

УТВЕРЖДАЮ:

Директор ФГБНУ НЦПЗ

Профессор, д.м.н.

Т.П. Ключник



8 февраля 2021

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»

Диссертация «Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (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 Омельченко Мария Анатольевна работала в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе юношеской психиатрии в должности ведущего научного сотрудника (с 2013 г. по настоящее время).

Омельченко Мария Анатольевна в 2002 году окончила Московскую Медицинскую Академию им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело».

Диплом кандидата наук № ДКН№158639 выдан 25.05.2012 г. диссертационным советом Д001.028.01 при Федеральном государственном бюджетном научном 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, руководитель отдела.

По итогам обсуждения диссертации «Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Выявление ослабленных (аттенуированных) симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий позволяет верифицировать начало эндогенного процесса задолго до развития очерченной клинической картины заболевания [Коцюбинский А.П. с соавт., 2017; Незнанов Н.Г. с соавт., 2020; Armando M. et al., 2015; Fusar-Poli P. et al., 2016] и может служить ранними маркерами шизофрении [Смулевич А.Б. с соавт., 2020; Carrusciati M. et al., 2017; Correll C. et al., 2020]. Особенно актуальным представляется изучение аттенуированных симптомов шизофрении у больных юношеского возраста в связи с наибольшей частотой манифестации заболевания в этом возрастном периоде [Ротштейн В.Г. с соавт., 2014; Кекелидзе З.И. с соавт., 2019; Алфимов П.В. с соавт., 2019; Girolamo G. et al., 2019]. Установлено, что ранние терапевтические вмешательства на инициальных этапах шизофрении позволяют снизить риск развития первого психотического эпизода [Румянцев А.О. с соавт., 2018; Fusar-Poli P. et al., 2020], а также существенно улучшить отдаленные исходы заболевания с сохранением социально-трудовой адаптации и высокого функционирования [Sommer, I. et al., 2016; Murru A. et al., 2018]. В связи с высокой частотой депрессивных симптомов на инициальных этапах шизофрении [Копейко Г.И., Олейчик И.В., 2012; Барденштейн Л.М., 2015; Bosanac P. et al., 2012; Addington J. et al., 2017; Upthegrove R. et al., 2017] актуальным является клинико-психопатологический анализ первых депрессий. Выявление аттенуированных симптомов шизофрении у больных юношескими депрессиями, первые обратившихся за специализированной помощью, обладает неоднозначной прогностической значимостью, формирует настороженность в отношении риска развития шизофрении и требуют тщательного клинико-психопатологического и клинико-катамнестического анализа для установления нозологической принадлежности.

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 № 2 от 26 февраля 2019 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). Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку дизайна исследования, анализ теоретической методологической основы с последующим созданием практической базы проведения работы, формулировки цели и задач исследования, критериев включения и невключения. Лично автором произведен набор больных в исследование, отобрана группа сравнения. Все больные были обследованы лично автором как клинико-психопатологическим, так и психометрическим методом. Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими и биологическими показателями больных, а также предприняты все этапы терапии больных, включая купирующее лечение на период стационарного лечения, так и, для больных из катamnестической группы, стабилизирующую терапию после выписки из клиники. 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 применяла статистический метод для верификации полученных результатов и установления их степени достоверности. Все данные изложены в тексте диссертации.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Достоверность научных положений и выводов исследования обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического материала основной группы из 219 пациентов юношеского возраста с депрессиями с аттенуированными симптомами шизофрении (АСШ), группы сравнения, состоящей из больных с юношескими депрессиями без АСШ (52 больных) для верификации клинических, клинико-катамнестических данных и результатов биологических исследований; последующим клинико-катамнестическим обследованием (не менее 5 лет) 127 больных из основной группы и 27 больных из группы сравнения; адекватностью и комплексностью методов исследования (клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, генетический, иммунологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, нейропсихологический, патопсихологический, статистический), а также их соответствием поставленным задачам. Все это обеспечило возможность адекватного решения поставленных целей и задач, определило обоснованность результатов и следующих из них выводов.

