адаптация и валидизация необходимых для работы инструментов – психометрических, нейрофизиологических, компьютерный нейропсихологических тестов. Содержание и выводы диссертационной работы не оставляют сомнений, что она выполнена Федотовым И.А.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Впервые разработана комплексная клинико-патогенетическая концепция, описывающая феномен психотических расстройств, вызванных воздействием синтетических катинонов, и намечающая пути более точной дифференциальной диагностики. Впервые получены новые сведения о

проблеме на популяционном, клиническом и молекулярном уровнях, позволяющие оценить масштаб и динамику изучаемого явления за последние 25 лет и выделить влияющие на него клинические переменные (три волны роста обращаемости, смена опиоидной модели наркопотребления психостимуляторно-каннабиноидной как ключевой фактор шестикратного роста госпитализаций после 2013 года). Впервые на российской популяции проведена оценка взаимосвязи динамики выявления различных видов наркотических веществ и динамики связанных с ними отравлений и смертей на уровне отдельного региона, а также разработана модель прогнозирования смертельных случаев при отравлении наркотическими веществами, осложненном психозом (патент РФ № 2849284). На основании впервые валидизированных в России психометрических шкал последнего поколения (DIP, CAINS) проведена оценка продуктивных и негативных симптомов психоза, вызванного приемом наркотических веществ, в различных клинических сочетаниях и описаны три качественно различных клинических фенотипа сочетания психотического синдрома и наркопотребления. Впервые изучены нейропсихологические и нейрофизиологические биомаркеры шизофренического эндофенотипа у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием СК, которые заняли промежуточное положение между синдромом зависимости от психостимуляторов без психоза и шизофренией. Методами компьютерного моделирования продемонстрирована способность СК к высокоаффинному связыванию с мембранным дофаминовым транспортером, что позволяет использовать для психозов, индуцированных СК, модель дофаминовой (поведенческой) сенситизации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая значимость работы определяется формулированием концепции дофаминовой (поведенческой) сенситизации, объясняющей психозы при употреблении синтетических катинонов и их трансформацию в шизофрению, с доказательствами на популяционном, региональном, индивидуально-клиническом, нейрофизиологическом и молекулярном уровнях, - что имеет принципиальное значение для одной из центральных проблем психиатрии: соотношения экзогенного и эндогенного.

Практическая значимость заключается в следующем: разработана и запатентована модель прогнозирования смертельных исходов при отравлениях наркотическими веществами, осложненных психозом, позволяющая на стационарном этапе рано выделять пациентов группы высокого риска; переведены, апробированы и валидизированы для российской популяции шкалы DIP и CAINS и компьютеризированные нейропсихологические методики на платформе Inquisit, расширяющие инструментарий прецизионной дифференциальной диагностики; разработаны программы для ЭВМ обработки и анализа ЭЭГ покоя и вызванных потенциалов P50, P300, N400, MMN; сформулированы рекомендации по

дифференциальной диагностике психотических расстройств, вызванных воздействием СК, и шизофрении, по динамическому наблюдению пациентов после индуцированного психоза, по скринингу непсихотических расстройств, по нейропсихологическому и ЭЭГ-скринингу как маркерам риска хронизации психоза.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 36 научных трудов, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 27 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России и приравненных к ним, из которых 26 – в изданиях категории К1-К2, 14 – индексированы в международных цитатно-аналитических базах данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts; издана 1 научная монография. Также автором получен патент РФ на изобретение, два свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных. Результаты внедрены в учебный процесс кафедр ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и в работу пяти психиатрических и наркологических медицинских организаций Рязанской, Тамбовской, Калужской и Тульской областей, а также нашли отражение в коллективном учебнике.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертационная работа Федотова И.А. изложена на 309 страницах печатного текста, иллюстрирована 39 рисунками и 33 таблицами. Список литературы содержит 80 отечественных и 307 зарубежных источников. Работа построена по классическому принципу и включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, три главы с результатами и их обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы.

Во «Введении» изложена актуальность проблемы и степень ее разработанности, четко сформулированы цель и задачи, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы, положения, выносимые на защиту, сведения об апробации и внедрении.

Глава «Обзор литературы» представляет систематизированный анализ современных представлений о клинико-токсикологических характеристиках синтетических наркотических веществ, механизмах действия и клинических эффектах психостимуляторов, всех групп индуцированных психических расстройств (психотические расстройства, делирий, аффективные, тревожные, обсессивно-компульсивные расстройства, расстройства контроля побуждений), теориях патогенеза (киндлинг, обратная толерантность, поведенческая сенситизация, эндогенная сенситизация при шизофрении), подходах к дифференциальной диагностике, а также об электроэнцефалографических и нейропсихологических маркерах шизофренического эндофенотипа. Обзор демонстрирует глубокое владение

автором мировой и отечественной литературой, при этом большинство цитируемых работ опубликовано за последние 5 лет.

