

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Осипова Наталья Николаевна

**Биполярное аффективное расстройство II типа:
ранняя диагностика, клиника, динамика, прогноз**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Барденштейн Леонид Михайлович

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Биполярное аффективное расстройство II типа: эпидемиология, этиология, патогенез.....	15
1.2. Проблема диагностики ранних проявлений биполярного аффективного расстройства II типа.....	26
1.3. Место биполярного аффективного расстройства II типа в современных международных классификациях болезней.....	43
1.4. Клиническая динамика и проблема коморбидности БАР с психическими и соматическими заболеваниями.....	57
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	72
2.1. Критерии включения и невключения респондентов в исследование.....	73
2.2. Дизайн исследования.....	76
2.3. Социально-демографическая характеристика исследуемых выборок.....	77
2.4. Основные методы исследования.....	78
ГЛАВА 3. ИНИЦИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА НА ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ.....	84
3.1. Структура социально-демографических показателей.....	84
3.2. Особенности раннего развития.....	87
3.3. Клинико-психопатологическая структура жалоб инициального периода развития эмоциональных расстройств биполярного спектра.....	90
ГЛАВА 4. РАННИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА НА ЭТАПЕ ПЕРВОГО ОБРАЩЕНИЯ ЗА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ.....	93
4.1. Клинико-психопатологическая структура жалоб первого обращения за психиатрической помощью.....	93
4.2. Структура диагнозов при ранних проявлениях эмоциональных расстройств ...	99

ГЛАВА 5. СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АФФЕКТИВНЫХ ЭПИЗОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С МОНОПОЛЯРНОЙ И БИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ	106
5.1. Клиническая характеристика аффективных симптомов.....	106
5.2. Сравнительная характеристика проявлений гипомании и депрессии у здоровых респондентов группы риска и пациентов с аффективной патологией.....	122
ГЛАВА 6. ДИНАМИКА АФФЕКТИВНЫХ ЭПИЗОДОВ ПРИ БАР II ТИПА И ИХ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА	128
ГЛАВА 7. ИЗУЧЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА В НЕКЛИНИЧЕСКИХ ВЫБОРКАХ.....	139
7.1. Особенности применения скрининговых методов диагностики биполярного расстройства в неклинических выборках	139
7.2. Роль преморбидных особенностей личности в генезе аффективных расстройств биполярного спектра	147
7.3. Структура донозологических колебаний настроения (гипомании) в неклинических выборках	152
7.4. Структура субдепрессивных колебаний настроения в неклинических выборках	158
7.5. Результаты изучения риска аффективной патологии на донозологическом этапе с учетом гендерных различий.....	162
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	172
ВЫВОДЫ	206
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	209
КЛИНИЧЕСКИЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ	211
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	231
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	233

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Биполярное аффективное расстройство (БАР) – хроническое, практически пожизненное заболевание, включающее в себя не только эпизоды нарушений настроения (субдепрессии, депрессии, гипомании, мании, смешанные состояния), но и широкий спектр коморбидных патологий, снижение нейрокогнитивных функций, значительное ухудшение социального функционирования [42, 109, 171, 523, 555].

Диагностика биполярного расстройства в Российской Федерации осуществляется в соответствии с критериями МКБ-10 (класс V: психические расстройства и расстройства поведения (F00 – F99), в которой заболевание представлено в кластере «Расстройства настроения (аффективные расстройства)» (F 30 – F 39). Диагноз «Биполярное аффективное расстройство» (F 31) ставится, когда у больного отмечены повторные (не менее двух раз) эпизоды расстройства настроения, сопровождавшиеся изменением психической активности. В рубрике F 31.8 «Другие биполярные аффективные расстройства» имеется указание на включение в данный подраздел биполярного расстройства II типа, однако отсутствуют какие-либо диагностические критерии, что делает затруднительной диагностику этого варианта расстройства в РФ и соответствующий статистический учет.

В классификации психических заболеваний американской психиатрической ассоциации DSM-V (APA), 2013 выделены 2 основных варианта течения биполярного расстройства: БАР I типа и БАР II типа. БАР I типа диагностируют у больного при выявлении по крайней мере одного маниакального или смешанного эпизода. При БАР II типа (296.89 – DSM-V, APA, 2013) обязательно наличие хотя бы одного гипоманиакального эпизода и по крайней мере одного эпизода большого депрессивного расстройства (текущего или в анамнезе) [76]. В 2019 году ВОЗ был

утвержден проект ICD-11, в котором, в отличие от ICD-10, представлено разделение биполярного расстройства на I и II типы.

БАР II типа является одной из ведущих причин инвалидизации населения, что связано с высокими показателями преждевременной смертности как от самоубийств, так и от сопутствующих заболеваний [278, 409]. Среди пациентов с БАР II типа, особенно при смешанных и психотических состояниях, риск суицидального поведения является одним из самых высоких среди всех психических расстройств, особенно в подростковом возрасте [160].

Биполярное расстройство характеризуется высокой степенью распространенности в общей популяции (от 0,6 до 5,84 %), а с учетом субсиндромальных проявлений достигает 12 % [581].

Одной из главных проблем, требующих изучения, является диагностика ранних проявлений заболевания. Исследователи указывают, что средний возраст дебюта биполярного аффективного расстройства варьируется от 20 до 30 лет. Некоторые авторы отмечают два пика дебюта БАР: от 15 до 24 лет и от 45 до 54 лет [177]. Отдельные симптомы БАР в виде циклотимоподобных колебаний настроения могут обнаруживаться в подростковом возрасте и представляют собой риск перехода в биполярное расстройство. Было установлено, что первый эпизод БАР, перенесенный в возрасте от 15 до 24 лет, в последующем способствует более тяжелому течению болезни у пациентов в возрасте 45–54 лет [332].

Важным аспектом данной проблемы является трудность диагностики ранних проявлений БАР II типа – субдепрессивных, депрессивных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов – в связи с полиморфностью, синдромальной незавершенностью и атипичностью клинической картины. Это приводит к тому, что значительная часть (до 70–80 %) лиц подросткового и юношеского возрастов, страдающих БАР, не получает своевременного адекватного лечения или совсем не попадает в поле зрения психотерапевта, психиатра [90, 357, 443].

Значительные трудности ранней диагностики БАР II типа вызывают и гипоманиакальные состояния. Эпизоды гипомании трудно распознаются как самими пациентами, так и их родственниками, большинство пациентов не считают

такие состояния болезненными и, соответственно, не обращаются за медицинской помощью [418, 440]. Особенно это касается подростков и юношей, которым может нравиться состояние повышенного настроения, подъема энергии. Они могут усиливать подобное состояние приемом психоактивных веществ с последующим рискованным поведением [208].

До настоящего времени подходы к диагностике гипомании как одного из критериев биполярного аффективного расстройства II типа неоднозначны и на протяжении десятилетий продолжают претерпевать изменения, в том числе в международных диагностических системах. Это касается как продолжительности гипоманиакального эпизода, так и количества симптомов, которым он должен соответствовать. В утвержденном проекте ICD-11 изменения, не ограничивающие количество симптомов гипомании и их продолжительность, по мнению J. Angst [79], позволят выявлять его в 2 раза чаще, чем при использовании критериев DSM-V.

При раннем дебюте биполярного расстройства наблюдается не только более неблагоприятное течение болезни по сравнению с началом заболевания у взрослых (большее количество эпизодов, употребление психоактивных веществ и инвалидность), но и более длительная задержка начала лечения. Немаловажен тот факт, что у 60 % больных БАР II типа до установления правильного диагноза проходит от 6 до 10 лет со сменой 3–4 диагнозов, среди которых лидирующие позиции занимает рекуррентное депрессивное расстройство [27, 115, 480].

Биполярное аффективное расстройство II типа часто осложняется коморбидными психическими и соматическими расстройствами, которые также значительно затрудняют своевременную диагностику и обращение за специализированной помощью [269, 503, 535].

Недостаточно изучен вопрос продромальных проявлений заболевания. Выявление признаков болезни на доклиническом этапе может способствовать созданию групп клинико-динамического наблюдения и при необходимости своевременного терапевтического вмешательства [207, 219]. По данным исследований, у многих пациентов до появления клинически очерченных

синдромов присутствовали разнообразные клинически незавершенные признаки в виде раздражительности, подъема энергии, тревожности, трудности при засыпании, импульсивности, которые появляются до дебюта заболевания, однако их нозологическая специфичность требует дальнейшего изучения [564].

Для диагностики биполярного расстройства и особенно для своевременного выявления гипоманиакальных эпизодов, наряду с основным клинико-психопатологическим методом, широко используются скрининговые инструменты. В их числе вопросник расстройств настроения (Mood Disorder Questionnaire (MDQ)), разработанный в 2000 году группой специалистов под руководством R.M.A. Hirschfeld [285], диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale), разработанная R. Pies и усовершенствованная исследователями под руководством S.N. Ghaemi в 2005 году [244], диагностический опросник по биполярному расстройству (Hypomania Checklist (HCL-32)), предложенный J. Angst с соавторами в 2005 году и валидизированный в России С.Н. Мосоловым и соавторами [26]. Указанные скрининговые методы используются как в клинических, так и в неклинических выборках с целью ранней и дифференциальной диагностики БАР II типа. Однако их применение для ранней диагностики БАР II типа требует дальнейшего изучения ввиду полиморфизма симптоматики и трудностей субъективной оценки эмоционального состояния, особенно гипомании.

К настоящему времени имеющиеся исследования БАР II типа крайне немногочисленны, особенно в РФ [27, 56, 57]. Прежде всего это связано с отсутствием диагностических критериев расстройства в МКБ-10, что делает затруднительной постановку такого диагноза и его статистический учет. Другой серьезной проблемой является крайне трудный учет пациентов с гипоманиакальными эпизодами, которые практически не обращаются за специализированной помощью.

Таким образом, несмотря на имеющиеся исследования аффективных расстройств биполярного спектра, остаются недостаточно изученными вопросы ранней диагностики БАР II типа, нозологической принадлежности ранних

симптомов болезни, что приводит к постановке множественных диагнозов и значительно задерживает адекватное лечение. Также открытыми остаются вопросы психопатологической структуры БАР II типа с учетом патопластического фактора возраста.

Недостаточная степень разработанности диагностических критериев БАР II типа, которая осложняется высокой степенью коморбидности с заболеваниями пограничного нервно-психического регистра (тревожными, психосоматическими расстройствами, болезнями зависимости), соматическими заболеваниями, осложнениями болезни в виде хронификации и инвалидизации пациентов, тяжелыми социальными последствиями (асоциальное поведение, суицидальные попытки) требуют дальнейшего изучения для улучшения возможностей ранней диагностики заболевания с целью разработки терапевтических, профилактических и реабилитационных мер.

Целью исследования является комплексный клинический анализ структуры и динамики ранних проявлений биполярного аффективного расстройства II типа для усовершенствования диагностики, принципов прогнозирования и профилактики.

Задачи исследования

1. Оценить клинические характеристики дебюта психических расстройств с симптомами аффективного регистра.
2. Изучить клинико-психопатологические и динамические особенности инициальных проявлений биполярного аффективного расстройства II типа.
3. Изучить клинико-психопатологические особенности гипоманиакальных эпизодов в структуре БАР II типа.
4. Определить клинико-динамические особенности течения БАР II типа.
5. Провести сравнительный анализ доклинических проявлений аффективных расстройств с определением спектра продромальных признаков БАР II типа.

6. Разработать типологию ранних проявлений биполярного аффективного расстройства II типа
7. Разработать принципы оптимизации ранней диагностики и профилактики БАР II в общемедицинской практике.

Научная новизна

На репрезентативном клиническом материале проведен комплексный клинический анализ ранних проявлений биполярного аффективного расстройства II типа, что позволило получить ряд новых данных о психопатологической структуре и динамике этих состояний, дополняющие результаты проводившихся ранее исследований аффективной патологии биполярного спектра. Впервые выдвинута научная концепция продромального периода биполярного аффективного расстройства, согласно которой инициальные проявления расстройства клинически гетерогенны, нозологически неспецифичны. Впервые представлена психопатологическая характеристика дебюта БАР II. Получены новые данные об особенностях психопатологической структуры гипоманиакальных состояний с учетом данных психометрической диагностики, повышающих точность объективного и субъективного распознавания симптомов. Разработана клиническая типология дебюта биполярного расстройства II типа. Определены наиболее значимые прогностические признаки диагностики БАР II на доклиническом этапе. Определены корреляции ряда психопатологических симптомов БАР II с доклиническими циклотимоподобными колебаниями настроения. Выделен ряд дополнительных симптомов для повышения дифференциально-диагностических возможностей раннего дебюта БАР II.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований позволят использовать комплексную оценку структуры аффективного состояния с учетом синдромальной и

нозологической принадлежности, наличия коморбидных расстройств, влияния возрастного фактора, характеристик инициального периода, особенностей преморбидного фона при ранней диагностике биполярного аффективного расстройства II типа. Применение скрининговых методов, наряду с клинико-психопатологическим методом, будет способствовать раннему выявлению гипоманиакальных состояний, идентификация которых существенно затруднена в связи с гетерогенностью инициальных проявлений, клинической незавершенностью и трудностями субъективной оценки симптомов.

Результаты исследования позволят проводить не только комплексную раннюю диагностику, но и своевременное терапевтическое вмешательство для предупреждения осложнений заболевания (суицидальное поведение, коморбидная патология), профилактики обострений и хронификации заболевания, восстановление социальных, учебных и трудовых функций и повышение качества жизни в целом. Внедрение результатов исследования в общемедицинскую практику будет способствовать выявлению групп риска с дальнейшим клинико-динамическим наблюдением.

Уточнение и систематизация клинико-динамических параметров психических расстройств с симптомами аффективного регистра представляет не только теоретическую значимость, но и способствует повышению точности прогноза течения и исхода БАР II.

Результаты исследования могут использоваться в амбулаторной и стационарной психиатрической практике, а также в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, врачей-психиатров в системе послевузовского профессионального образования.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили основные направления и положения публикаций отечественных и зарубежных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись пациенты с аффективной

патологией биполярного спектра, проходящие лечение в психиатрических стационарах, также группы здоровых респондентов. При проведении исследования использованы клинико-anamнестические, клинико-психопатологические и психометрические методы. Обработка результатов работы осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главе результатов собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Исследование одобрено комиссией в Этическом комитете ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол заседания № 3 от 02.12.2018 г.)

Исследование одобрено комиссией Межвузовского Комитета по этике при ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (протокол № 10-21 от 25.11.2021 г.)

Положения, выносимые на защиту:

1. Ранние проявления биполярного аффективного расстройства II типа в большинстве случаев совпадают с подростковым возрастом, характеризуется гетерогенностью клинических проявлений, ошибочно интерпретируются как проявления пубертатного криза, что задерживает обращение за психиатрической помощью и своевременное терапевтическое вмешательство.

2. Аффективные симптомы биполярного спектра в клинической картине дебюта психических расстройств в большинстве случаев проявляются симптомами неаффективного регистра (снижение настроения, раздражительность, перепады настроения, гиперсомния, тревога, недовольство своей внешностью, телесные самоповреждения, нарушения пищевого поведения) и могут являться одной из причин неоднозначной нозологической квалификации и постановки множественных диагнозов.

3. Наибольшие трудности диагностики биполярного аффективного расстройства II типа представляют гипоманиакальные состояния в связи с

объективной и субъективной сложностью распознавания клинических феноменов как жалоб и поводов для обращения к специалистам, что в целом задерживает своевременное оказание квалифицированной медицинской помощи.

4. Раннюю диагностику биполярного аффективного расстройства II типа целесообразно проводить в подростковом возрасте с использованием основного клинико-психопатологического метода и комплекса дополнительных психометрических методов с целью максимальной объективизации клинических симптомов с учетом прогностических признаков и клинической типологии дебюта заболевания.

5. Гетерогенность клинических проявлений БАР II типа в сочетании с коморбидной психической и соматической патологией являются причиной неоднократных трансформаций диагноза и требуют динамической дифференциальной диагностики на всем протяжении заболевания.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология в пунктах 1-6, 13-15, 17.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом полученных клинических исследований, их статистическим анализом; обеспечивается достаточным объемом клинических исследований с применением современных средств обработки полученных данных и оборудования, а также внедрением результатов работы на реальном объекте.

Основные положения диссертации доложены на следующих конференциях и конгрессах: «Новая психиатрия: между экзистенциями и нейромедиаторами» (Казань, 2 декабря 2019 г.); «Психиатрия: вызовы 21 века» (Москва, 20 апреля 2021 г.); XVII Съезд психиатров России «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению»

(Санкт-Петербург, 15–18 мая 2021 г.); на Virtual World Congress CINP 2021 26-28 February 2021, на 29th European Congress of Psychiatry. April, 10-13, 2021; на 29th Danubian psychiatric symposium IX Croatian Congress on Psychopharmacotherapy Zagreb, Croatia, 2021; «Психиатрия и аддиктология в XXI веке: новые задачи и пути решения» (Москва, 22-23 сентября 2022 г.).

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи исследования, проведен анализ литературы по теме диссертационной работы, лично проведено клинико-психопатологическое обследование 202 пациентов, находившихся на стационарном и амбулаторном обследовании в психиатрических больницах г. Смоленска и г. Москвы с биполярным аффективным расстройством, а также 397 здоровых респондентов с применением клинико-психопатологического и психометрических методов. Соискателем самостоятельно проанализированы и обобщены результаты исследования, осуществлена статистическая обработка полученных данных, сформулированы положения и выводы диссертации, разработаны практические рекомендации. Диссертация написана единолично.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 21 печатная работа, в том числе:

научных публикаций, отражающих основные результаты диссертации 21 статья, из них:

- в изданиях из Перечня ВАК при Минобрнауки России/Перечня Сеченовского университета - 10 статей,

в журналах, включенных в международные базы: Scopus – 6 статей,

в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 5.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 295 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 597 источников, в том числе 61 отечественный, 536 зарубежных. Кроме того, работа содержит 44 таблицы, 17 рисунков и 3 клинических иллюстрации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Биполярное аффективное расстройство II типа: эпидемиология, этиология, патогенез

Биполярное аффективное расстройство (БАР) является многокомпонентным заболеванием, включающим в себя эпизоды нарушения настроения (депрессии, субдепрессии, мании, гипомании, смешанные состояния), снижение когнитивных функций, сопутствующую соматическую патологию, а также нарушения социального функционирования [71, 85, 97, 111, 137, 145, 417]. БАР является одной из ведущих причин инвалидизации взрослого населения во всем мире, связано с высокими показателями преждевременной смертности как от самоубийств, так и от сопутствующих коморбидных психических и соматических заболеваний [119, 161, 197, 206, 256, 278, 330, 395, 408, 498, 589, 525].

Эпидемиологические исследования показали, что распространенность расстройств биполярного спектра варьируется от 0,6 до 5,84 % в популяции [376, 431, 581].

В ходе крупного исследования, проведенного в 11 странах, было установлено, что общая распространенность расстройств биполярного спектра в течение жизни составляет 2,4 %, при этом распространенность БАР I типа составила 0,6 %, а биполярного расстройства II типа – 0,4 % [376]. Результаты исследования распространенности в разных странах отличаются, однако свидетельствуют о более низкой распространенности БАР I типа по сравнению с БАР II типа [118, 433]. Распространенность БАР I типа в США была обнаружена на уровне 1 %, что несколько выше, чем в других странах [125].

Эпидемиологическое исследование в Англии в 2014 году показало, что распространенность биполярного расстройства (без выделения I и II типов) в течение жизни составляет 2 % [365].

Метаанализ 25 исследований респондентов из Северной и Южной Америки показал, что общая распространенность биполярного расстройства I и II типов на протяжении жизни составляет 1,06 % и 1,57 % соответственно [166].

Причина вариаций распространенности биполярного расстройства может объясняться этнической принадлежностью, культуральными факторами, разными подходами в интерпретации диагностических критериев и методологии исследования, которые могут оказывать влияние на показатели заболеваемости [166, 297, 512].

Что касается пола, то в некоторых исследованиях сообщается о равном распределении биполярного расстройства среди мужчин и женщин, в то время как в других отмечается более высокая распространенность биполярного расстройства I типа у мужчин и биполярного расстройства II типа у женщин [8, 306, 374, 547].

Имеющиеся сведения о распространенности биполярного расстройства в Российской Федерации крайне недостаточны. По эпидемиологическим данным БАР в РФ в 2011 году диагностировалось с частотой 2,9 случая на 100 тыс. населения (0,0028 % населения). По сравнению с международными данными, где показатель составляет 1–2 % населения, российские показатели в 500 раз меньше [47, 308].

Средний возраст начала заболевания варьируется в диапазоне от 20 до 30 лет [438]. Также имеются указания на два возрастных пика начала заболевания: от 15 до 24 лет и от 45 до 54 лет [312, 332, 340]. Тем не менее точную оценку возраста начала заболевания очень трудно определить ввиду длительных периодов необращения за специализированной помощью [301]. Кроме того, существуют различия в форме проявления и клиническом течении биполярного расстройства в зависимости от возраста, сопутствующих психических и соматических заболеваний, что также вносит значительные трудности в своевременную диагностику расстройства [340].

В ряде исследований изучалась распространенность БАР в зависимости от социально-демографических показателей, имеются свидетельства более высокой распространенности в группах населения с низким уровнем доходов, безработных

и не состоящих в браке [73, 121, 537]. В некоторых исследованиях, напротив, было выявлено, что более высокий социально-экономический статус, высокий профессиональный уровень, а также креативность ассоциировались с повышенным риском биполярного расстройства [298, 432, 568].

