



«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБУ

«НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»

Минздрава РФ

Доктор медицинских наук,

Профессор

Н.Г. Незнанов

« 29 » *апреля* 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу

Омельченко Марии Анатольевны

«Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)»,

представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06. - «Психиатрия» (медицинские науки)

Актуальность исследования

В настоящее время фокус внимания многих исследователей направлен на выявление ранних маркеров психических расстройств, особенно такого инвалидизирующего заболевания как шизофрения [Коцюбинский А.П. с соавт., 2015; Oliver D. et al., 2020]. Особенный интерес представляет так называемый «критический период», в течение которого возможно влияние на дальнейшее течение и исход заболевания [Marin O., 2016; Newton R. et al., 2018]. Установление признаков начала этого периода позволяет верифицировать заболевание до момента манифестации развернутой клинической картины и предпринять меры по ранней интервенции. Наиболее важным в этом отношении является юношеский возраст, в рамках которого, наблюдается пик манифестации шизофрении [Кекелидзе З.И. с соавт., 2019; Häfner H. et al., 2019], а также формирование первых депрессивных расстройств, которые обладают неоднозначной нозологической принадлежностью и в 30-90% случаев могут быть первыми предвестниками шизофренического процесса [Бобров А.С. с соавт., 2015; Addington J. et al., 2017; McAusland L. et al., 2017]. В целом, современные представления об ультравысоком риске развития шизофрении

основаны, прежде всего, на выявлении аттенуированных психотических симптомов [Fusar-Poli P. et al., 2017], а также наличии генетического риска в сочетании со снижением уровня преморбидного функционирования [Сергеева О.Е. с соавт., 2014; Голимбет В.Е. с соавт., 2015; Andreou C. et al., 2019], приводящего к обращению за медицинской помощью [Falkenberg I. et al., 2015]. Нельзя недооценить влияние первичных негативных симптомов на инициальных этапах шизофренического процесса, как на последующую его манифестацию, так и на дальнейшее течение заболевания с формированием ремиссий низкого качества [Siegrist K. et al., 2015; Yung A. et al., 2019]. Что касается симптомов дезорганизации мышления и речи, которые также могут выявляться на продромальном этапе шизофрении [Незнанов Н.Г., 2020; Hany M. et al., 2020], до настоящего времени не определено их прогностическое значение, за исключением общих выводов о том, что аномалии мышления могут быть нейробиологическим маркером манифестации психотического приступа [Bora E. et al., 2014; Anda L. et al., 2019].

Таким образом, диссертационная работа М.А. Омельченко является актуальной в свете современных исследований ранних, доманифестных, этапов шизофрении, направленных на выявление верифицированных диагностических критериев эндогенного процесса, клинико-биологических маркеров дальнейшего течения и исхода заболевания, а также разработки терапевтических вмешательств и анализ их эффективности.

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

Научная новизна исследования, в отличие от ранее проведенных работ [Скугаревская М.М. с соавт., 2014; Rutigliano G. et al., 2016], определяется комплексным анализом аттенуированных симптомов шизофренического спектра в структуре юношеских депрессий, их взаимосвязи с аффективными симптомами, психопатологическими особенностями и временными критериями развития и обратной динамики на фоне клинического и психометрического

сравнения с депрессиями из группы контроля без аттенуированных симптомов шизофренического спектра. Представленные в диссертации научные положения, результаты и выводы являются обоснованными, разработанными на основании существующих в мировой литературе направлений и подходов к изучению этого вопроса [McGorry P. et al., 2018; Polari A. et al., 2018], основанными на многолетнем изучении клинических и патогенетических особенностей формирования юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра и прослеживании дальнейшей динамики их развития и связи с исходами заболевания, выявлении патопсихологических и биологических предикторов, определяющих дальнейшее течение депрессий. Установлена самостоятельная предикторная роль аттенуированных симптомов шизофренического спектра в отношении дальнейшего течения и исходов заболевания, а также риска манифестации приступных форм шизофрении. Обоснована биологическая почва развития таких состояний с доказательством правомочности отнесения юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра к группе риска по развитию шизофрении, причем не только приступных ее форм, но и вялотекущих, приводящих к значительному снижению социально-трудовой адаптации. Также разработаны подходы к терапии данной когорты больных с обоснованием назначения фармакологических препаратов различных классов, анализом их доз и длительности терапии.

Значимость для науки и практики

В рамках проведенного диссертационного исследования решена проблема выявления аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий, что позволяет предположить начало эндогенного процесса и отнести такие состояния к группе риска развития шизофрении. При этом основанием для верификации инициального этапа могут служить не только и не столько аттенуированные позитивные симптомы, но также аттенуированные негативные симптомы и аттенуированные симптомы дезорганизации. Установлено, что

наибольшим предикторным значением обладает не выделение их в изолированном виде, а сочетание с формированием феномена амплификации, т.е. последовательного нарастания степени выраженности с последующим клиническим выявлением. Установленные психопатологические аномалии в течении возрастных кризов с последующей полной или частичной редукцией в межкризовые периоды, сопутствующее снижение уровня преморбидного функционирования демонстрирует начавшуюся прогрессивность эндогенного процесса и подтверждает обоснованность отнесения аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеской депрессии к факторам риска манифестации шизофрении. Результаты параклинических исследований с выявлением генетических, иммунологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических, нейро- и патопсихологических аномалий у больных с аттенуированными симптомами шизофрении при юношеских депрессиях обосновывает правомочность применяемого автором подхода для выделения инициальных этапов шизофрении. Также, сопоставимость полученных результатов с данными, характерными для шизофрении, позволяет отнести изученных больных к группе шизофренического риска.

