

УТВЕРЖДАЮ
Директор ФГБУ «ФГБУ «НМИЦ ПН
им. В.М. Бехтерева» Минздрава
России, доктор медицинских наук,
профессор

Н.Г. Незнанов

«02» сентября 2022 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Лапина Игоря Александровича

«Депрессии с атипичными и смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном тип II расстройствах, клиничко-нейрофизиологическое исследование», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – психиатрия.

Актуальность темы исследования.

Диссертационная работа Лапина Игоря Александровича посвящена одной из наиболее актуальных для современной психиатрии проблем, центрированной на клиничко-психопатологической и биологической дифференциацией аффективных расстройств. Следует признать, что до настоящего времени отсутствуют единые представления относительно нозологической и диагностической принадлежности как атипичных, так и смешанных депрессий, и более того нет четкости в феноменологическом описании указанных состояний. Сама нейробиология аффективных расстройств, остается недостаточно изученной, поскольку следует признать, что существующие в этой области работы не только малочисленны, но и, как правило, основаны на незначительных когортах испытуемых. Тем самым несомненна целесообразность и своевременность предложенного соискателем И.А. Лапиным решения этой весьма насущной проблемы в контексте диссертационного исследования, которое представлено на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Конкретное личное участие автора в получении результатов исследования.

О личном участии автора в получении результатов диссертационного исследования свидетельствуют: самостоятельно сформулированные цель и

задачи исследования, основанные на детальной проработке имеющихся к настоящему времени литературных данных (указатель литературы содержит список из 454 работ, из них – 90 отечественных, 364 - зарубежных), самостоятельно набранный клинический материал (325 стационарных и амбулаторных больных с депрессиями клиники Московского НИИ психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России); получение исходных данных (верификации диагноза с использованием краткого структурированного диагностического интервью MINI 7.0.2 и дополнительного модуля MDD; психометрической оценки состояния по 11 современным, доказавшим свою клиническую значимость и валидность клиническим шкалам; с привлечением обширной батареи когнитивного тестирования из 6 патопсихологических методик, наиболее тонко из ныне существующих, оценивающих различные аспекты нарушения когнитивного функционирования; в записи и математической обработке электроэнцефалограмм); статистическая обработка полученных данных с использованием современных методов статистического анализа (регрессионный, факторный анализ по методу главных компонент с применением Varimax вращения, максимизирующего дисперсию; дискриминантный анализ по алгоритму пошагового включения предикторов по максимуму увеличения расстояния Махалонобиса, оценивающий дистанцию между облаками данных; критерий Краскела-Уоллиса с Post-hoc анализом по U-критерию; математический анализ ЭЭГ при помощи, не имеющей аналогов в мире, системы «Brainsys», позволяющей, кроме комплексной функции когерентности, оценивать ее действительную и мнимую части, тем самым исключив из расчетов электропроводность межклеточного вещества; коррекция уровня значимости при всех статистических вычислениях согласно поправке Бонферрони).

Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Совокупность репрезентативности материала, современных методов психометрической и статистической обработки данных не вызывает сомнения в достоверности полученных данных и обоснованности выводов.

Новизна полученных результатов исследования.

Автором впервые дана характеристика и прогностическая оценка клинических проявлений депрессии с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5), при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах.

Выявлены факторы суицидального риска у пациентов с депрессиями с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5).

Обозначен новый подход к типологии аффективных расстройств, который опирается не на описательную феноменологию, а основан на более объективных - нейробиологических характеристиках заболевания. Выделены нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств, характеризующие различные ветви патогенеза аффективной патологии и позволяющие объяснить клинический полиморфизм и различную реакцию пациентов на лечение различными классами препаратов.

Исследованы особенности кортикальной нейродинамики у больных с депрессиями, в зависимости от наличия либо отсутствия атипичности депрессивного симптомокомплекса, включений симптомов противоположной полярности.

Доказано, что когнитивные нарушения при депрессиях являются следствием пересечений на уровне неврофизиологического субстрата различных по своей модальности информационных процессов, а именно вовлечения, ответственных за когнитивные процессы, нейрональных петель в обработку эмоциональной информации.

Сформулирована и доказана «дизонтогенетическая модель суицида», предложен способ объективной нейрофизиологической оценки суицидального риска у больных с депрессиями, показано, что неблагополучие на ранних этапах развития индивида способствует формированию особого типа дисфункциональных взаимодействий кортикальных структур, со снижением порога суицидальной разрядки.

Новизна исследования отражена в 5 патентах на изобретение. Предлагаемые подходы к нейрофизиологическому биотипированию депрессий и объективной оценке суицидального риска не имеют аналогов в мире.

Научная значимость результатов исследования.

Полученные данные развивают теоретические представления о клинических проявлениях и прогностической оценке депрессий с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5) в рамках рекуррентного депрессивного и биполярного II типа расстройств, а также мозговом обеспечении депрессий в целом и указанных расстройств в частности.

Установленные взаимосвязи выраженности и характера когнитивных нарушений с отдельными проявлениями депрессивного симптомокомплекса расширяют представления о патогенезе когнитивных нарушений при депрессиях.

Выделенные клинические корреляты суицида у больных с атипичными и смешанными депрессиями, расширяют теоретические представления о суицидальном поведении больных с аффективной патологией.

Автором предложен новый подход к типологии аффективных расстройств, который опирается не на описательную феноменологию, а основан на более объективных - нейробиологических характеристиках заболевания. Выделены нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств, характеризующие различные ветви патогенеза аффективной патологии и позволяющие объяснить клинический полиморфизм и различную реакцию пациентов на лечение различными классами препаратов.

