

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора,
руководителя отдела терапии психических и поведенческих расстройств,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ
Аведисовой Аллы Сергеевны на диссертацию
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

Актуальность диссертации Омельченко М.А. определяется важностью изучения инициальных этапов психических заболеваний и особенно шизофрении. Многие исследователи указывали на наличие т.н. «критического периода», включающего первые годы с момента начала болезни [Marin O. et al., 2016; Malla A. et al., 2017], во время которого терапевтические вмешательства обладают наибольшей эффективностью и даже могут влиять на дальнейшее течение заболевания [Correll C. et al., 2018]. Поиск клинических и биологически маркеров, свидетельствующих о начале шизофренического процесса, проводится по многим направлениям, включая генетическую отягощенность у родственников первой степени [Imamura A. et al., 2020; Trifu S. et al., 2020], оценку степени влияния экзогенных факторов на манифестацию шизофрении [Patel K. et al., 2014; Karlsson H. et al., 2019], выявление ранних аномалий развития и «мягких» неврологических знаков [Горюнова А.В. с соавт., 2019; Keshavan M., 2019]. Однако установлено, что наибольшим прогностическим значением обладают отдельные, ослабленные симптомы, что привело к возможности выделения клинического феномена аттенуированного психотического синдрома [DSM-5], определившего возможность дальнейшего развития профилактического направления в сфер психиатрии.

Известно, что юношеский возраст по данным множества эпидемиологических исследований является предпочтительным для

манифестации шизофрении [van der Werf M. et al., 2014; Häfner H. et al., 2019], что позволяет сфокусировать внимание исследователей на этой группе пациентов для разработки чувствительных и специфичных методик верификации инициального этапа шизофрении. Диагностика у юношей депрессивных расстройств, которые могут быть самыми ранними неспецифическими признаками начала эндогенного процесса [Bernaras E. et al., 2019; Chung J. et al., 2019], позволяет еще больше сузить круг поиска клинических маркеров шизофрении.

Таким образом, диссертационная работа М.А.Омельченко сфокусирована на изучении определенной когорты пациентов юношеского возраста с впервые развившимися депрессивными расстройствами, что представляет собой наиболее клинически адекватную группу для поиска ранних биологических и клинических признаков начала эндогенного процесса. При этом включение в депрессивную структуру не свойственных классической аффективной триаде аттенуированных позитивных, негативных и симптомов дезорганизации позволяет установить у указанных больных риск по развитию шизофрении и провести катамнестическую верификацию этих состояний как относящихся к заболеваниям шизофренического спектра, а также оценить потенциал терапевтических вмешательств в отношении дальнейшего течения заболеваний, манифестирующих депрессиями с аттенуированными симптомами шизофрении в своей структуре.

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

Новизна исследования заключается, в первую очередь, в комплексной оценке ослабленных симптомов шизофрении, представленных позитивными, негативными симптомами и симптомами дезорганизации речи и поведения. Автор не только выделяет клинические типы указанных симптомов, но впервые проводит комплексную оценку их развития, обратной динамики, взаимодействия с депрессивными расстройствами, а также последующего

усложнения состояния за счет присоединения других аттенуированных симптомов шизофрении, выделяя при этом определенные закономерности. Несомненной научной новизной обладает и корреляция полученных клинических данных с результатами биологических исследований для уточнения этиопатогенетических механизмов формирования шизофренического процесса на своих ранних стадиях. Заслуживает особого внимания спектр примененных в диссертационном исследовании параклинических методов, включающих молекулярно-генетическое, иммунологическое, нейрофизиологическое, нейровизуализационное, нейро- и патопсихологическое исследования.

Достоверность полученных результатов определяется адекватным выбором фокусной группы исследования, включающей когорту больных с максимальным риском манифестации шизофренического процесса, достаточным объемом выборки (219 больных), наличием группы сравнения (52 больных), представленной сопоставимыми по возрасту, полу и преморбидному функционированию, включающему социально-трудовые характеристики, пациентами с юношескими депрессиями без аттенуированных шизофренических симптомов, а также психометрической оценкой клинических феноменов с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Таким образом, соискателем решена научная проблема установления прогностической роли аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий с последующей дифференциально-диагностической верификацией нозологической принадлежности таких состояний, проанализирована динамика формирования ослабленных симптомов шизофрении с оценкой уровня преморбидного функционирования, а также прослежена их дальнейшая динамика. Помимо клинических данных, выявлены биологические корреляты начала эндогенного процесса и установлены различия почвы для формирования юношеских депрессий с

аттенуированными симптомами шизофрении и «классических» юношеских депрессий, не содержащий в своей структуре клинических маркеров начала эндогенного процесса.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты проведенного М.А.Омельченко диссертационного исследования вносят существенный вклад в понимание этиопатогенетических механизмов формирования инициальных этапов шизофрении с учетом не только выявления характерной для шизофренического процесса симптоматики, но и оценкой условий раннего развития, наличия вредностей перинатального периода, протекания возрастных кризов и степени компенсации выявленных в их структуре психопатологических аномалий во время стабильных «межкризовых» периодов, а также установления уровня преморбидного функционирования и его динамики по мере приближения к манифестации болезни.

