**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 07.06.2021 № 6**

О присуждении **Омельченко Марии Анатольевне**, гражданке Российской Федерации, **ученой степени доктора медицинских наук.**

Диссертация «Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» в виде рукописи по специальности 14.01.06 - «Психиатрия» (медицинские науки) принята к защите 2 марта 2021 г., протокол № 4, 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 No 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Омельченко Мария Анатольевна, 1977 года рождения, защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Юношеский эндогенный приступообразный психоз с маниакально-бредовой структурой манифестного приступа» (клиническое и клинико-катамнестическое исследование)» в 2011 году в диссертационном совете, созданным 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:**

**Аведисова Алла Сергеевна** – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, отдел терапии психических и поведенческих расстройств, руководитель

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

**Алешкина Галина Андреевна** – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, кафедра психиатрии и наркологии, профессор кафедры.

**Дали положительные отзывы на диссертацию.**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, в своем положительном отзыве, подписанном доктором медицинских наук, профессором М.В. Ивановым, руководителем отделения биологической терапии психически больных, указала, что «научная новизна исследования, в отличие от ранее проведенных работ, определяется комплексным анализом аттенуированных симптомов шизофренического спектра в структуре юношеских депрессий, их взаимосвязи с аффективными симптомами, психопатологическими особенностями и временными критериями развития и обратной динамики на фоне клинического и психометрического сравнения с депрессиями из группы контроля без аттенуированных симптомов шизофренического спектра. 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 юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра и прослеживании дальнейшей динамики их развития.

В рамках проведенного диссертационного исследования решена проблема выявления аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий, что позволяет предположить начало эндогенного процесса и отнести такие состояния к группе риска развития шизофрении. При этом основанием для верификации инициального этапа могут служить не только и не столько аттенуированные позитивные симптомы, но также аттенуированные негативные симптомы и аттенуированные симптомы дезорганизации. Результаты параклинических исследований с выявлением генетических, иммунологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических, нейро- и патопсихологических аномалий у больных с аттенуированными симптомами шизофрении при юношеских депрессиях обосновывает правомочность применяемого автором подхода для выделения инициальных этапов шизофрении. Также, сопоставимость полученных результатов с данными, характерными для шизофрении, позволяет отнести изученных больных к группе шизофренического риска.

Полученные результаты диссертационного исследования М.А. Омельченко 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».

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в понимание патогенетических основ формирования шизофренического процесса на ранних этапах, проводят корреляции между клинико-психопатологическими и биологическими маркерами, выявление которых способствует распознаванию шизофрении на инициальных этапах с возможностью создания так называемого индивидуального калькулятора риска манифестации шизофрении 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 научных исследованиях для формирования выборок пациентов с высоким риском развития шизофрении, а также применяться для подготовки клинических ординаторов на кафедрах психиатрии ВУЗов и соответствующих НИИ, в рамках последипломного образования в целях повышения врачей-психиатров.

Таким образом, диссертационная работа Омельченко Марии Анатольевны на тему «Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты)» является законченной и самостоятельно выполненной на высоком научном уровне научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научной проблемы выделения группы риска по развитию шизофрении, установления прогностической значимость аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий в отношении не только развития шизофренического процесса, но и различных его форм, выявления клинико-биологических коррелятов для разработки маркеров раннего распознавания заболевания на инициальном этапе, а также определения терапевтических подходов с обоснованием выбора фармакологических классов лекарственных средств и сроков купирующей и поддерживающей терапии, что имеет существенное значение для теории и практики клинической психиатрии (14.01.06 – «психиатрия»).

Диссертация Омельченко М.А. соответствует требованиям п. 9 и п. 10, «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным Постановлением 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»), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «психиатрия» (медицинские науки)».

