

Утверждаю
Директор ФГБНУ НЦПЗ
д.м.н. профессор

Т.Н. Ключник



«17» апреля 2023 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»

Диссертация «Шизотипическое расстройство в детском и подростковом возрасте (психопатологические, катамнестические, патогенетические аспекты)» выполнена в отделе детской психиатрии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья».

В период подготовки диссертации соискатель работал в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» в отделе детской психиатрии в должности ведущего научного сотрудника (с 2006 по настоящее время).

Горюнов Александр Владимирович в 1995 закончил Российский Государственный Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, по специальности «Лечебное дело».

Диплом кандидата наук КТ № 087924 выдан 07 февраля 2003 года решением диссертационного совета Д.001.028.01 Научного центра психического здоровья РАМН № 6 от 04 ноября 2002 года.

Научный консультант: Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», отдел юношеской психиатрии, руководитель отдела.

По итогам обсуждения диссертации «Шизотипическое расстройство в детском и подростковом возрасте (психопатологические, катамнестические, патогенетические аспекты)» принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования

Высокая частота развития шизотипического расстройства в детском и подростковом возрасте, начиная с младшего школьного возраста, обуславливает необходимость прицельного изучения этой патологии в данной возрастной группе [Усачева Е.Л., 2013; Макушкин Е.В., 2019; Jones H., 2015; Fonseca-Pedrero E., 2018]. Существующие разночтения в международных систематиках, сложности при сопоставлении зарубежных и отечественных позиций по вопросам диагностики шизотипического расстройства в детском возрасте, его места в психопатологическом пространстве и связи с шизофренией, диктуют необходимость проведения клинических и лонгитудинальных исследований [Козлова И.А., 2008; Тиганов А.С., 2012; Смулевич А.Б., 2020; Nelson M.T., 2013; Wong K.Ka-Yee, Raine A., 2020].

В отличие от подробно описанных клинической картины, динамики и исходов ШТР в зрелом возрасте [Смулевич А. Б., 2017; Иванец Н.Н., 2018; Kwapil T.R., 2014; Vora A., 2017], в детской психиатрии нет единства во взглядах на возраст начала ШТР, значения преобладающей симптоматики для дальнейшего течения, варианты прогноза [Козлова И.А., 2008, Горюнова А.В. 2019; Ericson M., 2011; Fonseca-Pedrero E., 2014, Jones H., 2015; Litin S., 2019]. До настоящего времени остаются не изученными структура и динамика формирования дефицитарных расстройств, включая когнитивный дефицит, не исследованы уровни социальной дезадаптации детей с ШТР.

Большинство современных исследований, связанных с изучением клинических проявлений шизотипического расстройства в детском возрасте [Giakoumaki S.G., 2012; Yamamoto H., 2019; Premkumar P., 2020], проводились на пациентах, начиная со старшего подросткового возраста без учета данных о семейной отягощенности, перинатальной патологии, нарушениях раннего психического развития, оказывающих существенное влияние на характер

течения заболевания и функционирование больных [Козлова И.А., 2008; Чумак М.А., 2014; Кобзова М.П., 2015].

Широкий диапазон частоты перехода в шизофрению, по разным исследованиям, колеблющийся в границах 20% - 40%, отражает отсутствие единых оценочных стандартов и требует дальнейшего изучения [Усачева Е. Л. и соавт. 2013; Fonseca-Pedrero, E. et al. 2018]. Однако, окончательное понимание взаимосвязи негативных и позитивных расстройств, а также явлений характерологической трансформации до настоящего времени отсутствует.

На текущий момент отсутствует целостная картина мультидисциплинарного изучения шизотипического расстройства в детском возрасте, включающая эпидемиологические, неврологические, генетические, иммунологические, нейропсихологические, нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования, которые позволили бы определить вариант динамики и установить предикторы процессуальной трансформации.

