

## **ОТЗЫВ**

### **ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**член-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора**

**Кинкулькиной Марины Аркадьевны**

**на диссертационную работу Сафаровой Татьяны Петровны «Эндогенные депрессии позднего возраста: психопатологические, патогенетические, прогностические и терапевтические аспекты (мультидисциплинарное исследование)», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.17. «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).**

#### **Актуальность темы исследования**

В населении Земли старшие возрастные группы являются самой быстрорастущей демографической категорией, поэтому психические заболевания позднего возраста становятся все более важными в глобальной картине проблем здравоохранения. Наиболее распространенными среди данных болезней являются депрессии и деменция.

Депрессивные расстройства в позднем возрасте оцениваются как одна из главных причин «бремени» современного общества, связанного с психическими заболеваниями, поскольку они являются одной из основных причин суицидов и второй по значимости причиной инвалидизации. Важно подчеркнуть, что депрессии у лиц позднего возраста сопровождаются не только ухудшением качества жизни больных, но и утяжелением течения коморбидной соматической патологии, повышением риска преждевременной смерти и развития деменции.

Широкая распространенность депрессивных расстройств у лиц старшего возраста, частое присутствие сопутствующей соматической и органической патологии, приводящей к значительным дифференциально-диагностическим трудностям, недостаточной эффективности антидепрессивной терапии, отсутствие надежных клинических и биологических показателей прогноза течения заболевания придает большую значимость представленному диссертационному исследованию.

Сложность исследуемого автором феномена в диагностическом, патогенетическом и терапевтическом отношении, концептуализация эндогенных депрессий как мультисистемного заболевания, обосновывает задачи диссертации, как комплексного исследования эндогенных депрессий у лиц

пожилого возраста, проводимого на современном методическом уровне с применением инновационных клинико-иммунологических подходов.

Многостороннее исследование феномена депрессий позднего возраста, с использованием мультидисциплинарного подхода, позволяющего в совокупности учитывать целый ряд психопатологических, патогенетических, прогностических и терапевтических аспектов, является чрезвычайно своевременным и актуальным для психиатрии.

Актуальной является и предпринятая автором разработка персонафицированных подходов к терапии пациентов позднего возраста, учитывая хорошо известное возраст-ассоциированное снижение терапевтического ответа с увеличением риска развития лекарственной резистентности, ухудшением переносимости психофармакотерапии, что приводит к неблагоприятному прогнозу заболевания в целом.

В связи со всем вышеизложенным, актуальность темы диссертационной работы Т.П. Сафаровой не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности, достоверность и новизна полученных результатов, научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.**

Автор диссертационной работы изучил и обобщил достаточное количество отечественных и зарубежных источников за значительный период времени. Проведенный на высоком научном уровне анализ современной литературы логически подводит к пониманию высокой степени обоснованности предпринятого исследования.

Диссертационное исследование проведено автором на хорошем современном методологическом уровне. Дизайн работы соответствует поставленной цели и задачам исследования, общий размер выборки (333 пациента) достаточен для получения убедительных результатов по клиническим особенностям эндогенных поздних депрессий.

Применение в работе помимо клинико-психопатологического метода, ряда параклинических методов исследования (нейроиммунологического, нейропсихологического, нейровизуализационного), определяет оригинальность исследования и позволяет произвести комплексную оценку пациентов с выявлением некоторых биологических маркеров эндогенных депрессий позднего возраста и закономерностей их дальнейшего течения и прогноза.



Обоснованность и достоверность результатов исследования определяет грамотный выбор методологической базы работы, квалифицированная клиническая оценка состояния пациентов с использованием стандартизованных психометрических инструментов для объективизации психического статуса и его динамики. При статистическом анализе данных применялись методы, адекватные поставленной задаче и типу входных данных. Все результаты анализа интерпретировались автором корректно и клинически грамотно.

