

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора

Петровой Наталии Николаевны на диссертацию

Голубева Сергея Александровича

«Отдалённые этапы юношеской шизофрении

(клинико- психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)»,

представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по

специальности

14.01.06. - «Психиатрия» (медицинские науки)

Актуальность исследования

Диссертационная работа С.А. Голубева посвящена одной из наиболее актуальных тем современной психиатрии, идентификации психопатологических особенностей отдалённых этапов юношеской шизофрении с позиций анализа роли различных клинико-психопатологических и биологических (патогенетических) факторов в их формировании.

Подобная возможность обладает высоким потенциалом в отношении проведения адресных биопсихосоциальных вмешательств на различных этапах течения заболевания, в том числе непосредственно после его манифестации.

Не вызывает сомнения тот факт, что для получения репрезентативных данных недостаточно обследовать лишь когорту больных, имеющих те или иные клинико-психопатологические проявления болезни и постоянно наблюдающихся у психиатра. Как правило, под наблюдением остаётся контингент пациентов, у которых развитие заболевания идёт по более неблагоприятному сценарию, в то время, как остальные больные зачастую выпадают из поля зрения специалистов [Шмуклер А. Б., Бочкарева О. С., 2012; Wang L., Fan X.W., Zhao X.D. et al., 2020]. В связи с этим, представляется необходимым изучение отдалённых этапов шизофрении на основе эпидемиологического подхода к сплошной изучаемой выборке [Birchwood M., Todd P., Jackson C., 2018].

В рамках клинико-биологической модели шизофрении [Смулевич А.Б. и соавт., 2020; Ключник Т.П. с соавт., 2021] позитивные и негативные расстройства рассматриваются как патогенетически самостоятельные дименсии, имеющие собственные траектории развития, но взаимосвязанные по молекулярным механизмам и существующие во взаимодействии с патохарактерологическими структурами. Таким образом, определение биологических предпосылок и закономерностей их формирования позволит превентивно определить траекторию развития заболевания у различных пациентов, своевременно сформировать клиническую настороженность и принять адекватные меры, направленные не только

на проведение персонализированного лечения с целью редукции имеющихся психопатологических расстройств и предотвращения рецидивов, но и проводить мероприятия по психообразованию и психокоррекции как самого больного, так и его родственников.

Новизна и достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования заключается в структурировании знаний о динамике симптомов шизофренического процесса на протяжении его длительного течения, о характере и механизме формирования состояний на его отдалённых этапах, а также в разработке подходов к верификации предиктивного значения тех или иных психопатологических феноменов в отношении дальнейшего течения заболевания и уровня исходов. Ранее проведенные исследования [Carpenter W.T. et al., 1985; Strauss G.P. et al., 2018; Nuechterlein K.H. et al., 2011; Holla B. et al., 2015; Rangaswamy T., 2020] фокусировались на отдельных аспектах проблемы выявления клинических и биологических маркеров шизофрении на отдалённых этапах, в то время как в представленной работе произведен комплексный анализ закономерностей, отражающих взаимосвязь между типом состояния на отдалённых этапах и особенностями адаптивного поведения, показателями социального функционирования и качества жизни пациентов, позволяющие оценить совокупный биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума.

Применение широкого спектра параклинических исследований (генетических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, иммунологических, нейропсихологических) определяет оригинальность исследования и позволяет произвести комплексную оценку пациентов с выявлением широкого спектра биологических маркеров и закономерностей, позволяющих определить траекторию развития шизофренического процесса.

Достоверность исследования определяется достаточным объемом выборки (320 больных), тщательно проведенным психометрическим анализом всех выявленных клинических данных, а также применением статистических методов для обработки полученных результатов.

Таким образом, соискателем решена научная проблема касающаяся диагностики и определения персонального прогноза развития шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, как на ранних, так и на последующих этапах её течения. Автором внесен существенный вклад в изучение вопросов клинико-психопатологических и биологических аспектов юношеской шизофрении.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнений в связи с возможностью углубления знаний о клинических и патогенетических механизмах развития шизофренического процесса. Важной представляется возможность превентивного выделения групп пациентов с различными вариантами развития болезненного процесса, что вносит вклад в дальнейшее развитие психиатрической науки, направленное на профилактику психических заболеваний, решение амбициозной научной проблемы по определению биологической сущности шизофрении.

Результаты диссертационного исследования С.А. Голубева нашли практическое применение в работе клиники ФГБНУ НЦПЗ, филиалов ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева» Департамента здравоохранения города Москвы «Психоневрологический диспансер №1», «Психоневрологический диспансер №21», филиалов ГБУЗ «ПКБ № 13» Департамента здравоохранения города Москвы «Психоневрологический диспансер №11» (филиал №1), «Психоневрологический диспансер №12» (филиал №2), а также ГБУ Рязанской области «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова».