В главе «Материалы и методы» подробно описан многоэтапный дизайн исследования: эпидемиологические ретроспективные исследования (с соблюдением чек-листов STROBE и требований GATHER), ретроспективные клинические исследования, проспективное лонгитюдное когортное исследование с повторными измерениями, аналитические кросс-секционные сравнительные исследования и компьютерное моделирование. Дана характеристика всех выборок и использованных валидизированных методик (M.I.N.I., SCL-90-R, HCL-32, MOCI, BIS-11, DIP, CAINS, Mini-SMIL, CPT-IP, TMT, Струп, RAVLT, EHI, ЭЭГ-исследование с регистрацией P50, N100, P300, молекулярный докинг). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией, одобрено локальным этическим комитетом.

В главе 3 представлены результаты эпидемиологических исследований: характеристика трех волн роста обращаемости с индуцированными наркотиками психическими расстройствами (увеличение абсолютного числа случаев в 49 раз за 1992–2022 гг. без корреляции с общим количеством обращений, что свидетельствует об истинном характере роста), шестикратное увеличение госпитализаций с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в РФ после 2013 года и его связь со сменой структуры наркопотребления, региональная динамика в Рязанской области с трансформацией причин психозов от доминирования синтетических катинонов к преобладанию наркотических смесей.

В главе 4 изложены результаты изучения клинической типологии: данные о доминировании синтетических катинонов при химико-токсикологическом исследовании (33 – 40%) и исключительной токсичности метадона (12,3% выявляемых веществ при более чем 50% тяжелых отравлений и 67% летальных исходов), обоснование модели прогнозирования летального исхода; описание трех клинических фенотипов коморбидного сочетания синдрома зависимости и психоза; сравнение продуктивной и негативной симптоматики при психозах, индуцированных природными каннабиноидами, синтетическими катинонами и смесями наркотических веществ; характеристика индуцированных расстройств непсихотического уровня, клинико-личностные особенности наркопотребителей с обсессивно-компульсивной симптоматикой, результаты проспективного исследования становления ремиссии на диспансерном наблюдении.

В главе 5 представлены результаты исследования патогенетического значения дофаминовой сенситизации: нарастающий характер нарушений нейропсихологических (вербальная память, ретроактивная интерференция, ингибиторный контроль в тесте Струпа) и нейрофизиологических (амплитуды N100 и P300) маркеров шизофренического эндофенотипа в ряду: синдром зависимости от психостимуляторов; психотическое расстройство, вызванное синтетическими катинонами; шизофрения. Результаты докинга, продемонстрировавшие высокую энергию связывания СК (мефедрон, МДПВ,

альфа-ПВФ) с ортостерическим центром мембранного дофаминового транспортера, статистически не отличающуюся от сродства амфетамина и кокаина и подтвержденную данными на клеточных линиях.

В «Заключении» обобщены полученные клинические и лабораторные данные, подведены итоги работы. Выводы обоснованы, однозначно сформулированы, соответствуют цели и поставленным задачам и отражают основные результаты выполненного исследования. Практические рекомендации доступны и адаптированы к практическому применению для врачей психиатров-наркологов и врачей психиатров.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, включая выводы и практические рекомендации, составлен с соблюдением соответствующих требований.

Замечания и вопросы по диссертационной работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе Федотова И.А. нет. В тексте имеются отдельные опечатки и мелкие неточности, не носящие принципиального характера.

Вопросы, возникшие при прочтении диссертации:

1. Какие факторы, по мнению автора, определяют переход индуцированного синтетическими катинонами психоза в шизофрению у одних пациентов и отсутствие такой трансформации у других при сопоставимом стаже и интенсивности употребления?
2. В модели прогнозирования летального исхода при отравлениях наркотическими веществами, осложненных психозом, используются показатели, доступные на стационарном этапе (лейкоциты, сопутствующая патология, назначение антибиотиков). Проводилась ли валидация модели на независимой выборке, и каковы ее чувствительность и специфичность, позволяющие рекомендовать внедрение в протоколы неотложной помощи?

Указанные вопросы носят дискуссионный характер, не снижают научно-практической ценности работы и могут быть рассмотрены в ходе защиты.

Заключение

Диссертация Федотова Ильи Андреевича на тему «Психические расстройства, вызванные воздействием синтетических катинонов (эпидемиологические показатели, клиническая типология, вопросы патогенеза и коморбидности)», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно, в которой на основе выполненных диссертантом исследований сформулированы научные положения, совокупность которых можно считать решением важной проблемы, имеющей значение для развития психиатрии и наркологии: разработана клинико-патогенетическая типология психических расстройств, вызванных воздействием синтетических катинонов,

и многоуровнево обоснована концепция дофаминовой (поведенческой) сенситизации, объясняющая трансформацию индуцированных наркотиками психозов в шизофрению.

Диссертационная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор, Федотов Илья Андреевич, достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология.

Официальный оппонент:
профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии
Института нейронаук и нейротехнологий
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет),
доктор медицинских наук (14.00.18. Психиатрия), профессор

Игумнов Сергей Александрович

«3» 11 2026 г.

Подпись д.м.н., профессора Игумнова С.А. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Минздрава России
(Пироговский Университет),
доктор медицинских наук, доцент О.М. Демина

Адрес организации: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: +7 (495) 434-22-66; e-mail: rsmu@rsmu.ru