

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



2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»

Диссертация «Клинико-патогенетические аспекты дифференциации заболеваний детского возраста: детского аутизма и шизофрении (мультидисциплинарное исследование)» выполнена в отделе детской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (ФГБНУ НЦПЗ).

В период подготовки диссертации соискатель Никитина Светлана Геннадьевна работала в качестве младшего научного сотрудника в отделе детской психиатрии Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья».

Никитина Светлана Геннадьевна в 2014 г окончила Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Лечебное дело».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №48 выдана 17 января 2022 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Научный центр психического здоровья».

Научный руководитель: доктор медицинских наук Симашкова Наталья Валентиновна, Федеральное государственное бюджетное научное

учреждение «Научный центр психического здоровья», отдел детской психиатрии, заведующая.

По итогам обсуждения диссертации «Клинико-патогенетические аспекты дифференциации заболеваний детского возраста: детского аутизма и шизофрении (мультидисциплинарное исследование)» принято следующее заключение:

Актуальность. Изучение начального периода течения болезни при детском аутизме и шизофрении у детей, своевременная их диагностика сохраняют свою актуальность до настоящего времени [Макаров И.В. 2019, Соколова Н.Н. 2018, Очнева О.В. 2015] и являются предметом обсуждения между различными научными школами. Согласно классификации МКБ-10 детский аутизм отнесен к рубрике «Общие расстройства психологического/психического развития F84.0», а шизофрения в детском возрасте – к рубрике «Другой тип шизофрении F20.8».

Под начальным этапом заболевания традиционно понимается доманифестный период, включая продромальный этап, манифест заболевания и ранний постманифестный период (первая ремиссия). До сих пор не решен вопрос, возможна ли дифференцировка данных состояний, учитывая скудность клинической картины, бурный рост и формирование нейронных связей у ребенка, широкий возрастной охват групп исследований, трудности с оценкой психометрическими шкалами. Кроме того, интерес вызывают и сами нозологии: либо это единое заболевание, либо это два разных заболевания, либо это коморбидность двух состояний [Fernandez, A., Pasquet-Levy, M. et al. 2021; Sporn, A. L., Addington, A. M. et al. 2004; Unenge Hallerbäck M, Lugnegård T, Gillberg C. 2012]. Начиная с Симсон Т.П. и Сухаревой Г.Е., описавших собственно аутистические проявления до развития психоза, взаимоотношения аутизма и шизофрении у детей оставались неопределенными, то смыкаясь между собой, то расходясь на две нозологии [Rutter M., Schopler E. 1988; Volkmar F., Jackson S. 2019, Симсон Т.П. 1929, Сухарева Г.Е. 1937]. К концу XX века аутизм был полностью отделен от шизофрении, а сама возможность

возникновения шизофрении и кататонии в раннем детском возрасте поставлена под сомнение [Volkmar F., Jackson S. 2019]. В последних работах было высказано предположение, что расстройства аутистического спектра могут являться специфичным преморбидным фенотипом для шизофрении в детском возрасте [Driver D.I., Thomas S. Et al. 2020]. Отсутствие единого мнения на процессы, происходящие при нарушении онтогенетического развития ребенка, также создают проблемы с классификацией и трудности с постановкой диагноза. Путаницу вносят и такие понятия как «аутизм», «кататония» и «детский психоз», что нашло отражение в современной концепции «железного треугольника» психопатологии у детей и подростков [Shorter E, Wachtel LE. 2013]. Неясно, что считать негативными нарушениями в раннем детском возрасте, каковы самые ранние сроки их формирования; а также каковы критерии когнитивных нарушений в форме когнитивного дизонтогенеза, когнитивного дефицита, когнитивного дефекта в рамках детского аутизма и шизофренического процесса у детей дошкольного и раннего школьного возраста.

