

## **Отзыв официального оппонента на диссертацию**

**Лапина Игоря Александровича**

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

### **Актуальность**

Тема диссертационного исследования является крайне актуальной, что связано с постоянно возрастающей распространенностью депрессивных расстройств, среди которых большой удельный вес занимают депрессии с атипичными и смешанными чертами. По результатам эпидемиологических исследований частота атипичных депрессивных состояний, среди всех депрессивных расстройств может достигать 40% [Benazzi F., 1999; Akiskal HS, Benazzi F., 2005], а смешанных (по критериям DSM-5) - 27,8% [Vázquez GH, et al., 2018]. Несмотря на высокую распространенность, «атипичная депрессия» не представлена в МКБ 10. Также не имеет своего отражения в действующей номенклатуре и биполярное аффективное расстройство II типа, что создает ощутимые трудности для практического врача в клинической верификации указанных расстройств, имеющей важнейшее терапевтическое значение. Что касается депрессии со смешанными чертами, то благодаря нововведениям DSM-5 сложилось известное противоречие, если раньше смешанные состояния регистрировались только в рамках биполярного расстройства, то сейчас смешанная депрессия (характеризующаяся выполненными критериями депрессивного расстройства с набором отдельных контрополярных симптомов) может диагностироваться и в рамках рекуррентного депрессивного расстройства [APA, 2013], данные спорные моменты требуют

серьезного и углубленного изучения. О нейробиологии атипичной и смешанной депрессии на сегодняшний день почти ничего не известно. В то время, как понимание нейрофизиологических механизмов указанных расстройств могло бы дать существенную подсказку об их патогенезе. Каковы феноменологические и прогностические особенности указанных состояний в зависимости от диагностической принадлежности к биполярному II типа или рекуррентному депрессивному расстройствам? Каковы патогенетические механизмы их формирования на уровне кортикальных структур? На эти крайне актуальные для современной психиатрии вопросы и отвечает диссертационное исследование Лапина И.А.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе И.А. Лапина, представляются обоснованными и убедительными, благодаря ряду ее безусловных достоинств. К последним стоит отнести четкость формулирования цели и задач исследования, продуманную методологию исследования и скрупулёзный математический анализ полученных данных, тщательный анализ имеющихся на сегодняшний день литературных данных по клинической и прогностической оценке депрессий с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5), а также нейрофизиологическому обеспечению депрессий и различных синдромальных состояний при них.

Общее число использованных литературных источников составляет 454 работы, из них – 90 отечественных и 364 зарубежных авторов.

Исследование выполнено на крупной репрезентативной выборке из 325 пациентов с депрессиями и группы контроля из 80 здоровых лиц без наследственной отягощенности по психической патологии.

Методология исследования подкупает использованием системного подхода, объединившего клинико-психопатологический (включая психометрический), клинико-anamnestический, нейрофизиологический и статистический методы исследования, позволившие всесторонне изучить клинические и

патогенетические аспекты депрессий с атипичными и смешанными чертами при биполярном II типа и рекуррентном депрессивном расстройствах. Следует отметить и тщательность подбора диагностического и психометрического инструментария. Так использование отлично зарекомендовавшего себя при клинических исследованиях краткого структурированного диагностического интервью (MINI 7.0.2) с модулем MDD, позволило автору верифицировать диагноз депрессии с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5) при биполярном II типа и рекуррентном депрессивном расстройствах и сформировать соответствующие группы сравнения. Психометрические инструменты включали в себя проверенные временем: шкалу общего клинического впечатления (CGI-BP); шкалу депрессии Гамильтона (HDRS-17); шкалу тревоги Гамильтона (HARS); опросник симптомов депрессии (IDS-C); клинико-административную шкалу мании (CARS-M); шкалу оценки смешанной депрессии Koukopolulos (KMDRS); шкалу удовольствия Снейта-Гамильтона (SHAPS); шкалу социального и личного функционирования (PSP); Денверский скрининговый тест оценки развития II (D-II); Торонтскую алекситимическую шкалу (TAS-20-R); Колумбийскую шкалу серьезности суицидальных намерений (C-SSRS) и обширную батарею когнитивного тестирования из 6 патопсихологических методик, наиболее тонко из ныне существующих, оценивающих различные аспекты нарушения когнитивного функционирования. Несомненным украшением диссертационной работы является нейрофизиологическая часть исследования. Для оценки функционального взаимодействия кортикальных структур автор использует в работе адекватный нейрофизиологический показатель – так называемая «мнимая когерентность» (lagged phase synchronization), позволяющий исключить вклад чисто физического распространения электрического поля по мозгу, как объемному проводнику, маскирующего истинное нейрональное взаимодействие различных отделов головного мозга. Благодаря использованию этого ЭЭГ параметра И.А. Лапину удалось выявить ЭЭГ-маркеры атипичных и смешанных депрессивных состояний (по DSM-5),

