

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук профессора Скрипченко Натальи Викторовны на диссертацию Капустиной Татьяны Владимировны «Эпилепсия и ассоциированные депрессивные расстройства (диагностика и лечение)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни

### Актуальность темы выполненной работы

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена как широким распространением эпилепсии в популяции, тяжестью клинических проявлений, так и высокой коморбидностью с многочисленными неврологическими, соматическими и психическими заболеваниями. Одним из наиболее частых психических нарушений, сопутствующих эпилепсии, являются депрессивные расстройства, которые осложняют течение основного заболевания, негативно отражаясь на ее течении и эффективности проводимой терапии. Кроме того, депрессии являются самостоятельной проблемой, существенно отражаясь на здоровье и качестве жизни пациентов вплоть до увеличения риска суицидальных попыток.

Данные по частоте встречаемости депрессивных расстройств у больных с эпилепсией существенно разнятся, что отражает трудности диагностики как в силу полиморфизма и атипичности проявлений, так и различных подходов к оценке и трактовке симптомов заболевания. В последние годы в изучении патогенеза как эпилепсии, так и психических нарушений широкое внимание уделяется изучению роли различных цитокинов и нейропептидов в связи с возможными общими механизмами формирования названных патологий. Установлена корреляционная зависимость интратекального содержания ряда провоспалительных цитокинов и нейромедиаторов и частоты развития эпилепсии. Однако их точная роль в эпилептогенезе и в особенности перекрестное влияние на возникновение депрессивных расстройств до конца не выявлена. Усовершенствование техники нейровизуализирующих исследований, в первую очередь МРТ, позволяет с высокой точностью выявлять патологические изменения в структурах головного мозга, ответственных как за эпилептогенез, так и развитие аффективных нарушений. Особую значимость в выявлении единых патогенетических механизмов неврологических и психических нарушений приобретают параллельное применение функциональных и структурных методик МРТ, таких как воксельная морфометрия (VBM), диффузионно-тензорная визуализация, МР-спектроскопия.

В этой связи актуальным и приоритетным является выбранное автором направление изучения патогенеза психических расстройств при эпилепсии с использованием современных лабораторных и нейровизуализационных методов исследования для совершенствования подходов к ранней диагностике депрессивных расстройств и оптимизации терапии.

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

Достоверность проведенных исследований подтверждается достаточным количеством обследованных пациентов, избранными современными клиническими, лабораторными и инструментальными методиками, корректностью использования методов статистической обработки материала. В исследование включены 142 пациента эпилепсией в возрасте 18-60 лет, из которых 69 человек с ассоциированными депрессивными расстройствами (основная группа) и 73 пациента без психических нарушений (группа сравнения). Проводилось клиничко-психиатрическое обследование с изучением психопатологической картины со шкальной оценкой выраженности депрессивной симптоматики (HDRS), нейрофизиологическое (электроэнцефалография с функциональными пробами, ЭЭГ-видеомониторинг), нейровизуализационное (МРТ головного мозга, диффузионно-тензорная МРТ с трактографией; одновоксельная протонная спектроскопия гиппокампов; позитронная эмиссионная томография), иммунобиохимическое исследование уровней спектра цитокинов и мозгоспецифических белков). Благодаря тщательно проанализированному фактическому материалу, суждения и предложения, представленные автором в порядке обобщения полученных результатов, логично вытекают из сути работы, достаточно обоснованы и имеют практическое значение. Проведена корректная математическая обработка всего первичного материала с применением современных пакетов прикладных программ.

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

В результате проведенного исследования были получены новые данные о структуре и частоте ассоциированных с эпилепсией клинических форм депрессивных расстройств. Установлены основные паттерны эпилептиформной активности у пациентов с эпилепсией и депрессией, связь депрессивной симптоматики в большей степени с правым полушарием головного мозга. Уточнена семиотика нейроструктурных изменений у пациентов с эпилепсией и депрессией, их топическое преобладание в гиппокампах в сочетании со снижением содержания основных церебральных метаболитов гиппокампа (холина, креатина, N-ацетиласпартата), выявлены особенности изменения фракционной



анизотропии при проведении трактографии у пациентов с различными вариантами депрессивных симптомокомплексов. Представлена характеристика содержания провоспалительных цитокинов у больных эпилепсией с ассоциированной депрессией. Научно обоснована эффективность использования иммуномодуляторов в качестве патогенетической терапии пациентов с эпилепсией с депрессивными нарушениями для преодоления терапевтической резистентности. На основе клинических, нейровизуализационных и иммунологических показателей разработана математическая модель прогнозирования эффективности терапии больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами. Проведенное исследование вносит весомый вклад в совершенствование диагностики и тактики ведения больных с эпилепсией, ассоциированной с депрессивными расстройствами, что имеет социальное значение.

### **Значение результатов исследования для науки и практики**

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что на основании результатов комплексного исследования цитокинового спектра, семиотики пароксизмальных изменений при ЭЭГ, параметров МРТ, трактографии и одновоксельной протонной спектроскопии гиппокампов у пациентов с эпилепсией, ассоциированной с депрессивными нарушениями, уточнен патогенез и представлено научное обоснование для совершенствования диагностики и терапии. Разработана модель прогнозирования эффективности терапии больных эпилепсией с ассоциированными депрессивными расстройствами, внедрение которой в практику позволило оптимизировать течение заболевания. Отработаны подходы к раннему началу иммуномодулирующей терапии при предполагаемой резистентности к традиционной антидепрессивной терапии, что способствовало улучшению исходов заболевания.

Полученные данные могут быть использованы в лечебных учреждениях для ранней диагностики и прогнозирования течения депрессивных расстройств у больных эпилепсией, определения стратегии и тактики ведения пациентов, а также в образовательной деятельности в медицинских ВУЗах и профильных кафедрах на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей неврологов.

Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику отделения лечения больных с органическими психическими заболеваниями и эпилепсией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ («НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ), в учебные циклы

программы дополнительного профессионального образования врачей по специальностям «психиатрия», «неврология» по теме «Клиническая эпилептология» в образовательном отделении ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, в работу неврологических отделений №1, №2 Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Александровская больница», в практическую деятельность кабинета эпилептолога консультативного отделения №1 консультативной поликлиники государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница».

### **Обоснованность и достоверность основных положений и выводов**

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют поставленной цели и задачам исследования. Выводы (всего 5) обоснованы и логически вытекают из материалов диссертации. После выводов представлены практические рекомендации, использование которых позволяет усовершенствовать диагностику и тактику ведения пациентов с эпилепсией, ассоциированной с депрессивными расстройствами.

### **Общая оценка структуры и содержания диссертации**

Работа изложена на 180 страницах машинописи и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы с результатами собственных клинико-инструментальных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения с выводами и практическими рекомендациями, списка литературы, включающего 314 источника, из них 79 отечественных и 235 иностранных. Работа иллюстрирована 26 рисунками и 30 таблицами. Представленные автором результаты исследования полностью сформулированы в выводах и практических рекомендациях, отражающих цель, задачи исследования и обоснованность положений, выносимых на защиту.

Автореферат написан логично, доступно, отражает все основные результаты исследований.

Основные положения диссертации докладывались на более чем 10-и международных, Российских и региональных конференциях. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 10 статей в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 статья – в журнале, индексируемом в международной базе Scopus.

При рецензировании работы были выявлены несущественные замечания, которые автором устранены.