Таким образом, соискателем решена научная проблема, касающаяся усовершенствования типологии депрессий позднего возраста, комплексной оценки прогностических клинико-биологических коррелятов их течения. В исследовании разработаны методики аугментации антидепрессивной терапии с помощью препаратов нейропротективного, нейротрофического и нейрометаболического действия, выявлены предикторы низкого терапевтического ответа и разработаны алгоритмы персонификации психофармакотерапии депрессий у больных позднего возраста.

Выводы диссертации и основные положения, выносимые на защиту, полностью соответствуют содержанию работы.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В работе впервые решена проблема мультидисциплинарного подхода к пониманию патогенеза, диагностике поздних депрессий, разработке предикторов течения и терапевтического ответа с учетом совокупного взаимовлияния ряда клинических, биологических и нейропсихологических параметров.

В диссертационном исследовании разработана оригинальная клиническая типология депрессий позднего возраста, основанная на бинарной модели превалирования в психопатологической структуре синдрома симптомов негативной или позитивной аффективности. Выявлены нейропсихологические особенности когнитивной деятельности пациентов с различной клинической картиной поздних депрессий.

В работе выделены новые клинико-биологические иммунофенотипы эндогенных депрессий позднего возраста, найдены и доказаны новые взаимосвязи между вариабельностью иммунологических маркеров и клинико-психопатологическими характеристиками больных. Также для описанных иммунофенотипов определена их прогностическая ценность в отношении

течения, краткосрочных и отдаленных исходов заболевания, в том числе последующего когнитивного снижения и качества терапевтического ответа.

В исследовании разработаны и обоснованы новые мультимодальные терапевтические подходы, способствующие повышению эффективности и безопасности психофармакотерапии у больных позднего возраста с эндогенными депрессивными расстройствами. Выделены новые клинические и биологические предикторы низкого терапевтического ответа и разработаны оригинальные методы персонифицированной антидепрессивной терапии поздних депрессий.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Теоретическая и практическая значимость работы не вызывает сомнений, т.к. полученные результаты дают возможность углубить знания о клинических характеристиках эндогенных депрессий позднего возраста и изучить некоторые их патогенетические механизмы. Проведенное комплексное клинко-биологическое исследование поздних депрессий вносит существенный вклад в решение проблемы прогнозирования течения эндогенных аффективных заболеваний в пожилом возрасте, имеющей большое практическое значение.

Сформулированные в диссертационном исследовании методологические принципы в дальнейшем могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей. Разработанные новые терапевтические стратегии направлены на оптимизацию оказания помощи стационарным больным позднего возраста с эндогенными депрессиями.

Результаты диссертационного исследования Т.П. Сафаровой нашли применение в практической работе ГБУЗ Психиатрическая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы, в ГБУЗ Психиатрическая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы, в филиале № 4 ГБУЗ Психиатрическая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы, в ГБУЗ Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения г. Москвы и в клинике ФГБНУ НЦПЗ.

### **Личный вклад автора в разработку научной проблемы и репрезентативность материала исследования.**

Диссертантом самостоятельно на высоком научном уровне выполнены все этапы настоящего исследования. Проведен тщательный анализ современной



литературы по проблеме. Лично автором сформулированы цели и задачи исследования, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и невключения, выбраны методы обследования клинической выборки, соответствующие поставленным задачам.

Автором лично проведено клинико-психопатологическое, психометрическое и клинико-динамическое обследование пациентов позднего возраста с эндогенными депрессивными расстройствами, разработаны карты обследования пациентов для формализации полученных данных. Автором лично заполнена электронная база данных, включая результаты клинико-биологических исследований и параметры психофармакотерапии. Результаты исследования лично автором были статистически проанализированы и клинически интерпретированы.