Кроме того, остается открытым вопрос о привлечении биологических маркеров с целью ранней дополнительной диагностики, включая «Нейро-иммуно-тест» [Клюшник Т.П. и др. 2016], гемостазиограмму, электроэнцефалографию, поиск дополнительных поражающих агентов (свободная ДНК), и вариабельности экспрессии генов сигнальных молекул [Upthegrove R., Khandaker G.M. 2020; Baglioni C., Nanovska S., Regen W. et al. 2016; Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Модестов А.А., Рожнова Т.М., Ижевская В.Л., Костюк С.В., Симашкова Н.В. 2021; Брусков О.С., Симашкова Н.В., Карпова Н.С. и др. 2019]. Высокая частота выявляемости указанных выше нозологий тесно связана с возрастанием интереса к ним, а, следовательно, требует более пристального наблюдения и настороженности первого звена здравоохранения, что доказано проведенными скринингами и психообразовательной работой с родителями. Своевременная диагностика позволит выявлять болезнь на

ранних этапах, снизить число «ошибочных» диагнозов и, как следствие, улучшить качество жизни пациента путем адекватной и последовательной терапии.

Личное участие автора.

Автором был проведен поиск и изучение научной литературы по теме исследования, оценена степень разработки проблемы и освещены различные подходы к ее решению. Автором лично был разработан дизайн исследования, отобрана когорта больных, отвечающая сформулированным критериям включения и невключения. Проведено комплексное клинико-патологическое и клинико-динамическое исследование отобранной когорты больных, выполнена психометрическая оценка их состояния, проведена статистическая обработка психометрических данных. Автором лично были организованы сбор и транспортировка биологического материала для последующих биологических исследований в лабораториях. Автором лично были оценены полученные результаты, на основании которых были выявлены клинические и биологические различия между двумя группами больных, согласно поставленным задачам. Автор сформулировала и обосновала положения, выносимые на защиту, опубликовала работы по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Достоверность.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается детально разработанным дизайном исследования, комплексным анализом собранного материала, полученного в ходе исследования на репрезентативной выборке, использованием клинических, патопсихологических и биологических методов обследования, результаты которых статистически обоснованы. Вышеперечисленное обеспечило возможность адекватного решения поставленных целей и задач и определило достоверность результатов и следующих из них выводов.

Научная новизна работы.

Впервые в клинко-биологическом аспекте были рассмотрены две нозологии: детский аутизм и шизофрения у детей с целью обоснования их клинко-патогенетических различий. Показана динамика изменения взглядов исследователей на данную проблему, связь выдвинутых теорий с современными представлениями.

На протяжении последних десятилетий были предприняты неоднократные попытки описать детский аутизм в отрыве от шизофрении с началом в раннем детском возрасте, что находило отражение в отрицании самой возможности манифестации шизофренического процесса у детей [Anthony E.J. 1962], переносе двух нозологий в одну диагностическую категорию [Башина В.М. 1993, 2005], повышении нижней возрастной границы возраста возникновения шизофрении и опоре на критерии шизофрении у взрослых [American Psychiatric Association, 2013]. В отличие от исследований, рассмотренных выше, в данной работе впервые на двух сплошных выборках пациентов отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ показана возможность развития как аутистического, так и шизофренического процесса у детей дошкольного и младшего школьного возраста, с учетом возрастных особенностей клинко-динамики заболеваний. В данной работе, в отличие от ранее выполненных исследований на взрослой выборке [Morosini P.L., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. 2000], впервые была оценена динамика социального функционирования детей с учетом возраста, которая наиболее объективно отражает доброкачественность или злокачественность протекаемого заболевания, что подтверждено статистическими методами исследования.

Выявленные клинко-психопатологические особенности обеих групп описаны с учетом дизонтогенетических нарушений, которые были отражены в других, более ранних исследованиях [Коваль-Зайцев А.А. 2010; Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Хромов А.И. 2014], однако впервые даны в сравнительном аспекте, что позволило продемонстрировать коренное отличие психопатологии аутизма и шизофрении у детей.