Диссертационная работа связана с основным планом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» и является фрагментом комплексной темы «Нарушения психического развития, обусловленные психомоторными расстройствами в детском возрасте, профилактика, абилитация» (Научный номер 0508-2019-0032). Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета ФГБНУ НЦПЗ, протокол № 9 от 29 декабря 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. Ключник), в отделе детской психиатрии (и.о. руководителя к.м.н. Е.Е. Балакирева) и в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г. Каледа). 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 (151 человек), все больные обследованы как клинико-психопатологическим, так и психометрическим методом, произведён ретроспективный анализ семейной отягощенности психическими расстройствами, особенностей перинатального периода, признаков поражения ЦНС, раннего психического и моторного развития, проблем адаптации в дошкольных и школьных учреждениях, школьная успеваемость. Лично автором проведено катамнестическое наблюдение больных, проанализированы варианты динамики заболевания. Лично автором оценена связь между клиническими и параклиническими показателями. Лично автором проведена обработка и проанализированы взаимосвязи между психопатологическими, неврологическими, нейрофизиологическими и патопсихологическими показателями больных, а также проведён анализ всех этапов течения заболевания и применявшихся терапевтических подходов. 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 проведенного исследования

Достоверность научных положений и выводов исследования обеспечивается тщательным изучением репрезентативного клинического материала (151 пациент, составивших клиническую группу и 69 пациентов, составивших катамнестическую группу, со средней длительностью катамнестического наблюдения $10,3 \pm 4,8$ года); адекватностью и комплексностью методов исследования (клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психометрический, неврологический,

нейрофизиологический, патопсихологический, 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

В отличие от имевшихся ранее данных о стабильных во времени клинических проявлениях ШТР [Roberts S., 2000, Bedwell J., 2005, Kwapil TR, 2015, Fonseca-Pedrero E., 2017], установлены отличия клинической картины в зависимости от дебюта заболевания в детском, раннем или позднем подростковом возрасте. В отличие от предшествующих работ [Fonseca-Pedrero E. et al., 2018, Wong K.Ка-, Yee, Raine A., 2020], в которых применялись единые со взрослым возрастом диагностические критерии, а ШТР трактовалось как непрогредиентное расстройство шизофренического спектра, впервые были определены прогредиентный, малопрогредиентный и регредиентный варианты течения ШТР, сформулированы критерии постановки диагноза ШТР в детском возрасте. В отличие от авторов ранее проведенных работ [Jones H.P 2015, Litin S. 2019] отмечавших, что ШТР, как правило, возникает в позднем подростковом или юношеском возрасте, было показано, что это расстройство может развиваться в дошкольном возрасте и быть диагностированным, начиная с младшего школьного возраста. При этом, выявленная ретроспективно психопатологическая симптоматика в ряде случаев позволяет уверенно утверждать о еще значительно более раннем начале ШТР. Впервые на репрезентативном клиническом материале, получены новые данные о клинических разновидностях, частоте, динамике шизотипического расстройства в детском возрасте, структуре и этапах формирования процессуального дефекта, проведен сравнительный анализ когнитивных нарушений, описаны неврологические симптомы, определены

предикторы прогноза и варианты адаптации пациентов. В отличие от современных зарубежных исследователей, рассматривающих шизотипическое расстройство как стабильное гомогенное психопатологическое состояние [Giakoumaki S.G. et al. 2012; Yamamoto H. et al. 2019; Premkumar P. 2020], показано, что ШТР является гетерогенным расстройством, имеющим различия, как по ведущей симптоматике и возрасту начала, так и по прогрессивности и прогнозу заболевания. Впервые проведен сравнительно-возрастной анализ больных ШТР детского возраста, с выделением наиболее характерных симптомов ШТР в детском, младшем и старшем подростковом возрасте. Впервые выявлены особенности количественных параметров ЭЭГ и дизонтогенетический характер их возрастной динамики у больных ШТР детского возраста с учетом выделенных 3 разновидностей, в то время как ранее подобный подход применялся преимущественно у взрослого контингента больных [Бочкарев В. К., 2020], а в детской популяции ШТР изучалось как гомогенное расстройство без клинической дифференциации [Грачев В. В., 2005, Симакова, И.Н., 2008, Горбачевская, Н. Л. 2013, Кобзова М.П., 2014, Raine A., 2006, Broyd S. 2016]. Кроме того, разработаны и обоснованы принципы психофармакотерапии ШТР в детском возрасте. В отличие от проведенных ранее исследований, предполагающих наличие связи между неврологическими нарушениями и расстройствами шизофренического спектра, включая ШТР [Горюнова А.В. 2015, Zakaria H., 2013, Mittal V., 2014], было показано, что маркеры неврологической дисфункции отражают не только уязвимость для расстройств шизофренического спектра, но являются дополнительными биомаркерами для выявления и дифференциации разных вариантов ШТР в детском возрасте. Проведенное мультимодальное исследование психопатологической структуры и динамики развития ШТР на ранних и отдаленных этапах заболевания, особенностей их сочетания с другими психопатологическими симптомами (аффективными, неврозоподобными, психопатоподобными), а также анализ результатов лечения, позволяют выявить специфичные

