

**УТВЕРЖДАЮ:**  
**Директор ФГБНУ НЦПЗ**  
**Профессор, д.м.н.**  
**Т.П. Ключник**



**24 августа 2021 года**

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»**

Диссертация «Отдалённые этапы юношеской шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» выполнена в отделе юношеской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья».

В период подготовки диссертации соискатель Голубев Сергей Александрович работал в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе юношеской психиатрии в должности старшего научного сотрудника (с 2011 по 06.2021 гг.), ведущего научного сотрудника (с 07.2021 г. по настоящее время).

Голубев Сергей Александрович в 2005 году окончил Тверскую Государственную Медицинскую Академию по специальности «Педиатрия».

Диплом кандидата наук ДКН №125267 выдан 18.10.2010 г. диссертационным советом Д001.028.01 при Федеральном государственном научном бюджетном учреждении «Научный центр психического здоровья» по специальности «Психиатрия» (медицинские науки) 14.01.06.

Научный консультант: Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья», отдел юношеской психиатрии,

По итогам обсуждения диссертации «Отдалённые этапы юношеской шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» принято следующее заключение:

### **Актуальность темы исследования**

Высокая частота манифестации шизофрении в юношеском возрасте [Ротштейн В.Г. с соавт., 2014; Алфимов П.В. с соавт., 2019; Girolamo G. et al., 2019; Häfner H. et al., 2019] наряду с большим процентом инвалидизации данных пациентов [Arnautovska U. et al., 2020; Drake R.E. et al., 2012; Fakorede O. et al., 2020] обуславливает необходимость прицельного изучения данной возрастной группы. При этом, большое значение имеют вопросы предикции отдалённого прогноза уже на ранних этапах развития заболевания [Тиганов А.С., 2015; Смулевич А.Б. с соавт., 2020; Каледа В.Г., 2017, 2021; Immonen J. et al., 2017; Harrow M. et al., 2018]. Большинство современных исследований, связанных с изучением отдалённых этапов шизофрении [Gebra B. et al., 2011; Holla B. et al., 2015; Goldsmith D.R. et al., 2018], проводились на пациентах смешанных возрастных групп, без учета явлений общего и лекарственного патоморфоза, оказывающих существенное влияние на характер течения заболевания и функционирование больных [Тиганов А.С., 2015; Софронов А.Г. с соавт., 2017; Шацберг А.Ф. с соавт., 2017].

Необходимо отметить, что в настоящее время среди исследователей отсутствует единство в вопросе взаимосвязи негативных и позитивных расстройств, а также явлений характерологической трансформации, что затрудняет решение вопросов прогноза траектории течения шизофрении. Ряд исследователей [Смулевич А.Б. с соавт., 2020; Tandon R. et al., 2017; Bruijnzeel D. et al., 2017] считают, что позитивные и негативные расстройства в структуре шизофренического процесса имеют относительно независимые траектории развития, объединённые сложной системой коморбидных соотношений; при этом, данные расстройства тесно взаимосвязаны с конституционально обусловленными и нажитыми патохарактерологическими структурами, также определяющими психопатологическое пространство шизофрении.

Выявленные на сегодняшний день [Тихонов Д.В., 2020; Murru A. et al., 2018; Malla A., 2018; Moreno-Küstner B. et al., 2018; Wu G. et al., 2019, Malhotra et al. 1998] взаимосвязи между клиническими характеристиками заболевания и его общим исходом являются недостаточными для построения индивидуального прогноза. Кроме того, в настоящее время окончательно не определены единые критерии оценки качества жизни и социальной адаптации, определяющие социальные последствия заболевания [Гурович И.Я. с соавт., 2015; Шмуклер А.Б., 2017; Коцюбинский А.П., 2017; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020; Bobes-Bascaran M.T. et al., 2016; Awad G. et al., 2016].

Несмотря на реализованные эпидемиологические, молекулярно-генетические, иммунологические, нейропсихологические, нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования шизофрении [Клюшник Т.П. с соавт., 2014, 2021; Голимбет В.Е. с соавт., 2019; Лебедева И.С. с соавт., 2020; van Erp et al., 2016; Krug A. et al., 2020], на текущий момент отсутствует целостная картина мультидисциплинарного изучения шизофрении с началом в юношеском возрасте на всём протяжении её течения с позиций анализа динамических характеристик. В частности, имеющиеся клинико-биологические критерии, которые позволили бы установить степень прогрессивности шизофренического процесса, определить текущую стадию его динамики рассматриваются разрозненно и не обладают абсолютной специфичностью, необходимым является их совокупное рассмотрение.

