

## ОТЗЫВ

### официального оппонента

**на диссертацию Ахапкина Романа Витальевича на тему «Когнитивные нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах (системный клинико-диагностический и прогностический анализ)», представленную к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «психиатрия»**

#### **Актуальность темы диссертации**

В настоящее время в психиатрии особое внимание уделяется изучению когнитивных нарушений, под которыми понимаются различные аномалии мышления, обучения и памяти [Millan M. et al., 2012; Stedman T. et al., 2012]. В силу неспецифичности и неопределенности спектра этих нарушений, когнитивные аномалии можно определить, как транснозологический феномен, встречающийся при большинстве психических заболеваний [McIntyre R. et al., 2015; Zuckerman H. et al., 2018], в том числе и при депрессиях. В актуальном руководстве DSM-5 одним из критериев депрессивного эпизода как раз и предлагается считать когнитивные нарушения, чаще встречающиеся в виде дефицита в таких областях, как внимание, исполнительские функции, скорость обработки информации [McIntyre R. et al., 2015]. Установлено, что когнитивные аномалии выявляются в 85-94% в структуре депрессивного эпизода, а также в 39-44% сохраняются и по его завершении в состоянии эутимии [Conradi H. et al., 2011], существенно снижая качество жизни [Perini G. et al., 2019].

Несмотря на то, что признаки нарушения когнитивной сферы при депрессии выявлялись психиатрами и ранее, и даже был введен термин «псевдодеменция» [Kiloh L., 1961] для определения таких состояний, однако полноценных, систематизированных исследований, направленных на изучение феноменологии, патогенетических механизмов развития, вопросов прогноза и лечения, проведено не было. Имеются лишь отдельные данные о стойком сохранении когнитивных аномалий при пятилетнем катамнестическом наблюдении больных с депрессией [Ronold E. et al., 2020], высокой коморбидности нарушений когниции и социально-трудовой дезадаптации [Knight M. et al., 2018], недостаточной эффективности

антидепрессантов в отношении редукции когнитивных аномалий [Groves S. et al., 2018], а также о положительных результатах целевой прокогнитивной терапии [Douglas K. et al., 2020].

Таким образом, изучение когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах, установление нейробиологических и нейропсихологических механизмов их формирования, разработка инструментов объективного выявления и оценки степени выраженности с разработкой профиля когнитивных аномалий, выявление благоприятных и неблагоприятных предикторов динамики когнитивных функций в процессе антидепрессивной терапии и составление на их основе доказательных рекомендаций является актуальным научно-практическим исследованием.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций,** сформулированных в диссертации, является высокой. Диссертационная работа Ахапкина Р.В. имеет традиционное изложение материала, содержит все необходимые для диссертации разделы: состоит из введения, 7-ми глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 385 источников и приложения. Материал диссертации иллюстрирован 147 таблицами и 47 рисунками. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне. В обзоре литературе всесторонне проанализированы научные работы, выполненные ранее на близкую тематику. Анализ степени разработанности темы исследования позволил автору корректно сформулировать цель и задачи, обосновать выбор объекта исследования. При разработке дизайна исследования автор руководствовался принципами доказательной медицины, аргументировано обосновывая выбор конкретных методов исследования. Дизайн исследования соответствует поставленным задачам. Критерии включения больных в исследование выбраны корректно. Выборка пациентов является репрезентативной, основная и контрольные группы сопоставимы по социо-демографическим характеристикам. Математико-статистическая обработка проведена корректно.

Изложенные в диссертации результаты, научные положения и практические рекомендации получены в результате тщательного анализа достаточного по объему клинического материала, проведенного с использованием адекватных методов статистического анализа.



Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью материала, адекватностью и комплексностью методов исследования (клинико-психопатологического, психометрического, психодиагностического, нейровизуализационного, математико-статистического), соответствующих поставленным цели и задачам, а также многочисленными прошедшими рецензирование публикациями. Выводы и положения, выносимые на защиту, логично вытекают из полученных результатов и выглядят обоснованными, а предложенные рекомендации конкретными, выполнимыми и полезными в условиях повседневного оказания психиатрической помощи пациентам с депрессивными расстройствами. Таким образом, представляется обоснованным говорить о решении автором поставленных задач и достижении цели исследования.

**Новизна научных положений, выводов и рекомендаций,** сформулированных в диссертации и их достоверность. Автором впервые проведен системный анализ клинических, психодиагностических, психофизиологических и психосоциальных аспектов когнитивных нарушений и их динамики в ходе антидепрессивной терапии, выполненный на репрезентативной выборке больных с депрессивными расстройствами. Впервые предложена модель взаимосвязей когнитивных нарушений. Выделены различные типы профилей когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах, значимые для прогностической оценки улучшения когнитивного функционирования в ответ на антидепрессивную терапию. Впервые разработана концептуальная нейробиологическая модель когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах. Сравнительный анализ влияния разных антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивными расстройствами позволил получить новые данные об их отличительных особенностях. Также показано, что назначение комбинации тимоаналептических препаратов с ноотропными средствами хотя и оказывает положительное действие на когнитивную дисфункцию, но в среднем сопоставимую с монотерапией антидепрессантами. Установлено отсутствие отрицательного влияния транквилизаторов и гипнотиков на когнитивные функции депрессивных больных при их непродолжительном назначении совместно с антидепрессантами. Получены новые данные о группах предикторов, предрасполагающих к ухудшению когнитивных

функций при депрессии, а также облегчающих или затрудняющих их дальнейшую коррекцию в результате терапии антидепрессантами.