Неблагоприятные условия воспитания в детском возрасте могут выступать в качестве факторов, провоцирующих развитие аффективной патологии. S.E. Gilman (2015) подчеркивает, что дети, подвергающиеся влиянию стрессовых факторов, таких, как финансовые трудности в семье, жестокое обращение, сексуальное насилие имеют в 1,5–3 раза выше риски развития биполярного расстройства [250]. Birmaher B et al. (2018) также указывают, что роль стрессовых событий, насилия, злоупотребления психоактивными веществами, экономический и эмоциональный стресс (потери или сепарации), семейные проблемы являются основными факторами риска для развития биполярного расстройства в подростковом возрасте. Отмечается, что у девушек суицидальные мысли появляются чаще, чем у юношей, однако завершённые суицидальные попытки чаще встречаются у юношей [128].

Изучение клинической картины развития биполярного расстройства у детей, чьи родители страдают биполярным расстройством, позволяет различать как первичные проявления биполярного расстройства, так и его последствия. Было выявлено, что беспокойство и нарушения сна у детей с отягощенной наследственностью по БАР повышают риск заболевания в 2,5–3 раза по сравнению с детьми, имеющими расстройства настроения без наследственного отягощения. Было замечено, что воспитание детей родителями с БАР может оказывать влияние на последующее развитие болезни у детей. Ранний возраст появления у родителей биполярного расстройства также увеличивает риск возникновения аффективной патологии у детей [129, 267].

Согласно исследованиям D. Axelson et al. (2015), у лиц с биполярным расстройством в 50 % случаев первые маниакальные эпизоды наблюдались в возрасте до 12 лет, в остальных 50 % случаев развитие биполярного расстройства начиналось с депрессивных эпизодов [90]. Швейцарское исследование показало, что средний возраст первого диагностируемого проявления биполярного

расстройства составил 16 лет, в 61 % случаев дебют был представлен депрессивной фазой. В 19,4 % случаев появление мании/гипомании обнаружено до достижения 12-летнего возраста и было связано с действием психической травмы. Средний возраст наступления первого диагностируемого проявления маниакальной/гипоманиакальной фазы в остальных случаях составил 17,5 лет [124]. Имеются предположения, что при более длительном наблюдении средний возраст наступления первого диагностируемого проявления биполярного расстройства будет увеличиваться [203, 428, 441].

Имеющиеся модели траектории развития биполярного расстройства отражают переход от неспецифических предшествующих синдромов (проблемы со сном, беспокойство, неврологические нарушения) к интернализации симптомов стресса и появлению первого эпизода биполярного расстройства. Результаты метаанализа в работе A.R. Van Meter et al. (2016) показывают, что существует значительная неоднородность между характеристиками симптомов продромального периода и последующими симптомами маниакальных эпизодов. В половине случаев продромальные симптомы были неоднородны и характеризовались чрезмерной энергией, разговорчивостью, приподнятым настроением, бессонницей, подавленным настроением, пониженной мыслительной и физической активностью [544].

Исследования R.M. Post (2016) показали, что чувствительность по своей природе (т. е. реакция на стресс), процесс интернализации тревожности и появление депрессивных фаз приближают развитие биполярного расстройства [444].

В результате исследования D.M. Nafeman et al. (2016) были сделаны выводы о том, что проявление симптомов биполярного расстройства у родителей в совокупности с повышенной эмоциональной реактивностью ребенка является фактором риска развития у него маниакального эпизода [266].

Исследование, проведенное в Канаде, показало, что средний возраст начала клинически оцениваемых гипоманиакальных симптомов в исследуемой группе

пациентов составил 16,4 года, хотя сам диапазон был достаточно большим (от 6 до 30 лет). Возраст начала депрессивной фазы составил 16,8 лет [439].

В недавнем исследовании K.R. Merikangas et al. (2014) было обнаружено, что у детей, чьи родители страдали БАР, тяжело протекали депрессивные фазы и они были более склонны к преобладанию смешанных эпизодов в клинической картине заболевания [375].

Наряду с изучением клинических симптомов и синдромов аффективных расстройств появляются доказательства важности рассмотрения психологических факторов риска¹ (цитировано по Осипова Н.Н., Барденштейн Л.М., Беглянкин Н.И., Зайцева В.М., Новикова В.А., Гапонова В.Н., 2018). Так, было выявлено, что низкая самооценка, аномальные способы саморегуляции, включая рефлексивность, определяют преобладание депрессивных эпизодов в течении БАР [84, 91, 118, 264].

Клинико-психологические исследования показывают, что молодые люди с гипоманиакальными чертами личности проявляют аномальную чувствительность к похвале и поощрениям, импульсивность и неправильно интерпретируют свое внутреннее состояние, что также может расцениваться как фактор риска развития биполярного расстройства [187, 327, 333, 436].

Имеются данные о связи между проживанием в городской среде и повышением показателей заболеваемости БАР с психотическими включениями, а также шизофренией [307, 328, 537].

Вклад генетических факторов в этиологию и патогенез БАР был выявлен давно, результаты близнецового метода свидетельствуют о монозиготном согласовании в 40–70 %, а риск в течение жизни у родственников первой степени составляет 5–10 %, что примерно в семь раз выше, чем общий популяционный риск [174, 175]. Однако, по мнению ряда исследователей, биполярное расстройство не соответствует менделевской модели наследования, поскольку не было выявлено

¹ Осипова, Н.Н. Факторы риска развития биполярного аффективного расстройства / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Н.И. Беглянкин, В.М. Зайцева, В.А. Новикова, В.Н. Гапонова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17. – №2. – С. 156–158.

отдельных генов, имеющих сильную связь с этим расстройством [93]. Генетический риск БАР, возможно, обусловлен многочисленными полиморфизмами единичных нуклеотидов, которые широко распространены в общей популяции, но по отдельности влияния не оказывают [210]. В имеющихся исследованиях генома человека были выявлены генетические локусы, связанные с биполярным расстройством, что свидетельствует об агрегированном полигенном риске заболевания [336].

Однако до сих пор серьезной остается проблема преобразования генетических локусов в риск заболевания. В ходе исследований были выявлены полиморфизмы в генах, кодирующих нейротрофический фактор мозга (BDNF), который может быть ассоциирован с биполярным фактором [93]. Предполагается, что BDNF участвует в патогенезе биполярного расстройства, а также является потенциальным биомаркером активности заболевания [205, 210]. Выявлено, что гены для субъединиц кальциевого канала (CACNA1C), а также белки (ODZ4) и гены, кодирующие субъединицы рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), имеют ассоциацию с биполярным расстройством [163]. Тот факт, что многие лекарственные средства, используемые в качестве профилактических средств при БАР, действуют на кальциевые каналы или ГАМК-рецепторы, позволяет предположить возможность вовлечения этих белков в нейробиологию данного расстройства. Кроме того, указанные белки также могут выступать ориентиром для поиска новых терапевтических целей [175, 336, 385, 489, 539].

В ряде исследований было показано взаимодействие между жестоким обращением в детском возрасте и полиморфизмом гена BDNF [62, 385]. Также было выявлено, что полиморфные толерантные рецепторы могут взаимодействовать со стрессовыми жизненными событиями и инфекцией *Toxoplasma gondii* и способствовать риску биполярного расстройства [181, 184, 291, 404, 405]. Вирусные инфекции, перенесенные в дородовом периоде, также были выявлены как факторы риска психических заболеваний, включая БАР. В ряде исследований изучались ассоциации между БАР и 10 инфекционными возбудителями [116]. Результаты исследования обнаружили связи между вирусом

Эпштейна – Барра, вирусом герпеса человека [336]. Также были обнаружены связь между уровнем антител к цитомегаловирусу и БАР и связь между материнской инфекцией гриппа и биполярным расстройством [148, 238, 355, 390, 421].

Имеются доказательства связи между БАР и серопозитивностью при инфекции *T. gondii* [181, 482]. Однако имеющиеся исследования не были проспективными, и остается неясным, когда произошло воздействие *T. gondii*. Несмотря на это, существуют доклинические данные, свидетельствующие о связи между *T. gondii* и развитием психических заболеваний, причем исследования показывают поведенческие изменения у мышей [567] и у людей [324, 567, 576]. Более того, имеются данные, свидетельствующие о том, что инфекция *T. gondii* вызывает изменения в метаболизме допамина, приводящие к увеличению его выработки [449], что аналогично механизму возникновения маниакальных эпизодов при БАР [89, 449]. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что после инфекции, вызванной *T. Gondii*, местная воспалительная реакция приводит к изменению цитокинов [402], таких как интерлейкин IL-6 [271], которые были выявлены при психических заболеваниях и особенно при БАР, что также может быть связано с когнитивным ухудшением в этой группе пациентов [271, 394].

Изучаются акушерские осложнения в качестве фактора риска последующего развития биполярного расстройства, однако метаанализ не выявил никаких существенных доказательств этой связи, и у пациентов с биполярным расстройством вероятность влияния акушерских осложнений была ниже, чем у пациентов с шизофренией. В систематическом обзоре было выявлено, что недоношенность (период беременности менее 32 недель) выступала как значительный риск развития биполярного расстройства. В целом данные о пренатальных и перинатальных факторах риска развития биполярного расстройства недостаточно убедительны и требуют дальнейшего изучения [160, 359, 481].

Жестокое обращение с детьми является хорошо изученным фактором риска последующего развития биполярного расстройства, хотя оно также может приводить и к другим психическим заболеваниям [131, 474, 556]. При

исследовании конкретных типов жестокого обращения была выявлена связь между эмоциональным насилием и последующим развитием биполярного расстройства [204, 234, 565]. Метаанализ посягательств в детском возрасте у пациентов с биполярным расстройством выявил тесную связь между развитием биполярного расстройства и предшествовавшими ему физическими, сексуальными и эмоциональными посягательствами, а также физической и эмоциональной безнадзорностью. У пациентов с БАР были обнаружены более высокие показатели посягательств со стороны родителей по сравнению с пациентами с униполярной депрессией [420]. S.E. Gilman и соавт. (2012) также обнаружили, что посягательства в детстве увеличивают риск перехода к биполярному типу течения после депрессивного эпизода [251].

Жестокое обращение в детстве также может быть связано с более неблагоприятными клиническими исходами биполярного расстройства: с более тяжелыми и более частыми сменами эпизодов настроения, более ранним началом, повышенным риском самоубийства и злоупотреблением психоактивными веществами [65, 180]. Несмотря на это, жестокое обращение с детьми конкретно не связано с психотическими симптомами или диагнозом биполярного расстройства I типа по сравнению с II типом [420, 541].

Травмирующие события, по мнению некоторых исследователей, могут усиливать аффективную нестабильность и нарушать эмоциональную регуляцию, особенно у пациентов с биполярным расстройством, что само по себе может выступать в качестве возможного патогенеза заболевания [264, 362]. Такие психопатологические феномены, как враждебность и импульсивность, наряду с аффективной нестабильностью, опосредуют ассоциацию между жестоким обращением с детьми и его последствиями при БАР [202]. Изменения в оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышенные уровни BDNF и воспалительных цитокинов, пониженный объем серого вещества лимбической системы представляют собой возможные нейробиологические обоснования эффекта детской травмы, приводящей в дальнейшем к дебюту биполярного расстройства [143, 202, 476, 542]. Следует отметить, что трудно определить, в какой

степени жестокое обращение с детьми является причиной или следствием предрасположенности к развитию биполярного расстройства, поскольку психопатология родителей может представлять собой и генетический риск этого расстройства, и жестокое обращение [201].

Известно, что стрессовые события в жизни влияют на течение биполярного расстройства, хотя их связь с возникновением расстройства изучалась менее широко, чем при монополярной депрессии [299, 537]. Систематический обзор, проведенный К.И. Tsuchiya и ее коллегами, выявил четыре исследования, в которых изучались стрессовые события в жизни до наступления биполярного расстройства, три самых крупных из которых обнаружили повышенный риск наступления в течение 6 месяцев после таких событий. Метаанализ показал, что до рецидивов маниакальных или депрессивных эпизодов пациенты переживают больше жизненных событий, чем во время эутимических периодов, хотя частота значимых жизненных событий до наступления биполярной депрессии аналогична монополярной депрессии [346, 537]. Другие исследования подтверждают связь между значимыми жизненными событиями и началом биполярного расстройства. Установлено, что первая госпитализация при маниакальном эпизоде связана со стрессовыми жизненными событиями: самоубийством родственника первой степени, недавним вступлением в брак, разводом, инвалидностью или безработицей [314].

Имеются также данные о конкретных жизненных событиях, создающих риск биполярного расстройства, таких как ранняя потеря родителей. В систематическом обзоре показано, что только в 3 из 10 исследований, посвященных потере родителей в детстве, была выявлена связь с биполярным расстройством [389]. Также в одном из метаанализов показано, что роды значительно повышают риск дебюта и обострений эпизодов расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством, в большей степени, чем при монополярной депрессии или шизофрении [346].

Тем не менее, по мнению многих исследователей, психотравмирующие ситуации неспецифичны по отношению к психическим и соматическим

заболеваниям и могут быть связаны не только с началом биполярного расстройства и монополярной депрессии, но и с шизофренией, тревожными расстройствами, ишемическим инсультом и нарушениями кровообращения [119, 264, 291, 458, 499, 500].

Биполярное расстройство часто сопровождается злоупотреблением психоактивными веществами, в том числе каннабисом, опиоидами, кокаином, седативными средствами и алкоголем, и изучение причинно-следственной связи должно проводиться в обоих направлениях [131, 251, 359]. На данном этапе отсутствуют проспективные продольные исследования, в которых изучалась бы связь между злоупотреблением психоактивными веществами и биполярным расстройством [505].

Вместе с тем выявлено, что употребление каннабиса может выступать в качестве фактора риска развития БАР и шизофрении. В систематическом обзоре, проведенном M. Gibbs et al. (2015), было указано несколько исследований, подтверждающих наличие связи между злоупотреблением каннабиса и последующим рецидивом маниакальных симптомов. Этот обзор включал также метаанализ двух крупных проспективных когортных исследований, в ходе которых было установлено, что злоупотребление каннабисом почти утроило риск появления первых гипоманиакальных симптомов [247, 280, 281, 518]. Еще одно большое проспективное исследование выявило, что злоупотребление каннабисом увеличивает риск первого биполярного эпизода в 5 раз [543]. В других исследованиях обнаружен повышенный риск БАР только у тех, кто еженедельно или ежедневно употреблял каннабис, или повышенный риск только у тех, кто перенес эпизод депрессии [208, 251]. Также в результате исследований было выявлено, что употребление каннабиса в возрасте 17 лет связано с гипоманией в молодом и зрелом возрасте. По мнению авторов, дальнейший анализ влияния употребления каннабиса как фактора риска БАР является весьма перспективным [363].

Изучение злоупотребления другими психоактивными веществами также важно с точки зрения риска развития биполярного расстройства. Некоторые

исследователи связывают употребление опиоидов с повышенным риском развития БАР [472, 473]. Также выявлено, что злоупотребление алкоголем и наркотиками в возрасте до 25 лет повышают вероятность развития биполярного расстройства, хотя различия между конкретными наркотическими веществами не изучались [311].

Высказывались предположение о том, что каннабис может использоваться в качестве самолечения при биполярном расстройстве и поэтому может использоваться лицами с подпороговыми симптомами до наступления клинической фазы биполярного расстройства [261]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что общие генетические факторы создают риск развития как расстройств, связанных со злоупотреблением психоактивными веществами, так и биполярного расстройства [151, 349]. Также неправильные подходы к клинικο-динамическому наблюдению и лечению могут приводить и к БАР, и к болезням зависимости [65, 234, 299].

Все более широкое признание получает тот факт, что биполярное расстройство, как и шизофрения, имеет продромальную фазу, которая может быть идентифицирована до развития полной клинической картины заболевания [6, 13, 360, 491]. Однако одна из проблем, связанных с исследованиями в этой области, заключается в потенциальной взаимосвязи концепций продрома для биполярного расстройства, относящегося к симптомам, которые могут быть ретроспективно идентифицированы как предшествующие возникновению заболевания, и «синдрома риска», состоящего из клинических признаков, сопутствующих заболеваний и факторов риска, повышающих риск последующего развития БАР [237]. В настоящее время ни продром, ни «синдром риска» не определены полностью, хотя инструмент оценки биполярного риска продемонстрировал прогностическую валидность и надежность идентификации тех, кто подвержен риску биполярного расстройства, при этом около 23 % из них идентифицировали переход к мании или гипомании [122]. Доклинические исследования подпороговой мании, инверсии аффекта под влиянием антидепрессантов, семейного анамнеза

биполярной и атипичной депрессии подходят для скрининга факторов риска и требуют дальнейшего изучения [251, 480].

До настоящего времени прогностическая ценность предикторов болезни невысокая: требуют изучения те респонденты из группы риска, у которых в дальнейшем не развилось биполярное расстройство, а также факторы, которые либо способствуют началу заболевания, либо защищают от болезни [112, 237, 248, 310]. Возможность выявления синдрома риска или продромальной фазы биполярного расстройства позволит осуществить терапевтическое вмешательство на более ранней стадии, что приведет к улучшению течения и прогноза заболевания [301].

Таким образом, факторы риска биполярного расстройства многочисленны, малоспецифичны и неоднозначны. На данном этапе невозможно определить точные биологические механизмы и причинно-следственные связи формирования расстройства. Дальнейшие исследования факторов риска должны быть сосредоточены на установлении временной связи между тяжестью биполярного расстройства и фактором риска, а также на выявлении комплекса потенциальных нейробиологических механизмов, объясняющих эти связи.

1.2. Проблема диагностики ранних проявлений биполярного аффективного расстройства II типа

Расстройство биполярного спектра часто встречаются в детском и подростковом возрасте. Необходимость исследований БАР в детском возрасте направлена на смягчение последствий заболевания², прежде всего суицидального, противоправного поведения, присоединения коморбидной патологии и нейрокогнитивного дефицита [296, 392, 557]. В настоящее время имеются

² Осипова, Н.Н. Предикторы суицидального поведения у подростков с депрессивными расстройствами / Н.Н. Осипова, Е.В. Дмитриева, Н.И. Беглянкин, Л.М. Барденштейн // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – 119(1–2). – С. 28–33. <https://doi.org/10.17116/jnevro20191191228>

немногочисленные исследования как по критериям диагностики, так и по раннему вмешательству при БАР в детском и подростковом возрасте. Также недостаточно изучены профилактические мероприятия для детей с высокой степенью риска болезни, способные отсрочить наступление дебюта заболевания [215, 266, 267, 442].

Эпидемиологические исследования показывают, что маниакальные эпизоды выявляются у 2,5 % подростков в США, в других исследованиях распространенность достигает 4–5 %, с учетом неуточненных форм (BP-NOS – unspecified BP or formerly, BP-not otherwise specified NOS, неуточненное биполярное расстройство) [334, 418, 546]. В европейских исследованиях обнаруживается значительно меньше случаев возникновения биполярного расстройства у детей и подростков [124, 203, 441].

Поскольку первые проявления БАР возникают в возрасте до 18 лет у почти двух третей пациентов, многими учеными исследуются возможности раннего распознавания и вмешательства при данной патологии [169, 185, 214, 277, 350, 354, 372, 426, 428, 492].

BP-NOS (unspecified BP or formerly, BP-not otherwise specified NOS, неуточненное биполярное расстройство) является наиболее часто выставляемым диагнозом у детей и подростков в США и Европе [129]. В обзоре A.R. Van Meter et al. (2019) указывается, что 3,9 % молодых людей страдали расстройством биполярного спектра, при этом у 0,6 % встречался диагноз «БАР I типа», в 6 раз чаще выявлялись диагнозы «циклотимия» и «БАР неуточненное» [545].

У детей и подростков с диагнозом «BP-NOS» в последующем в 30–50 % случаев при 5–8-летнем наблюдении происходит трансформация диагноза в БАР I типа или БАР II типа, причем более высокие показатели наблюдаются среди лиц с отягощенной наследственностью по мании среди родственников первой степени родства [90, 128, 129, 267].

Исследования взрослых с биполярным расстройством в США показывают, что около 25 % пациентов перенесли первый эпизод мании или депрессии до 13 лет и 63–69 % – до 19 лет [203, 428, 441].

Раннее начало заболевания в большинстве случаев связано с более длительными задержками лечения, и как раннее начало, так и более длительная задержка лечения являются факторами риска неблагоприятного исхода биполярного расстройства у взрослых [439, 441].

R. Merikangas et al. (2010) указывают, что какое-либо лечение получали только около 20 % подростков в возрасте 13–18 лет с расстройствами биполярного спектра [375].

В одном из исследований, посвященном изучению связи между ранним дебютом биполярного расстройства у родителей и риском развития данной патологии у детей, было выявлено, что до постановки диагноза «биполярное расстройство» у 49 % родителей проходило не менее 8 лет [267]. Между тем, 74 % детей имели психиатрический диагноз, причем более 20 % в каждой из следующих категорий: большая депрессия, тревожное расстройство, СДВГ, оппозиционно-вызывающее расстройство и токсикомания [354].

Не менее важной проблемой, подтверждающей необходимость раннего вмешательства, является влияние биполярного расстройства на последующее развитие когнитивного дефицита. По данным J.M. Kozicki et al. (2014), когнитивный дефицит, возникающий после первого маниакального эпизода, компенсируется только через 1 год [327]. С. Demmo et al. (2017) также указывают на формирование когнитивного дефицита в первый год болезни [186].