Полученные данные структурируют представления о ранних доманифестных этапах шизофрении и устанавливают клинико-биологические факторы риска, которые в практической психиатрии могут быть использованы для создания настороженности в отношении начала шизофрении, пересмотра терапевтической тактики ведения больного и перевода его на динамичное психиатрическое наблюдение в рамках амбулаторного звена оказания специализированной медицинской помощи.

Результаты диссертационного исследования М.А. Омельченко нашли практическое применение в работе 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 в разработку научной проблемы и репрезентативность материала исследования

Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, начиная с теоретической разработки научной проблемы выявления инициальных этапов шизофрении. Диссертантом сформулированы цель и задачи исследования, критерии включения и не включения, проведен набор больных в основную группу и группу сравнения. М.А.Омельченко лично провела психопатологическое и катамнестическое исследование больных с последующей психометрической оценкой полученных данных. Автор лично отбирала группы пациентов для биологических исследований и разрабатывала структурированные методики для анализа полученных данных. Результаты исследования лично проанализированы автором, проведено их сопоставление ранее проведенными работами, представлены основные выводы. Автор лично сформулировала положения, выносимые на защиту.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, могут быть применены в практической работе учреждений амбулаторного и стационарного звена, оказывающих специализированную психиатрическую помощь, в работе подростковых кабинетов, как в поликлиниках общего профиля, так и расположенных на базе общеобразовательных учреждений. 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.

Выявление группы высокого риска по развитию шизофрении в когорте юношеских больных с депрессивными расстройствами, обращающимися за специализированной помощью, дает уникальную возможность для ранней интервенции, сокращении длительности нелеченного периода в рамках

инициального этапа шизофрении и проведении профилактических мер, направленных на отсрочку или даже предотвращение манифестации шизофренического процесса, а также направленных на изменение течения заболевания с улучшением качества последующих ремиссий и формированием благоприятных исходов с полной симптоматическим и функциональным восстановлением.

Оценка содержания диссертации и ее завершенности

Общая оценка диссертационной работы М.А. Омельченко 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 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). 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

Замечания к настоящему диссертационному исследованию касаются следующих положений:

- 1) Для установления биологических маркеров риска манифестации шизофрении хотелось бы расширить группы больных для параклинических исследований и сопоставить полученные данные по всем проведенным методам, когда при кластерном анализе полученных результатов можно было установить степень выраженности предикторной значимости каждого из изученных факторов риска;
- 2) Такой же кластерный анализ можно было применить при оценке преморбидных особенностей с учетом вредностей перинатального периода, протекания пубертатных кризов, уровня преморбидного функционирования, что позволило бы оценить указанные факторы риска в порядке их значимости;
- 3) Интересным было бы проведение сравнительных исследований эффективности терапии с формированием групп больных для фармакологического лечения антидепрессантами, их сочетанием с антипсихотиками и с присоединением психотерапевтических методик, а также с последующей оценкой результатов терапии.

В целом, принципиальных замечаний диссертационная работа М.А. Омельченко М.А. не вызывает и соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа М.А.Омельченко является научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной проблемы установления предикторной роли аттенуированных симптомов шизофрении в структуре первого депрессивного эпизода в юношеском возрасте в отношении последующего течения болезни с

дифференциально-диагностической верификацией и оценки предпочтительности развития выделенных ослабленных симптомов шизофрении в рамках той или иной нозологической единицы. Результаты диссертационной работы Омельченко М.А. имеют существенное значение для современной психиатрической науки и практики.

Диссертация Марии Анатольевны Омельченко соответствует требованиям п.9 и п.10, предъявляемым к докторским диссертациям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства 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 искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия» (медицинские науки).

**Руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств
Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный
медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П.
Сербского» Минздрава РФ**

**доктор медицинских наук, профессор
специальность 14.01.06 – Психиатрия (медицинские науки)**

«30» апреля 2021 г.

Аведисова Алла Сергеевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Аведисовой Аллы Сергеевны заверяю

**Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского»
Минздрава РФ, кандидат медицинских наук**



Шпорт Светлана Вячеславовна

Адрес: 119034, г. Москва, Кропоткинский переулок, 23,

Тел.: +7 (495) 958-09-69; e-mail: avedisova.a@serbsky.ru