

## 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

Актуальность диссертационного не вызывает сомнений, оно посвящено крайне важной для современной психиатрии проблеме: клинико-психопатологической и биологической дифференциации аффективных расстройств, что крайне необходимо для выбора правильного терапевтического подхода. Так, при атипичной депрессии малоэффективны ТЦА [Nelson E.B., McElroy S.L., 2003; Singh T, Williams K., 2006], а на назначение антидепрессантов при депрессии со смешанными чертами (по DSM-5) увеличивает риск инверсии аффекта, формирования быстроциклического течения, хронизации процесса, фармакорезистентности и суицидальности данных пациентов [Akiskal H.S., Mallya G., 1987; Stahl S., et al., 2017]. Между тем, атипичная депрессия в настоящее время крайне редко диагностируется, чему способствует специфика самого расстройства с его сравнительной легкостью, неочевидностью проявлений для практического врача и отсутствие соответствующей диагностической категории в текущей МКБ. Отличительные особенности атипичной депрессии в рамках биполярного расстройства II типа от аналогичного симптомокомплекса при рекуррентной депрессии мало изучены, из существенных различий выделен разве что только более ранний возраст начала заболевания в биполярной подгруппе [Benazzi F., 2000]. С диагностикой депрессии со смешанными чертами ситуация еще сложнее, поскольку длительное время считалось, что включения в депрессивный симптомокомплекс гипоманиакальных симптомов означает, что у пациента биполярное расстройство. Введение в DSM-5 уточняющего спецификатора «Смешанные черты» привело к тому, что теперь данная диагностическая категория может выявляться не только при биполярном, но и при «Большом депрессивном расстройстве», то есть в рамках рекуррентного депрессивного расстройства [APA, 2013]. Поскольку, традиционно рассматриваемые в рамках БАР смешанные эпизоды, требующие ранее, одновременного наличия в течении одной недели, критериев как маниакального, так и депрессивного эпизодов, были упразднены, а введено новое понятие «депрессии со смешанными чертами», то есть депрессии с набором отдельных контрполярных симптомов [APA, 2013]. При этом, различия смешанных депрессий в зависимости от диагностической

принадлежности к рекуррентному, либо биполярному расстройству остались не раскрыты. Трудности в диагностике указанных расстройств не только существенно усложняют работу практического врача, но и ведут к явной недостаточности нейробиологических исследований, для которых верификация диагноза является первостепенной задачей. Не разработанность биологических подходов, по механизму «снежного кома», ведет к непониманию механизмов развития, невозможности объективизации и верификации указанных расстройств в клинике. Учитывая все вышеизложенное можно констатировать, что диссертационное исследование Лапина И.А. посвящено наименее изученным на сегодняшний день депрессивным состояниям и крайне актуально, как для психиатрической науки, так и для практического здравоохранения.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, изложенные в диссертационной работе И.А. Лапина, представляются в высокой степени обоснованными и убедительными, благодаря четко сформулированным цели и задачам исследования, детально продуманной методологии исследования с репрезентативной выборкой, обилием надежных, доказавших свою валидность психометрических инструментов, современных методов статистического анализа полученных данных. Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне, имеет традиционное изложение материала из введения, 6 глав, заключения, выводов, указателя литературы и приложения, богато проиллюстрирована 404 таблицами и 15 рисунками. В литературном обзоре автор всесторонне проанализировал имеющиеся на сегодняшний день научные работы (454 источника из них 90 – отечественных и 364 – зарубежных авторов), выполненные по данной тематике, что обнаружило явную недостаточность данных и позволило корректно сформулировать цель и задачи исследования, направленные на устранение имеющихся пробелов в научном знании. При разработке дизайна исследования автор руководствовался принципами доказательной медицины и комплексного подхода к изучаемой проблематике. Дизайн исследования полностью соответствует цели и задачам исследования. Корректно выбранные критерии включения и исключения, сплошной последовательный набор пациентов в исследование на протяжении 6 лет, позволил сформировать репрезентативную выборку с частотой изучаемых синдромальных вариантов депрессии, соответствующей эпидемиологическим данным. Всего обследовано 325 пациентов с депрессиями, из них 100 (30,8%) - с атипичными и 75 (23,1%) – с депрессиями со смешанными чертами (по DSM-5). Группы сравнения формировались после верификации диагноза с помощью MINI 7.0.2 для DSM-5 и дополнительного модуля MDD. Психометрические инструменты включали в себя 11 проверенных временем и отлично себя зарекомендовавших при клинических исследованиях шкал, что позволило дать детальную оценку психопатологического состояния, причем наряду с

действующими (DSM-5), автором использовались расширенные (за счет «перекрывающихся» симптомов) и альтернативные (Koukopolulos) критерии смешанной депрессии. Тщательно подобранная батарея когнитивного тестирования (из 6 тестов) позволила дать всестороннюю оценку когнитивных нарушений при депрессиях и выявить различия когнитивных доменов в зависимости от наличия атипичных и смешанных черт. Анализ электроэнцефалографических данных проведен с использованием нового для отечественной нейрофизиологии, но признанного международным научным сообществом, показателя «мнимой» когерентности, позволившего автору исключить из расчетов физическое распространение электрического поля по мозгу, как объемному проводнику и идентифицировать истинное нейрональное взаимодействие, что позволило сопоставить полученные данные с результатами новейших нейровизуализационных технологий на основе фМРТ с идентификацией сетевого взаимодействия и выделить биотипы депрессий, нейрофизиологические паттерны характерные для атипичных и смешанных депрессий, а также наметить подходы по объективизации суицидального риска. Статистическая обработка проведена корректно с использованием методов параметрической и непараметрической статистики, пошагового регрессионного анализа, факторного анализа с вращением максимизирующим дисперсию и дискриминантного анализа с пошаговым включением предикторов по алгоритму увеличения расстояния Махаланобиса, уровень значимости всех полученных результатов корректировался согласно поправке Бонферрони, что полностью соответствует принципам доказательной медицины и не оставляет сомнений в правомочности выдвинутых положений и выводов.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, нашедшие свое отражение в диссертационной работе Лапина И.А., получены в результате тщательного анализа достаточного по объему клинического материала адекватными методами статистики и логично вытекают из полученных результатов, выглядят обоснованными и крайне полезными для практического здравоохранения и дальнейшего развития медицинской науки.