Лично автором сформулированы положения, выносимые на защиту, научные рекомендации и выводы, написан полный текст диссертации.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации**

Результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в понимание клинических проявлений эндогенных депрессий позднего возраста, раскрывают значимые клинико-патогенетические закономерности формирования структуры данных расстройств. Полученные результаты имеют практическую значимость для диагностики, организации ведения и лечения больных с поздними депрессиями как в условиях госпитальной, так и внебольничной помощи, для оптимизации динамического наблюдения, проведения поддерживающей терапии и когнитивного мониторинга пожилых пациентов с эндогенными аффективными расстройствами

Полученные в диссертационной работе выводы и разработанные практические рекомендации могут быть применены в работе медицинских учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь. Выявление пациентов с различными клинико-биологическими характеристиками (разными иммунофенотипами) позволит своевременно провести адекватную коррекцию антидепрессивной терапии и повысить общую эффективность лечения.

Отдельный интерес для клинической практики, прогноза и реабилитации представляют новые нейропсихологические данные об особенностях когнитивной деятельности пациентов с эндогенными депрессиями позднего возраста.

Несомненное практическое значение имеют разработанные автором алгоритмы персонифицированной психофармакотерапии эндогенных поздних депрессий, повышающие ее эффективность и безопасность.

Полученные результаты и методологические принципы, лежащие в основе диссертационного исследования Сафаровой Т.П., могут быть применены для подготовки и повышения квалификации кадров в рамках обучающих программ по психиатрии, медицинской психологии, а также врачей общей практики.

Основные положения диссертационной работы имеют высокий научный потенциал в отношении дальнейших исследований, затрагивающих вопросы патогенеза, клиники и терапии эндогенных депрессий позднего возраста.

### **Оценка содержания диссертации и ее завершенности**

Общая оценка диссертационной работы Т.П. Сафаровой положительная. Диссертация изложена в традиционной форме, включает введение, 7 глав с изложением основных положений, полученных в результате исследования, заключение, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшего развития темы, список используемых сокращений, список цитированной литературы из 436 источников (из них 129 – отечественных, 307 – иностранных). Диссертация содержит 16 рисунков и 44 таблицы. Текст диссертации изложен на 315 страницах машинописного текста (основной текст – 275 страниц).

В тексте диссертации имеются все необходимые ссылки на авторов, источники заимствования оформлены надлежащим образом.

Текст диссертации выполнен в научном стиле, хорошо структурирован, изложен последовательно и логично. Результаты и выводы работы имеют высокую степень обоснованности, полностью соответствуют поставленной цели и задачам исследования, практические рекомендации логически вытекают из полученных результатов.

Положения, выносимые на защиту, полностью отражают суть выдвигаемой гипотезы.

Имеется заключение об оригинальности работы от 05.12.2023 (проверено системой «Антиплагиат» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)).



## **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в печати**

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 87 публикациях, из них 29 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Содержание работ соответствует тематике проведенного исследования и отражает основные направления настоящей работы.

Оформление автореферата полностью соответствует структуре и содержанию диссертационной работы.

### **Замечания**

Значимых и принципиальных замечаний к структуре работы и ее содержанию нет. В целом, представленная Сафаровой Т.П. работа соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Тем не менее, при изучении содержания диссертации, возникают следующие вопросы.

- 1) Во введении диссертации автор отмечает, что по данным литературы, при лечении поздних депрессий уровень респондеров составляет 48%, достижение ремиссии - 33,7%. Результаты в самом диссертационном исследовании составили 78-95% респондеров, и 40-77% ремиссия. В чем причина таких значительных различий? При том, что минимальный уровень респондеров (78%) достигнут при монотерапии антидепрессантами (АДП)?
- 2) При нейровизуализации (КТ и МРТ), у 98,6% обследованных в работе больных выявлены структурные нарушения в ЦНС. Также «КТ и МРТ-признаки лейкоареоза» вместе с «жалобами на снижение памяти» определены как два из трех предикторов низкого терапевтического ответа (НТО). Не противоречит ли это критерию невключения в исследование: «депрессивные состояния, обусловленные органическими заболеваниями головного мозга»?
- 3) Каким образом формировались группы сравнения при анализе фармакотерапии? Согласно числовым данным по общему количеству больных, получавших терапию, один пациент повторно включался в сравниваемые группы, либо были другие варианты сравнительного анализа? Как это учитывалось при статистической обработке и повлияло на достоверность выводов?
- 4) Проводилась ли психофармакотерапия исключительно в виде монотерапии АДП или у части больных допускалось применение других препаратов (антипсихотиков, нормотимиков, анксиолитиков, второго АДП)? Оценивался ли вклад дополнительных назначений в эффективность и