проследить отличия нейрофизиологической организации указанных расстройств в зависимости от диагностической принадлежности к биполярному II или рекуррентному депрессивному расстройствам, выделить объективные нейрофизиологические показатели высокого суицидального риска, а также определить электроэнцефалографические биотипы депрессивных расстройств, характеризующие различные ветви патогенеза аффективной патологии и позволяющие объяснить клинический полиморфизм и особенности терапевтического ответа на лечение разными классами препаратов. Как уже указывалось методология исследования является несомненным достоинством диссертации, поскольку в большинстве современных работ, изучающих клинико-нейрофизиологические соотношения, как правило, используется корреляционный анализ. В то время как в диссертационном исследовании, для выделения биотипов депрессивных расстройств, нейрофизиологические данные обрабатывались независимо от клинических, а затем проводился поиск их соответствия. Таким образом, в работе был реализован подход для биологической типологии депрессивных расстройств, опирающийся не на описательную феноменологию, а на более объективные нейрофизиологические характеристики заболевания.

Статистический анализ (методы дескриптивной статистики, корреляционный, регрессионный, факторный анализы) используемый в диссертации И.А. Лапина является обоснованным и полностью соответствующим цели и задачам исследования. При проведении статистического анализа автором учтена возможность появления ошибок первого и второго типа, используемая при этом достаточно консервативная поправка на множественность сравнений (Бонферрони) не оставляет сомнений в достоверности полученных данных.

Выводы, сделанные автором, закономерно вытекают из полученных результатов исследования, являются логичными и обоснованными, имеют большую научную значимость для дальнейшего развития медицинской науки и высокую практическую ценность для практического здравоохранения,

облегчая решение сложных дифференциально-диагностических и лечебно-профилактических задач, возникающих при оказании специализированной помощи лицам с биполярным II типа и рекуррентным депрессивным расстройствами.

### **Новизна и достоверность**

В целом научная новизна диссертационного исследования И.А. Лапина заключается в разработке принципов дифференциальной диагностики депрессий с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5) при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах, расширении теоретических представлений о мозговом обеспечении аффективных и когнитивных нарушений при депрессиях, а также нерофизиологических механизмов лежащей в основе патогенеза суицида.

Впервые на репрезентативном клиническом материале была дана характеристика и прогностическая оценка клинических проявлений депрессии со смешанными и атипичными чертами (по DSM-5), при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах. Установлено, что смешанная и атипичная депрессия представляют собой отчетливые и распространенные симптомокомплексы с ранним возрастом начала, важным прогностическим и терапевтическим значением. Смешанная депрессия — тяжелое психопатологическое состояние характеризующиеся выраженной ангедонией и социальной дезадаптацией, ответственна за менее благоприятное клиническое течение с частым формированием безремиссионного и быстроциклического течения и определяет более психопатологически сложное клиническое состояние, чем чистая биполярная или монополярная депрессия, с усложнением депрессивного симптомокомплекса, помимо смешанных черт, за счет частых включений атипичных симптомов и проявлений гиперреактивности (раздражительности, отвлекаемости, психомоторного возбуждения, ассоциативного ускорения, слезливости и импульсивности), частой коморбидности с расстройствами личности, в частности с пограничным и употреблением ПАВ. Атипичная депрессия - состояние,

характеризующееся хроническим течением, превалированием в клинике симптомов тревоги, слезливости, частыми включениями в депрессивный симптомокомплекс смешанных черт, высокой коморбидностью с расстройствами личности и синдромом дисморфомании-дисморфобии, в патогенезе расстройства значимую роль играют психогенные влияния и влияния резидуально-органической почвы.

Депрессии со смешанными и атипичными чертами в рамках биполярного II типа расстройства, по сравнению с аналогичными состояниями при рекуррентном депрессивном расстройстве, характеризуются более сложной клинической картиной и худшим прогнозом с более частыми обострениями в случае смешанной, и более выраженной склонности к затяжному безремиссионному течению в случае атипичной депрессии. Это соответствует имеющимся представлениям о БАР-II как состоянии, характеризующимся выраженным нарушением психосоциального функционирования, хроническим течением и высокой частотой суицидов (Rosa et al., 2010; MacQueen and Young, 2001; Novick et al., 2010).

Установлены взаимосвязи характера и выраженности когнитивных нарушений при депрессии с тяжестью состояния, выраженностью аффекта печали и тревоги, наличия атипичных и смешанных черт. Надо сказать, что, в настоящее время, когнитивные нарушения при депрессиях связывают преимущественно с замедлением психической скорости (den Hartog et al. 2003).