Соискатель имеет 91 опубликованную работу, из них 41 по теме диссертации, 31 статья опубликована в рецензируемых научных изданиях общим объемом 13,5 печатных листа (авторский вклад – 5,1 печатных листа, 4 статьи написаны лично автором), 10 тезисов в сборниках материалов конференций, 2 методические рекомендации. Основные работы посвящены методологическим, теоретическим и клиническим вопросам выделения аттенуированных симптомов в структуре юношеских депрессий, их биологической основе и прогностическому значению.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

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 [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 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. **Клюшник, М. А. Омельченко, З. В. Сарманова [и др.]** // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 10. – С. 97-101.
3. 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 // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – № 2. – с.16-21.
4. Omelchenko, M. A. 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, M. Omelchenko [et al.] // Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2019. – № 289. – P. 26-36.
5. Омельченко, М. А. Активность ферментов глутатионового обмена в форменных элементах крови у пациентов с высоким риском манифестации эндогенных психозов и больных с первым психотическим приступом / Т. А. Прохорова, Е. Б. Терешкина, М. А. Омельченко [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. C.C. Корсакова. – 2019. – №4. – С. 47-54.
6. Омельченко, М.А. Клинические предпосылки высокого риска развития эндогенного психоза: вопросы диагностики и терапии / М. А. Омельченко // Психиатрия. – 2020. – № 18(2). – С. 82-91.
7. Омельченко, М. А. Позитивные компоненты зрительных вызванных потенциалов в саккадической парадигме «GO/NO GO» в норме и при ультравысоком риске шизофрении / М. В. Славуцкая, И. С. Лебедева, М. А. Омельченко [и др.]. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2020. – № 1(70). – С. 12-24.
8. Омельченко, М. А. Клинико-психопатологические особенности юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / М. А. Омельченко // Психиатрия. – 2021. - № 1(19). – С. 16-25.
9. Омельченко, М. А. Клинические и патопсихологические характеристики юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / М. А. Омельченко, В. В. Мигалина, Ю. А. Атаджикова [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. C.C. Корсакова. – 2021. – №5. – С. 49-57.

**На автореферат диссертации** поступило 9 положительных отзывов без критических замечаний:

- от заведующего кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, 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 руководителя отдела клинико-патогенетических исследований в психиатрии Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава РФ, доктора медицинских наук, профессора **Краснова Валерия Николаевича;**

- от заведующей кафедрой психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, доктора медицинских наук, профессора **Касимовой Лалы Наримановны;**

- от заведующей отделением Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр психического здоровья» Министерства здравоохранения Республики Беларусь, доктора медицинских наук, профессора **Скугаревской Марины Михайловны;**

- от заведующей кафедрой психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии ФГБОУ ВО «Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, доктора медицинских наук, профессора **Барыльник Юлии Борисовны;**

- от заведующей кафедрой психиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ, доктора медицинских наук, профессора **Григорьевой Елены Алексеевны.**

В отзывах отмечается теоретическая и практическая значимость работы, подчеркивается, что диссертационное исследование вносит существенный вклад в понимание патогенетических механизмов ранних стадий шизофренического процесса, в создание критериев для формирования когорты больных из группы риска по развитию шизофрении, 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 нейровизуализационным, нейрофизиологическим, иммунологическим, нейро- и патопсихологическими методами, способствует формированию общего патогенетического представления о природе аттенуированных симптомов шизофрении и подтверждает их формирование в рамках эндогенного процесса. Особенного внимания заслуживает глава по терапии аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий. Полученные результаты представляют особенную важность для врачей амбулаторного звена, способствуют повышению качества медицинской помощи больным юношеского возраста, впервые попавших в поле зрения психиатра с депрессивными симптомами.

Таким образом, диссертационное исследование Омельченко М.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», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 (с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 года №335), а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой 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 ранних этапов 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 аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях с оценкой ее клинической валидности и обоснованием правомочности выделения на основании сравнения с больными юношескими депрессиями из группы сравнения;

**предложена** стратегия по комплексной оценки клинико-психопатологических и патокинетических факторов, определяющих исход юношеских депрессий с аттенуированныи симптомами шизофрении, с выделением наиболее важных предикторов дальнейшего их течения;

**доказано** предикторное значение аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий в отношении верификации инициального этапа шизофренического процесса;

**введены** в клиническую практику основные биологические маркеры аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях, свидетельствующие об их патогенетической основе и подтверждающие правомочность отнесения к группе клинического риска развития шизофрении.

**Теоретическая значимость исследования** обоснована тем, что:

**доказано**, что обнаружение аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий лежит в основе выделения группы риска по развитию шизофрении, что способствует изучению т.н. «окна возможностей», формирующегося на ранних этапах болезненного процесса и несущего в себе высокий потенциал влияния на дальнейшее течение заболевания и его исходы с улучшением прогноза.