Диссертационная работа связана с основным планом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» и является фрагментом комплексной темы «Психопатология и клиника эндогенных заболеваний. Вопросы дифференциального диагноза, прогноза и терапии» (Научный номер 0508-2019-0023). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБНУ НЦПЗ, протокол № 6 от 23 июня 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.Клюшник), в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г. Каледа), на базе филиала ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 1». Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку его дизайна и методологии, анализ теоретической основы и литературных источников, создание практической базы проведения работы, формулировка целей и задач исследования, критериев включения и невключения. Лично автором проведён набор пациентов в исследование (320 человек), все больные обследованы как клинико-психопатологическим, так и психометрическим методом, произведён ретроспективный анализ всей имеющейся медицинской документации. Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими и биологическими показателями больных, а также проведён анализ всех этапов течения заболевания и применявшихся терапевтических подходов. Лично автором оценена степень комплаентности больных и причины преждевременного отказа от лечения. Отбор всех выборок больных для параклинических исследований, их клинико-психопатологическое и психометрическое обследование также осуществлено автором. Автор лично применял статистический метод для верификации полученных результатов и установления их степени достоверности. Благодаря проведенной работе, автор лично сформулировал положения, выносимые на защиту, обосновал полученные решения, сформулировал научные рекомендации и выводы, подготовил публикации по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

### **Степень достоверности результатов проведённого исследования**

Достоверность научных положений и выводов исследования обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического материала (320 пациентов с длительностью периода катamnестического наблюдения 20-25 лет, перенесших манифестный психотический приступ в

юношеском возрасте); адекватностью и комплексностью методов исследования (клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический, молекулярно-генетический, иммунологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, нейропсихологический, статистический), а также их соответствием поставленным задачам. Комплексное использование перечисленных методов исследования в сочетании с оценкой степени достоверности полученных результатов с помощью статистического метода, а также достаточный объём выборки больных юношеской шизофренией на этапе отдалённого катамнеза обеспечивают достоверность и репрезентативность полученных результатов и сделанных выводов.

### **Научная новизна исследования**

Впервые, в отличие от применявшихся ранее подходов [Мельникова Т.С. с соавт., 2013; Резник А.М. с соавт., 2016; Bachmann L.M. et al., 2007; Upthegrove R. et al., 2014; Harrison P. et al., 2015], разработан и обоснован современный комплексный мультидисциплинарный подход в изучении и квалификации состояний на отдалённых этапах шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, с учётом взаимодействия явлений процессуальной и постпроцессуальной личностной динамики, негативных и позитивных психопатологических расстройств в их структуре с использованием современных психометрических, молекулярно-генетических, иммунологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и нейропсихологических методов. В дополнение к результатам проводившихся ранее исследований [Цуцульковская М.Я. с соавт., 2003; Каледа В.Г., 1998, 2010; van der Werf M., 2014; Malla A., 2018; Girolamo G. et al., 2019; Häfner H., 2019] определены особенности доманифестных и манифестных этапов заболевания, характеристики их динамики, обнаружившие отчётливую взаимосвязь с формирующимися на отдалённом этапе течения состояниями с учётом патопластического влияния возраста начала заболевания. Проведённая работа позволила, в отличие от ранее представленных разрозненных исследований [Carpenter W.T. et al., 1985; Strauss G.P. et al., 2018; Nuechterlein

