

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.028.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 07.02.2022 № _____

О присуждении **Голубеву Сергею Александровичу**, гражданину Российской Федерации, **ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Отдалённые этапы юношеской шизофрении (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» в виде рукописи по специальности 14.01.06 - «Психиатрия» (медицинские науки) принята к защите 19 октября 2021 г., протокол № 12, диссертационным советом Д 001.028.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34) приказом ВАК Минобрнауки РФ № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель **Голубев Сергей Александрович**, 1982 года рождения, защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Юношеская приступообразная шизофрения, протекающая с доминированием галлюцинаторных расстройств в структуре первого приступа» (клиническое и клинико-катамнестическое исследование)» в 2010 году в диссертационном совете, созданном на базе Научного центра психического здоровья РАМН. Работает в должности ведущего научного сотрудника в отделе юношеской психиатрии в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Диссертация выполнена в отделе юношеской психиатрии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Научный консультант – доктор медицинских наук Каледа Василий Глебович, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», руководитель отдела юношеской психиатрии, заместитель директора по развитию и инновационной деятельности.

Официальные оппоненты:

Ткаченко Андрей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, отдел судебно-психиатрических экспертиз в уголовном процессе, руководитель

Иванов Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, отделение биологической терапии психически больных, руководитель

Петрова Наталия Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ, кафедра психиатрии и наркологии, заведующий

Дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

«Научно-исследовательский институт психического здоровья» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук Е.Г. Корнетовой, ведущим научным сотрудником отделения эндогенных расстройств, указала, что «научная новизна исследования, в отличие от ранее проведенных работ, определяется впервые разработанным комплексным мультидисциплинарным подходом к верификации клинко-патогенетических особенностей состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении как с позиций клинко-психопатологического анализа соотношения дименсий позитивных, негативных расстройств и изменений личности, так и в отношении

выявления патогенетических механизмов, лежащих в основе их формирования на различных этапах течения заболевания.

Представленные в диссертации научные положения, результаты и выводы являются обоснованными, разработанными на основании существующих в мировой литературе направлений и подходов к изучению этого вопроса, основанными на многолетнем изучении клинических и патогенетических особенностей формирования различных проявлений шизофрении, динамики их развития и связи с клинко-функциональными исходами заболевания, выявлении их патопсихологических и биологических предикторов. Установлена самостоятельная роль особенностей доманифестных и манифестных этапов заболевания, параметров их динамики, обнаруживших взаимосвязь с формирующимися на отдалённых этапах состояниями.

В рамках проведенного диссертационного исследования решена проблема, связанная с диагностикой и индивидуальной предикцией прогноза развития юношеской шизофрении на различных этапах её динамики. Установлено, что на отдалённых этапах юношеской шизофрении имеет место континуум состояний, формирование которых обусловлено различными клинко-патогенетическими механизмами, что проявляется различным соотношением позитивной и негативной симптоматики, а также явлений процессуальной и постпроцессуальной личностной динамики, определяющих единое психопатологическое пространство заболевания. Сопоставление всей совокупности выявленных при изучении больных, страдающих юношеской шизофренией, клинко-психопатологических и клинко-патогенетических параметров позволило установить основные интегративные критерии формирования различных типов состояний на отдалённых этапах. Результаты параклинических исследований с выявлением генетических, иммунологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических, нейропсихологических аномалий у больных, длительно страдающих юношеской шизофренией, обосновывают правомочность применяемого автором подхода для выделения состояний на её отдалённых этапах.

Полученные результаты диссертационного исследования С.А. Голубева 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».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в понимание патогенетических основ развития шизофренического процесса на различных его этапах, устанавливают корреляции между клинико-психопатологическими и биологическими маркерами, выявление которых способствует предикции формирования вариантов клинико-функциональных исходов 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 и ретроспективных научных исследованиях для формирования выборок пациентов, страдающих юношеской шизофренией, а также применяться для подготовки клинических ординаторов на кафедрах психиатрии ВУЗов и соответствующих НИИ, в рамках последипломного образования в целях повышения квалификации врачей-психиатров.

Таким образом, диссертационная работа Голубева Сергея Александровича на тему «Отдалённые этапы юношеской шизофрении

(клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» является законченной и самостоятельно выполненной на высоком научном уровне научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научной проблемы, связанной с диагностикой и установлением персонифицированного прогноза развития юношеской шизофрении на различных этапах её динамики. Выделены разновидности состояний на отдалённых этапах шизофренического процесса, проявляющиеся различным соотношением позитивной и негативной симптоматики, а также явлений процессуальной и постпроцессуальной личностной динамики, формирование которых определяется различными клинико-патогенетическими механизмами, установлен ряд клинико-биологических коррелятов для разработки маркеров распознавания особенностей заболевания на различных его этапах, что имеет существенное значение для теории и практики клинической психиатрии (14.01.06 - «Психиатрия»).