Результаты, представленные на защиту, существенно расширяют наши представления о патогенезе когнитивных нарушений, так как указывают на имеющуюся специфику связей между отдельными показателями депрессии и разными когнитивными процессами, что противоречит представлению об одном общем факторе, лежащем в основе когнитивных нарушений при депрессиях. Так, показано, что общая тяжесть депрессивного состояния действительно определяет, в первую очередь, степень снижения психической скорости. В тоже время, подавленное настроение вносит вклад в нарушения

усвоения новой вербальной информации, в трудности концентрации внимания и проблемно-решающее поведение, а тревожный аффект прежде всего связан с психической скоростью и нарушениями управляющих функций. В ходе исследования установлено, что когнитивные нарушения при депрессиях являются следствием пересечений на уровне нерофизиологического субстрата различных по своей модальности информационных процессов, с вовлечением ответственных за когнитивные процессы нейрональных петель в обработку эмоциональной информации. Выявлены факторы суицидального риска у пациентов с депрессиями с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5). Намечен принципиально новый подход к типологии аффективных расстройств, который опирается не на описательную феноменологию, а основан на более объективных - нейробиологических (электроэнцефалографических) характеристиках заболевания. Согласно факторной структуре отклонений от нормы параметров мнимой когерентности 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.

Описаны ЭЭГ-паттерны депрессий с атипичными и смешанными чертами, прослежены особенности кортикальной нейродинамики в зависимости от диагностической принадлежности указанных расстройств к рекуррентному или биполярному II типа расстройствам, расширяющие представления о патогенезе и позволяющие проводить раннюю объективную диагностику данных состояний.

Впервые разработан нейрофизиологический подход для объективной оценки суицидального риска у больных с депрессиями, сформулирована и доказана дизонтогенетическая модель суицида. Показано, что неблагополучие на ранних этапах развития индивида приводит к снижению порога суицидальной разрядки благодаря формированию особого типа дисфункциональных взаимодействий кортикальных структур, с клиническим проявлениями в виде

особенностей когнитивной и аффективной сфер суицидента с невозможностью конструктивного выхода из сложной жизненной ситуации, эмоциональной нестабильностью/ импульсивностью и аффективной напряженностью с феноменом «душевной боли».

Достоверность результатов исследования формулирующих и доказывающих «дизонтогенетическую модель суицида» подтверждается данными, представленными в известных работах [Heikkinen M. et al., 1994; Heeringer van K. et al., 2000; Wasserman D., 2001], рассматривающих суицидента в неразрывной связи с негативными событиями его прошлого.

Таким образом, результаты, полученные автором, являются новыми научными знаниями на стыке клинической психиатрии и нейрофизиологии. Основные результаты диссертации опубликованы в 31 печатной работе в ведущих научных журналах, из них 18 включены в текущий перечень ВАК, 7 — в журналах, индексируемых в Scopus, они неоднократно обсуждались на различных конференциях и симпозиумах (включая 10 Всемирный конгресс по биологической психиатрии) и получили одобрение ведущих специалистов.

#### **Замечания по диссертационной работе в целом**

Диссертационное исследование заслуживает положительной оценки. Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет.

#### **Заключение**

Диссертация Лапина Игоря Александровича «Депрессии с атипичными и смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном тип II расстройствах, клиничко-нейрофизиологическое исследование» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне. В работе приведены научные результаты, позволяющие их квалифицировать, как решение крупной научной проблемы по изучению механизмов развития, объективизации, правильной феноменологической и нозодиагностической квалификации, своевременной диагностике и прогностической оценке депрессий с атипичными и



смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах.

Полученные автором результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы.

Работа базируется на достаточном числе исходных данных. Она написана доходчиво, грамотно и аккуратно оформлена. По каждой главе и работе в целом сделаны четкие выводы.

Автореферат соответствует основному содержанию диссертации.

Диссертационная работа отвечает всем требованиям п.п. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 №842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Лапин Игорь Александрович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.06 – «Психиатрия».

Официальный оппонент

заведующая кафедрой психиатрии

ФГАОУ ВО «Ярославский государственный

медицинский университет» Минздрава России,

доктор медицинских наук (14.01.06 - психиатрия),

профессор

Григорьева Елена Алексеевна

Подпись д.м.н., профессора Е.А. Григорьевой заверяю:

Зав. отделом кадров ФГАОУ ВО «Ярославский

государственный медицинский университет»

Минздрава России

Родина Елена Сергеевна

5.09.2022

Адрес: 150003, г. Ярославль, ул. Загородный сад, д. 6  
телефон: +7(4852)73-28-52, e-mail: prof.grigorieva@mail.ru