У больных БАР как во время аффективных фаз, так и в эутимических периодах, выявляются нарушения эмоциональной переработки информации в виде снижения способности к различению эмоций по лицевой экспрессии, а также нарушения атрибуции психического состояния. Эти данные согласуются с наблюдениями о том, что количество предшествующих маниакальных, депрессивных или смешанных эпизодов связано с выраженностью когнитивного дефицита у пациентов, который выявляется во время эутимии [436].

По данным I.K. Wiium-Andersen et al. (2017), четыре эпизода биполярного расстройства удваивают риск возникновения деменции в пожилом возрасте [574].

Это свидетельствует о важности профилактики болезни на самых ранних этапах с целью защиты нейрокогнитивных функций. Также своевременное лечение после первых проявлений болезни необходимо для предотвращения наступления последующего аффективного эпизода, развития сопутствующих заболеваний, злоупотребления психоактивными веществами, ухудшения качества жизни [254, 255].

Биполярное расстройство часто сочетается с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, что имеет значение в подростковом возрасте. В исследовании сравнивались когнитивные функции людей с БАР, употребляющих алкоголь и кокаин и пациентов без сопутствующих зависимостей. Было выявлено достоверное снижение когнитивных функций у пациентов с биполярным расстройством, осложненным болезнями зависимости, по сравнению с пациентами без болезней зависимости [348].

Было обнаружено, что люди с началом биполярного расстройства в детстве ожидают лечения в среднем более 16 лет. Раннее вмешательство может снизить заболеваемость и улучшить течение и исход биполярного расстройства у взрослых. Чем раньше наблюдается дебют биполярного расстройства и чем дольше задержка до лечения, тем тяжелее проявления во взрослом возрасте. Взрослые, у которых БАР манифестировало в детстве, чаще совершали суицидальные попытки, имели большую частоту встречаемости сопутствующих заболеваний и быстроциклический тип течения, чем у пациентов с дебютом во взрослом возрасте [153, 343].

В когортном исследовании было установлено, что первый пик БАР, перенесенный в возрасте 15–24 лет, может спровоцировать более тяжелое проявление симптомов в возрасте 45–54 лет [332].

Не менее важной причиной раннего начала БАР может быть перенесенная в детском возрасте психическая травматизация. S.E. Gilman et al. (2015) подчеркивают, что дети, прошедшие через стрессовые эпизоды, такие как финансовые трудности в семье и жестокое обращение, имеют риск развития биполярного расстройства в 1,5–3 раза выше [250].

При дебюте биполярного расстройства в детском возрасте наблюдается не только более неблагоприятное течение болезни по сравнению с началом заболевания у взрослых (например, большее количество эпизодов, употребление психоактивных веществ и инвалидность), но и длительные задержки с первым лечением, время которых обратно пропорционально возрасту начала заболевания [428, 439]. По мнению ряда исследователей, задержка до первого назначения терапии при БАР коррелирует с более неблагоприятным исходом во взрослой жизни в виде более продолжительной и выраженной депрессии, меньшим временем интермиссии и большим количеством эпизодов расстройств настроения как таковых [349, 378].

Нерешенной проблемой подростковой психиатрии остается дифференцирование гипертимического поведения у подростков в пределах нормального диапазона вариаций эмоционального развития и аффективной патологией. Часто пубертатный криз тесно связан с началом злоупотребления психоактивными веществами (табак, алкоголь и наркотики), которое может быть как вторичным по отношению к нормальному подростковому кризу, так и ранним проявлением гипоманиакального эпизода [5, 12, 19].

Исследователи подчеркивают, что подростковый возраст вносит дополнительные трудности в диагностический процесс, связанный с разграничением признаков развития/темперамента (гипертимии) и биполярного расстройства (гипоманиакальных или смешанных эпизодов) [437].

В ходе продольного когортного исследования M.P. Hengartner, J. Angst et al. (2020), проводившегося более 30 лет, выяснено, что употребление каннабиса в подростковом возрасте было связано с депрессией и самоубийством во взрослой жизни. Начало злоупотребления в раннем подростковом возрасте и частое употребление в подростковом возрасте, по мнению авторов, увеличивают риск депрессии в зрелом возрасте [280].

Для обоснования раннего вмешательства некоторыми учеными изучаются различия на начальных этапах развития монополярной и биполярной депрессии [19, 115]. В результате исследования 308 молодых людей в возрасте от 12 до 30 лет

с монополярной и биполярной депрессией было выявлено, что у пациентов с БАР, помимо основных проявлений депрессии, преобладали наследственная отягощенность по БАР, психотические включения, злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами. У пациентов с монополярной депрессией на начальных этапах развития болезни чаще встречалась социальная тревожность [479].

На ранних этапах болезни трудно разграничивать первые симптомы биполярного расстройства и пограничного расстройства личности (ПРЛ). Существуют значительные области клинического совпадения между циклотимическим темпераментом, расстройствами биполярного спектра и характеристиками пограничного расстройства личности. В исследованиях было выявлено, что у молодых пациентов с биполярной депрессией уровень пограничной патологии личности значительно выше, чем у больных униполярной депрессией. По мнению ученых, скрининговые методы, выявляющие циклотимические характеристики или смешанные депрессивные состояния, могут быть полезны для дифференциальной диагностики БАР и ПРЛ [10, 493].

Кроме того, пограничное расстройство личности, имеющее начальные проявления в подростковом возрасте, способствует более раннему началу БАР [388, 500].

Немаловажной проблемой диагностики БАР является раннее распознавание расстройства в детском возрасте. При отсутствии лечения биполярное расстройство у детей становится хроническим, имеет высокую частоту рецидивов и неблагоприятный прогноз. Педиатрический биполярный спектр включает субсиндромальные и продромальные состояния, поскольку продолжается развитие психических функций у детей, в связи с чем может значительно отличаться от клинических проявлений у взрослых. Это касается, например, раздражительности и агрессии, которые могут быть эквивалентами мании у подростков, страдающих биполярным расстройством [460]. Также первый эпизод депрессии у подростков длится дольше, чем у взрослых и часто осложняется тревожным расстройством и суицидальным поведением.

Учеными обсуждается диагноз «предпубертатное биполярное расстройство» (Prepubertal bipolar disorder, PPBD) как отдельная нозологическая единица [357]. Высказывается предположение, что биполярное расстройство, дебютирующее в детском возрасте, должно иметь определенную клиническую картину, поскольку основные симптомы БАР (мании, гипомании, депрессии, смешанные состояния) в детском возрасте существенно отличаются от таковых у взрослых. В большей степени это касается таких симптомов заболевания, как повышение либидо, идеи грандиозности, которые не имеют эквивалентов у детей. Раздражительность как один из основных диагностических критериев гипомании является сложным трансдиагностическим феноменом, который трудно охарактеризовать в любом возрасте [533]. Исследователи также указывают на распространенность труднодиагностируемых смешанных состояний при течении БАР у взрослых и предполагают, что в детском возрасте они также могут иметь место, что еще больше осложняет транспозицию клинического фенотипа от взрослых к детям и делает перспективу выявления определяемых предшественников исключительно сложной [6, 357, 533].

Подпороговая депрессия (SD, Subthreshold depression) является важной проблемой психического здоровья в подростковом возрасте, учитывая ее высокую распространенность, сопутствующую патологию и функциональные нарушения. В ходе исследования 2022 чилийских подростков, обучавшихся в 9–11 классах, было выявлено, что подпороговая депрессия у девочек, помимо сниженного настроения, проявлялась проблемами со сном, в то время как у мальчиков были более выражены ангедония, проблемы, связанные с концентрацией внимания, и психомоторная заторможенность/возбуждение [177].

В зарубежной литературе имеются данные, постулирующие, что биполярное расстройство является прогрессирующим заболеванием с определенными стадиями эволюции [20, 126, 438]. Диагностика заболевания на той или иной стадии развития могла бы способствовать дифференцированному подходу к лечению и дальнейшему клиническому наблюдению. Предпосылкой использования такого подхода в диагностике БАР является утверждение, что

раннее вмешательство более эффективно и менее сложно. Вместе с тем, авторы отмечают, что подобные модели не могут быть универсальными, поскольку у пациентов на ранних стадиях заболевания могут быть и более тяжелые проявления. M. Berk, R. Post, A. Ratheesh et al. (2017) предлагают рассматривать следующие стадии развития заболевания [126, 446, 448, 440]:

Стадия I – «Под угрозой», включает генетические и перинатальные факторы риска, такие как низкий вес при рождении, плохое качество дородового ухода и заболевания матери во время беременности;

Стадия II – «Период удовлетворительного состояния», проходит до появления продромальных или синдромальных симптомов. На этой стадии возможно воздействие дополнительных психотравмирующих факторов, таких как жестокое обращение, потеря родителей, инфекционные заболевания.

Стадия III представляет собой «Продром», состоящий из симптомов, которые являются гомотипическими (или сходными) с симптомами, возникающими при биполярном расстройстве, такими как нестабильность настроения. Также на этой стадии могут возникать гетеротипические синдромы, отличающиеся от проявлений БАР, такие как тревожное расстройство, СДВГ, оппозиционно-вызывающее расстройство или расстройство поведения, злоупотребление психоактивными веществами, каждое из которых может предшествовать биполярному расстройству.

Стадия IV – «Дебют», соответствует первому клинически очерченному эпизоду БАР I типа или II типа.

Стадия V – «Повторение», рецидив болезни;

Стадия VI – «Прогрессирование заболевания»;

Стадия VII – «Соппротивление лечению»;

Стадия VIII – «Поздняя или конечная стадия»

Как у детей, так и у взрослых лечение биполярного расстройства часто начинается на более поздних стадиях болезни. По мнению исследователей, раннее вмешательство необходимо для минимизации прогрессирования заболевания [263, 440].

Исследования биполярных расстройств у взрослых доказывают, что прогноз течения заболевания более благоприятный при назначении препаратов лития при первых эпизодах мании на начальных этапах заболевания [313, 315].

В исследовании 340 детей с биполярным расстройством в возрасте от 7 до 17 лет в течение 10 лет, которые получали терапию литием (по сравнению с теми, кто лечился другими стабилизаторами настроения), было вдвое меньше попыток самоубийства, меньше симптомов депрессии, психосоциальных нарушений и агрессии [265].

К сожалению, исследований БАР и связанных с ним сопутствующих заболеваний у детей и подростков недостаточно. Тем не менее, нарушение социального функционирования, сопутствующая патология и тяжесть клинических симптомов биполярного спектра в детстве сопоставимы с таковыми у взрослых больных, страдающих биполярным расстройством I и II типов. Повторяющиеся гипоманиакальные симптомы в юношеском возрасте также связаны с существенными нарушениями социального функционирования [129, 215].

Существует также мнение, что проявления БАР в детском и подростковом возрасте носят субклинический характер и не требуют лечения. Также имеют место опасения лечить детей и подростков психотропными препаратами [215].

Еще одним осложняющим фактором для изучения потенциальных подходов и раннего вмешательства при биполярном расстройстве является существующее мнение ученых, что биполярного расстройства в препубертатном возрасте не существует [422, 423].

Изучение продромальных проявлений БАР в детском и подростковом возрасте также является актуальной задачей исследований. В отличие от шизофрении, где наличие продромального периода было подтверждено критериями, которые указывают на переход к психозу в течение от шести месяцев до трех лет (10–40 %), и обосновано раннее лечение, существование специфического продрома для БАР, которое позволило бы осуществить целенаправленное вмешательство, гораздо менее ясно [126, 136, 168, 172, 229, 276, 342, 354, 372, 426]. Выявление симптоматической фазы высокого риска при БАР

осложняется полиморфизмом, клинической незавершенностью и атипичностью проявлений различных симптомов у детей и подростков.

При исследовании преморбидного фона пациентов с БАР II типа часто констатировалась высокая чувствительность к стрессовым воздействиям, реакции дезадаптации. По данным И.А. Зражевской (2010), у 92 % в общей выборке более 400 пациентов с БАР было выявлено наличие преморбидных особенностей в виде пограничного расстройства личности (не достигающего клинической степени выраженности, но соответствующего его описанию), причем у женщин преобладание пограничного типа, а у мужчин – импульсивного [10]. Кроме того, было выявлено влияние преморбидных личностных особенностей на возраст начала заболевания. Так, пограничный и импульсивный тип преморбида пациентов характеризовался более ранним началом БАР [10]. H.S. Akiskal et al. (2006) указывают, что экстраверсия и склонность к выражению позитивных эмоций, значительный уровень нейротизма в преморбиде также характерны для пациентов с БАР II типа [70]. A.C. Swann et al. (2010) описывают импульсивность как характерологическую особенность больных БАР II типа, значительно повышающую риск злоупотребления психоактивными веществами и совершения суицидальных попыток [509]. Многими авторами указывается, что специфическим пусковым механизмом для развития БАР II типа могут быть роды. Причем как послеродовая гипомания, так и послеродовая депрессия могут иметь важное прогностическое значение для последующей диагностики БАР II типа [486].

По мнению G.A. Carlson (1994), при изучении историй болезни взрослых людей с БАР выясняется, что колебания в настроении начинают отмечаться у них примерно в пубертатном периоде; однако их удается идентифицировать в среднем только через 5–10 лет с момента возникновения симптомов, когда они уже проявляются в острой форме и становятся ярко выраженными. Лишь после этого ставится диагноз и начинается лечение [150]. Тем не менее, исследования показывают, что у значительной части пациентов с БАР продромальная фаза может быть идентифицирована [207].

В исследованиях A.R. Van Meter et al. (2016) выявлены некоторые продромальные симптомы, которые, по мнению авторов, могут предшествовать начальному эпизоду настроения и тем самым способствовать дифференциальной диагностике БАР. Так, при изучении распространенности симптомов до эпизодов настроения у более чем половины участников (51 %) перед аффективным эпизодом выявлялся симптом повышения энергии. Помимо повышения энергии было выявлено еще 30 симптомов, которые встречались реже. Авторы указывают, что характеристики в продромальной фазе неоднородны и малоспецифичны и на данный момент отсутствуют убедительные доказательства причастности выявленных симптомов к дальнейшему развитию биполярного расстройства. Однако, учитывая факт наличия у большинства пациентов в анамнезе более одного продромального симптома, авторы высказывают предположение о дальнейшем выявлении кластеров симптомов, которые будут служить более конкретными индикаторами риска развития биполярного расстройства. Данное исследование также показало, что наступление БАР в большинстве случаев было постепенным, а не внезапным. Средняя продолжительность исходного продрома составляла 27.1 ± 23.1 месяца [544].

В исследовании G.A. Fava, E. Tossani (2007) отмечается, что каждый пациент с БАР сообщил о наличии по крайней мере одного продромального симптома до наступления депрессивного эпизода. Тревога присутствовала у 87 % пациентов, а раздражительность – у 6 %. Другими распространенными симптомами были нарушение трудоспособности, усталость, а также трудности при засыпании и ранние пробуждения. Данное исследование также выявило, что у большинства пациентов с БАР болезнь дебютировала с депрессивного эпизода. По мнению авторов, важно учитывать факторы риска возможного преобразования полярности, особенно в молодом возрасте [207].

Одной из проблем, связанных с диагностикой БАР в детском и подростковом возрасте, является преобладание раздражительности при проявлениях мании и гипомании [378]. Кроме того, раздражительность является одним из главных

диагностических критериев как при маниакальном, так и депрессивном эпизодах у детей и подростков, а также входит в структуру смешанных эпизодов [349, 437].

Проблема отсутствия специфических инструментов оценки риска развития БАР в детском и подростковом возрастах подчеркивается результатами проспективного исследования 147 подростков, имеющих «симптомы риска». Только у 8 подростков при проспективном наблюдении в итоге развились расстройства биполярного спектра, по сравнению с 24 подростками, у которых развились расстройства шизофренического спектра [406].

Учеными подчеркивается необходимость изучения доклинических проявлений биполярного расстройства с последующим клинико-динамическим наблюдением. В исследовании 1565 респондентов в возрасте 14–21 лет немецкими учеными было прослежена трансформация доклинических маниейподобных подпороговых симптомов в клинически завершённые аффективные синдромы на протяжении 10 лет. Прогностическая ценность числа и стойкости подпороговых маниейподобных симптомов для биполярного расстройства I или II типа была оценена проспективно: у 30–40 % пациентов, страдающих БР I или II типа, прогрессирование признаков болезни можно было проследить от подпороговых до маниакальных и депрессивных симптомов [518].

Кроме того, в 18-месячном исследовании детей в возрасте 8–11 лет с расстройствами настроения у 48 % пациентов депрессивные и преходящие маниакальные симптомами трансформировались в расстройства биполярного спектра [396]. На основании данных ретроспективного анализа амбулаторных карт А. Vechdolf и его соавт. (2014) предложили рассматривать в качестве риска БАР сочетание из трех факторов: 1) симптомы пороговой мании; 2) депрессия плюс циклотимические признаки; 3) депрессия плюс генетический риск [123].

Использование оценок симптомов для определения риска БАР не ново. Так, собственный отчет или общий отчет о поведении, проводимый родителями, был разработан для поиска субиндромальных и продромальных проявлений аффективных расстройств. Было показано, что отчет родителей идентифицирует пациентов с БАР, дифференцирует пациентов с БАР от других психиатрических

групп или здоровых людей, прогнозирует развитие БАР в перспективе и прогнозирует параллельные диагнозы циклотимии и дистимии [179, 187, 188, 213, 226, 321, 322, 323, 380, 427, 455, 456, 584, 585, 587].

Проспективные данные исследования «Продольная оценка мании» (LAMS) показали, что маниакальноподобные симптомы, измеренные с помощью опросника для родителей (GBI-M-10), значительно снизились в течение двухлетнего периода наблюдения у 621 ребенка, чьи оценки родителей/опекунов набрали ≥ 12 баллов по GBI-M-10, и в случайной выборке из 86 детей, чьи показатели GBI-M-10 составили ≤ 11 баллов [212, 215, 290, 586].

Шкалы YMRS, CDRS и другие шкалы мании или депрессии не охватывают все симптомы, указанные в DSM, поэтому использование интервью, которое всесторонне охватывает депрессивную, гипоманиакальную и маниакальную симптоматику, может предсказать развитие БАР [154, 477, 590].

Результаты проведенных исследований, указывающие на значимость маниейподобных симптомов в качестве прекурсоров БАР, подчеркивают необходимость проведения подобных интервью с использованием шкал оценки симптомов, которые могут применяться в качестве инструмента прогнозирования клинического риска [168].

Для целей скрининга биполярной депрессии широкое распространение получил диагностический опросник по биполярному расстройству, или Нуроманія Checklist (HCL-32), предложенный J. Angst и его соавторами в 2005 году [85]. Он был создан на основе существовавшего ранее опросника гипомании-20 (Нуроманія checklist-20, Angst J., 1992) в качестве инструмента скрининга биполярной депрессии, главным образом в рамках БАР II типа. Опросник рассчитан на применение психиатрами и врачами общей практики и разработан главным образом для выявления симптомов гипомании у пациентов с диагнозами «большое депрессивное расстройство», «дистимия», «малая депрессия», «короткая рекуррентная депрессия». Этот диагностический инструмент состоит из 8 пунктов. Пункт 1 состоит из семи вопросов, направленных на оценку текущего состояния обследуемого. Пункт 2 представлен четырьмя вопросами относительно

самооценки состояния пациента по сравнению с другими людьми. Пункт 3 состоит из тридцати двух вопросов, направленных на определение оценки состояний «подъема», имевших место ранее в жизни пациента. Пункт 4 ориентирован на уточнение последствий периодов «подъема» для семейной жизни, общественной жизни, работы, досуга. В пункте 5 при помощи пяти вопросов изучается мнение пациента о реакции окружающих на имевшиеся у него периоды «подъема». В пункте 6 пациенту предлагается оценить длительность периодов подъема настроения. Пункт 7 оценивает наличие подъемов настроения за последние двенадцать месяцев. Пункт 8 нацелен на выявление количества дней, проведенных в гипомании из последних двенадцати месяцев. Оценка результатов тестирования основана на количестве баллов, набранных пациентом. Общее число баллов соответствует числу положительных ответов в пункте 3 опросника. Лица с общим числом баллов 14 и выше обнаруживают потенциальную биполярность, поэтому у них необходимо тщательно собирать анамнез жизни и болезни. Желательно опросить кого-нибудь из ближайшего окружения пациента. Тщательное обследование рекомендовано также в отношении здоровых лиц, у которых помимо общего балла 14 или выше есть указания на любые последствия их состояния, например, в виде реакции окружающих. При этом отмечается, что общее число набранных баллов, не достигающее 14, не исключает биполярности. Оптимальным скрининговым порогом считается утвердительный ответ на 14 и более вопросов основного блока, которые отражают проявление двух главных составляющих структуры гипоманиакального синдрома, обозначаемых как «active/elated hypomania» (гиперактивность, приподнятое настроение – позитивный фактор) и «risk-taking / irritable hypomania» (рискованное поведение, раздражительность – негативный фактор). HCL-32 прошел первичную апробацию в Италии и Швеции среди пациентов амбулаторной и госпитальной сети путем сравнения результатов скрининга с данными проводимого с целью верификации диагноза структурированного или полуструктурированного интервью, основанного на критериях DSM-IV, продемонстрировав возможность дифференциации биполярной и униполярной депрессии с чувствительностью 80 % и

специфичностью 51 %. При этом положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 73 % и 61 % соответственно. Было отмечено, что в обеих популяциях пациенты с БАР I типа имели более высокий балл по шкале негативного фактора, в то время как пациенты с БАР II типа – по шкале позитивного фактора, однако достоверно различить БАР I и II типов с помощью данного опросника оказалось невозможно [593]. В последующем HCL-32 был валидизирован для применения во многих странах Европы, Азии, Южной Америки, где была подтверждена диагностическая ценность методики в отношении дифференциации биполярной и униполярной депрессии [152, 218, 282, 496, 578]. Были разработаны улучшенные версии опросника, первая из которых (HCL-32-R1; *Mania Checklist-32, first revised version*) отличается от оригинальной отсутствием вызывавшего затруднения вопроса о частоте периодов подъема [81], а вторая (HCL-32-R2) содержит в основном блоке два дополнительных пункта: «я больше играю» и «я больше ем». Транскультуральные различия эффективности использования расширенной версии опросника изучались в международном исследовании BRIDGE с участием 5635 пациентов амбулаторных и стационарных психиатрических учреждений с диагнозом «большой депрессивный эпизод» из 18 стран 5 различных культуральных регионов. Чувствительность данного метода составила 82,0 %, специфичность – 72,9 %, положительная и отрицательная прогностическая ценность – 73,2 % и 81,8 % соответственно. Было установлено, что психометрические характеристики HCL-32-R2 достаточно независимы от культуральных особенностей популяции [231].