Исследованы особенности кортикальной нейродинамики у больных с депрессиями, в зависимости от наличия, либо отсутствия атипичии депрессивного симптомокомплекса, включений симптомов противоположной полярности, расширяющие представления о патогенезе данных нарушений.

Изучены патогенетические механизмы нарушений когнитивного функционирования у больных с депрессиями, показано, что они являются следствием вовлечения, ответственных за когнитивные процессы, нейрональных петель в обработку эмоциональной информации.

Расширены представления о патогенезе суицида у депрессивных больных, показано, что неблагополучие на ранних этапах развития индивида способствует формированию особого типа дисфункциональных взаимодействий кортикальных структур, со снижением порога суицидальной разрядки, т.е. сформулирована и доказана дизонтогенетическая модель суицида.

Практическая значимость результатов исследования

Использование результатов диссертационного исследования Лапина И.А. в сфере здравоохранения облегчает решение дифференциально-диагностических и лечебно-профилактических задач, возникающих при оказании специализированной помощи лицам с биполярным II типа и рекуррентным депрессивным расстройствами.

Электроэнцефалографическое исследование с математическим анализом ЭЭГ и патопсихологическое исследование с тестированием когнитивных функций с выявлением профиля нарушений характерного для депрессии с атипичными и смешанными чертами может использоваться в клинике для дифференциально-диагностических уточнений.

Клинические и электроэнцефалографические предикторы суицида позволяют объективизировать суицидальный риск и проводить эффективную превенцию суицидального поведения.

Электроэнцефалографическое исследование с картированием параметров мнимой когерентности может использоваться для выявления профиля дисфункциональных взаимодействий различных корковых зон с целью подбора терапевтической тактики, а также являться объективным критерием динамики состояния при лекарственной интервенции и/или ТМС.

Социальная и экономическая эффективность связана с сокращением материальных затрат в процессе курации больных с аффективной патологией, более быстрым и качественным подбором терапии, снижением смертности от суицидальных попыток.

Опубликование основных результатов диссертации в научной печати.

Основные результаты исследований нашли отражение в 31 научной публикации в ведущих научных журналах, из них 18 включены в текущий перечень ВАК, 7 - в журналах, индексируемых в Scopus.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Считаем целесообразным продолжить работу по биотипированию депрессий, в частности по выявлению различной чувствительности нейрофизиологических подтипов депрессии к лечению различными классами препаратов, что может использоваться в клинической практике для подбора фармакотерапевтической интервенции и объективной оценке эффективности терапии при динамическом наблюдении.

Рекомендуем использовать материалы диссертационного исследования (принципы дифференциальной диагностики депрессий с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5) при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах, а также полученные данные о патогенетических основах суицида, мозговом обеспечении аффективных и когнитивных нарушений при депрессиях) в учебном процессе на кафедрах психиатрии, на курсах усовершенствования врачей факультетах последипломного образования.

Замечания по представленной диссертации:

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертации и автореферата нет. Диссертационное исследование Лапина И.А. в целом заслуживает высокой оценки по своей новизне, актуальности, широте и

глубине проработки проблемы, а также значимости полученных данных для медицинской науки и практического здравоохранения.

В рамках дискуссионного обсуждения хотелось бы получить разъяснения по следующим вопросам, касающимся методологии исследования и интерпретации полученных данных:

1. На чем основано утверждение автора, что при депрессиях печаль и тревога первичны по отношению к когнитивным признакам, с которыми они коррелируют? Ведь, методика исследования с использованием регрессионного и корреляционного анализа не позволяет говорить о направлении влияний между группами переменных.
2. Почему для анализа интегративной деятельности мозга автором использовались показатели так называемой «мнимой» когерентности, а не общепринятый в нейрофизиологических исследованиях показатель когерентности, представляющий собой квадрат модуля комплексной функции и включающий в себя, как действительную, так и мнимую части?

Указанные вопросы принципиально не снижают научной ценности работы и не отражаются на достоверности и обоснованности полученных автором результатов.

Заключение.

Диссертационная работа Лапина И.А. «Депрессии с атипичными и смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном тип II расстройствах, клинико-нейрофизиологическое исследование» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной научной проблемы по изучению механизмов развития, клинической верификации, объективизации, своевременной диагностики и прогностической оценки депрессий с атипичными и смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах, а также по определению ЭЭГ-маркеров разных синдромальных типов депрессий, что имеет важное значение для дифференциально-диагностических уточнений и повышения эффективности терапевтических мероприятий в клинической психиатрии, также имеет важное социально-экономическое значение.

Новые научные результаты, полученные в диссертационном исследовании, имеют существенное значение для медицинской науки и практического здравоохранения. Работа отвечает требованиям пп. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями в новой редакции), предъявляемым к докторским

диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «психиатрия».

Отзыв на диссертационную работу Лапина Игоря Александровича «Депрессии с атипичными и смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном тип II расстройствах, клиничко-нейрофизиологическое исследование» рассмотрен на заседании проблемной комиссии по психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, протокол № 5 от 1 сентября 2022 г.

Главный научный сотрудник, руководитель отделения биологической терапии психически больных
ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России,
профессор, доктор медицинских наук (14.01.06 - психиатрия)

Михаил Владимирович Иванов

Подпись д.м.н., профессора М.В. Иванова заверяю
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, кандидат медицинских наук

Михаил Юрьевич Сорокин

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России)
Адрес: 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3
Телефон: +7 (812) 670-02-20; E-mail: spbinstb@bekhterev.ru.