### **Новизна и достоверность**

Новизна диссертационного исследования И.А. Лапина определяется впервые проведенным комплексным, системным анализом клинических, психодиагностических, патопсихологических, психосоциальных и нейрофизиологических аспектов депрессий с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5) при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах, выполненных на репрезентативной выборке больных с депрессиями. Впервые дана характеристика и прогностическая оценка клинических проявлений депрессий с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5) при рекуррентном депрессивном и биполярном II типа расстройствах.

Наряду с детальной феноменологической характеристикой изучаемых состояний показано, что 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. Полученные результаты облегчают решение дифференциально-диагностических задач при оказании специализированной помощи лицам с аффективной патологией и позволяют осмысленно подходить к выбору терапевтической тактики, они согласуются с имеющимися на сегодняшний день представлениями о необходимости наличия у практического врача настороженности по биполярному расстройству II типа (Rosa et al., 2010; MacQueen and Young, 2001; Novick et al., 2010).

Впервые дана оценка особенностям нарушений когнитивного функционирования при депрессиях с атипичными и смешанными чертами. Доказано, что проявления атипичности депрессивного симптомокомплекса, либо включения симптомов противоположной полярности видоизменяли профиль когнитивных нарушений. Так, атипичная депрессия связана с нарушениями внимания, в то время как мнестические функции при ней более сохранены, чем у больных с «типичным» депрессивным симптомокомплексом. В свою очередь при смешанных депрессиях когнитивное функционирование страдает в большей степени, чем у больных с «типичной» депрессией, включая показатели слухоречевой памяти: непосредственного запоминания, научения, отсроченной памяти, психической скорости, устойчивости внимания и способности к проблемно-решающему поведению. Различная чувствительность когнитивных доменов к меланхолической, атипичной, либо смешанной структуре депрессивного симптомокомплекса позволяет проводить дифференциально-диагностические уточнения в сложных для клинициста случаях и согласуется с имеющимися научными данными о наличии нескольких различных профилей когнитивных нарушений при депрессиях [Ахапкин Р.В., 2021]. Результаты исследования существенно расширили представления о патогенезе когнитивных нарушений при депрессиях, так выявленные общие корреляции когнитивных нарушений с другими проявлениями депрессивного симптомокомплекса, указали на пересечения на уровне нерофизиологического субстрата различных по своей модальности информационных процессов, с вовлечением ответственных за когнитивные процессы нейрональных петель в обработку эмоциональной информации.

Впервые выявлены факторы суицидального риска у пациентов с депрессиями с атипичными и смешанными чертами (по DSM-5), что может использоваться для построения дифференцированных лечебно-

профилактических программ помощи данной категории пациентов и осуществлять эффективную превенцию суицидального поведения. Этой же цели служит предложенный в работе оригинальный подход для более объективной, основанной на нейрофизиологических показателях, оценки суицидального риска. Научную концепцию суицида существенно обогатила доказанная автором «дизонтогенетическая модель суицида». Сама идея связать суицидальность с негативными событиями прошлого суицидента не нова [Heikkinen M. et al., 1994; Heeringer van K. et al., 2000; Wasserman D., 2001], но в ходе диссертационного исследования удалось показать влияние различных вредностей на ранних этапах развития индивида с формированием особого типа дисфункциональных взаимодействий кортикальных структур, со снижением порога суицидальной разрядки и характерными клиническими 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».

Предложена нейробиологическая систематизация аффективных расстройств, опирающаяся не на описательную феноменологию, а на более объективные – нейрофизиологические характеристики заболевания. Выделены биотипы депрессии, 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.

Достоверность теоретических и практических результатов работы обеспечивается использованием современных адекватных цели и задачам исследования статистических методов, подтверждается многочисленными публикациями в ведущих рецензируемых научных изданиях (31 печатная работа, из них 18 включены в текущий перечень ВАК).

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

Принципиальных замечаний по диссертационной работе и автореферату нет, можно отметить единичные неточности, не снижающие высокой оценки работы, так в автореферате в разделе «Публикации» указано о 17 работах, включенных в текущий перечень ВАК, на самом деле их 18.

## Заключение

Диссертация И.А. Лапина «Депрессии с атипичными и смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном тип II расстройствах, клинико-нейрофизиологическое исследование» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований получены новые данные о механизмах развития, способах 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, совокупность которых можно квалифицировать, как новое крупное научное достижение, имеющее важное значение для психиатрической науки и практического здравоохранения.

Диссертация соответствует требованиям п.п. 9 и 10 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ 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:

Главный научный сотрудник Отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья»,  
доктор медицинских наук  
(по специальности 3.1.17 – Психиатрия и наркология (медицинские науки)).

И.В. Олейчик

Подпись д.м.н., гл. науч. сотр. И.В. Олейчика заверяю:  
Ученый секретарь ФГБНУ НЦПЗ,  
доктор медицинских наук

А.Н. Бархатова

05.09.2022

Адрес: 115522, г. Москва, ул. Каширское шоссе, д. 34  
телефон: +7(495)109-03-93, e-mail: pol-ncpz@ncpz.ru