Также существует валидизированная в Испании онлайн-версия данного опросника (e-HCL-32), охарактеризованная большинством из 52 участвовавших в ее апробации амбулаторных пациентов (80 %) как более удобная и простая в применении, чем заполненная ими же с интервалом 17,1 дней традиционная бумажная версия. По своим психометрическим характеристикам (чувствительность 92,7 %, специфичность 72,7 %) онлайн-версия не уступала традиционной версии (чувствительность 87,8 %, специфичность 72,7 %) [282].

В Великобритании изучалась эффективность сокращенной версии данного опросника (HCL-16) в различении биполярной и униполярной депрессии. При использовании скринингового порога, равного 8 и выше баллам, чувствительность и специфичность сокращенной версии были сравнимы с аналогичными показателями HCL-32 и составили 83 % и 71 % соответственно; при этом положительная и отрицательная прогностическая ценность составили 69 % и 84 % [222].

В большинстве исследований, посвященных сравнению эффективности HCL-32 и MDQ для выявления пациентов с биполярной депрессией, HCL-32 показал себя более чувствительным, но менее специфичным инструментом скрининга. Было установлено, что HCL-32 более чувствителен в отношении симптомов БАР II типа [81, 152, 154, 496, 558]. Однако в итальянском исследовании с участием 94 пациентов первичной медицинской сети HCL-32 был охарактеризован как менее пригодный для использования среди данной категории населения ввиду невысокой чувствительности (64 %) и специфичности (57 %). При этом была подтверждена большая чувствительность данного опросника в отношении субклинических проявлений гипомании по сравнению с MDQ [382, 466, 469, 538]. В британском исследовании эффективности применения HCL-32 среди 576 депрессивных пациентов первичной медицинской сети было показано, что данный опросник позволяет достаточно точно дифференцировать биполярную депрессию от униполярной, однако положительная прогностическая ценность оказалась довольно низкой (50,0 %) при скрининговом пороге 18 баллов; показатели чувствительности, специфичности и отрицательной прогностической ценности составили 72,4 %, 81,9 % и 92,2 % соответственно [494].

При сравнении эффективности применения HCL-32 и MDQ среди 152 пациентов амбулаторной сети, злоупотребляющих алкоголем или другими ПАВ, HCL-32 также оказался более чувствительным (90,9 % по сравнению с 66,7 % у MDQ), но менее специфичным (38,7 % и 77,3 % соответственно) [232, 245, 274, 286, 287, 288, 293, 320, 325, 398].

Показатели чувствительности и специфичности HCL-32 в различных исследованиях варьируются в пределах 69–100 % и 36–98 % соответственно [85, 152, 154, 231, 398, 496, 578]. Несомненным преимуществом HCL-32, отмеченным многими специалистами, является достаточно высокая чувствительность данного опросника, в особенности в отношении субклинических проявлений гипомании, не вызывающих затруднения повседневного функционирования и субъективно не оцениваемых в качестве негативных, что имеет первостепенное значение для распознавания БАР II типа [81, 152, 218, 231, 282, 496, 558, 578]. Наиболее заметной слабой стороной данного опросника является невозможность различения при его использовании БАР I и II типов [85, 429, 496, 578]. Согласно обобщенным выводам различных исследований, HCL-32 может использоваться в качестве скринингового инструмента для выявления симптомов БАР как среди психиатрических пациентов амбулаторной и стационарной сети, так и в общей популяции [26, 50, 154, 218, 222, 231, 391, 429, 558, 578]. Однако нужно помнить, что для подтверждения диагноза необходимо тщательное психиатрическое обследование с обязательным сбором семейного анамнеза. Для оптимизации использования данного опросника среди различных категорий населения, в частности, в общей популяции, требуется его дальнейшее изучение [152, 218, 341, 381, 494, 558].

Русскоязычная версия HCL-32 была валидизирована С.Н. Мосоловым и его соавторами в 2015 году. Согласно результатам исследования ее применения среди 409 амбулаторных и стационарных пациентов Московского НИИ психиатрии и ГКПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина с текущим диагнозом «рекуррентное депрессивное расстройство» чувствительность метода составила 83,7%, а специфичность – 71,9%. Данный опросник был рекомендован авторами к применению в медицинской практике для выявления БАР II типа в период актуальной депрессии [26, 391].

В заключение следует отметить, что больные биполярной депрессией длительное время остаются нераспознанными, при этом биполярная депрессия чаще всего неверно диагностируется как монополярная, следствием чего может явиться неадекватная терапия таких пациентов. Освоение и использование

скрининговых психометрических методик как врачами-психиатрами, так и врачами общей медицинской практики, вероятно, будет способствовать своевременному распознаванию аффективных расстройств биполярного спектра. Кроме того, для оптимизации скрининга биполярной депрессии может быть рекомендовано сочетанное использование нескольких диагностических опросников. В ряде исследований доказано увеличение эффективности скрининга БАР при совместном использовании MDQ и HCL-32, BSDS и HCL-32, а также BSDS и MDQ [50, 156, 157, 183, 188, 381, 485, 590, 592, 593, 594].

1.3. Место биполярного аффективного расстройства II типа в современных международных классификациях болезней

Биполярное аффективное расстройство II типа как самостоятельная нозологическая единица появилось в зарубежных классификациях болезней сравнительно недавно, немногим более 30 лет назад. Тем не менее, история изучения расстройств настроения насчитывает более 2000 лет и связана с введением Гиппократом (5 в. до н.э.) понятий «меланхолия» и «мания». В дальнейшем Э. Крепелин в 1921 году предложил концепцию маниакально-депрессивного психоза, описывающую полярные синдромы расстройств настроения, а также соотношение аффективных фаз и конституциональных свойств, которая оставалась основной на протяжении XX века в отечественной и зарубежной психиатрии [329].

В дальнейшем в 1976 году D.L. Dunner et al. выявили два типа биполярного аффективного расстройства, когда при I типе эпизоды депрессии чередуются с маниями, приводящими к серьезному нарушению функционального статуса, требующего лечения в стационаре, а при II типе депрессивные эпизоды чередуются только с гипоманиями [199].

Типология биполярных расстройств в классификациях болезней рассматривается с 1982 года, впервые включена DSM-III (APA) под рубрикой 296.6 [193]. Диагностические критерии включали указание на эпизоды мании, гипомании и

депрессии. В МКБ-9, адаптированной в СССР, также присутствует диагноз «биполярное расстройство» в рубриках 296.2 и 296.3, однако оно рассматривается не как отдельная нозологическая единица, а в рамках циркулярного типа маниакально-депрессивного психоза. В классификации психиатрической ассоциации США (АРА) DSM-IV-TR (2000 г.) выделяются три типа биполярных расстройств: биполярное расстройство I типа, протекающее с манией, биполярное расстройство II типа, протекающее с гипоманией, и циклотимия [194]. В отличие от МКБ-10, в которой БАР определяется единой рубрикой F 31, в DSM-IV закреплена дифференцировка на БАР I типа и БАР II типа. В МКБ-10 БАР II типа лишь включено в подрубрику «Другие биполярные аффективные нарушения» (F 31.8) наряду с рекуррентными маниакальными эпизодами, диагностические критерии для него отсутствуют.

Ранняя диагностика непсихотической депрессии биполярного спектра затруднена сложностью распознавания кратковременных гипоманиакальных эпизодов, что, в свою очередь, в значительной степени обусловлено тем, что больные при развитии гипоманиакального эпизода той или иной длительности чаще всего не рассматривают подобное состояние как болезненное и не обращаются к врачу.

Большинство пациентов с расстройствами биполярного спектра обращаются за медицинской помощью в связи с депрессией чаще, чем с манией или гипоманией. Так, в ходе проведенного в 2000 году исследования было обнаружено, что 60 % пациентов с расстройствами биполярного спектра обращаются за лечением в связи с депрессией [288]. Среди других причин обращения за медицинской помощью – симптомы тревоги, нарушения сна, злоупотребление алкоголем. Обращения пациентов к врачам по поводу гипомании являются крайне редкими, а пациенты с манией попадают в поле зрения психиатров лишь вследствие вмешательства родственников или правоохранительных органов.

В отличие от маниакального эпизода приступ гипомании диагностируется с большим трудом; нередко перенесенные в прошлом гипоманиакальные эпизоды остаются недиагностированными не только врачами общей практики, но и психиатрами. Пациенты в гипоманиакальном состоянии обнаруживают повышенную психическую и физическую активность, повышенную разговорчивость, а также

сниженную потребность в сне. Это сочетается с немотивированным подъемом фона настроения, нередко с оттенком раздражительности. Такие пациенты часто не вспоминают эпизоды гипомании вследствие того, что они субъективно оценивают их как «периоды хорошего или великолепного самочувствия», но не как проявление психической патологии. В результате этого расстройства биполярного спектра часто упускаются из вида. По данным литературы, биполярная депрессия чаще всего неправильно диагностируется как униполярная (монополярная) депрессия. S.N. Ghaemi с соавторами (1999) сообщают, что 40 % пациентов из группы больных биполярным расстройством предварительно получали неверный диагноз «монополярная депрессия» [242]. G. Perugi и его соавторы в 1998 году исследовали 86 пациентов, наблюдавшихся амбулаторно и в дневном стационаре, с диагнозом «большой депрессивный эпизод» в соответствии с DSM-IV при наличии атипичных черт (например, изменчивость настроения, прибавка в весе, чрезмерная сонливость и др.). Было обнаружено, что у 78 % больных имели место расстройства биполярного спектра, из них у более чем половины – биполярное расстройство II типа [429]. В другом исследовании амбулаторных больных с монополярной депрессией, изучавшихся в течение одного года, у 37 % отмечались маниакальные или гипоманиакальные эпизоды [429, 430]. В исследовании T. Suppes (2001) средняя продолжительность лечения до установления правильного диагноза «биполярное расстройство» составила 10 лет [506]. Такая задержка в точной диагностике влечет за собой существенные побочные результаты: пациенты не получают своевременного адекватного лечения. Порой назначаемое лечение, напротив, способствует обострению симптоматики. Так, антидепрессанты в ряде случаев могут усиливать проявления гипомании и ее трансформацию в маниакальное состояние, вызывать быструю смену циклов заболевания. При этом нарастают отклонения в поведении и нарушения социального функционирования, разрушительные для пациентов и их родственников [66, 140].

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) (класс V: психические расстройства и расстройства поведения (F00 – F99)), адаптированной в Российской Федерации, БАР II типа не представлено отдельной диагностической

рубрикой. Вместе с тем в рубрике F 31.8 «Другие биполярные аффективные расстройства» имеется указание на включение в данный подраздел биполярного расстройства II типа, однако, к сожалению, отсутствуют какие-либо его диагностические критерии, что делает затруднительной диагностику этого варианта расстройства на территории Российской Федерации и его статистический учет. Результатом вышеуказанного является недостаточное внимание врачей-психиатров и врачей общей практики к проявлениям гипомании [24].

Депрессия является главной клинической проблемой среди расстройств биполярного спектра. Это объясняется тем, что кроме трудностей первичного выявления биполярной депрессии, особенностей ее терапии, депрессия – основной источник страданий пациентов с расстройствами биполярного спектра. Кроме того, депрессивные эпизоды имеют тенденцию доминировать в течение заболевания. В ходе большого длительного исследования взрослых с биполярным аффективным расстройством больные находились в депрессивной фазе заболевания более чем в три раза дольше, чем в маниакальной или гипоманиакальной фазе. При изучении пациентов с биполярной быстрой сменой аффективных фаз также выяснилось, что частые рецидивы депрессии характерны для большинства пациентов с быстрой цикличностью и что важнейшей клинической задачей в лечении этой группы населения является терапия депрессии [146, 303, 597].

Согласно DSM-IV-TR продолжительность гипоманиакальных симптомов для постановки диагноза биполярного аффективного расстройства II типа, включающего биполярную депрессию, должна быть не менее четырех дней [194]. Вместе с тем были проведены клинико-динамические исследования, которые дают основания считать, что продолжительность гипоманиакального эпизода в течение одного дня является минимальной и достаточной для постановки диагноза «биполярное аффективное расстройство II типа» [69, 74, 273].

Согласно диагностическим критериям DSM-IV-TR, для БАР-II необходим один или больше депрессивных эпизодов в сочетании с по крайней мере одним гипоманиакальным эпизодом. Такой вариант БАР встречается в общей популяции с частотой от 1 % до 2 % [194]. Если применить критерий продолжительности эпизода

гипомании один день, распространенность биполярного аффективного расстройства II типа в общей популяции возрастает до 5 % и более [69, 273, 344].

Как уже отмечалось выше, в МКБ-10 критерии продолжительности гипомании отсутствуют. Эти факторы могут создавать трудности для клиницистов при постановке диагноза «биполярное аффективное расстройство». Тем не менее, имеются различия в клиническом выражении и течении заболевания между униполярной и биполярной депрессией, которые могут помочь в раннем распознавании биполярного расстройства, создавая предпосылки для своевременного и эффективного лечения.

Ранний возраст начала заболевания, высокая частота депрессивных эпизодов – каждый из этих признаков свидетельствует скорее в пользу диагноза «биполярное аффективное расстройство», чем «униполярная депрессия». Относительно острое начало и более быстрая редукция симптомов депрессии также характеризуют биполярное расстройство [198]. Кроме того, потеря массы тела при биполярной депрессии встречается реже, чем при монополярной [63].

Современная классификация биполярного расстройства II типа в классификации психиатрической ассоциации США (АРА) DSM-V (2013 г.) включает его в рубрику 296.89 (F 31.81) [76].

Критерии диагностики биполярного аффективного расстройства II типа:

А. Критерии отвечают требованиям, удовлетворяют условиям для одного эпизода гипомании (критерий А-Е для эпизода гипомании) и одного большого депрессивного эпизода (критерии А-С для большого депрессивного эпизода).

В. Никогда не наблюдался маниакальный эпизод.

С. Возникновение гипоманиакального эпизода(ов) и большого депрессивного эпизода(ов) не объясняется шизоаффективным расстройством, шизофренией, шизофреноформным расстройством, бредовым расстройством или другого рода определенного или неопределенного спектра шизофренией и другим психотическим расстройством.

Д. Симптомы депрессии или раздражительность, вызванные частым чередованием между периодами депрессии и гипомании, вызывают клинически

значимые расстройства или ухудшения в социальной, профессиональной или других важных областях деятельности.

Кроме того, в DSM-V приводятся диагностические критерии эпизодов гипомании и депрессии при БАР II типа.

Критерии диагностики эпизодов гипомании и депрессии при биполярном аффективном расстройстве II типа представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Критерии диагностики эпизодов гипомании и депрессии при биполярном аффективном расстройстве II типа

Гипоманиакальный эпизод	Депрессивный эпизод
<p>А. Отчетливый период аномально повышенного, экспансивного или раздражительного настроения и аномально повышенной активности продолжительностью не менее 4 дней подряд, присутствующие большую часть дня.</p> <p>В. В период нарушения настроения и повышенной энергии и активности, три (или более) из следующих симптомов сохранялись (четыре, если настроение только раздражительное), проявляя заметное изменение от обычного поведения, а также проявлявшиеся в значительной степени:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Завышенные самооценка или грандиозность. 2. Снижение потребности во сне (например, пациент чувствует себя отдохнувшим после 3 часов сна). 3. Пациент более разговорчив, чем обычно. 4. Полет идей или субъективное ощущение, что мысли протекают скачкообразно. 5. Отвлекаемость (т.е. внимание слишком легко обращается к неважным внешним стимулам). 6. Увеличение целенаправленной деятельности (либо социальной – на работе или в школе, либо сексуальной) или психомоторное возбуждение. 	<p>А. Пять (или более) из следующих симптомов присутствовали в течение двухнедельного периода и указывают на изменения состояния по сравнению с предыдущим функционированием. Одним из симптомов является или (1) подавленное настроение, или (2) потеря интереса или удовольствия.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Подавленное настроение большую часть дня, почти каждый день как субъективное чувство (например, чувствует грусть, пустоту, или безнадежность) или как наблюдения, сделанные другими (например, кажется плаксивым). (Примечание: у детей и подростков может отмечаться раздражительность.) 2. Заметное снижение интереса или удовольствия во всех или почти всех видах деятельности большую часть дня, почти каждый день (либо как субъективные ощущения или наблюдения других). 3. Значительная потеря веса без диеты или увеличение веса (например, изменение более чем на 5 % от массы тела в месяц), или уменьшение или увеличение аппетита почти каждый день. Считается, что у детей не может быть ожидаемого прироста веса. 4. Бессонница или гиперсомния почти каждый день. 5. Психомоторное возбуждение или заторможенность почти каждый день (заметные другим, а не просто как субъективные ощущения беспокойства или замедленности, заторможенности). 6. Усталость или потеря энергии почти каждый день.

Продолжение таблицы 1

Гипоманиакальный эпизод	Депрессивный эпизод
<p>7. Чрезмерное участие в таких мероприятиях, которые имеют высокий потенциал болезненных последствий (например, участие в безудержных покупках, кутежах, сексуальных проступках или неразумных денежных инвестициях).</p> <p>С. Этот эпизод связан с заметным изменением в функционировании, что нехарактерно для индивида, если не является симптоматическим.</p> <p>Д. Нарушение настроения и изменения в функционировании замечаются другими.</p> <p>Е. Этот эпизод не является достаточно серьезным, чтобы вызвать заметное ухудшение в социальной или профессиональной деятельности, или требовать госпитализации. Если есть психотические признаки, то эпизод диагностируется как маниакальный.</p> <p>Ф. Этот эпизод не может быть отнесен к физиологическим последствиям употребления химических веществ (например, наркотиков, лекарственных веществ и др.).</p>	<p>7. Чувство бесполезности или чрезмерной и несоответствующей ситуации вины (которое может быть бредовым) почти каждый день (не просто самоупрек или чувство вины за то, что болен).</p> <p>8. Сниженная способность мыслить, концентрировать внимание или нерешительность почти каждый день (либо как субъективное ощущение, либо как наблюдения других).</p> <p>9. Повторяющиеся мысли о смерти (не просто страх смерти), рецидивирующие суицидальные мысли без определенного плана, попытка самоубийства или конкретный план для совершения самоубийства.</p> <p>В. Симптомы вызывают клинически значимые расстройства и ухудшения в социальной, профессиональной или других важных сферах деятельности.</p> <p>С. Этот эпизод не может быть отнесен к физиологическим последствиям употребления, использования веществ или другого состояния здоровья.</p>

По мнению исследователей, в практической психиатрии типология клинических вариантов биполярного расстройства включает значительно большее, чем представлено в международных классификациях болезней, количество вариантов. Так, R.C. Yong et al. (1978) предложили классификацию, состоящую из шести типов биполярного расстройства: депрессия с развернутой манией; гипомания и депрессия; гипомания и депрессивные симптомы; биполярность, вторичная по отношению к другому заболеванию или приему лекарств; большая депрессия с семейной историей биполярного расстройства; униполярная мания [583]. H.S. Akiskal и O. Pinto (1999) предложили классификацию, включающую уже семь типов биполярного расстройства: депрессия с развернутой манией; депрессия с затянувшейся гипоманией; депрессия с гипоманией; циклотимическая депрессия; гипомания, связанная с лечением антидепрессантами; маскированная и немаскированная биполярность, связанная со злоупотреблением стимуляторами; гипертимическая депрессия [71].