симптомокомплексы для верификации диагноза на ранних этапах и своевременно назначить обоснованную психофармакотерапию, с целью приостановить активность болезненного процесса и способствовать улучшению социальных, учебных и трудовых характеристик больных.

Практическая значимость полученных результатов

В проведенном исследовании решена проблема патогенетического и патопластического влияния возрастного фактора на психопатологические проявления и закономерности течения шизотипического расстройства в детско-подростковом возрасте, с выделением предикторов формирования заболевания, разработкой дифференциально-диагностических критериев типологических разновидностей, а также определения вариантов течения и прогноза, с выделением факторов риска развития шизофрении.

Выделенные, на основании доминирующих психопатологических расстройств, типологические разновидности ШТР также характеризуются сходством вариантом психического дизонтогенеза, преморбидного периода, клинической картины, патопсихологических, нейрофизиологических данных, неврологических особенностей и дальнейшего течения ШТР, что позволило выделить гомогенные группы для изучения биологических основ ШТР. Определение протективных факторов, компенсаторных механизмов, способствующих снижению прогрессивности эндогенного процесса, вносит вклад в решение задачи максимально возможного восстановления психического здоровья пациентов детско-подросткового возраста.

Проведенное исследование способствует разработке терапевтических мероприятий, имеющих особую практическую значимость для больных детско-подросткового возраста. Предложенные рекомендации позволяют оптимизировать лечебно-реабилитационные мероприятия в направлении персонифицированной терапии с учетом индивидуальных и возрастных особенностей больного, разновидности ШТР и вариантов течения. Обоснована необходимость использования в детско-подростковом возрасте антипсихотиков последних поколений, способствующих повышению

эффективности терапии, обладающих лучшей переносимостью и меньшей частотой нежелательных явлений, а также расширения объемов психотерапевтической, психокоррекционной и социореабилитационной помощи для более полного социального восстановления пациентов и снижения финансовой нагрузки на общество в целом.

Результаты диссертационной работы внедрены в практическую работу отдела детской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е.Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы», филиала ГБУЗ «ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ» «Психоневрологический диспансер № 23».

Ценность научных работ соискателя состоит в том, что в них показан комплексный подход к оценке ШТР с применением клинических (психопатологический и неврологический), патопсихологического и нейрофизиологического методов исследования для типологического разделения. Проанализирована роль семейной отягощенности, нарушений в перинатальном периоде, особенностей раннего психомоторного развития и выраженности дизонтогенеза, возраста дебюта психопатологических нарушений и возраста манифестации заболевания, а также доминирующей клинической симптоматики для типологической дифференциации ШТР и построения прогностических моделей с выделением регрессиентного, малопрогрессиентного и прогрессиентного течения. Продемонстрированы патопсихологические, неврологические и нейрофизиологические маркеры, отражающие корреляции с возрастом манифестации, типологическим вариантом ШТР, длительностью, этапом и течением заболевания. В целом полученные данные вносят существенный вклад в вопросы ранней диагностики, своевременности патогенетически ориентированной терапии, направленных на предотвращение прогрессиентного течения ШТР и перехода в шизофрению.