Научная новизна исследования

В отличие от имевшихся ранее представлений о предикторном значении аттенуированных позитивных симптомов в отношении последующего развития шизофрении [Скугаревская М.М. с соавт., 2014; Румянцев А.О. с соавт., 2018; Kaymaz N. et al, 2012; Fusar-Poli P. et al, 2017] в настоящем исследовании определена роль и других «ядерных» симптомов с осуществлением комплексного анализа аттенуированных симптомов шизофрении на ранних этапах заболевания, а также их взаимосвязи с депрессивным аффектом. В отличие от ранее проведенных работ [McGorry P. et al., 2018; Polari A. et al., 2018; Lin A. et al., 2015; Rutigliano G. et al., 2016] прослежена динамика развития аттенуированных симптомов шизофрении и их последующая редукция на пятилетний катамнез. Впервые проведен сравнительный анализ больных с АСШ при юношеских депрессиях и группы сравнения, состоящей из больных со сходными социально-

демографическими и возрастными характеристиками с юношескими депрессиями без АСШ.

Установлена самостоятельная предикторная роль АСШ в структуре юношеских депрессий в отношении дальнейшего течения и исходов заболевания, а также показано, что особенности аффективной структуры депрессии и наличие дополнительных неаффективных симптомов, преимущественно неврозоподобных и психопатоподобных, которые по данным ранее проведенных работ могут иметь прогностическое значение [Крылова Е.С., 2004; Этингоф А.М., 2004; Бебуришвили А.А., 2009; Олейчик И.В., 2010, 2011], не обладают достоверной значимостью в отношении их дифференциально-диагностической оценки.

Впервые проведен комплексный анализ биологических аномалий, определяющих почву для развития АСШ при юношеских депрессиях, в то время как в ранее проведенных исследованиях изучались лишь отдельные аспекты этой проблемы [Сухачевский И.С. с соавт., 2018; Скугаревская Т.О. с соавт., 2019; Rodrigues-Amorim D. et al., 2017; Thakkar K. et al., 2017; Hamilton H. et al., 2020]. Показано, что на основании выявленных клинико-биологических параметров больных юношескими депрессиями с АШС можно расценивать, как относящихся к группе риска шизофрении, что расширяет и углубляет сложившуюся к настоящему времени дефиницию клинически высокого риска. Проанализированы терапевтические подходы ведения больных с АСШ при юношеских депрессиях, с обоснованием класса фармакологических средств, выделением препаратов первого выбора и предложением оптимальных сроков проведения лечения, а также разработана схема курации больных, что систематизирует и углубляет имеющиеся положения о терапии больных из группы риска [Руководства NICE и EPR].

Практическая значимость полученных результатов

В проведенном исследовании решена научная проблема по раннему распознаванию инициальных этапов шизофрении и разработке адекватных терапевтических мероприятий, направленных на комплексное воздействие лекарственных средств на все нейромедиаторные звенья патогенеза юношеских

депрессий с АСШ, что способствует проведению эффективной купирующей терапии с редукцией имеющихся психопатологических симптомов, стабилизирующего и противорецидивного лечения, имеющих целью предотвращение повторных депрессивных состояний, улучшение качества ремиссий и снижение прогрессивности заболевания. Несомненную практическую значимость имеет созданный в настоящей работе алгоритм лечения больных юношеского возраста с определением роли не только психофармакотерапии, но и психотерапевтических мероприятий, направленных на создание внутренней картины болезни, оптимальной для обеспечения высокого уровня комплаентности и понимания важности соблюдения врачебных рекомендаций. Результаты исследования вносят вклад в развитие персонифицированной медицины, основными постулатами которой является учет индивидуальных особенностей больного, установление ключевых для каждого конкретного пациента факторов риска и защитных факторов. Разработанные алгоритмы лечения способствуют повышению эффективности терапевтических мероприятий и уменьшению сроков лечения, что приведет к сокращению времени пребывания в стационаре и периода нетрудоспособности, а также снижению финансовой нагрузки на общество в целом.

Результаты диссертационной работы 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».