Особенности клинических проявлений, динамики симптомов, их специфичности при БАР II типа требуют дальнейшего изучения, поскольку в результатах имеющихся исследований звучат лишь попытки разграничения БАР I типа и БАР II типа, основанные на оценке степени выраженности маниакального и соответственного гипоманиакального синдромов. Имеются данные, что депрессивные эпизоды у больных БАР II типа отличаются большей тяжестью и склонностью к хронификации [56, 302]. Кроме того, в структуре таких депрессий часто наблюдаются психотические симптомы [125, 369]. У многих пациентов с БАР II типа, особенно женщин, наблюдаются смешанные эпизоды, когда симптомы депрессии присутствуют во время эпизода гипомании или симптомы гипомании – во время эпизодов депрессии [100, 364]. Смешанные эпизоды могут возникать на любом этапе и ассоциируются с наличием БАР в семейном анамнезе, более ранним возрастом начала заболевания, его большей продолжительностью, а также с ухудшением ответа на лечение и прогноза заболевания [111]. У больных с БАР II типа депрессия существенно чаще является первым эпизодом заболевания и преобладает в течение болезни над эпизодами гипоманий. Около 5–15 % (по некоторым данным, до 30 %) пациентов с БАР II типа отмечено быстроциклическое течение заболевания, когда в течение года развиваются множественные (4 и более) аффективные эпизоды, что в целом ассоциируется с повышенным риском суицида [173, 506].

Приводятся данные, что для депрессивных эпизодов при БАР II типа характерны высокий уровень психомоторной заторможенности и тяжести в теле, лабильность эмоций, гиперфагия, сопровождающаяся увеличением массы тела, гиперсомния. Чаще констатируется выраженность суицидальных тенденций. Для БАР II типа характерно присутствие в клинической картине заболевания тревожно-фобической симптоматики [283].

Особенности течения гипоманиакальных эпизодов представляются наиболее сложными для своевременной диагностики БАР II типа. Извлечение информации о гипоманиакальных симптомах, даже если они были в анамнезе, у пациента с депрессией может быть очень сложным. Пациенты могут не вспомнить

гипоманиакальные симптомы или могут не знать, что это состояние было болезненным. Многим пациентам нравится повышенная активность и энергия во время гипоманиакальной фазы, и они не считают это патологией [173]. Во время эпизодов гипомании у пациентов отмечается повышенное настроение, энергичность, активность, общительность, говорливость, панибратство и сексуальная активность, также присутствует выраженное ощущение благополучия и снижение потребности во сне. В недавних исследованиях с использованием шкалы HCL-32 выявлены 8 наиболее важных элементов, отражающих характеристику гипомании и позволяющих проводить дифференциальную диагностику между БАР и РДР: снижение потребности во сне, меньшая застенчивость и закомплексованность, говорливость, желание шутить и каламбурить, отвлекаемость, «скачка» мыслей, раздражение и утомление окружающих, приподнятое и оптимистичное настроение [19, 27, 150].

Достаточно спорным остается вопрос о взаимосвязи расстройств личности и аффективной патологии. В работах Е. Краерelin конституционально-возбужденный тип психопатии квалифицировался как «первая психопатическая ступень, предрасполагающая к развитию маниакально-депрессивного помешательства» [329]. По мнению А.Б. Смулевича (2009), H.S. Akiskal (2006), аномалии характера аффективного круга (в частности, депрессивного расстройства личности), с одной стороны, типологически самостоятельны, и вместе с тем могут являться частью аффективного процесса и рассматриваться как субклинические, начавшиеся в юношеском возрасте и принимать хроническое течение проявления эндогенного заболевания [23, 49, 54, 70]. Кроме того, предпринимались попытки выделить так называемую гипоманиакальную личность, соотносимую с предрасположенностью к БАР.

У 60% больных БАР II типа до установления правильного диагноза происходит смена 3–4 диагнозов, среди которых лидирующие позиции занимает шизофрения [19, 506]. Подобных отечественных исследований нет, однако имеющиеся данные о соотношении распространенности всей группы аффективной патологии и шизофрении, составляющем 1:100, позволяет предполагать, что в

России имеет место недостаточная диагностика БАР за счет гипердиагностики шизофрении [2, 27, 28].

Результаты исследования отечественных авторов свидетельствуют о том, что применение современных диагностических критериев диагностики к пациентам с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) подтвердило диагноз «РДР» только в 59,2 % наблюдений, у 40,8 % пациентов диагноз был изменен на «БАР», причем в 35,9 % – на «БАР II типа» и лишь в 4,9 % – на «БАР I типа» [19, 27, 28, 228].

В многочисленных зарубежных исследованиях показано, что диагноз БАР II типа устанавливается лишь в 20 % случаев, 35 % пациентов с другими диагнозами наблюдаются в среднем на протяжении 10 лет [77]. Кроме того, от 20 до 69 % больных с диагнозом «РДР» страдают БАР, чаще II типа [68]. Было отмечено, что хроническая неустойчивость настроения нередко диагностируется и как расстройство личности или как расстройство с дефицитом внимания (у подростков) [172].

По мнению зарубежных и отечественных исследователей, наиболее трудным представляется выявление гипоманиакальных фаз, особенно ретроспективное. Использование скрининговых опросников, структурированных диагностических интервью и квантифицированных оценочных шкал может служить дополнительным вспомогательным инструментом, позволяющим быстро определить тактику и стратегию диагностического поиска, не подменяя критерии официально принятых диагностических систем [27]. Известны такие шкалы для оценки выраженности депрессивной симптоматики, как шкала Гамильтона и шкала Монтгомери – Асберг, а также шкала оценки тяжести мании Янга. Основными инструментами для выявления БАР являются опросники Mood Disorder Questionnaire (MDQ), Hypomania Checklist (HCL-32) и шкала Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) [85, 288, 554]. Опросник расстройств настроения (Mood Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS)) является скрининговым инструментом для выявления расстройств биполярного спектра. Результатом оценки по этой шкале является указание на степень вероятности существования БАР в следующих

градациях: весьма маловероятно, имеется низкая вероятность, средняя степень вероятности, высокая степень вероятности. Пациентам, у которых по оценке BSDS установлено вероятное наличие БАР, необходимо провести полное клиническое обследование и анализ соответствия критериям МКБ-10 симптоматики, выявленной в текущем статусе и анамнезе [554]. *Hypomania Checklist (HCL-32)* – самоопросник, основной целью которого является выявление симптомов гипомании в анамнезе пациента [85, 570]. Он позволяет идентифицировать пациентов с БАР II типа среди больных, которым по ошибке поставлен или может быть поставлен диагноз «РДР». Апробация версий этого опросника в различных странах показала его высокую чувствительность в дифференциации БАР и РДР наряду с краткостью и простотой использования, что позволило исследователям рекомендовать HCL-32 для применения со скрининговой целью в медицинской практике [27].

Обобщая все вышеизложенное, отметим, что больные, страдающие БАР II типа, длительное время остаются нераспознанными, при этом биполярная депрессия чаще всего неверно диагностируется как монополярная, следствием чего может стать неадекватная терапия таких пациентов. Освоение и использование дополнительных скрининговых опросников и оценочных шкал как врачами-психиатрами, так и врачами общей медицинской практики, возможно, будет способствовать своевременному распознаванию аффективных расстройств биполярного спектра.

Чуть менее чем через 30 лет после публикации МКБ-10 Всемирная ассамблея здравоохранения в Женеве 25 мая 2019 года приняла 11-ю версию Международной классификации болезней (МКБ-11) [454]. Нововведения и изменения были недавно опубликованы в специальной статье (Reed et al., 2019) [454].

В проекте МКБ-11 предоставлены менее категоричные диагностические критерии для биполярных расстройств. Так, нет точного требования в отношении точной продолжительности гипоманиакальных эпизодов («не менее нескольких дней»), однако это не касается депрессивных, маниакальных или смешанных

эпизодов. Кроме того, для выполнения критериев аффективных эпизодов не требуется точного количества симптомов, за исключением депрессивных эпизодов.

По сравнению с DSM-5, в проекте МКБ-11 биполярные расстройства подразделяются на биполярное расстройство I и II типов. Смешанный эпизод также диагностируется в МКБ-11. Для диагностики биполярного расстройства I типа обязательно наличие хотя бы одного прошлого или настоящего маниакального или смешанного эпизода. Депрессивные эпизоды могут иметь место, но не являются обязательными. Напротив, для диагностики биполярного расстройства II типа требуется наличие по меньшей мере одного гипоманиакального и одного депрессивного эпизода в течение болезни. Более того, единичный (гипо) маниакальный или смешанный эпизод больше не могут претендовать на независимые диагнозы. То же самое относится к рецидивирующим гипоманиакальным эпизодам при отсутствии депрессивных эпизодов.

В соответствии с DSM-V циклотимия в настоящее время является частью биполярного и связанных с ним расстройств, с аналогичными диагностическими критериями, но оно отличается от DSM-V тем, что рецидивирующие гипоманиакальные симптомы могут соответствовать критериям гипоманиакальных эпизодов.

По аналогии с DSM-V биполярное расстройство I или II типа также можно диагностировать в МКБ-11 в случае гипоманиакальных, маниакальных или смешанных эпизодов, вызванных лечением антидепрессантами. Однако предполагается, что в этом случае один или несколько депрессивных эпизодов должны были присутствовать в прошлом. Повышенная активность в сочетании с эйфорическим, раздражительным или экспансивным настроением является обязательным критерием диагностики, что подтверждается недавними исследованиями R. Merikangas et al. [377].

Диагноз «биполярное расстройство I типа» также может быть установлен в МКБ-11, как в DSM-V, даже если на момент постановки диагноза преобладает только маниакальный полюс заболевания, в форме одного или нескольких маниакальных эпизодов [79].

Вместе с тем, по мнению многих исследователей, остается открытым вопрос, является ли диагноз «биполярное расстройство II типа» независимым, как это постулируется в МКБ-11, или он представляет собой результат методологических различий относительно диагнозов «биполярное расстройство I типа» и «биполярное расстройство II типа» [206, 219]. Диагностика БАР I и II типов в проекте МКБ-11 не отличаются от таковой в DSM-V: БАР I типа предполагает стационарное лечение маниакального или смешанного эпизода; диагностика БАР II типа предполагает ретроспективную оценку гипоманиакального эпизода и необходимость лечения депрессивного эпизода. В целом, по мнению исследователей, это может привести к более высокой частоте выявления гипоманиакальных эпизодов и, следовательно, гипердиагностике БАР II типа [484].

Подходы к диагностике гипомании как одного из критериев биполярного аффективного расстройства II типа в международных диагностических системах на протяжении десятилетий претерпевали изменения. Это касалось как продолжительности гипоманиакального эпизода, так и количества симптомов, которым он должен соответствовать. В утвержденном проекте ICD-11 имеются изменения, касающиеся диагностики гипоманиакального эпизода [79, 454].

J. Angst et al. (2020) провели сравнительный анализ диагностических критериев биполярного расстройства с использованием DSM-V (APA, 2013) и проекта ICD-11 и отметили, что в отличие от DSM-IV-TR и МКБ-10 в DSM-V и проекте ICD-11 в основных критериях диагностики гипоманиакального эпизода, помимо изменения настроения (эйфория, раздражительность), делается акцент на постоянно возрастающую активность, прилив сил, субъективное ощущение подъема энергии, что, по мнению авторов, является существенным для описания более полной и точной клинической картины расстройства. В DSM-V число дополнительных симптомов для диагностики гипомании ограничивается тремя и более при повышении настроения и четырьмя и более при раздражительности; в проекте МКБ-11 достаточно нескольких дополнительных симптомов для постановки диагноза. Различия касаются и длительности эпизода гипомании: в

DSM-V симптомы должны присутствовать в течение по крайней мере четырех дней, в проекте ICD-11 такие ограничения отсутствуют, и имеются указания на период в несколько дней.

Также J. Angst et al. (2020) отмечают, что диагностические критерии гипоманиакального эпизода в проекте ICD-11 позволяют выявлять его в 2 раза чаще, чем при использовании DSM-V. Проблемой, требующей дальнейшего изучения, является не всегда нежелательные для больного социально-психологические последствия гипомании (повышение работоспособности, ускорение ассоциативных процессов, сокращение продолжительности ночного сна, усиление креативных способностей). Авторы указывают, что для более точной диагностики необходимо учитывать факты амбулаторного обращения за медицинской помощью, которые могут быть связаны в большей степени с негативными последствиями гипоманиакального эпизода и позволят максимально объективизировать психическое состояние пациента [79, 80].

Следует отметить, что диагностика маниакальных и гипоманиакальных эпизодов в проекте МКБ-11 идентична DSM-V в отношении критериев наступления, длительности, необходимости госпитализации и нарушений социального и профессионального функционирования.

Все маниакальные и гипоманиакальные эпизоды в проекте МКБ-11 предполагают наличие следующих симптомов:

А. Эйфория, раздражительность или экспансивность, повышенная активность или субъективное ощущение увеличения энергии плюс «несколько» (МКБ-11), три или более (DSM-V) из следующих ниже симптомов:

- 1) повышенная разговорчивость или речевая экспрессия;
- 2) полет, «скачка» идей;
- 3) повышенная самооценка или идеи грандиозности;
- 4) снижение потребности во сне;
- 5) отвлекаемость;
- 6) импульсивное безрассудное поведение;

7) увеличение сексуального влечения, общительности или целенаправленной активности.

Таким образом, диагностика биполярных расстройств настроения как в проекте МКБ-11, так и в DSM-V в настоящее время требует в качестве критерия включения не только наличие приподнятого/эйфорического, экспансивного или раздражительного настроения, но и во всех случаях критерия «повышенная активность / энергия». Это противоречит как МКБ-10, так и DSM-IV-TR, которые требовали в качестве критерия А только наличие изменения настроения [194].

1.4. Клиническая динамика и проблема коморбидности БАР с психическими и соматическими заболеваниями

Психические и соматические коморбидные расстройства с перекрестными симптомами часто встречаются у пациентов с БАР II типа и являются скорее правилом, чем исключением. Коморбидная патология приводит к затушевыванию клинической картины заболевания, провоцирует как гипер-, так и гиподиагностику БАР, задерживает постановку окончательного диагноза. По данным опроса более 36000 взрослых распространенность коморбидных заболеваний в течение жизни среди пациентов с БАР составила в целом 57,9%. Наиболее распространенными были тревожные расстройства (37,3%) и расстройства личности (31,9%). Также часто выявлялись алкогольная зависимость (40,8%), генерализованное тревожное расстройство (20,5%) и пограничное расстройство личности (26,6%) [256, 275, 352, 425, 450, 579, 594, 597]. Множественные диагнозы представляют риск, способствующий усложнению и потенциальной несогласованности вариантов лечения.

Коморбидность биполярного расстройства с сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение жизни составляет от 50 % до 70 %. Причем симптомы коморбидной патологии могут формироваться как одновременно с началом заболевания (поперечная коморбидность), так и на протяжении всего заболевания

[331, 338]. У пациентов с БАР повышен риск многих соматических расстройств, в том числе сосудистых, приводящих к инвалидизации и снижению продолжительности жизни [171, 217]. Среди пациентов с БАР распространены ожирение, диабет, мигрень и некоторые инфекционные заболевания более [72, 370]. При БАР риск инфаркта миокарда на 37 % выше, чем в общей популяции, инсульта – на 60%, хронической сердечной недостаточности – почти на 230% выше, чем у соответствующих по возрасту групп населения в целом [217, 535, 575]. Осложнения медикаментозного лечения БАР также являются факторами, провоцирующими коморбидную патологию. К таким осложнениям относится ожирение, гиподинамия, диабет или метаболический синдром, а также риск возникновения воспалительных процессов [269, 535, 548].

Многими авторами подчеркивается в той или иной степени выраженная коморбидность БАР II типа с различного рода заболеваниями, включая пограничные нервно-психические расстройства и болезни зависимости. Однако исследования последних лет причисляют, например, тревожные расстройства не к спектру коморбидных с БАР заболеваний, а к проявлениям фенотипа [77]. Тем не менее, чаще других встречаются паническое расстройство, изолированные фобии, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство. В исследовании LiTMUS существенная соматическая коморбидность была выявлена у 53% пациентов с БАР I типа и БАР II типа, ожирение – у 69 %. БАР I и БАР II типа лидируют среди всех других заболеваний по показателям смертности, которая связана не только с повышенной частотой суицидов, но и с соматической коморбидностью, особенно сердечно-сосудистой патологией [147, 338].

Сопутствующие психические расстройства могут соответствовать стандартным диагностическим критериям, и вопрос рассмотрения их как коморбидных БАР остается нерешенной проблемой [555, 581]. Коморбидность алкоголизма, злоупотребления ПАВ с БАР представляют трудности диагностики. По мнению исследователей, между ними существует двунаправленная причинно-следственная связь: злоупотребление алкоголем и наркотиками может

предшествовать или следовать за биполярным расстройством. Токсическое опьянение может имитировать манию или гипоманию, затушевывая диагноз [331]. В то же время употребление психостимуляторов может спровоцировать гипоманиакальный или маниакальный эпизод. Кроме того, повышение активности, может быть ассоциировано как с симптомами абстиненции, так и с симптомами интоксикации.

Пациенты с симптомами депрессии также могут злоупотреблять психоактивными веществами, вызывающими психомоторное возбуждение (алкоголь, каннабис, кофеин, табак), потенциально имитируя маниакальные или гипоманиакальные симптомы, что может способствовать постановке ошибочного диагноза «биполярное расстройство».

Имеются данные L. Ostacoli et al. (2013), что коморбидность аффективных расстройств с расстройствами личности оказывает негативный эффект на течение БАР и обуславливает более раннюю манифестацию (до 29 лет), более тяжелую симптоматику и увеличение рекуррентности аффективных нарушений, большее число суицидальных попыток [417]. С.М. Grilo et al. (2010) указывают, что отдельные дисфункциональные черты личности снижают эффективность лечения текущей депрессии, уменьшают комплаенс и повышают риск преждевременного прерывания терапии [260]. J. Angst и его коллеги (2005) сообщали о выявлении значимой взаимосвязи между биполярным расстройством II типа и тревожным расстройством в популяционной выборке [85].

Было выявлено, что пациенты с биполярным расстройством имеют повышенный риск развития расстройств пищевого поведения. С.Е. McDonald, S.L. Rossell, A. Phillipou (2019) была предложена модель клинических коррелятов, связанных с нарушением регуляции эмоций и/или импульсивностью. Авторы изучали расстройства, связанные с употреблением алкоголя, нарушениями настроения и суицидальным поведением и выявили, что употребление алкоголя и суицидальное поведение были значительно выше при биполярном расстройстве, коморбидном с нарушениями пищевого поведения. По мнению исследователей, патология приема пищи может возникать в сочетании с БАР из-за общих

патофизиологических особенностей, что может иметь значение для последующего психофармакологического и психотерапевтического вмешательства [366].

Ожирение также является коморбидным расстройством и, по мнению ученых, может выступать в качестве предиктора суицидального поведения, особенно у подростков. Также большое значение имеет восприятие подростками собственного тела, иногда не связанное с объективными показателями веса. Среди подростков, которые считали себя чрезмерно худыми или чрезмерно полными, риск депрессии и суицидального поведения был гораздо выше, чем у сверстников, оценивавших себя адекватно [366].

Имеются доказательства связи между биполярным расстройством и синдромом раздраженного кишечника, которая, по мнению некоторых авторов, обусловлена общей этиологией, связанной со стрессом [332, 511]. Недавние исследования показали, что астма и черепно-мозговая травма также коморбидны с биполярным аффективным расстройством [478].

Различия в выраженности соматических симптомов, по мнению ряда авторов, могут дифференцировать биполярное расстройство II типа и большое депрессивное расстройство. В исследовании D. Sun, Q.-H. Liu, M.-J. Li, Y. Yang et al. (2014), в ходе которого использовался опросник здоровья пациента (Patient health questionnaire-15 (PHQ-15)), указывается, что у пациентов с биполярным расстройством II типа депрессивный эпизод сопровождался большим количеством соматических симптомов, чем при большом депрессивном расстройстве [351, 577].

Сложность дифференциальной диагностики часто представляет разграничение биполярного расстройства и пограничного расстройства личности (ПРЛ). Исследования показали, что около 10 % пациентов с пограничным расстройством личности страдали БР I или II типов. Также 20 % пациентов с БР II типа и 10 % с БР I типа были диагностированы как страдающие ПРЛ. Авторы отмечают, что при проведении дифференциальной диагностики между биполярным расстройством и пограничным расстройством личности необходимо уделять внимание такому дифференцирующему фактору, как наличие

маниакального, гипоманиакального эпизода или смешанного состояния, которое подтверждает диагноз «биполярное расстройство» [10].

Изучение хронологической последовательности возникновения коморбидных состояний, а также их своевременное лечение может способствовать ранней вторичной профилактике БР. По мнению многих авторов, большинство коморбидных расстройств возникает задолго до дебюта основного заболевания. В исследованиях E.A. Frazier et al. (2020) изучались коморбидные расстройства, предшествовавшие БАР. Было выявлено, что злоупотребление алкоголем и каннабисом чаще встречались у мужчин до появления БАР, в то время как тревожные расстройства и расстройства пищевого поведения предшествовали БАР у женщин [229].

Клинические проявления депрессии у пациентов с биполярным расстройством представляют собой серьезную клиническую проблему, поскольку ассоциируются с высоким суицидальным риском, а также смертностью от сопутствующих соматических заболеваний [111].

До сих пор сохраняются трудности диагностики различных депрессивных и биполярных подтипов, что приводит к неоднозначности терапевтических подходов [82, 178, 239, 256, 523, 581].

Клиническая значимость биполярной депрессии подчеркивается тесной связью с общей заболеваемостью, другими сопутствующими психиатрическими состояниями (в частности, тревогой и расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ), инвалидностью и избыточной смертностью, вызванной главным образом самоубийствами у молодых пациентов и сопутствующими заболеваниями у пожилых пациентов [104, 408, 522, 530].