Диссертация Голубева Сергея Александровича соответствует требованиям п. 9 и п. 10, предъявляемым к докторским диссертациям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 года, с учетом изменений постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года №335, от 02.08.2016 года №748 «О внесении изменений в положение о присуждении ученых степеней», постановления Правительства РФ от 20.03.2021 года №426 «О внесении изменений в акты Правительства Российской Федерации», предъявляемых к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 — «Психиатрия» (медицинские науки).

Соискатель имеет 78 опубликованных работ, из них 38 по теме диссертации, 26 статей опубликованы в рецензируемых научных изданиях общим объемом 14,8 печатных листа (авторский вклад – 6,3 печатных листа, 7 статей написаны лично автором), 11 тезисов в сборниках материалов конференций, 1 патент, 1 методические рекомендации. Основные работы

посвящены методологическим, теоретическим и клиническим вопросам изучения состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении, их биологической основы и факторов предикции.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

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.

На автореферат диссертации поступило 7 положительных отзывов без критических замечаний:

- от руководителя отдела пограничной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора **Александровского Юрия Анатольевича;**

- от профессора кафедры психиатрии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора **Морозова Петра Викторовича;**

- от заведующего кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктора медицинских наук, доцента **Шмиловича Андрея Аркадьевича;**

- от заведующего кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, главного врача Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения «Городская психиатрическая больница №3 имени И.И.

Скворцова-Степанова», главного психиатра и главного нарколога Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, доктора медицинских наук, профессора, член-корреспондента РАН **Софронова Александра Генриховича;**

- от руководителя отделения биопсихосоциальной реабилитации психически больных ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, доктора медицинских наук, профессора **Коцюбинского Александра Петровича;**

- от заведующего кафедрой психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, доктора медицинских наук, профессора **Шамрея Владислава Казимировича;**

- от главного врача Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева ДЗМ», главного внештатного специалиста-психиатра ДЗМ, доктора медицинских наук, профессора **Костюка Георгия Петровича.**

В отзывах отмечается теоретическая и практическая значимость работы, подчеркивается, что диссертационное исследование вносит существенный вклад в понимание патогенетических механизмов формирования состояний на отдалённых этапах шизофренического процесса, в создание критериев оценки персональной траектории развития заболевания, что будет способствовать повышению качества будущих проспективных исследований. Работа отличается высоким уровнем психопатологического обследования с тщательным фиксированием результатов как в отношении их феноменологического свойства, так и с точки зрения степени выраженности при проведении психометрической оценки. Приведенные результаты биологических исследований, представленных молекулярно-генетическим, иммунологическим, нейровизуализационным, нейрофизиологическим и нейропсихологическим методами, способствуют формированию общего патогенетического представления о природе шизофренического процесса. Полученные результаты представляют особую важность для врачей амбулаторного звена, способствуют повышению качества медицинской

помощи больным юношеского возраста, впервые попавшим в поле зрения психиатра с манифестными психотическими состояниями.

Таким образом, диссертационное исследование Голубева С.А. является актуальной квалификационной работой, обладает научной новизной, теоретической и практической значимостью, выполнена на высоком научно-методологическом уровне, что полностью соответствует требованиям п. 9 и п.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842, с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 N 335 «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», предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 — «Психиатрия» (медицинские науки).

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что область их научно-исследовательских интересов соответствует специальности 14.01.06 — «психиатрия», они являются ведущими специалистами в области изучения шизофрении и вопросов диагностики и лечения психотических расстройств, имеют печатные работы по схожей с диссертацией тематике.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана типология состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении с оценкой ее клинической валидности и обоснованием правомочности выделения на основании межгруппового сравнения и ретроспективного анализа длительного катамнестического периода;

предложена стратегия комплексной оценки клинико-психопатологических и патокинетических факторов, определяющих

формирование различных типов состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении, с выделением наиболее важных предикторов их формирования;

доказано предикторное значение формирования различных типов состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении, определяющих её клинико-функциональный исход

введены в клиническую практику основные биологические маркеры, отражающие патогенетические закономерности течения юношеской шизофрении, являющиеся предикторами формирования выделенных типов состояний на отдалённых этапах;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано, что клинико-психопатологическая картина состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении определяется различными клинико-патогенетическими механизмами, представляет собой континуум состояний характеризующихся преобладанием явлений процессуальной личностной динамики, негативных расстройств или совокупностью позитивной и негативной психопатологической симптоматики. Применительно к проблематике диссертации результативно (эффективно, то есть с получением обладающих новизной результатов) **использованы** клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический, статистический, а также совместно с соответствующими лабораториями ФГБНУ НЦПЗ генетический, иммунологический, нейровизуализационный, нейрофизиологический, нейропсихологический методы;

изложен комплексный анализ предпосылок формирования и патокинетических механизмов развития состояний на отдалённых этапах юношеской шизофрении с учетом особенностей доманифестных этапов, периода манифестации, а также параметров течения заболевания на его различных этапах;

раскрыты особенности динамики позитивных и негативных психопатологических расстройств при юношеской шизофрении с комплексной

оценкой их поступательного видоизменения, а также во взаимосвязи с процессуальными и постпроцессуальными изменениями личности.