Предложенные на основании выполненной диссертационной работы практические рекомендации позволят оптимизировать терапию больных с депрессивными расстройствами и улучшить качество ремиссии у этих пациентов.

**Значимость полученных результатов для науки и практики** заключается в высокой степени разработки поставленной на разрешение проблемы с созданием типологии когнитивных нарушений при непсихотических депрессиях, дающей представление об их значительной гетерогенности, формированием представления о патогенезе этих нарушений, выявлением предикторов дальнейшего течения в связи с депрессивными симптомами. Особого внимания заслуживает комплексный подход к разработке практических рекомендаций по лечению, что лежит в основе будущих возможностей улучшения качества жизни таких больных и членов их семей, сохранения полноценного функционирования и снижению финансового бремени на общество в целом.

**Личный вклад автора в разработку научной проблемы** отражается в самостоятельном проведении всех этапов исследования, тщательном анализе современной литературы, посвященной вопросу когнитивных нарушений при депрессиях, проведении комплексного психодиагностического обследования с сопоставлением когнитивного дефицита в установленных группах больных, установлении в качестве предикторов формирования когнитивных аномалий клинико-психопатологических особенностей депрессивного эпизода, социально-демографических и биологических характеристик. Автор самостоятельно и на высоком уровне провел оценку динамики когнитивных нарушений на фоне проведения терапии с последующей разработкой валидных клинических рекомендаций.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации** состоят в возможности широкого применения полученных результатов исследования в работе практического врача для верного выбора класса психофармакологических средств для эффективного лечения депрессивного эпизода. При формировании терапевтической тактики



необходимо основываться не только на особенностях и степени выраженности тимических расстройств, но и сопутствующих когнитивных нарушений, которые, как показано автором, могут иметь даже большее значение в отношении становления ремиссии, полноты редукции психопатологических и функциональных аномалий, а также являться предикторами дальнейшего течения заболевания.

**Печатные работы по теме диссертации** представлены 20 опубликованными результатами исследования, из них – 14 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ и включенных в базу данных Scopus.

Содержание опубликованных работ и автореферат полностью отражают содержание диссертации. Также полученные результаты в достаточно полном виде были представлены на целом ряде международных научно-практических конференциях.

#### **Вопросы и замечания к работе**

Принципиальных замечаний диссертационная работа не вызывает.

Можно указать лишь на отдельные положения, которые нуждаются в дальнейшей разработке.

1. Автор применяет определение «атипичные депрессии», однако не указывается, что эта дефиниция, даже со ссылками на отечественных исследователей, не соответствует общепринятому в мировой литературе значению атипичных депрессий, характеризующихся повышением аппетита и веса, продолжительности сна, а также эмоциональной реактивностью, тем более что указанная симптоматика в том или ином виде все же упоминается автором. Возможно, более правомочным представлялось бы выявление этого типа депрессий по указанным признакам с последующим их клиническим описанием с перечислением дополнительных неаффективных симптомов, встречающихся в ее структуре – истерических, соматизированных и пр. В связи с полученными автором данными о корреляции сниженного аппетита и нарушениями когниции, интересным было бы проведение анализа патогномичного для атипичных депрессий симптома повышенного аппетита и веса со степенью выраженностью когнитивных аномалий и его профилем.

2. Второй вопрос касается понятия «психомоторика». Автор включает этот конструкт в состав когнитивного функционирования. Однако

начиная с Э. Крепелина, двигательная заторможенность трактуется как относительно независимая от интеллектуального (когнитивного) торможения диагностическая дименсия. Кроме того, самые последние дискуссии в психиатрическом сообществе привели к тому, что, например, кататония была выделена в отдельную диагностическую рубрику. Чем обосновано включение психомоторики в когнитивное функционирование, особенно если она сама по себе, в норме, не выполняет познавательной функции, в отличие от восприятия (получения информации), памяти (хранение информации) или исполнительных функций (интеграция познавательного опыта)?

3. Далее имеется несколько относительно социального функционирования. Автор убедительно демонстрирует факт того, что «снижению объективной оценки социального статуса способствовали: выраженное внутреннее напряжение по шкале MADRS, большая длительность депрессивного эпизода, отсутствие трудовой занятости, низкая способность к освоению нового навыка («Динамичность») и низкая скорость распределения внимания («Отыскивание чисел»)» (с. 304). В то же время, открытым остается вопрос – когнитивные нарушения влияли на прохождение опросника, или именно на субъективное восприятие? Если второе, то какие психопатологические и клинико-физиологические механизмы лежат за этим феноменом? Схожий вопрос касается и влияния когнитивных нарушений на объективные показатели социального функционирования – как именно с клинической точки зрения рассматриваемые нарушения влияют на социальное функционирование.

**Заключение.** Диссертация Р.В. Ахапкина «Когнитивные нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах (системный клинико-диагностический и прогностический анализ)» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований получены новые данные о структуре, терапевтической динамике и прогностической значимости когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное научное достижение, имеющее важное значение для психиатрии.



Диссертация соответствует требованиям п.9 и п.10. «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 29.09.2013 №842, с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней», Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 №426 «О внесении изменений в акты Правительства Российской Федерации», а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 - «Психиатрия» (медицинские науки).

**Официальный оппонент:**

**Заместитель директора по развитию и инновационной деятельности,  
заведующий отделом юношеской психиатрии  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»,  
доктор медицинских наук (14.01.06 / «Психиатрия»),  
профессор**

**В.Г. Каледа**

03 декабря 2021 г.

**Подпись доктора медицинских наук, профессора В.Г. Каледы заверяю:**

**Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ,  
доктор медицинских наук**

**А.Н. Бархатова**