Клинические проблемы включают сложную и часто затяжную диагностическую дифференциацию монополярной и биполярной депрессии. Точная диагностика и соответствующее лечение обычно откладываются на 6–8 лет и еще дольше после начала заболевания у несовершеннолетних [141, 178, 196, 439, 522]. Депрессия первоначально рассматривается как монополярная у 40 % пациентов, которым позже был поставлен диагноз БАР [488, 503]. Такая

неопределенность усиливается, поскольку депрессия является наиболее распространенной, представляющей полярность в БАР [100, 256, 581]. Кроме того, депрессии при БАР могут включать эпизоды тревоги или быть представлены смешанными состояниями [100, 104, 107].

Пациенты с биполярной депрессией обычно боятся обращаться за клинической помощью в случае депрессии. Кроме того, они могут не признавать умеренное повышение настроения, энергии, активности или либидо как гипоманиакальные симптомы, как клинически значимые и даже могут предпочитать такие состояния. Неопределенность диагноза особенно вероятна на ранней стадии заболевания и без подтверждающей информации от члена семьи или близкого друга [105].

В 12–17 % случаев биполярная депрессия не распознается до тех пор, пока не произойдет переход настроения в гипоманию или манию либо спонтанно, либо под воздействием психофармакотерапии [96, 114, 527]. К факторам, указывающим на диагноз «биполярная депрессия», относятся: а) отягощенная по психическим расстройствам наследственность; б) раннее наступление болезни с депрессивным дебютом; в) циклотимический темперамент; г) множественные рецидивы (например, рецидивы, которые могут быть получены в течение нескольких лет); д) рецидивы, которые могут быть получены в течение нескольких лет, ≥ 4 депрессивных эпизодов в течение 10 лет); е) депрессия с выраженным возбуждением, гневом, бессонницей, раздражительностью, болтливостью, другими смешанными или гипоманиакальными чертами или психотическими симптомами; ж) клиническое ухудшение, особенно со смешанными чертами во время лечения антидепрессантами; з) суицидальные мысли и поступки; 3) злоупотребление психоактивными веществами [522, 561].

Следует отметить, что общая продолжительность депрессивных фаз при биполярной депрессии значительно больше, чем маниакальных и гипоманиакальных [182, 220, 333].

Высокая продолжительность пребывания в депрессии среди пациентов с БАР связана с нарушением социального функционирования и последующей

инвалидизацией. Около 80 % пациентов с БАР испытывают снижение эффективности на работе, а 30–40 % – длительную безработицу в течение взрослых рабочих лет, причем такая инвалидность связана с депрессией [88, 596].

Одним из наиболее серьезного осложнения БАР является суицидальное поведение. Международный ежегодный показатель самоубийств составляет в среднем 15,4/100 000 (0,015 % в год) с большими региональными вариациями (ВОЗ, 2018 г.) [292]. Стандартизированный коэффициент смертности (SMR) от самоубийств при биполярной депрессии составляет около 20 [92, 109, 270]. Риск самоубийства и попытки самоубийства особенно высоки через несколько дней после выписки из психиатрической больницы в связи с задержкой или отсутствием соответствующего ухода после выписки из стационара [221, 335, 403].

У пациентов с расстройствами настроения депрессивно-дисфорические фазы больше ассоциируются с самоубийствами, чем при других заболеваниях, особенно если они сопровождаются смешанными симптомами, употреблением наркотических веществ [106, 523, 531]. Общий уровень попыток самоубийств среди населения в среднем составляет 0,2–0,6 % в год, а при БАР – более 1 % в год [106, 317, 401, 530]. Соотношение попыток самоубийства и завершенных суицидов (A/S – индекс летальности) при БАР примерно в пять раз выше, чем у населения в целом [106, 524].

Среди пациентов как с БАР I и II типов, особенно со смешанными или психотическими включениями, риск суицидального поведения является одним из самых высоких среди всех психических расстройств, несмотря на применяемое лечение [106]. Эта диспропорция отражает большие трудности в лечении депрессивных и смешанных состояний у пациентов с БАР [97, 220, 470]. Распознавание БАР и назначение соответствующего лечения иногда длится более 10 лет, между тем как риск совершения суицидальных попыток наблюдается в первые 2–3 года болезни [522, 532].

Суицидальное поведение – важная проблема в сфере общественного здоровья. От самоубийства ежегодно умирают около 800000 человек по всему миру, что составляет 1,4 % от всех смертей. В зоне риска находятся подростки и

молодежь, поскольку в мировом масштабе смерть молодых людей в возрасте 15–29 лет в 8,5 % случаев связана с самоубийством и считается второй по значимости причиной смерти после автомобильных катастроф [209, 267].

Структура суицидального поведения неоднородна и включает суицидальные мысли, идеи, планы, попытки, что требует комплексного подхода к его рассмотрению для достижения полного понимания глубины проблемы и поиска средств предотвращения. Суицидальные мысли и суицидальные попытки в большинстве случаев выступают в качестве главных предвестников фатального исхода. В исследованиях R.S. Kessler et al. (2005) показано, что в общей популяции до 10,3 % мужчин и 13,5 % женщин имеют суицидальные мысли. Приблизительно у трети из них имеется готовый план совершения самоубийства, одна десятая совершала суицидальную попытку без предшествовавшего планирования. По мнению исследователей, суицидальные мысли и идеи – главный фактор риска возможного суицида, а суицидальная попытка – потенциальный предиктор завершённого суицида [317, 334, 442].

Помимо многих причин суицидального поведения, психические заболевания в общем и депрессивные расстройства в частности – превалирующий и наиболее изученный фактор риска возникновения суицидальных идей и суицидальных попыток. Количество людей, совершавших суицидальные попытки, гораздо выше среди тех, кто страдал аффективным расстройством (25–50 %), чем среди общей популяции (0,6 %). Риск суицидального поведения повышается для пациентов, у которых аффективное расстройство коморбидно с другой психиатрической патологией, а биполярное аффективное расстройство занимает лидирующие позиции среди психических заболеваний по количеству совершаемых суицидальных попыток [129, 195].

В общей популяции такая черта характера, как импульсивность часто становится предиктором суицидального поведения. Суицидальные попытки среди больных биполярным расстройством часто связаны с высоким уровнем импульсивности как проявлением данного заболевания. Однако одни исследователи обнаружили тесную взаимосвязь между импульсивностью и

суицидальным поведением, другие не нашли ее достаточно достоверной. Одной из причин получения таких противоречивых данных можно считать то, что импульсивность – сложная концепция, включающая в себя такие различные проявления, как неадекватный ответ на сильные эмоции, поиск острых ощущений, недостаток самоконтроля и инстинкта самосохранения и т.д. Следует принимать во внимание, что неадекватный ответ на эмоциональные раздражители (рискованное импульсивное поведение) условно подразделяется на негативный (в ответ на негативные эмоции) и позитивный (в ответ на позитивные эмоции), которые по уровню примерно одинаковы и существенно не отличаются друг от друга в плане суицидальной опасности [564].

D.C. Vieira, T. Cardoso (2018) было проведено исследование среди молодых людей в возрасте 18–24 лет. Популяционная выборка была проведена в 2 этапа с промежутком в 5 лет. В первом опросе приняли участие 1560 человек, а во втором – 1244. Этот опрос был разработан для оценки факторов риска самоубийства, а также для оценки влияния расстройств настроения на суицидальные наклонности. По данным проведенной работы, авторы констатируют стойкую связь между депрессивными эпизодами и повышенным риском самоубийства. Причем это влияние не ослабевает и по прошествии 5 лет, так как все предыдущие эпизоды нарушений настроения, особенно депрессивные, несут остаточный риск и в последующие годы. Кроме того, ранние проявления расстройства настроения оказывают негативные влияния на течение заболевания, и у таких пациентов установлен повышенный риск самоубийства [557].

В исследованиях тайваньских ученых выявлена связь между профилем личности, суицидальными намерениями и суицидальными попытками у 365 пациентов с БАР I типа и БАР II типа, а также у 296 пациентов с большим депрессивным расстройством. Для изучения профилей личности был использован трехмерный опросник личности в концепции C.R. Cloninger (1991) с учетом таких характеристик, как поиск новизны (NS), избегание опасности (NA), а также экстраверсия (E) и нейротизм (N) в концепции Г. Айзенка. Сочетание высокого уровня нейротизма (N) и высоких показателей по шкале избегания опасности (NA)

имели ярко выраженное влияние на суицидальные мысли и суицидальные попытки, что позволило представить соответствующий профиль личности как склонный к суицидальному поведению [397].

Сочетание определенных симптомов депрессии в течении биполярного расстройства может выступать в качестве факторов риска суицидального поведения. В проспективном исследовании 2741 респондентов изучены специфические симптомы настроения, составляющие риск суицидального поведения. У пациентов с биполярным аффективным расстройством были выявлены симптомы, которые предшествовали последующим суицидальным мыслям и выступали в качестве пусковых механизмов суицидального поведения. Среди них – чувство вины, сниженная самооценка, психомоторная заторможенность, ажитация, усиление аппетита. Кроме того, проблемы с концентрацией внимания, бессонница, снижение потребности во сне были более ярко выражены среди пациентов с суицидальными попытками в анамнезе [393].

В ходе исследований S. Moor et al. (2012) было установлено, что важным предиктором исхода БАП с суицидальным поведением, ухудшением качества жизни является раннее начало заболевания, особенно до начала полового созревания (<13 лет), а также наличие сопутствующей патологии в виде пограничного расстройства личности и панического расстройства [388].

Школьная травля (буллинг) и травля в интернете (кибербуллинг) могут нанести урон подростковой психике и спровоцировать суицидальное поведение. Американские ученые исследовали 15425 учеников старших школ и сделали неутешительные выводы. Девочки подвергались травле сверстниками чаще, чем мальчики (31,3 % и 22,9 % соответственно), особенно часто кибербуллингу (22,0% девочек, 10,8% мальчиков), в то время как мальчиков чаще унижали исключительно в школе (12,2% мальчиков, 9,2% девочек). Резко сниженное настроение и появление суицидальных мыслей присутствовало у всех подвергавшихся школьной травле в той или иной форме. Совершивших суицидальную попытку было 9,5% среди подвергшихся школьной травле, 14,7% среди жертв кибербуллинга и 21,1% среди подвергшихся обоим видам травли.

Среди подростков, которых никогда не «травили» сверстники, процент суицидальных попыток равен 4,6 [557].

Избыточная масса тела также может стать предиктором суицидального поведения, как показывают исследования американских ученых, основанные на опросе 40086 респондентов. Ожирение является предрасполагающим фактором развития депрессии, появления суицидальных мыслей и суицидальных попыток, однако эти показатели разнятся в зависимости от пола. Так, для женского пола характерно появление депрессии и суицидальных мыслей, в то время как для мужского – депрессии, суицидальных мыслей и попыток суицида. То, как подростки воспринимают свой вес, может быть более важно, чем объективные показатели массы тела. Независимо от реального индекса массы тела восприятие собственного тела может служить фактором риска для развития суицидального поведения. Среди подростков, которые считали себя чрезмерно худыми или чрезмерно полными риск был гораздо выше, чем у сверстников, оценивавших себя как «в меру худой» или «в меру полный» [343].

Нарушения сна – проблема, часто встречающаяся у детей и подростков. Однако помимо очевидного снижения качества жизни, разнообразные хронические проблемы со сном могут провоцировать появление и усугублять течение таких «триггерных» для суицидального поведения заболеваний, как тревожное расстройство и депрессия [153].

Длительность сна у подростков также является важным фактором риска. Слишком долгий и слишком короткий сон несут одинаковую суицидальную опасность. В исследовании С.Т. Fitzgerald, проведенном в 2007 и 2009 годах, участвовали 12154 и 14782 подростков соответственно. Среди всех опрошенных 15% имели суицидальные мысли, 10% планировали суицид, 5% совершали суицидальную попытку, 2% совершили суицидальную попытку, требующую последующего врачебного вмешательства. Был сделан вывод, что те, кто спал менее 5 часов или более 10 часов, имели гораздо более высокие риски, чем те, кто спал в среднем по 8 часов в сутки. Из этого следует вывод, что продолжительность

сна у подростков позволяет выявить группы риска по суицидальному поведению [332].

Существует связь между суицидальным поведением и приемом алкоголя у подростков. В исследовании М.Н. Swahn (2007) приняли участие 13639 учащихся старших школ. Среди них 25,4 % признались, что впервые попробовали алкоголь в возрасте 13 лет и раньше. Раннее начало употребления алкоголя (в пубертатном и особенно препубертатном периоде) статистически значительно повышает риск возникновения суицидальных мыслей и может провоцировать суицидальные попытки как у юношей, так и у девушек [509].

Злоупотребление алкоголем наносит не только физический, но и психический вред молодежи. Систематическое избыточное потребление алкогольных напитков обладает депрессогенным эффектом и провоцирует различные неблагоприятные жизненные события, происходящие в состоянии опьянения. Оба эти фактора могут стать провоцирующими для суицида. Сильное опьянение в свою очередь через серотонинергическую нейротрансмиссию оказывает негативное влияние на когнитивные и критико-прогностические способности, провоцирует импульсивные поступки. Проведение своевременной «интервенции» для злоупотребляющих алкоголем подростков может значительно снизить суицидальные риски. На уровне общественного здравоохранения проведение работы по борьбе с алкоголизмом и просвещению населения может оказаться наиболее эффективным для предотвращения алкоголь-индуцированных суицидальных попыток [289].

Помимо алкоголя, рецептурные препараты (в особенности психотропного действия), употребляющиеся бесконтрольно и без назначений врача, могут быть крайне опасны. Молодые люди в возрасте 18–25 лет чаще других возрастных групп населения злоупотребляют рецептурными препаратами, в числе которых опиоиды, стимуляторы, транквилизаторы и седативные препараты. В результате исследования, проведенного с участием 3273 подростков, средний возраст которых составлял 13,7 лет, было выявлено, что употребление психотропных медицинских препаратов без назначения врача посредством депрессогенных эффектов

провоцирует появление суицидальных идей и суицидальных попыток [281, 378, 437].

Наибольший риск суицидального поведения наблюдается при психиатрической коморбидности. Максимальным он является при сочетании депрессии и тревожности (в особенности генерализованного тревожного расстройства), а также депрессии и расстройств поведения (в частности, оппозиционно-вызывающее расстройство). Каждое заболевание в отдельности в зависимости от тяжести симптомов может стать триггерным фактором для появления суицидальных мыслей.

Паническое расстройство также может выступать в качестве предиктора суицидального поведения. После исследования 1580 школьников в возрасте 13–14 лет D.J. Pilowsky et al. выяснили, что у подростков, страдающих паническими атаками, в три раза чаще возникают суицидальные мысли и идеи по сравнению со здоровыми сверстниками и в два раза чаще совершаются суицидальные попытки [433].

C.M. Vulik и его коллеги сообщают о высоком риске совершения самоубийства среди пациентов с биполярным расстройством II типа. Они обнаружили большую частоту биполярного расстройства II типа (19 %) среди пациентов с депрессией, предпринявших суицидальную попытку, чем среди пациентов с депрессией, не совершавших суицидальной попытки (9 %) [145]. Однако, по мнению S.N. Ghaemi (2000), результаты отдельных исследований относительного риска совершения самоубийства пациентами с биполярными расстройствами I и II типов до некоторой степени несопоставимы. Частично это можно объяснить различиями в изучаемых популяциях: в двух исследованиях изучались только стационарные больные, а в третьем исключались пациенты с сопутствующим употреблением психоактивных веществ или тревожным расстройством. Только в двух исследованиях, посвященных изучению завершенных самоубийств, выделялись выборки пациентов с биполярными расстройствами I и II типов, а также с униполярной депрессией. В одном исследовании у 46 из 100 последовательно отобранных жертв самоубийства было

диагностировано биполярное расстройство II типа, биполярное расстройство I типа – только у одного, а униполярная депрессия – у 53. В шведской выборке, состоящей из 25 жертв самоубийства, у девяти было биполярное расстройство II типа, у двоих – биполярное расстройство I типа и у 14 – униполярная депрессия. Поскольку биполярное расстройство II типа встречается в популяции гораздо реже, чем униполярная депрессия, эти данные свидетельствуют о явном повышении риска совершения самоубийства среди пациентов с биполярным расстройством II, а не I типа [145, 241].

Многообразие предикторов суицидального поведения у подростков обусловлено, с одной стороны, нестабильным состоянием психики, которое вызвано психоэндокринными процессами, сопровождающими пубертатный возраст. С другой стороны, присоединение симптомов аффективных расстройств обуславливает гетерогенность клинической картины, что в целом значительно затрудняет как диагностику пусковых механизмов суицидального поведения, так и возможности раннего вмешательства с профилактической и терапевтической целями. Необходимость комплексного подхода к рассмотрению суицидального поведения подростков с аффективной патологией предполагает привлечение специалистов не только медицинского профиля, но и клинико-психологического и социального направлений.

Лечение БАР, рассматриваемое с точки зрения возможной профилактики суицида, включает антидепрессанты, противосудорожные препараты и литий, антипсихотические средства, ЭСТ и психосоциальные вмешательства. Связь лечения с риском самоубийства еще более осложняется неопределенной долгосрочной приверженностью рекомендованным методам лечения [67, 78, 96, 164, 165, 252, 294, 513].

Связь суицидального поведения с депрессией предполагает, что лечение антидепрессантами может снизить суицидальный риск, хотя большинство исследований дают противоречивые данные [104, 108, 387, 532]. Кроме того, состояние некоторых пациентов может клинически ухудшиться при приеме антидепрессантов, депрессивный эпизод может сопровождаться возбуждением,

дисфорией, беспокойством, раздражительностью, гневом, бессонницей, поведенческой расторможенностью или другими смешанными признаками с повышенным риском суицидального поведения [356, 419, 513, 523, 531]. Кроме того, резкое или быстрое прекращение лечения антидепрессантами заметно повышает риск возникновения новой депрессии на ранних стадиях и может увеличить риск самоубийства [101].

В ряде исследований были обнаружены лишь незначительные ассоциации антидепрессивного лечения и суицидального поведения, главным образом, у пациентов с БАР [64, 120, 130, 134, 318, 319, 387, 529, 532]. В других выводах отмечается повышенный риск самоубийств среди несовершеннолетних и молодых людей и сниженный риск среди более взрослых [113, 134, 135, 272, 337, 470].

В исследованиях L. Tondo et al. появление новых суицидальных моделей поведения среди взрослых с нарушениями настроения, получавших длительное лечение антидепрессантами, было редким и включало 5/1000 пациентов в год [526, 528, 529]. Тем не менее риски клинического ухудшения при лечении антидепрессантами, а также возможность того, что начальным эпизодом БАР может стать острая депрессия, должны учитываться и контролироваться в любом возрасте, особенно на ранних стадиях лечения антидепрессантами.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с 2016 по 2021 г.г. на следующих базах: с 2016 по 2020 г.г. на кафедре клинической психологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (ректор Р.С. Козлов – член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук), ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая психиатрическая больница» (главный врач С.Э. Жилина); с 2020 по 2021 г.г. на клинической базе кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (ректор – О.О. Янушевич, Заслуженный врач РФ, профессор, доктор медицинских наук) – Дневной стационар психоневрологического диспансера №16 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы (главный врач – Л.А. Бурьгина, кандидат медицинских наук, доцент). Исследование открытое, сравнительное. Дизайн исследования одобрен Этическими комитетами при ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» и ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Работа основана на результатах клинического обследования 202 пациентов с проявлениями аффективной патологии биполярного спектра в двух независимых выборках (клинические выборки I, II). В клиническую выборку I вошли пациенты (n=120), впервые обратившиеся в дневной стационар психоневрологического диспансера (возраст от 16 до 18 лет) с аффективными симптомами биполярного спектра в период с 2020 по 2021 гг. В дальнейшем были отобраны пациенты с установленным диагнозом Биполярное аффективное расстройство II типа (F31.8 – Другие биполярные расстройства) в соответствии с диагностической рубрикой МКБ-10 – F30-39 – расстройства настроения, аффективные расстройства (n=55). Клиническая выборка II (n=82) была представлена пациентами в возрасте от 25 до

55 лет, имеющими неоднократные (не менее 5-х раз) повторные госпитализации по поводу маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодов в рамках биполярного аффективного расстройства в соответствии с диагностическими рубриками МКБ-10, Класс V «Психические и поведенческие расстройства», диагностическая рубрика F30-F39 – расстройства настроения, аффективные расстройства, в том числе – F31.1 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов; F31.2 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании с психотическими симптомами; F31.3 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии; F31.4 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии без психотических симптомов; F31.5 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами; F31.6 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера; F31.8 – Другие биполярные расстройства; F31.9 – биполярное аффективное расстройство неуточненное.

Для выявления аффективных симптомов субдепрессивного и гипоманиакального спектров в общей популяции было обследовано 397 условно здоровых респондентов в 3-х независимых выборках в возрасте от 13 до 19 лет (неклинические выборки III, IV, V). С целью наибольшей диагностической объективизации гипоманиакальных симптомов среди здоровых респондентов нами использовались, помимо основного клинико-психопатологического метода, дополнительные скрининговые психометрические шкалы.

2.1. Критерии включения и невключения респондентов в исследование

Группа I – пациенты, впервые обратившиеся в психоневрологический диспансер с симптомами аффективного регистра (n = 120).