К.Н. et al., 2011; Holla B. et al., 2015; Rangaswamy T., 2020], установить комплексные закономерности, отражающие взаимосвязь между типом состояния на отдалённых этапах и особенностями адаптивного поведения, показателями социального функционирования и качества жизни пациентов, а также комплексным уровнем исхода, позволяющие оценить совокупный биопсихосоциальный потенциал адаптации индивидуума и осуществлять персонифицированный подход к психофармакотерапевтическим интервенциям и психосоциореабилитационным мероприятиям. В отличие от имевшихся ранее отдельных результатов исследований [Голимбет с соавт., 2018; Walters J.T. et al., 2010; Wang S. et al., 2013; Vázquez-Bourgon J. et al., 2015; Heilbronner U. et al., 2015; Mezquida G. et al., 2016], впервые создан мультигенный тест, обладающий высокими предиктивными способностями и специфичностью, позволяющий определять возможный клиничко-функциональный исход в отдалённом периоде болезни. Несмотря на ранее проводившиеся исследования [Клюшник Т.П. с соавт., 2014; Зозуля С.А. с соавт., 2019; Khandaker G.M. et al., 2015; Müller N., 2018; Marques T.R. et al., 2019], впервые выделены иммунологические параметры, свидетельствующие об уменьшении степени прогрессивности заболевания и о его переходе в резидуальную стадию. Определены нейрофизиологические особенности для больных, длительно страдающих юношеской шизофренией, установлены корреляции между данными особенностями и клиническими характеристиками заболевания на отдалённых этапах заболевания, в отличие от исследований, проводившихся ранее на контингенте больных с меньшей продолжительностью катамнестического наблюдения [Мельникова Т.С. с соавт., 2013; Begić D. et al., 2011; Wichniak A. et al., 2015; Kim J. et al., 2015]. В дополнение к проводившимся ранее исследованиям [Орлова В.А. с соавт., 2015; Лебедева И.С. с соавт., 2017; Rao J., 2013; Nemani K. et al., 2015; Dietsche B. et al., 2017] установлена взаимосвязь особенностей топографии структурно-функциональных аномалий головного мозга с клиничко-психопатологическими характеристиками состояний на отдалённых этапах. Более чётко определена специфичность нейрокогнитивного дефицита у больных юношеской шизофренией на отдалённом этапе её течения,

оказывающая влияние на особенности их познавательной деятельности, личностные характеристики и параметры функционирования.

### **Практическая значимость полученных результатов**

В проведённом исследовании 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. Результаты, полученные в настоящем исследовании, существенно расширяют понимание клинико-патогенетических механизмов формирования состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении, параметров их внутренней динамики, и позволяют обосновать предпосылки для дальнейших исследований в данной области. Верификация структуры данных состояний способствует консолидации и систематизации результатов проведённых ранее клинико-катамнестических исследований с учётом комплексного мультидисциплинарного подхода к обобщению данных. Выявленные в процессе изучения особенности развития клинико-психопатологических проявлений и динамики шизофренического процесса, манифестирующего в юности, специфичные для него иммунологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, молекулярно-генетические и нейропсихологические показатели будут способствовать наиболее точному решению вопросов диагностики и прогноза заболевания, а также изучению биологических основ шизофренического процесса. Детальный анализ механизмов психической адаптации, клинико-социальных и функциональных параметров на отдалённых этапах болезни способствует выбору оптимальных персонифицированных подходов к психофармакотерапии данных состояний, а также адекватных комплексных социореабилитационных мероприятий.

**Результаты диссертационной работы** внедрены в практическую работу отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, филиалов ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 1»,

«Психоневрологический диспансер № 21», филиалов ГБУЗ «ПКБ № 13 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 11» (филиал № 1), «Психоневрологический диспансер № 12» (филиал № 2), а также ГБУ Рязанской области «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова».

**Ценность научных работ соискателя состоит** в том, что в них представлен комплексный клинико-биологический подход, позволяющий решать вопросы предикции параметров течения шизофренического процесса на различных его этапах. Выявленные в процессе изучения особенности развития клинико-психопатологических проявлений и динамики шизофренического процесса, манифестирующего в юности, специфичные для него иммунологические, нейрофизиологические, нейровизуализационные, молекулярно-генетические и нейропсихологические показатели способствуют наиболее точному решению вопросов диагностики и прогноза заболевания, а также изучению биологических основ шизофренического процесса. Детальный анализ механизмов психической адаптации, клинико-социальных и функциональных параметров на отдалённых этапах болезни способствует выбору оптимальных персонифицированных подходов к психофармакотерапии данных состояний, а также адекватных комплексных социореабилитационных мероприятий. В целом, полученные данные вносят существенный вклад в вопросы диагностики и терапии юношеской шизофрении.