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, патопсихологический методы;

**изложен** комплексный анализ предпосылок для формирования и патокинетических механизмов развития аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях с учетом преморбидных особенностей, а также психопатологических аномалий в структуре возрастных кризов с оценкой степени компенсации в межкризовые периоды;

**раскрыты** особенностидальнейшей динамики аттенуированных симптомов шизофрении при юношеских депрессиях с комплексной оценкой поступательного видоизменения как самих аттенуированных симптомов шизофрении, так и аффективных симптомов с последующим уточнением нозологической принадлежности психопатологического расстройства и анализом;

**изучены** клинико-психопатологические и патокинетические факторы, определяющие исход юношеских депрессий с аттенуированными симптомами шизофрении, с выделением наиболее важных предикторов дальнейшего их течения;

**проведена модернизация** алгоритма терапии больных с АСШ при юношеских депрессиях с обоснованием применения фармакологического класса лекарственных препаратов, установлением препаратов первого выбора, их дозировок и продолжительности.

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

**разработаны и внедрены** адекватные терапевтические мероприятия, имеющие несомненную практическую значимость для больных юношеского возраста с комплексным воздействием лекарственных средств на все нейромедиаторные звенья патогенеза депрессий с аттенуированными симптомами шизофрении, с созданием определенной внутренней картины болезни, оптимальной для обеспечения высокого уровня комплаентности и понимания важности соблюдения врачебных рекомендации.

**определены** перспективы практического использования разработанных дифференциально-диагностических подходов, а также прогностических критериев аттенуированных симптомов шизофрении в структуре юношеских депрессий;

**создан** алгоритм лечения, способствующий проведению как эффективной купирующей терапии, направленной на редукцию имеющихся психопатологических симптомов, так и стабилизирующего и противорецидивного лечения, имеющего целью предотвращение повторных депрессивных состояний, улучшение качества ремиссий и снижение прогредиентности;

**представлены** рекомендации по использованию результатов проведенного исследования с формированием настороженности в отношении развития шизофренического процесса, что позволяет отнести таких пациентов к группе риска, нуждающейся в динамическом психиатрическом наблюдении.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**Теория, представленная автором,** построена на базовых положениях о патогенетических особенностях шизофренического процесса, включающего феномены из спектра позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации [Patel K. et al., 2014; Newton R. et al., 2018; Rathnaiah., 2020], которые на инициальных этапах могут выявляться в аттенуированном виде со степенью выраженности, достаточной для клинического распознавания, но неудовлетворяющей критериям, позволяющим верифицировать текущий шизофренический процесс, задолго до развития очерченной клинической картины заболевания [Скугаревская М.М. с соавт., 2015; Коцюбинский А.П. с соавт., 2017; Armando M. et al., 2015; Fusar-Poli P. et al., 2017] и служить ранними маркерами шизофрении [Смулевич А.Б. с соавт., 2020; Fusar-Poli et al., 2017; Correll C. et al., 2020].

**Идея базируется** на данных эпидемиологических исследований, свидетельствующих о наибольшей частоте манифестации шизофрении в юношеском возрасте [Ротштейн В.Г. с соавт., 2014; Кекелидзе З.И. с соавт., 2019; Girolamo G. et al., 2019], что предоставляет возможность для формирования фокусной группы молодых людей до 25 лет для проспективного выявления инициального этапа шизофрении с последующей разработкой мер ранней интервенции в рамках клинической модели стадий шизофренического процесса [Häfner H., 2019; Andreou C. et al., 2019].

**Использованы научные** данные о том, что раннее начало терапии на доманифестных этапах способно значительно снизить риск развития первого психотического эпизода [Каледа В.Г. с соавт., 2017; 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].

**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, нейроиммунологического, 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, отбором группы сравнения. 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 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, результаты исследования нашли отражение в публикациях, основные положения работы представлены на всероссийских и международных конференциях.

На заседании 7 июня 2021 года Диссертационный совет принял решение присудить Омельченко М.А. ученую степень доктора медицинских наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 19 докторов наук по специальности 14.01.06 - «Психиатрия» (медицинские науки), участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 20, 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» июня 2021