Критерии включения респондентов в исследование:

- подростковый возраст (16–18 лет);

- первое обращение за психиатрической помощью;
- наличие в жалобах симптомов аффективного регистра;
- подписанное информированное добровольное согласие пациента (или законного представителя) на участие;

Критерии невключения респондентов в исследование:

- умственная отсталость, декомпенсированная соматическая патология на момент проведения исследования);
- отсутствие подписанного информированного добровольного согласия пациента (или его законного представителя).

Группа II – пациенты, проходившие стационарное лечение в психиатрической больнице с диагнозом «Биполярное аффективное расстройство» (n = 82).

Критерии включения респондентов в исследование:

- текущий депрессивный, маниакальный/гипоманиакальный, смешанный эпизод в рамках подтвержденного диагноза Биполярного аффективного расстройства (F31 по МКБ-10);
- повторные госпитализации в психиатрический стационар;
- подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании;
- возраст от 18 до 65 лет.

Критерии невключения респондентов в исследование:

- текущий депрессивный, маниакальный/гипоманиакальный, смешанный эпизод иной этиологии (реактивные депрессивные состояния, рекуррентное депрессивное расстройство, аффективная патология при шизофрении, депрессии органического и соматогенного генеза);
- отсутствие подписанного информированного добровольного согласия пациента на исследование;
- декомпенсированная соматическая патология на момент проведения исследования, деменция.

Группа III – здоровые респонденты (n=139).

Критерии включения:

- подписанное информированное добровольное согласие респондента (или законного представителя) на участие в исследовании;
- отсутствие признаков психических расстройств;
- отсутствие фактов обращения за психиатрической помощью;
- возраст от 13 до 18 лет;

Критерии невключения:

- отсутствие подписанного информированного добровольного согласия респондента или законного представителя на исследование;
- подтвержденные факты обращения за психиатрической помощью.

Группа IV – здоровые респонденты (n = 129).

Критерии включения:

- подписанное информированное добровольное согласие респондента (или законного представителя) на участие в исследовании;
- отсутствие признаков психических расстройств;
- отсутствие фактов обращения за психиатрической помощью;
- возраст от 18 до 20 лет;

Критерии невключения:

- отсутствие подписанного информированного добровольного согласия на исследование по причине нежелания и неспособности пациента;
- подтвержденные факты обращения за психиатрической помощью

Группа V – здоровые респонденты (n = 129).

Критерии включения:

- подписанное информированное добровольное согласие респондента (или законного представителя) на участие в исследовании;
- отсутствие признаков психических расстройств;
- отсутствие фактов обращения за психиатрической помощью;
- возраст от 18 до 20 лет;

Критерии невключения:

- отсутствие подписанного информированного добровольного согласия на исследование по причине нежелания и неспособности пациента;
- подтвержденные факты обращения за психиатрической помощью.

2.2. Дизайн исследования

На первом этапе исследования была изучена динамика аффективных эпизодов у пациентов с диагнозом «Биполярное аффективное расстройство», проходивших стационарное лечение в психиатрической больнице (выборка I, n = 82; средний возраст $48,3 \pm 13,5$ лет). Изучена структура симптомов аффективного спектра на инициальном (доклиническом) этапе, этапе первой и последующих госпитализаций. Были выявлены 3 группы пациентов в зависимости от нозологической квалификации симптомов на протяжении течения заболевания: группа I – пациенты, диагноз «БАР» которых не изменялся на протяжении повторных госпитализаций; группа II – пациенты, которым диагноз «БАР» был поставлен через несколько повторных госпитализаций; группа III – пациенты, которым диагноз «БАР» был изменен на другой.

На втором этапе была изучена группа пациентов (n = 120; средний возраст составил $17,1 \pm 2,37$ лет), впервые обратившихся за психиатрической помощью с симптомами аффективного регистра и проходивших лечение в дневном стационаре. Были изучена структура симптомов аффективного спектра на инициальном (доклиническом) этапе и при первой госпитализации.

Обоснованность включения в исследование двух разнородных выборок пациентов связана с изучением структуры аффективных симптомов биполярного спектра на различных этапах обращения за психиатрической помощью.

На третьем этапе были изучены 3 выборки здоровых респондентов с целью выявления инициальных признаков расстройств аффективной сферы с помощью комплекса скрининговых психометрических методов.

Обоснованность включения в исследование 3-х однородных выборок условно здоровых респондентов связана с изучением применения психометрических скрининговых методов для выявления аффективных колебаний, в частности, гипомании в общей популяции с привлечением максимально большего количества респондентов.

На четвертом этапе было проведено сравнение доклинических, инициальных и клинических признаков заболеваний во всех выборках с целью создания прогностической модели маркеров аффективной патологии биполярного спектра.

2.3. Социально-демографическая характеристика исследуемых выборок

В выборку I вошли пациенты, впервые обратившиеся в психоневрологический диспансер с симптомами аффективного регистра ($n = 120$), из них 93 девушки (77,5 %) и 27 юношей (22,5 %). Средний возраст пациентов составил $17,1 \pm 2,37$ лет.

Социально-демографические показатели клинической выборки отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Социально-демографические показатели клинической выборки

Учебное заведение	Класс/курс	Абсолютное число	Относительное число (%)
Общеобразовательная школа	9	19	15,8
	10	38	31,6
	11	40	33,3
Колледж	1	5	4,16
Домашнее обучение		6	5,0
Не обучаются		12	10,0

В выборку II вошли пациенты, проходившие стационарное лечение в психиатрической больнице с диагнозом «биполярное аффективное расстройство» ($n = 82$), из них 33 мужчины (40,24 %) и 49 женщин (59,76 %). Средний возраст пациентов составил $48,3 \pm 13,5$ лет.

Половозрастные характеристики выборки II представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Половозрастные характеристики выборки II

Показатели \ Возраст	Возраст			Возраст первой госпитализации		
	Вся выборка, n = 82	Мужчины, n = 33	Женщины, n = 49	Вся выборка, n = 82	Мужчины, n = 33	Женщины, n = 49
Mean±Sd	48,3±13,5	47,3±12,0	49,0±14,5	32,7±11,5	32,2±12,5	33,1±11,5
Min	23	23	23	15	15	17
Max	77	68	77	58	58	57

Примечание – Mean±Sd – среднее±стандартное отклонение; Min – минимальное значение показателя; Max – максимальное значение показателя.

В выборку III вошли здоровые подростки, обучающиеся в школе-гимназии по программам Федерального государственного образовательного стандарта среднего (полного) общего образования (ФГОС С(П)ОО) (n = 129), из них 57 юношей (41,1 %) и 82 девушки (58,9 %). Средний возраст респондентов составил $14,61 \pm 0,09$ лет (min = 13, max = 16). Участники исследования сопоставимы по возрасту и социально-образовательному статусу. Достоверных различий в мужской и женской выборке не выявлено ($p > 0,05$).

В выборку IV вошли студенты, обучающиеся по программам высшего образования (n = 129). Среди респондентов 36 человек мужского пола (27,9 % от общего числа) и 64 – женского (49,6 % от общего числа). Средний возраст респондентов в выборке составил $18,27 \pm 0,12$ лет, в мужской и женской выборке статистически достоверно не различался ($p > 0,05$). Выборка однородна, репрезентативна и независима по половозрастному составу и социально-образовательному уровню.

В выборку V вошли студенты, обучающиеся в медицинском университете по программам высшего образования (n = 129), из них 33 юноши (25,6 %) и 96 девушек (74,4 %). Средний возраст респондентов составил $18,95 \pm 0,08$ лет.

2.4. Основные методы исследования

Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический, клинико-динамический, клинико-катамнестический,

психометрический, статистический. Клинико-психопатологический метод включал обследование больных, анализ объективных и субъективных анамнестических сведений, и данных медицинской документации. В течение всего периода госпитализации проводилась клиническая оценка состояния пациентов на различных этапах заболевания. Для структурирования оценки клинической картины, анамнестических сведений, структуры и динамики аффективных симптомов была разработана стандартизированная регистрационная карта обследования, которая позволила с единых позиций провести статистическую обработку качественных и смешанных качественно-количественных данных. Карта обследования включала следующие параметры: клинико-демографические характеристики, подробное описание симптомов аффективного спектра на различных этапах болезни и доклиническом периоде.

В регистрационной карте обследования фиксировались следующие данные:

- диагноз в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-V;
- социально-демографические характеристики (пол, возраст, уровень образования, семейный, трудовой статус);
- данные анамнеза жизни и заболевания (отягощенная наследственность, особенности детско-подросткового развития, перенесенные заболевания, возраст начала заболевания, триггеры (при наличии), основные клинические характеристики аффективных эпизодов;
- психический, соматический, неврологический статусы на момент обследования;
- результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, консультации врачей-специалистов при необходимости;
- баллы по психометрическим шкалам.

Катамнестическое обследование пациентов осуществлялось при повторных госпитализациях и в амбулаторных условиях. В катамнестическом обследовании принимали участие пациенты с установленным диагнозом Биполярное аффективное расстройство, неоднократно (не менее 5 раз) проходившие стационарное лечение в психиатрическом стационаре (клиническая выборка II). Катамнестически

обследовано 41,6% больных (n=34), изучить катамнез остальных пациентов не удалось по причине отказа пациентов от обследования, невозможностью связаться с ними.

С целью объективизации полученных результатов по структуре и степени выраженности аффективных колебаний использовался следующий комплекс психометрических шкал:

1. Для оценки степени выраженности депрессивной симптоматики использовалась шкала Гамильтона (HAM-D-17 – Hamilton Rating Scale for Depression) [Hamilton M., 1968].

2. Вопросник для диагностики расстройств настроения (Mood Disorder Questionnaire (MDQ) [Hirschfeld R.M., 2000].

3. Диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale) [Ghaemi S.N., 2005].

4. Диагностический опросник по биполярному расстройству Нуроманья Checklist (HCL-32) [Angst J., 2005].

С целью диагностики гипомании использовался вопросник для диагностики расстройств настроения (Mood Disorder Questionnaire (MDQ)), который заполняется самим пациентом. Вопросник состоит из трех частей. В первой части 13 вопросов для идентификации гипоманиакальных и маниакальных симптомов. Во второй части возможна субъективная оценка частоты и степени тяжести симптомов. В третьей части представлена информация о наличии биполярного расстройства у родственников. Скрининговый порог – 7 баллов.

Также для комплексного изучения склонности к БАР использовалась Диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale), разработанная R. Pies и усовершенствованная командой специалистов под руководством S.N. Ghaemi в 2005 году. Шкала состоит из двух частей. Первая часть представлена 19 вопросами, направленными на выявление биполярных расстройств. Вторую часть составляет блок из четырех вопросов, направленных на определение степени тяжести имеющихся нарушений. Шкала BSDS является самоопросником. Пациенту предлагают прочитать весь текст

шкалы и путем утвердительных или отрицательных ответов обозначить, соответствует ли его поведению каждый из пунктов вопросника. Оценка шкалы осуществляется на основании суммарного балла, набранного пациентом. Один балл соответствует каждому утвердительному ответу первой части вопросника. Необходимо добавить к сумме 6 баллов, если пациент во второй части вопросника отметил «соответствует мне очень точно»; 4 балла – «соответствует мне почти точно»; 2 балла – «соответствует мне в некоторой степени»; ничего – «не описывает меня вообще». Максимальная оценка – 25 баллов. Оценочная градация для диагностической шкалы расстройств биполярного спектра следующая:

20 баллов и более – высокая вероятность расстройств биполярного спектра;

13–19 баллов – умеренная вероятность нарушений биполярного спектра;

7–11 баллов – низкая вероятность расстройств биполярного спектра;

менее 7 баллов: расстройство биполярного спектра маловероятно.

Скрининговый порог – 13 баллов.

5. Для целей скрининга биполярной депрессии широкое распространение получил диагностический опросник по биполярному расстройству, или *Hypomania Checklist (HCL-32)*, предложенный J. Angst и его соавторами в 2005 году [85]. Он был создан на основе существовавшего ранее опросника гипомании-20 (*Hypomania checklist-20*, J. Angst, 1992) в качестве инструмента скрининга биполярной депрессии, главным образом в рамках БАР II типа. Опросник рассчитан на применение психиатрами и врачами общей практики и разработан главным образом для выявления симптомов гипомании у пациентов с диагнозами «большое депрессивное расстройство», «дистимия», «малая депрессия», «короткая рекуррентная депрессия». Этот диагностический инструмент состоит из 8 пунктов. Пункт 1 состоит из семи вопросов, направленных на оценку текущего состояния обследуемого. Пункт 2 представлен четырьмя вопросами относительно самооценки состояния пациента по сравнению с другими людьми. Пункт 3 состоит из тридцати двух вопросов, направленных на определение оценки состояний «подъема», имевших место ранее в жизни пациента. Пункт 4 ориентирован на уточнение последствий периодов «подъема» для семейной жизни, общественной

жизни, работы, досуга. В пункте 5 при помощи пяти вопросов изучается мнение пациента о реакции окружающих на имевшиеся у него периоды «подъема». В пункте 6 пациенту предлагается оценить длительность периодов подъема настроения. Пункт 7 оценивает наличие подъемов настроения за последние двенадцать месяцев. Пункт 8 нацелен на выявление количества дней, проведенных в гипомании из последних двенадцати месяцев.

Оценка результатов тестирования основана на количестве баллов, набранных пациентом. Общее число баллов соответствует числу положительных ответов в пункте 3 опросника. Лица с общим числом баллов 14 и выше обнаруживают потенциальную биполярность, поэтому у них необходимо тщательно собирать анамнез жизни и болезни. Желательно опросить кого-нибудь из ближайшего окружения пациента. Тщательное обследование рекомендовано также в отношении здоровых лиц, у которых помимо общего балла 14 или выше есть указания на любые последствия их состояния, например, в виде реакции окружающих. При этом следует отметить, что общее число набранных баллов, не достигающее 14, не исключает биполярности.

6. Статистическая обработка данных включала методы описательной статистики. Для проверки представленных в исследовании данных на статистически значимые различия с нормальным законом использовался тест Шапиро-Уилка. Выборочные характеристики представлены в виде средней \pm стандартная ошибка средней, в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Построение доверительного интервала ДИ проводилось по формуле для долей и частот методом Вальда, для малых значений методом Вальда с коррекцией по Агрести – Коуллу. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась с помощью критерия согласия Пирсона χ^2 (Хи-квадрат) и углового преобразования Фишера ϕ^* эмп. В зависимости от цели анализа использовались методы определения линейных корреляций Пирсона, метод ранговой корреляции Спирмена, критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Стьюдента, знаковый ранговый тест Вилкоксона. Сравнение количественных показателей выполнялось с использованием критериев Манна-Уитни, парный двухвыборочный t-тест для

средних, χ^2 . Для сравнения групп по непрерывным переменным с распределением, отличным от нормального, использовались критерии Манна – Уитни (в случае двух групп) и Краскела – Уоллиса. Для изучения факторной структуры использовался факторный анализ (анализ главных компонент). Решение о количестве факторов принималось на основании наибольшего объяснения дисперсии выборки. Связь признаков оценивали по коэффициенту ранговой корреляции r по Спирмену с интерпретацией результатов по шкале Чеддока. Статистически значимыми различия признавались при вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$). Статистическая обработка материала произведена с помощью программы Microsoft Office Excel 2016 с использованием надстроек «Анализ данных» и AtteStat 12.0.5.

ГЛАВА 3. ИНИЦИАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА НА ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОМ ЭТАПЕ

3.1. Структура социально-демографических показателей

Проблема изучения ранних проявлений аффективной патологии биполярного спектра определяется их распространенностью, трудностями распознавания и высоким суицидальным риском. Недостаточно изучена синдромальная и нозологическая принадлежность симптомов аффективных расстройств, дебютирующих в подростковом возрасте, что связано с отсутствием глубокого психопатологического анализа структуры этих состояний. Полиморфизм и атипичность инициальных проявлений аффективной патологии часто приводят к постановке множественных диагнозов в рамках иных психопатологических синдромов и последующей ошибочной терапевтической тактике. Изучение клинко-патогенетических закономерностей возникновения и течения аффективных расстройств, в том числе преморбидных особенностей, будет способствовать раннему выявлению и своевременному терапевтическому вмешательству.

Задачами настоящего этапа исследования являлись изучение психопатологических особенностей, клинического спектра эмоциональных расстройств и динамики их проявлений на инициальных этапах развития заболевания у пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью.

Были изучены анамнестические сведения для выявления динамики и возможной трансформации психических феноменов в психопатологические симптомы до момента обращения за психиатрической помощью.

В исследовании принимали участие 120 пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью в дневной стационар психоневрологического диспансера № 16 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы, впервые

обратившихся за психиатрической помощью в течении 2019 года. Из них 93 девушки (77,5 % случаев) и 27 юношей (22,5 % случаев). Средний возраст респондентов составил 17,0 лет. Пациентами или их родителями подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Социально-демографические показатели клинической выборки представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Социально-демографические показатели клинической выборки

Учебное заведение	Класс/курс	Абсолютное число	Относительное число (%)
Общеобразовательная школа	9	19	15,8
	10	38	31,6
	11	40	33,3
Колледж	1	5	4,16
Домашнее обучение		6	5,0
Не обучаются		12	10,0

Из таблицы 4 видно, что большинство респондентов – обучающиеся средней школы (9–11 классы), 15 % пациентов ввиду психического состояния не посещали учебные заведения, либо решением психолого-медико-педагогической комиссии были переведены на домашнее обучение.

Изучение анамнестических сведений позволило выявить факты отягощенной наследственности. Отягощение наследственности по психическим заболеваниям было выявлено у 53 респондентов (44,2 % случаев). Структура отягощенной наследственности представлена в таблице 5, 6 и рисунке 1.

Таблица 5 – Структура отягощенной наследственности у пациентов, впервые обратившихся за психиатрической помощью

Нозология	n = 120	Абсолютное число	Относительное число (%)	95 %-ный доверительный интервал
Злоупотребление алкоголем		17	14,1	10,92–17,28
Депрессия		8	6,6	4,33–8,87
Депрессии с завершёнными суицидальными попытками		5	4,2	2,37–6,03
Шизофрения		5	4,2	2,37–6,03
Расстройства личности		3	2,5	1,07–3,93
Невротические расстройства		3	2,5	1,07–3,93
Биполярное расстройство		2	1,6	0,45–2,75
Злоупотребление наркотическими веществами		2	1,6	0,45–2,75
Деменция		1	0,8	0,01–1,61
Умственная отсталость		1	0,8	0,01–1,61

Сведения о структуре отягощенной наследственности у пациентов в зависимости от пола представлены в таблице 6 и на рисунке 1.

Таблица 6 – Структура отягощенной наследственности у пациентов в зависимости от пола

Наследственность	Всего, n = 120		Мужчины, n = 27		Женщины, n = 93		$\Phi^*_{\text{эмп}}$
	Абсолютное число	Относительное число (%)	Абсолютное число	Относительное число (%)	Абсолютное число	Относительное число (%)	
Не отягощена	46	38,3	10	37,0	36	38,7	0,17**
Отягощена	44	36,7	6	22,2	38	40,9	1,86*
Другие факторы	30	25,0	11	40,7	19	20,4	3,53*

Примечание – $\Phi^*_{\text{эмп}}$ – угловое преобразование Фишера; * – различия статистически значимы $p < 0,05$; ** – различия статистически не достоверны, $p > 0,05$.

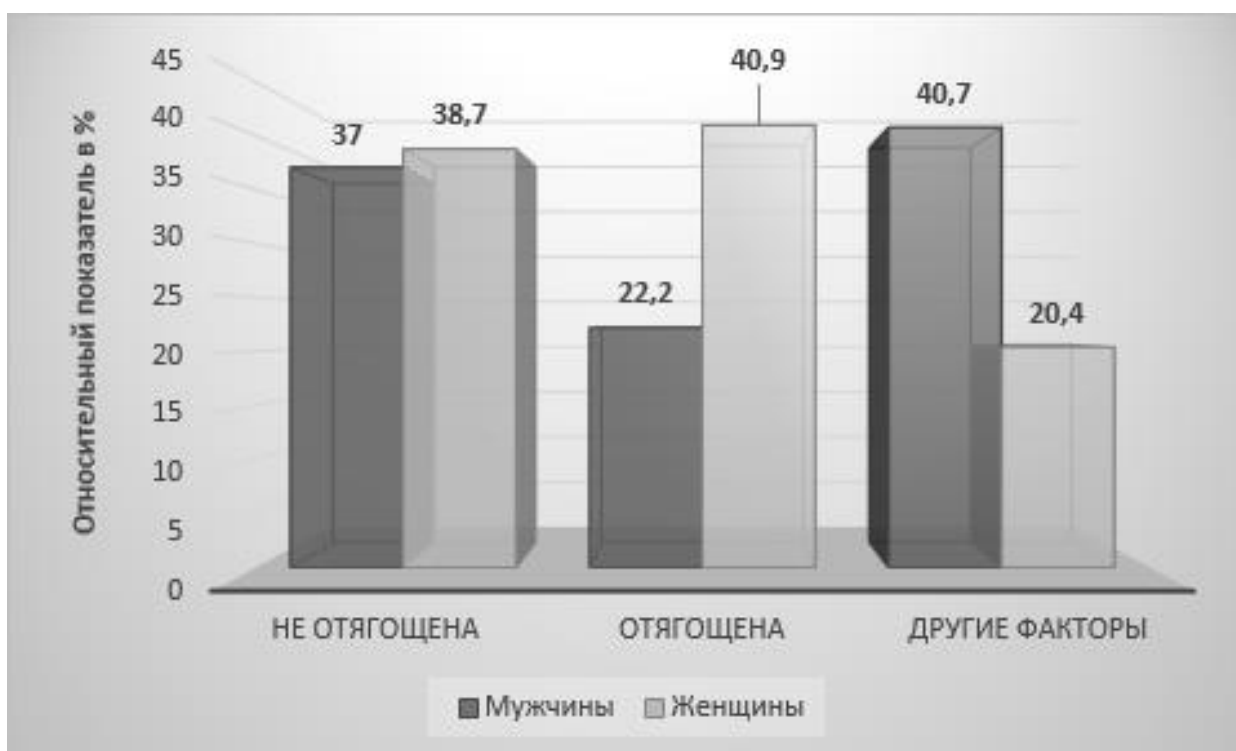


Рисунок 1 – Наследственная отягощенность у юношей и девушек

Из таблиц видно, что в большей степени наследственная отягощенность была связана со злоупотреблением алкоголем родственниками пациентов (14,1%

случаев, 95%-ный ДИ: 10,92–17,28). В меньшей степени выявлялась аффективная патология (6,6% случаев, 95%-ный ДИ: 4,33–8,87); депрессии с суицидальным поведением (4,2% случаев, 95%-ный ДИ: 2,37–6,03); шизофрения (4,2% случаев, 95%-ный ДИ: 2,37–6,03). Следует отметить, что отягощение наследственности у родственников первой линии родства (отец, мать) было выявлено у 56% (30 человек), второй линии родства – у 28,3% (15 человек), третьей линии – у 15,09% (8 человек).