- переносимость терапии? Насколько эффективно, по наблюдениям автора, монотерапия АДП справлялась с депрессиями, в психопатологической структуре которых присутствовали симптомы ипохондрии (93,1% больных), тревоги (94,6%), инсомнии (100%) и бреда (2,1%), особенно в первые недели лечения?
- 5) Как автор обосновывает применение монотерапии антидепрессантом у больных с биполярным аффективным расстройством (БАР), которые составляли более 1/4 пациентов (25,9%), включенных в исследование?
  - 6) При изучении катамнеза и оценке предикторов благоприятного и неблагоприятного течения, учитывалось ли влияние факторов поддерживающей психофармакотерапии, которую, по данным автора, получала вся группа наблюдения из 51-го больного с БАР и рекуррентным депрессивным расстройством (РДР)? Включая препараты, дозы, комплаентность?
  - 7) При катамнестическом наблюдении, благоприятное течение БАР и РДР с поддержанием качественной ремиссии, отмечалось у 95% больных с иммунофенотипом А и только у 13% - с типом В. Также неблагоприятный прогноз через иммунофенотип был связан с большей прогрессивностью возрастных органических процессов и доминированием негативной аффективности в клинике депрессии (что могло снижать эффективность поддерживающей терапии). Как автор оценивает удельную прогностическую значимость признака повышения/снижения активности одного из нейтрофильных ферментов (ЛЭ) и его ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), что и обозначено в работе как иммунофенотипы А и В, в сравнении с влиянием на течение заболевания других вышеуказанных факторов? Какие еще признаки включались в прогностический анализ? Проводился ли многофакторный анализ (либо планируется его проведение) для сравнительной оценки значимости вклада в прогноз каждого из факторов?
  - 8) Аналогичные вопросы связаны с результатами изучения предикторов низкого терапевтического ответа (НТО). Помимо установленных в работе трех предикторов НТО, какие еще признаки включались в анализ? Проводился ли многофакторный анализ (либо планируется его проведение) для сравнительной оценки значимости прогностического влияния каждого из факторов?
  - 9) В какой степени результаты, полученные в диссертационном исследовании, можно экстраполировать на генеральную совокупность (общую популяцию больных поздними депрессиями)?

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Сафаровой Татьяны Петровны на тему «Эндогенные депрессии позднего возраста: психопатологические, патогенетические, прогностические и терапевтические аспекты (мультидисциплинарное исследование)» является законченной научно-квалификационной работой, выполненной автором самостоятельно на высоком научном уровне, содержит новое решение научной проблемы, связанной с



комплексной оценкой клинических и патогенетических особенностей эндогенных депрессий у больных в позднем возрасте, прогнозированием их течения и разработкой новых терапевтических стратегий с персонифицированным подходом к лечению. Диссертационная работа Сафаровой Т.П. полностью соответствует требованиям п.9 и п.10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 №842, с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 №335 «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней» и с учетом изменений Постановления Правительства РФ от 20.03.2021 №426 «О внесении изменений в акты Правительства Российской Федерации», а её автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности: 3.1.17. «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук (3.1.17. - «Психиатрия и наркология»), профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кинкулькина Марина Аркадьевна  
«28» марта 2024 г.

Подпись чл.-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора Кинкулькиной Марины Аркадьевны заверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Почтовый адрес: 119048, Москва, ул. Грубецкая, д. 8, стр. 2

Тел.: 8 (495) 609-14-00;

e-mail: rectorat@staff.sechenov.ru

Сайт: <http://www.sechenov.ru>