Основные положения диссертационного исследования были представлены на XVI Съезде психиатров, 23-26 сентября 2015 г. (г. Казань); на конференции «Психиатрия - любовь моя» посвященной памяти А.О. Бухановского 23-24 сентября 2016 г. (г. Ростов-на-Дону); Междисциплинарной конференции с международным участием «ДЦП и другие нарушения движений у детей», 7 - 8 ноября 2016 г. (г. Москва); на VI Балтийском конгрессе по детской неврологии 9-10 июня 2016г. (г. Санкт-Петербург); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Клинико-биологические, психологические и социальные аспекты психических расстройств у детей и подростков", посвященная 100-летию со дня рождения М.Ш. Вроно, 16 февраля 2018 г. (г. Москва); на X Балтийском Конгрессе по детской неврологии 29-30 апреля 2019 г. (г. Санкт-Петербург); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Будущее детей с особенностями психического развития» 28-29 ноября 2019 г. (г. Москва); на Ежегодной межуниверситетской научной конференции по межпрофессиональным проблемам детского психического здоровья «Ковалевские чтения-2019» 14 ноября 2019 г. (г. Москва); на V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Сухаревские чтения. Вопросы классификации в детской психиатрии» 23-24 июня 2022 (г. Москва); на 5-й Костромской Всероссийской школе молодых ученых и специалистов в области психического здоровья «Биологическая парадигма клиники психических расстройств» 7-9 ноября 2022 (г.Кострома).

Основные результаты исследования отражены в 50 публикациях, из них – 20 статей 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 Клинические рекомендациях (протокол лечения) «Шизофрения (детский и подростковый возраст)».

Основные работы:

1. Горюнов А.В. Особенности неврологического статуса у детей с шизофренией и шизотипическим расстройством / Горюнова А.В., Данилова Л.Ю., Горюнов А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №5 (2). – С.14-20

2. Горюнов А.В. Оценка неврологических симптомов при дифференциальной диагностике шизофрении и шизотипических расстройств в детском возрасте / Горюнова А.В., Данилова Л.Ю., Горюнов А.В. // Журнал «Психиатрия». – 2019. – №1. – С. 4-9;

3. Горюнов А.В. Депрессии при шизотипическом расстройстве в детско-подростковом возрасте / Горюнова А.В. Шевченко Ю.С. Горюнов А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – №5 (2). – С. 11–17.

4. Горюнов А.В. История формирования взглядов на шизотипическое расстройство в детском возрасте / Горюнов А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – №9. – с. 64-73.

5. Горюнов А.В. Применение Луразидона при лечении психических заболеваний в детском возрасте / Горюнов А.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – №11(2). – С. 77–85.

6. Горюнов А.В. Особенности преморбидного периода у детей с шизотипическим расстройством / Горюнов А.В. // Журнал Вопросы психического здоровья детей и подростков. 2022. – №1. – С. 4-15

7. Горюнов А.В. Оценка начального периода шизотипического расстройства в детском возрасте / Горюнов А.В. // Журнал неврологии психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – №6. – С. 58–67.

8. Горюнов А.В. Клинико-психологическая оценка вариативности шизотипического расстройства у детей и подростков / Зверева Н.В., Горюнов А.В., Зверева М.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – №7. – С. 88–93.

9. Горюнов А.В. Клинические особенности шизотипического расстройства в детско-подростковом возрасте / Горюнов А.В., Н.В. Зверева, А.Н. Симонов, В.Г. Каледя. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – №9 (2). – С. 4-10.

Диссертационная работа Горюнова А.В. по содержанию соответствует специальности «Психиатрия и наркология» - 3.1.17. (медицинские науки). 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 21.04.2016 года №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» и с учетом изменений Положения 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 «Шизотипическое расстройство в детском и подростковом возрасте (психопатологические, катамнестические, патогенетические аспекты)» Горюнова Александра Владимировича рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности «Психиатрия и наркология» - 3.1.17. (медицинские науки)

Заключение принято на межотделенческой научной конференции Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» в составе представителей отдела детской психиатрии, отдела по изучению проблем подростковой психиатрии, отдела юношеской психиатрии, отдела по изучению психических расстройств и аффективной патологии, отдела по изучению пограничной психической

патологии и психосоматических расстройств, отдела медицинской психологии, отдела по подготовке специалистов в области психиатрии (ординатуры и аспирантуры), лаборатории нейрофизиологии.

На заседании присутствовали 43 человека. Результаты голосования «ЗА» - 43 человека, «против» - 0 человек, «воздержалось» - 0 человек, протокол № 6 от 20 февраля 2023 г.

Председатель межотделенческой научной конференции главный научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ Д.м.н., профессор, специальность 3.1.17 - «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)



С.В. Иванов

Подпись д.м.н. С.В. Иванова заверяю
Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ
Доктор медицинских наук,
3.1.17 - «Психиатрия и наркология»



А.Н. Бархатова