Полученные результаты диссертационного исследования М.А. Омельченко внедрены в практическую работу клиники ФГБНУ НЦПЗ, филиалов ГБУЗ "ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы «Психоневрологический диспансер №5», «Психоневрологический диспансер №8», «Психоневрологический диспансер №9», а также в отделе клиники терапии эндогенных расстройств лиц молодого возраста (Клиника первого психотического эпизода) ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева».

Личный вклад автора

М.А. Омельченко лично выполнила все этапы настоящего исследования, включая анализ теоретической основы с последующим созданием практической базы проведения работы, формулировки цели и задач исследования, разработкой дизайна исследования, критериев включения и невключения. Автор

лично проводила набор больных в исследование (219 больных), отбирала группу сравнения (52 больных). Все больные были обследованы лично автором как клинико-психопатологическим и клинико-катамнестическим, так и психометрическим методом. Отбор всех выборок больных для параклинических исследований, их клинико-психопатологическое и психометрическое обследование также осуществлено автором.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в понимание патогенетических основ формирования шизофренического процесса на ранних этапах, проводят корреляции между клинико-психопатологическими и биологическими маркерами, выявление которых способствует распознаванию шизофрении на инициальных этапах с возможностью создания так называемого индивидуального калькулятора риска манифестации шизофрении с учетом ключевых для каждого конкретного пациента факторов риска и протективных факторов, что способствует развитию персонифицированной медицины и улучшению качества психиатрической помощи, повышению эффективности терапевтических мероприятий и сокращению времени стационарного лечения с уменьшением финансовой нагрузки на общество в целом.

Полученные результаты могут успешно применяться не только в практической медицине, в работе амбулаторного и стационарного звеньев психиатрической помощи, но и в последующих проспективных научных исследованиях для формирования выборок пациентов с высоким риском развития шизофрении, а также применяться для подготовки клинических ординаторов на кафедрах психиатрии ВУЗов и соответствующих НИИ, в рамках последипломного образования в целях повышения врачей-психиатров.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, содержит введение, 6 глав, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы, список используемых сокращений,

список цитированной литературы из 524 источников (из них 152 отечественных, 372 иностранных) и приложение, включающее 5 клинических примеров. Диссертация содержит 28 рисунков и 44 таблицы. Текст диссертации изложен на 331 странице (основной текст – 267 страниц).

Оформление диссертационной работы произведено надлежащим образом, соответствует структуре и содержанию. 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 41 публикациях, из них – 31 статья в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (в том числе 18 опубликованы в журналах, индексируемых в базе данных Scopus), а также в двух методических рекомендациях («Оценка риска манифестации эндогенных приступообразных психозов у больных юношеского возраста с непсихотическими формами психических расстройств» и «Психофармакотерапия аттенуированных психотических расстройств при эндогенных расстройствах в юношеском возрасте»).

Замечания по диссертационной работе

Результаты исследования, по степени научной новизны, клинической и теоретической значимости и возможностям их практического применения, не вызывают сомнений и полностью соответствуют предъявляемым требованиям.

Принципиальных замечаний диссертация Омельченко М.А. не вызывает. Можно указать на необходимость дальнейшей разработки темы с уточнением корреляций между клинико-психопатологическими и биологическими аномалиями больных с аттенуированными симптомами шизофрении в структуре юношеской депрессии для установления их предикторного значения в отношении манифестации приступной шизофрении, формирования

малопрогрессирующих ее форм, а также поиска достоверных протективных факторов, определяющих дальнейшее снижение и полную редукция риска развития шизофрении. В целом, представленная работа соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Омельченко Марии Анатольевны на тему «Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» является законченной и самостоятельно выполненной на высоком научном уровне научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научной проблемы выделения группы риска по развитию шизофрении, установления прогностической значимости аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий в отношении не только развития шизофренического процесса, но и различных его форм, выявления клинико-биологических коррелятов для разработки маркеров раннего распознавания заболевания на инициальном этапе, а также определения терапевтических подходов с обоснованием выбора фармакологических классов лекарственных средств и сроков купирующей и поддерживающей терапии, что имеет существенное значение для теории и практики клинической психиатрии (14.01.06 – «психиатрия»).

Диссертация Омельченко М.А. соответствует требованиям п.9 и п.10, предъявляемым к докторским диссертациям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением РФ №842 от 24.09.2013, с учетом изменений постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года №335 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «психиатрия» (медицинские науки).

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Омельченко Марии

Анатольевны на тему: «Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» по параметрам актуальности темы работы, объему и научно-методическому уровню исследования, научной новизне и практической значимости полученных в ходе исследования результатов обсужден и утвержден на заседании Ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» 29 апреля 2021 года (протокол № 4).

Руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки)

М.В. Иванов

Подпись д.м.н., профессора Михаила Владимировича Иванова заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»
Минздрава РФ,
научный сотрудник,
кандидат медицинских наук

М.Ю. Сорокин

« 29 » апреля 2021 года

Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3
Телефон: +7 (812) 670-02-20
E-mail: sms-cons@bekhterev.ru

Подпись Иванова М.В.
ЗАВЕРЯЮ
Секретарь Курмисева Е.С.
29 апреля 2021 г.