Ценность научных работ соискателя состоит в том, что в них представлен комплексный клинико-биологический подход с учетом иммунологических и нейровизуализационных аномалий для проспективного распознавания ранних этапов шизофрении. Проанализирована роль клинических и биологических

маркеров распознавания болезненного процесса до формирования развернутой клинической картины заболевания. Предложены критерии отнесения больных к группе риска по шизофрении на основании выделения в структуре юношеской депрессии аттенуированных симптомов шизофрении. Также продемонстрированы биологические корреляции, позволяющие заподозрить начало шизофренического процесса на ранних стадиях. В целом, полученные данные несут существенный вклад в вопросы раннего распознавания и профилактики шизофрении.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на 4-м Международном Симпозиуме «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», 18-21 июня, 2013, Санкт-Петербург; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии», 19-21 сентября, 2013, Самара; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарный подход к психическим расстройствам и их лечению: миф или реальность?», май 2014, Санкт-Петербург; XVI Съезде психиатров России на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 2015, Казань; I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Университетская клиника психиатрии: союз науки и практики», посвященной 110-летию кафедры психиатрии и медицинской психологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва 25 мая, 2016, Москва; 18-th WPA World Congress of Psychiatry, 27-30 September, 2018, Mexico City, Mexico; Конференции «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств», 17-18 мая, 2018, Санкт-Петербург; Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья «Психиатрическая наука в истории и перспективе», 7 июня, 2019, Москва; 27-th European Congress of Psychiatry, 6-9 April, 2019, Warsaw, Poland; 28-th European Congress of Psychiatry 4-7 July 2020.

Основные результаты исследования 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»).

Основные работы:

1. Омельченко, М. А., Риск манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста / М. А. Омельченко, С. А. Голубев, И. Ю. Никифорова, В. Г. Каледа // Журн. неврол и психиат. – 2014. - №6. - С. 14-20.

2. Омельченко, М.А. Возможность использования иммунологических показателей для оценки риска манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими расстройствами юношеского возраста / Т. П. Ключник, М.А. Омельченко, З.В. Сарманова [и др.] // Журн. неврол и психиат. – 2014. - № 10. – С. 97-101.

3. Омельченко, М. А. МРТ-исследование особенностей проводящих путей головного мозга у пациентов с ультравысоким риском развития эндогенных психозов / А. С. Томышев, И. С. Лебедева, Т.А. Ахадов, М. А. Омельченко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2016. - № 162(10). - С. 417-421.

4. Омельченко, М. А. Динамика психопатологических симптомов ультравысокого риска манифестации шизофрении у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста / М. А. Омельченко, А. О. Румянцев, В. Г. Каледа // Журн. неврол и психиат. – 2016. - № 2. – С. 16-21.

5. Омельченко, М. А. Клеточные факторы естественного иммунитета у больных с непсихотическими психическими расстройствами, отражающими высокий риск развития шизофрении / Е. Ф. Васильева, С. Г. Кушнер, М. И. Фактор, М. А. Омельченко [и др.] // Журн. неврол и психиат им. С.С. Корсакова. - 2016. - № 116(10). - С. 60-65.

6. Omelchenko, M. Alteration in white matter microstructure and cortical thickness in individuals at ultra-high risk of psychosis: a multimodal tractography and surface-based morphometry study / A. Tomyshev, I. Lebedeva, T. Akhadov, M. Omelchenko, V. Kaleda // Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2019. - №289. - P. 26-36.

7. Омельченко, М. А. Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии / М. А. Омельченко // Психиатрия. – 2020. - №18(2). – С. 82-91.

Диссертационная работа Омельченко М.А. по содержанию соответствует специальности «Психиатрия» 14.01.06. Диссертация изложена хорошим литературным языком, стиль изложения отличается четкостью и аргументированностью.

Диссертация соответствует всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842 (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), в том числе п. 14 – имеются необходимые ссылки на авторов и источники заимствования материалов и отдельных результатов.

Диссертация «Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» Омельченко Марии Анатольевны рекомендуется к защите на соискание ученой 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 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 научной информации, отдела по подготовке специалистов в области психиатрии (ординатуры и аспирантуры).

На заседании присутствовало 37 человек. Результаты голосования: «ЗА» - 37 человек, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол №7 от 15 декабря 2020 года.

Председатель межотделенческой научной конференции
Руководитель отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ
Доктор медицинских наук, специальность 14.01.06.
- психиатрия (медицинские науки)

Н.В.Симашкова

Подпись д.м.н. Н.В. Симашковой заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ
Доктор медицинских наук
14.01.06. «Психиатрия» (мед. науки)

А.Н.Бархатова