изучены показатели адаптивного поведения, социального функционирования и качества жизни пациентов, их взаимосвязь с параметрами состояний, формирующихся на отдалённых этапах юношеской шизофрении;

проведена модернизация существующих подходов к установлению прогноза на начальных этапах развития заболевания с учётом всей совокупности выявленных клинико-психопатологических и клинико-патогенетических параметров.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены адекватные подходы к определению персональной траектории течения шизофрении, обосновывающие необходимость динамического контроля за состоянием пациентов, их отнесение к определённой группе психиатрического наблюдения.

определены перспективы практического использования разработанных подходов, касающихся ранней диагностики и определения персонального прогноза течения шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, что имеет особое значение с учётом важности данного возрастного периода;

созданы алгоритмы верификации специфичных иммунологических, нейрофизиологических, нейровизуализационных, молекулярно-генетических и нейропсихологических показателей, способствующих наиболее точному решению вопросов диагностики и прогноза заболевания, а также изучению биологических основ шизофренического процесса.

представлены рекомендации в отношении анализа механизмов психической адаптации, клинико-социальных и функциональных параметров на отдалённых этапах заболевания, способствующих выбору оптимальных персонифицированных подходов к психофармакотерапии данных состояний, а также адекватных комплексных социореабилитационных мероприятий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Теория, представленная автором, построена в контексте клинико-биологической модели шизофрении [Смулевич А.Б. и соавт., 2020; Ключник Т.П. с соавт., 2021], в рамках которой позитивные и негативные расстройства не разъединяются в рамках отдельных форм (позитивная и негативная шизофрения), а рассматриваются как патогенетически самостоятельные дименсии, имеющие собственные траектории развития, симультанно (синхронно) формирующиеся по относительно независимым, но взаимосвязанным молекулярным механизмам и определяющие общее клиническое пространство шизофрении. Данные дименсии дифференцированно воздействуют на конституционально обусловленные и нажитые патохарактерологические структуры (расстройства личности), также представляющие собой облигатную составляющую психопатологического пространства шизофрении, коррелируют с ними.

Идея базируется на данных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о высокой частоте манифестации шизофрении в юношеском возрасте [Ротштейн В.Г. с соавт., 2014; Алфимов П.В. с соавт., 2019; Häfner H. et al., 2019], что предоставляет возможность для формирования фокусной группы пациентов, длительное время страдающих юношеской шизофренией, с целью ретроспективного изучения особенностей её течения с последующей разработкой мер ранней интервенции.

Использованы научные данные о том, что своевременное начало терапии на ранних этапах заболевания способно значительно снизить «биологическую токсичность» первого психотического эпизода [Penttilä M. et al., 2014; Connor C. et al., 2016], а адекватное применение психофармакотерапевтических и социореабилитационных тактик на различных этапах развития шизофренического процесса позволяет существенно улучшить отдаленные исходы заболевания с сохранением социально-трудовой адаптации

и высокого уровня функционирования [Sommer, I. et al., 2016; Murru A. et al., 2018].

Установлено качественное и количественное совпадение результатов, полученных автором, с результатами, имеющимися в научной литературе по данной тематике. В случаях, когда такое сравнение являлось обоснованным, в диссертации имеются ссылки на авторов и источники заимствования.

Использованы современные методы сбора и обработки исходной информации (сочетание клинико-психопатологического, клинико-катамнестического, психометрического, клинико-генетического, иммунологического, нейропсихологического, нейрофизиологического, нейровизуализационного и статистического методов).

Личный вклад соискателя состоит в:

непосредственном выполнении всех этапов настоящего исследования, включая разработку дизайна исследования, анализ теоретической методологической основы с последующим созданием практической базы проведения работы, формулировкой цели и задач исследования, критериев включения и невключения, набором больных в исследование. Все больные были обследованы лично автором как клинико-психопатологическим и клинико-катамнестическим, так и психометрическим методом. Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между клиническими и биологическими показателями больных. Лично автором оценена степень комплаентности больных и уровень их социального функционирования. 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. Все данные изложены в тексте диссертации, результаты исследования нашли отражение в публикациях, основные положения работы представлены на всероссийских и международных конференциях.

В ходе защиты диссертации критических замечаний не было.

Соискатель Голубев С.А. ответил на задаваемые ему в ходе заседания вопросы дискуссионного характера и привел собственную аргументацию.

На заседании 7 февраля 2022 года Диссертационный совет принял решение за решение научной проблемы, касающейся диагностики и определения персонального прогноза развития шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте, как на ранних, так и на последующих этапах ее течения, присудить Голубеву С.А. ученую степень доктора медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.06 - «Психиатрия» (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 17, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета,
доктор медицинских наук



Бархатова Александра Николаевна

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

«07» февраля 2022 г.