В работах последних лет большое внимание уделяется поиску биологических корреляций с клиническими проявлениями психических заболеваний. Авторами подчеркивается роль генетических [Raznahan A., Greenstein D., Lee Y. et al. 2011; Picci G., Scherf K.S. 2015; Lerer E., Levi S., Salomon S., Darvasi A., Yirmiya N., Ebstein R.P. 2008], иммунных [Eaton W.W., Byrne M., Ewald H. et al. 2006; Pease-Raissi S.E., Chan J.R. 2018; Bauer M.E., Teixeira A.L. 2019] и биохимических [Lam K.S., Aman M.G., Arnold L.E. 2006;] патологических процессов в развитии аутизма и шизофрении. Тем не менее, в большинстве работ рассмотрены результаты изучения лишь частичных аспектов данной проблемы. В настоящей работе впервые на единой выборке детского возраста был проведен комплекс биологических анализов, сопоставленный с данными, полученными в ходе клинического и психопатологического исследований. Так, впервые была оценена роль окислительного стресса и повреждающего фактора окислительной ДНК в крови детей как с аутизмом, так и шизофренией, подтверждена роль аутоиммунных белков и тромбодинамических нарушений в формировании когнитивного дефекта при шизофрении, ранее рассмотренная только на взрослых выборках. Таким образом, была подтверждена гипотеза о сохранности или повреждении компенсаторных механизмов при окислительном стрессе и системном воспалении, что согласуется с ранее проведенными исследованиями в данной области [Brusov O.S., Simashkova N.V., Karpova N.S., Faktor M.I., Nikitina S.G. 2019; Ключник Т.П., Андросова Л.В., Симашкова Н.В., Зозуля С.А., Отман И.Н., Шушпанова О.В., Макарова Л.О., Дупин А.М. 2016; Никитина С.Г., Ершова Е.С., Чудакова Ю.М., Шмарина Г.В., Вейко Н.Н., Мартынов А.В., Костюк С.Э., Модестов А.А., Рожнова Т.М., Ижевская В.Л., Костюк С.В., Симашкова Н.В. 2021].

В данном исследовании, в отличие от более ранних работ, в которых внимание авторов было сосредоточено на расстройствах аутистического спектра [Симашкова Н.В., Ключник Т.П., 2016; Volkmar F., Jackson S., Myers J., Chavez A., Zuckerman K. Et al. 2019], впервые были выделены

диагностические критерии двух состояний с целью разработки индивидуального маршрута ведения (сопровождения) больных с данными нозологиями и определения границ терапевтического вмешательства.

Практическая значимость исследования. В настоящем исследовании решена задача дифференциальной диагностики детского аутизма и шизофрении в детском возрасте. Результаты данной работы вносят вклад в понимание клинико-биологических механизмов развития двух нозологий. Сравнительный анализ динамики основных патологических симптомов: аутизма и кататонии при катамнестическом наблюдении был сопоставлен с уровнем социального функционирования, что позволяет использовать полученные результаты в качестве диагностического инструмента для дифференциальной диагностики двух состояний при психопатологическом обследовании. Приведенные в данном исследовании биологические маркеры способствуют не только более глубокому пониманию патогенеза заболеваний, но и служат дополнительными диагностическими и прогностическими инструментами, позволяющими на раннем этапе оценить дальнейшую динамику состояния, оценить необходимость и степень терапевтического вмешательства, а также составить индивидуальный маршрут ведения пациента с целью улучшения качества жизни и наиболее полной интеграции в социум.

Результаты данного исследования нашли применение в практической работе ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е.Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы» и РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Ценность научных работ состоит в том, что представленное нозологическое разграничение двух заболеваний – детского аутизма и шизофрении в детском возрасте – имеет практическую ценность для специалистов в области клинической психиатрии и может быть использовано в повседневной работе больниц и диспансеров. Привлечение дополнительных биологических маркеров для данных нозологий делает диагностический

процесс объективным, что оптимизирует лечение и способствует правильной выработке маршрута ведения данных пациентов.