Личный вклад автора в разработку научной проблемы и репрезентативность материала исследования

Диссертантом самостоятельно на высоком научном уровне выполнены все этапы настоящего исследования, проведен тщательный, скрупулезный анализ современной литературы по проблеме исследования, приведены исторические аспекты выделения этой проблемы. Автор продемонстрировал высокий уровень владения клинико-психопатологическим, клинико-катамнестическим, психометрическим методами. Автором лично были отобраны пациенты для биологических исследований, разработаны анкеты на каждого пациента для формализации полученных данных. Результаты исследования лично проанализированы автором, проведено их сопоставление ранее проведенными работами, представлены основные выводы. Автор лично сформулировал положения, выносимые на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в результате диссертационного исследования положения и выводы могут быть успешно применены в работе медучреждений первичного звена, оказывающих специализированную психиатрическую помощь. Выявление пациентов с различными вариантами развития шизофрении позволяет своевременно провести адекватные терапевтические вмешательства, способные снизить степень прогрессивности шизофренического процесса, улучшить качество жизни. Полученные результаты могут быть применены для подготовки кадров в рамках обучающих программ по психиатрии в ВУЗах и

на факультетах послевузовского образования, а также сертификационных курсах повышения квалификации и профессиональной переподготовки. Несомненным является то, что основные положения диссертационной работы имеют высокий научный потенциал в отношении дальнейших исследований вопросов этиопатогенеза шизофрении.

Оценка содержания диссертации и ее завершённости

Общая оценка диссертационной работы С.А. Голубева положительная. Диссертация изложена в традиционной форме, включает введение, главы с изложением основных положений, полученных в результате исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы, список используемых сокращений, список цитированной литературы из 585 источников (из них 179 отечественных, 406 иностранных). Диссертация содержит 28 рисунков и 42 таблицы. Текст диссертации изложен на 339 страницах (основной текст — 271 страница). В тексте диссертации имеются все необходимые ссылки на авторов, источники заимствования оформлены надлежащим образом.

Печатные работы по теме диссертации

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 38 публикациях, из них – 1 патент на изобретение, 26 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 18 опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а также в методических рекомендациях («Основные современные принципы и подходы к терапии эндогенных приступообразных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте»).

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний диссертационная работа С.А. Голубева не вызывает. В процессе знакомства с диссертацией возникли вопросы уточняющего характера:

1. В результате проведенного исследования клинико-психопатологические и клинико-патогенетические закономерности установлены для отделанных этапов шизофрении, начавшейся, в соответствии с критериями включения, в пределах подростково-юношеского возраста, манифестация первого приступа шизофрении в период юношеского возраста (от 16 до 25 лет). Представляется ли возможным экстраполировать полученные данные о типологии состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении и прогностических факторах динамики юношеской шизофрении на случаи шизофрении с дебютом в других возрастных периодах?

2. В выводах указано, что 2-ой и 3-ий типы состояний на отдаленных этапах юношеской шизофрении характеризуются низким уровнем активации иммунной системы, что отражает феномен «истощения клеточного звена иммунного ответа» на поздних этапах шизофрении и свидетельствует в ряде случаев об остановке прогрессивности эндогенного процесса с переходом его динамики в резидуальную стадию. В настоящее время есть данные, что уровень иммунного ответа коррелирует с активностью процесса, выраженностью психопатологической (продуктивной) симптоматики, как при шизофрении, так и при аффективных психозах. Отмечено, что наиболее выраженная активация клеточного иммунитета и механизмов системного воспаления имеет место в период острого психоза, особенно при первом психотическом эпизоде. При хронической шизофрении, по данным некоторых авторов, профиль провоспалительных цитокинов может быть иным: наблюдается повышение уровня IL-1 β и IL-6, при этом концентрация IL-8 и TNF α не меняется. Имеются данные, что на отдаленных этапах развития шизофренического процесса у больных старшего возраста активация воспалительного ответа наблюдается лишь в незначительной степени и, по-видимому, не играет существенной роли в патогенезе заболевания на данном этапе. В рамках дискуссии хотелось бы уточнить: низкий уровень активации иммунной системы отражал актуальное психопатологическое состояние пациентов или стадию процесса?

В целом, диссертационная работа С.А. Голубева соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Голубева Сергея Александровича на тему «Отдалённые этапы юношеской шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» является научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы, касающейся диагностики и определения персонального прогноза развития шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, как на ранних, так и на последующих этапах её течения. Автором внесён существенный вклад в изучение вопросов клинико-психопатологических и биологических аспектов юношеской шизофрении. Результаты диссертационной работы Голубева С.А. имеют существенное значение для современной психиатрической науки.

Диссертация Сергея Александровича Голубева соответствует требованиям п. 9 и п. 10, предъявляемым к докторским диссертациям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 года, с учетом изменений постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года №335, от 02.08.2016 года №748 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней»,