**Основные положения** диссертационного исследования были представлены на Всероссийской научно-практической конференции «Социальная интеграция психически больных (психиатрические, психологические и психотерапевтические аспекты)», 23-29 ноября 2016 г. (г. Москва); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы», 30 октября 2017 года (г. Москва); на Всероссийской научно-практической конференции «Психическое здоровье человека и общества. Актуальные междисциплинарные проблемы», 24 октября 2019 года (г. Москва);

23-th World Congress of the International Association For Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, Jul 23–27, 2018, Prague; The Lancet Summit: Inflammation and Immunity in Disorders of the Brain and Mind, November 15-17, 2018, Barcelona, Spain; на XVII Съезде психиатров России «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15-18 мая 2021 года (г. Санкт-Петербург); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Первый психотический эпизод: клиника, диагностика, организация медицинской помощи», 31 мая – 1 июня 2021 года (г. Москва).

**Основные результаты исследования** 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 для врачей-психиатров («Основные современные принципы и подходы к терапии эндогенных приступообразных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте»).

Основные работы:

1. Голубев, С.А. Некоторые клинико-социальные особенности шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, по результатам изучения отдалённого катамнеза / С.А. Голубев // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 4. – С. 33-37.
2. Голубев, С.А. Юношеская шизофрения: роль адаптивного поведения в формировании исхода заболевания / С.А. Голубев, В.Г. Каледа // Забайкальский медицинский вестник. – 2018. – № 1. – С. 115-126.
3. Голубев, С.А. Клинико-психопатологические особенности шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, на этапе отдалённого катамнеза / С.А. Голубев // Психиатрия (научно-практический журнал). – 2019. - № 4. – с. 25-37.

4. Голубев, С.А. Способ прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода в отношении социального постпсихотического функционирования пациентов с эндогенными психическими заболеваниями / Г.П. Костюк, Т.П. Ключник, О.А. Карпенко, С.А. Зозуля, А.О. Галкина, И.Н. Отман, С.А. Голубев [и др.] // Патент на изобретение RU 2706216 C1, 15.11.2019. Заявка № 2018144979 от 19.12.2018.
5. Голубев, С.А. Нейрофизиологическая характеристика больных юношеской шизофренией на этапе отдалённого катамнеза / И.С. Лебедева, С.А. Голубев, И.В. Клочкова, В.Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 3. – С. 34-40.
6. Голубев, С.А. Особенности длительного течения заболевания у пациентов, страдающих юношеской шизофренией (клинико-катамнестическое исследование) / С.А. Голубев, В.Г. Каледа // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 6 – С. 23-30.
7. Голубев, С.А. Состояние когнитивных функций и нейробиологические показатели у пациентов на поздних этапах шизофрении: пилотажное исследование / Я.Р. Паникратова, С.А. Голубев, Е.Г. Абдуллина [и др.] // Психическое здоровье. – 2021. – № 6. – С. 13-24.
8. Голубев, С.А. Оценка прогноза функционального исхода шизофрении с помощью мультигенного теста / С.А. Голубев, Т.В. Лежейко, Г.И. Коровайцева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – № 7. – С. 70-76.

**Диссертация «Отдалённые этапы юношеской шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» Голубева Сергея Александровича рекомендуется к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности «Психиатрия» - 14.01.06.**

Заключение принято на межотделенческой научной конференции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный

центр психического здоровья» в составе представителей отдела по изучению отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, отдела детской психиатрии, 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 по подготовке специалистов в области психиатрии (ординатуры и аспирантуры).

На заседании присутствовали 38 человек. Результаты голосования: «ЗА» - 38 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол № 9 от 22 июня 2021 года.

Председатель межотделенческой  
научной конференции  
руководитель группы пограничных состояний  
шизофренического спектра отдела  
по изучению пограничной  
психической патологии  
и психосоматических  
расстройств ФГБНУ НЦПЗ  
Доктор медицинских наук,  
специальность 14.01.06.  
- психиатрия (медицинские науки), профессор



С.В. Иванов

Подпись д.м.н. С.В. Иванова заверяю

Учёный секретарь ФГБНУ НЦПЗ

Доктор медицинских наук,  
специальность 14.01.06.

- психиатрия (медицинские науки)



А.Н. Бархатова