Основные результаты исследования достаточно полно отражены в 12 научных публикациях, из них 6 в рецензируемых журналах ВАК:

1. Никитина С.Г. Комбинированный маркер тяжести кататонии, включающий иммунные и тромбодинамические показатели, у больных с расстройствами аутистического спектра / Никитина С.Г., Брусов О.С., Ключник Т.П., Симашкова Н.В., Карпова Н.С., Фактор М.И., Зозуля С.А. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120. – № 7. – С.86-93
2. Никитина С.Г. Тромбодинамические корреляты тяжести кататонии у детей с аутизмом / Никитина С.Г., Брусов О.С., Симашкова Н.В., Карпова Н.С., Фактор М.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. – № 12. – С.57-61.
3. Никитина С.Г. Тромбодинамические показатели гиперкоагуляции крови у детей с детским аутизмом и детской шизофренией / Никитина С.Г., Брусов О.С., Симашкова Н.В., Карпова Н.С., Фактор М.И. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т.119. – № 1. – С. 59-63.
4. Никитина С.Г. Система комплемента как маркер иммунной дисфункции при расстройствах аутистического спектра у детей / Никитина С.Г., Черемных Е.Г., Иванов П.А., Фактор М.И., Чикина Е.Ю., Симашкова Н.В., Брусов О.С. // Медицинская иммунология. – 2019. – Т.21. – № 4. – С.773-780.
5. Никитина С.Г. Гиперкоагуляция плазмы крови со спонтанными сгустками как биологический маркер степени выраженности психических расстройств / Никитина С.Г., Карпова Н.С., Брусов О.С., Олейчик И.В., Симашкова Н.В., Фактор М.И., Левченко Н.С. // Психиатрия. – 2019. – Т.17. – № 4 (84). – С.81-89.

6. Никитина С.Г. ГЦ-обогащённые и окисленные фрагменты внеклеточной ДНК вызывают понижение уровня экспрессии *prf2* и вызывают повреждения ядерной ДНК в лимфоцитах периферической крови детей, больных аутизмом / Чудакова Ю.М., Ершова Е.С., Вейко Н.Н., Коровина Н.Ю., Блинова Т.Е., Никитина С.Г., Симашкова Н.В., Горбачевская Н.Л., Шмарина Г.В., Долгих О.А., Пороховник Л.Н., Канонирова С.А., Куцев С.И., Костюк С.В. //Психическое здоровье. – 2018. – Т.16. – №5. – С. 33-35.

Основные положения диссертации представлены на Научной конференции молодых ученых, посвященных памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского (г. Москва, 24 мая 2018 г.), ежегодной межкафедральной конференции «Ковалевские чтения» на базе кафедры детской психиатрии и психотерапии РМАНПО (г. Москва, 22 ноября 2018 г.), XIV Юбилейной Всероссийской школы молодых ученых в области психического здоровья (17-22 апреля 2019 г.).

Диссертационная работа Никитиной С. Г. по содержанию соответствует специальности «Психиатрия» - 14.01.06. Диссертация изложена хорошим литературным языком, стиль изложения отличается четкостью, научной аргументированностью. Диссертация соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г №842 (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №355 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» и с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 №426 «О внесении изменений в акты Правительства Российской Федерации»), в том числе п.14 – имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов.

Диссертация Никитиной Светланы Геннадьевны «Клинико-патогенетические аспекты дифференциации детского аутизма и шизофрении у детей (мультидисциплинарное исследование)»

рекомендуется к защите на соискание степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки).

Заключение принято на межотделенческой научной конференции ФГБНУ НЦПЗ в составе представителей отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств, отдела детской психиатрии, отдела по изучению проблем подростковой психиатрии, отдела юношеской психиатрии, отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, отдела гериатрической психиатрии, лаборатории психофармакологии, нейрофизиологии, отдела медицинской психологии, отдела по подготовке специалистов в области психиатрии.

Присутствовало на заседании 41 чел. Результаты голосования «за» - 41 чел, «против» - 0 чел, «воздержались» 0 чел. Протокол № 7 от 14.12.21 г.

Председатель межотделенческой научной конференции,

ведущий научный сотрудник отдела по изучению

эндогенных психических расстройств и

аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ,

доктор медицинских наук, специальность

14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки)

 Л.И. Абрамова

Подпись д.м.н. Л.И. Абрамовой заверяю

Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ,

Доктор медицинских наук, специальность

14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки)



А.Н. Бархатова