При сравнении параметров отягощенной наследственности среди юношей и девушек было выявлено, что патологическая наследственность преобладала у девушек (40,9 %), по сравнению с юношами (22,2 %; $p < 0,05$).

Особенности адаптации пациентов к детскому дошкольному учреждению представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Особенности адаптации в ДДУ

Адаптация в ДДУ	Абсолютное число (n=120)	Относительное число (%)	95 %-ный доверительный интервал
Посещали ДДУ	68	56,66	47,73–76,95
Не посещали ДДУ	42	35,0	29,77–32,78
Дезадаптация в ДДУ	10	8,33	7,46–13,82

Было выявлено, что более половины респондентов посещали детские дошкольные учреждения, причем 8,33 % по причине психического состояния были дезадаптированы. Чаще всего среди причин дезадаптации родители называли повышенную тревожность, замкнутость, агрессивность, нарушения поведения.

3.2. Особенности раннего развития

Ретроспективное изучение анамнестических данных выявило, что некоторые психические феномены (симптомы) имелись у пациентов задолго до обращения к психиатру.

В зарубежной литературе имеются данные, постулирующие, что биполярное расстройство является прогрессирующим заболеванием с определенными стадиями эволюции. Диагностика заболевания на той или иной стадии развития могла бы способствовать дифференцированному подходу к лечению и дальнейшему клиническому наблюдению.

M. Berk, R. Post, A. Ratheesh, et al. (2017) предлагают рассматривать следующие стадии развития заболевания [126, 445]:

Стадия I – «Под угрозой», включает генетические и перинатальные факторы риска, такие как низкий вес при рождении, плохое качество дородового ухода и заболевания матери во время беременности;

Стадия II – «Период хорошего состояния», проходит до появления продромальных или синдромальных симптомов. На этой стадии возможно воздействие дополнительных психотравмирующих факторов, таких как жестокое обращение, потеря родителей, инфекционные заболевания.

Стадия III представляет собой «Продром», состоящий из симптомов, которые являются гомотипическими (или сходными) с симптомами, возникающими при биполярном расстройстве, такими как нестабильность настроения. Также на этой стадии могут возникать гетеротипические синдромы, отличающиеся от проявлений БАР, такие как тревожное расстройство, СДВГ, оппозиционно-вызывающее расстройство, расстройство поведения или злоупотребление психоактивными веществами, каждый из которых может предшествовать биполярному расстройству.

Стадия IV – «Начало», соответствует первому клинически очерченному эпизоду БАР I или II типа.

Стадия V – «Повторение», рецидив болезни;

Стадия VI – «Прогрессирование заболевания»;

Стадия VII – «Соппротивление лечению»;

Стадия VIII – «Поздняя или конечная стадия».

Нами были выявлены периоды развития пациентов, во время которых в той или иной степени присутствовали симптомы нарушений эмоционального

реагирования, в некоторых случаях, приводящих к социальной дезадаптации. Данные, полученные в ходе анализа, представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Особенности раннего развития (от 0 до 7 лет)

Особенности развития	Абсолютное число (n = 120)	Относительное число (%)	95 %-ный доверительный интервал
Активность, общительность	43	45,74	40,61–50,88
Перенесенные детские инфекционные заболевания	35	37,23	32,25–42,22
Замкнутость	17	18,09	14,12–22,05
Застенчивость	13	13,83	10,27–17,39
Демонстративность поведения	11	11,70	8,39–15,02
Частые простудные заболевания	11	11,70	8,39–15,02
Задержки речевого развития	10	10,64	7,46–13,82
Тревожность	10	10,64	7,46–13,82
Проявления гиперактивности	8	8,51	5,63–11,39
Эгоцентризм	8	8,51	5,63–11,39
Упрямство	7	7,45	4,74–10,15
Нарушения сна	6	6,38	3,86–8,90
Нарушения поведения	4	4,26	2,17–6,34
Детские страхи	3	3,19	1,38–5,00
Энурез	3	3,19	1,38–5,00
Заикание	1	1,06	0,01–2,12

Анализ анамнестических сведений раннего развития (от 0 до 5 лет) респондентов выявил особенности, касающиеся формирования эмоциональной сферы, характерологических черт, адаптации в ДДУ, речевого и психомоторного развития, перенесенных заболеваний. Выявлено, что среди формирующихся характерологических черт в исследуемой выборке преобладала общительность (45,74 % случаев, 95 %-ный ДИ: 40,61–50,88). В меньшей степени представлены замкнутость (18,09 % случаев, 95 %-ный ДИ: 14,12–22,05), застенчивость (13,83 % случаев, 95 %-ный ДИ: 10,27–17,39), демонстративность поведения (11,70 %

случаев, 95 %-ный ДИ: 8,39–15,02), тревожность (10,64 % случаев, 95 %-ный ДИ: 7,46–13,82).

В возрасте от 0 до 5 лет перенесли детские инфекционные заболевания, не приведшие к госпитализации, 37,23 % респондентов ($n = 35$), относились к категории часто и длительно болеющих детей 11,70 % ($n = 11$).

Таким образом, на протяжении развития в возрасте от 0 до 7 лет прослеживались в той или иной степени выраженные признаки психической патологии, не достигающие степени клинической завершенности. Выявленные признаки вызывали у большинства респондентов трудности адаптации в детском дошкольном учреждении, при обучении в школе, взаимодействии со сверстниками, и в большей степени в семейных взаимоотношениях.

3.3. Клинико-психопатологическая структура жалоб инициального периода развития эмоциональных расстройств биполярного спектра

При изучении инициальных проявлений особое внимание уделялось симптомам, связанным с нарушениями эмоционального реагирования. Контент-анализ анамнестических сведений подросткового периода развития (от 11 до 16 лет) выявил 23 феноменологических симптома, которые встречались в исследуемой выборке респондентов.

Средний возраст появления инициальных проявлений аффективных симптомов ($14,53 \pm 3,18$ лет). Выявленный возраст инициальных симптомов совпадает с подростковым периодом и требует тщательной дифференциальной диагностики с пубертатным кризом и другими психическими расстройствами.

Таким образом, среди проявлений психических расстройств у подростков наиболее часто встречались следующие: снижение настроения (61,79 % случаев, 95 %-ный ДИ: 57,41–66,17), раздражительность (59,35 % случаев, 95 %-ный ДИ: 54,92–63,78), снижение успеваемости (42,28 % случаев, 95 %-ный ДИ: 37,82–46,73), пропуски школьных занятий, связанные с ухудшением психического состояния

(35,77 % случаев, 95 %-ный ДИ: 31,45–40,09), гиперсомния (35,77 % случаев, 95 %-ный ДИ: 31,45–40,09), перепады настроения (34,15 % случаев, 95 %-ный ДИ: 29,87–38,42), нанесение телесных самоповреждений (25,20 случаев, 95 %-ный ДИ: 21,29–29,12) (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота встречаемости инициальных симптомов психических расстройств в подростковом возрасте по данным анамнеза

Жалоба/симптом	Абсолютное число (n = 120)	Относительное число (%)	95 %-ный доверительный интервал
Снижение настроения	76	61,79	57,41–66,17
Раздражительность	73	59,35	54,92–63,78
Снижение успеваемости	52	42,28	37,82–46,73
Гиперсомния	44	35,77	31,45–40,09
Пропуски школьных занятий	44	35,77	31,45–40,09
Повышенная утомляемость	42	34,15	29,87–38,42
Перепады настроения	42	34,15	29,87–38,42
Тревога	40	32,52	28,30–36,74
Заторможенность	32	26,02	22,06–29,97
Телесные самоповреждения	31	25,20	21,29–29,12
Нарушения сна недифференцированные	28	22,76	18,98–26,55
Неуверенность в себе	18	14,63	11,45–17,82
Бессонница	17	13,82	10,71–16,93
Расстройства пищевого поведения	16	13,01	9,97–16,04
Суицидальные мысли	12	9,76	7,08–12,43
Вспыльчивость	11	8,94	6,37–11,52
Прогулы школьных занятий	11	8,94	6,37–11,52
Употребление психоактивных веществ	8	6,50	4,28–8,73
Замкнутость	6	4,88	2,94–6,82
Суицидальные попытки	5	4,07	2,28–5,85
Недовольство своей внешностью	5	12,20	9,24–15,15
Подъемы настроения	4	3,25	1,65–4,85
Нарушение полоролевого поведения	3	2,44	1,05–3,83

Примечание – 95 %-ный доверительный интервал – 95 %-ный доверительный интервал экстенсивного показателя частоты встречаемости жалоб подростков и их родителей, $p < 0,05$.

Кроме симптомов аффективных расстройств, в исследуемой выборке встречались психопатологические феномены, свойственные подростковому возрасту и требующие тщательной дифференциальной диагностики (недовольство своей внешностью, прогулы занятий, конфликты с родителями и учителями, употребление психоактивных веществ, раздражительность, неуверенность в себе).

Представленные данные позволяют сделать вывод, что большинство выявленных признаков могли быть отнесены к расстройствам аффективной сферы, вместе с тем, большинство респондентов не считали указанные проявления болезненными, объясняли их «душевной слабостью», непониманием со стороны близких. Близкие родственники также не интерпретировали указанные симптомы как болезненные, считая их проявлениями подросткового кризиса.

Следует отметить, что выявленные признаки носили субклинический характер, возникали эпизодически и в основном под влиянием дополнительных психотравмирующих факторов. Тем не менее их наличие не служило поводом для обращения за специализированной психиатрической помощью.

ГЛАВА 4. РАННИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ БИПОЛЯРНОГО СПЕКТРА НА ЭТАПЕ ПЕРВОГО ОБРАЩЕНИЯ ЗА ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩЬЮ

4.1. Клинико-психопатологическая структура жалоб первого обращения за психиатрической помощью

Следующим этапом исследования было изучение частоты встречаемости признаков при первом обращении за психиатрической помощью с их последующей интервальной оценкой (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота встречаемости признака при исследуемых диагностических единицах

Частота встречаемости признака по всем диагнозам	Среднее значение, %	95 %-ный доверительный интервал	p
Снижение настроения	79,4	61,3–97,5	<0,05
Снижение интересов	74,1	54,5–93,7	<0,05
Нарушения сна (неуточненные)	72,9	36,9–80,9	<0,05
Замкнутость	56,5	34,4–78,7	<0,05
Повышенная утомляемость	54,0	31,7–76,3	<0,05
Отказ посещать школу	48,0	25,7–70,4	<0,05
Недовольство своей внешностью	46,8	24,5–69,1	<0,05
Снижение успеваемости	46,1	23,8–68,4	<0,05
Тревога	46,1	23,8–68,4	<0,05
Раздражительность	45,2	22,9–67,5	<0,05
Неуверенность	42,1	20,1–64,2	<0,05
Перепады настроения	39,9	18,0–61,8	<0,05
Гиперсомния	39,8	17,9–61,6	<0,05
Телесные самоповреждения	39,7	17,8–61,5	<0,05
Снижение аппетита	38,9	17,1–60,7	<0,05
Заторможенность	36,0	14,6–57,5	<0,05
Конфликтность	32,1	11,2–53,0	<0,05
Прогулы школьных занятий	30,0	9,5–50,5	<0,05
Фобии	30,0	9,5–50,4	<0,05
Суицидальное поведение	26,5	6,8–46,2	<0,05
Приступы страха смерти	24,8	5,5–44,1	<0,05
Дисморфофобические симптомы	19,6	1,8–37,3	<0,05
Деперсонализационные симптомы	14,7	1,1–30,5	<0,05

Продолжение таблицы 10

Признак	Частота встречаемости признака по всем диагнозам	Среднее значение, %	95 %-ный доверительный интервал	p
Повышенная отвлекаемость		13,9	1,6–29,4	<0,05
Усиление аппетита		13,2	1,9–28,3	<0,05
Повышение активности		11,2	2,9–25,3	<0,05
Повышенная разговорчивость		9,2	3,7–22,1	<0,05
Нарушение полоролевого поведения		6,4	4,5–17,4	<0,05
Рискованное поведение		4,8	4,8–14,3	<0,05
Употребление ПАВ		3,7	4,7–12,2	<0,05
Снижение потребности во сне		3,5	4,7–11,8	<0,05
Боли различной локализации		3,2	4,7–11,0	<0,05
Повышение сексуальной активности		2,0	4,3–8,3	<0,05

Сравнение частоты встречаемости симптомов на инициальном этапе и при первом обращении за психиатрической помощью позволило выявить, что такие симптомы как снижение настроения, раздражительность, снижение успеваемости, гиперсомния, пропуски школьных занятий, заторможенность имели тенденцию к снижению и при первом обращении выявлялись у меньшего числа респондентов. Это может быть связано с трансформацией признаков и их усложнением, и тяжестью. Так, снижение настроения, возможно, трансформировалось в замкнутость и неуверенность в себе, то есть замкнутость, по сути является проявлением развернутой депрессивной триады на эмоциональном, идеаторном и моторном уровнях. Кроме того, к клиническим проявлениям депрессивной триады присоединялось осложнение в виде самоповреждающего, а в последующем суицидального поведения, которые в большинстве случаев и выступали в качестве причин обращения за психиатрической помощью. Снижение успеваемости уже не указывалось в жалобах при первом обращении, однако пропуски школьных занятий остались стабильными, что свидетельствует о школьной дезадаптации.

К признакам, которые имели тенденцию к увеличению по мере течения заболевания, относились дисморфофобические симптомы, а также подъемы настроения. Известно, что дебют аффективных расстройств обычно характеризует депрессивный полюс, а инверсия аффекта (переход на гипоманиакальный и маниакальный полюса) свидетельствует о прогрессивности заболевания.

Сохранение на одинаковом уровне количества таких симптомов, как перепады настроения, тревога, повышенная утомляемость, злоупотребление психоактивными веществами от инициального уровня до момента первого обращения свидетельствует о стабильных клинических проявлениях расстройств.

Для возможности классификации ранних проявлений признаков аффективной патологии нами была произведена интервальная оценка признаков на основании параметров частоты встречаемости (Таблица 11).

Интервальная оценка встречаемости признаков позволила ранжировать инициальные признаки по группам. С наибольшей частотой (13,4–16,0) встречался вариант, сочетающий снижение настроения, снижение интересов, нарушения сна, замкнутость. С учетом предложенной в 1992 году Н.А. Корнетовым классификацией (1999) данный вариант может быть представлен как анергический. Следующим по частоте симптомокомплексом был астенический с частотой встречаемости 8,2–10,8, включающий повышенную утомляемость, отказ посещать школу, снижение успеваемости, недовольство своей внешностью, тревогу, раздражительность, замкнутость.

Следующая группа симптомов с частотой встречаемости 5,6–8,2 объединяла перепады настроения, гиперсомнию, телесные самоповреждения, снижение аппетита, заторможенность, конфликтность. В целом их присутствие свидетельствует о большей вовлеченности в патологический процесс психических и сомато-вегетативных функций и появление некоторой тенденции к цикличности (заторможенность, конфликтность).

Симптомокомплекс в интервальной оценке с частотой встречаемости 3,0–5,6 включал фобии, суицидальное поведение, прогулы школьных занятий, приступы страха смерти, дисморфофобические и деперсонализационные симптомы. Это свидетельствует о присутствии на этапе первого обращения симптомов иного качественного уровня с присоединением элементов продукции психики.

Группа симптомов, входящих в интервал 0,4–3,0, указывает на присутствие аффективной симптоматики в гипоманиакальном полюсе (Таблица 11).

Таблица 11 – Интервальная оценка средних значений частоты встречаемости признаков/жалоб

Интервалы средних значений частоты встречаемости признаков/жалоб	Признаки/жалобы, вошедшие в интервал	Абсолютная частота встречаемости признаков/жалоб	Относительная частота встречаемости признаков/жалоб
0,4–3,0	Повышенная отвлекаемость	2,8	13,9
	Усиление аппетита	2,6	13,2
	Повышение активности	2,0	11,2
	Повышенная разговорчивость	1,6	9,2
	Нарушение полоролевого поведения	0,8	6,4
	Рискованное поведение	1,2	4,8
	Употребление ПАВ	1,0	3,7
	Снижение потребности во сне	1,2	3,5
	Боли различной локализации	0,4	3,2
	Повышение сексуальной активности	0,4	2,0
3,0–5,6	Прогулы школьных занятий	4,4	30,0
	Фобии	3,8	30,0
	Суицидальное поведение	4,0	26,5
	Приступы страха смерти	3,6	24,8
	Дисморфофобические симптомы	2,6	19,6
	Деперсонализационные симптомы	3,0	14,7
5,6–8,2	Перепады настроения	8,0	39,9
	Гиперсомния	7,4	39,8
	Телесные самоповреждения	7,8	39,7
	Снижение аппетита	7,2	38,9
	Загорможенность	6,4	36,0
	Конфликтность	6,8	32,1
8,2–10,8	Повышенная утомляемость	10,0	54,0
	Отказ посещать школу	9,8	52,1
	Недовольство своей внешностью	9,8	48,0
	Снижение успеваемости	9,6	46,8
	Тревога	8,8	46,1
	Раздражительность	8,60	46,1
10,8–13,4	Неуверенность	8,20	45,2
	Замкнутость	13,00	56,5
13,4–16,0	Снижение настроения	16,00	79,4
	Снижение интересов	14,80	74,1
	Нарушения сна (неуточненные)	14,40	72,9

Следующим этапом исследования был анализ частоты встречаемости различных признаков в изучаемых диагностических категориях, данные о которой отражены в таблице 12.

Таблица 12 – Частота встречаемости набора симптомов при каждом диагнозе

Частота встречаемости набора симптомов при каждом диагнозе	Общее количество жалоб/симптомов	Среднее значение	Медиана (25 % квартиль; 75 % квартиль)	Минимум	Максимум
F 00 – F 09	6	10,0	9,5 (7;13)	6	15
F 20 – F 29	9	10,56	13 (4;13)	0	20
F 30 – F 39	52	9,88	10(7,5;12)	0	22
F 40 – F 49	20	9,7	9,5 (8;11)	5	16
F 50 – F 59	5	12,0	10 (4,5;10,5)	0	30
F 60 – F 69	9	11,67	9 (5,4; 15,7)	3	21

Исследование динамики развития исследуемых расстройств в различные временные промежутки (ранний возраст, школьный период и подростковый возраст) позволило выявить статистически значимую разницу в количестве предъявляемых жалоб и выявляемых признаков. В период раннего развития в среднем в исследуемой выборке выявлялись $m = 2,85$ ($\min 0$, $\max 7$) признака; при инициальных проявлениях их количество достигало $m = 5,12$ ($\min 0$, $\max 10$), а к моменту обращения за психиатрической помощью уже $m = 9,59$ ($\min 0$, $\max 7$).

Данные о динамике развития расстройств в различные временные промежутки представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика количества признаков в различные временные промежутки

Частота встречаемости	Общее количество жалоб/симптомов	Среднее значение	Медиана (25 % квартиль; 75 % квартиль)	Минимум	Максимум
При первом обращении	33	9,59	9 (7;12)	0	22
При раннем развитии	20	2,85	3 (2;4)	0	7
Инициальные проявления	23	5,12	5 (4;7)	0	10

Из таблицы 13 видно, что количество признаков аффективной патологии имеет тенденцию к увеличению с момента появления их в дошкольном возрасте.

Следующим этапом исследования было проведение факторного анализа изучаемых признаков. Данные анализа представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Факторный анализ признаков психических расстройств при первом обращении за психиатрической помощью

Признаки	Фактор I	Фактор II	Фактор III	Фактор IV	Фактор V
Конфликтность	0,314	-0,213	-0,055	-0,095	0,463
Раздражительность	0,328	-0,097	0,278	0,058	0,411
Утомляемость	-0,105	0,342	0,298	-0,431	-0,023
Перепады настроения	0,557	-0,065	0,173	0,299	0,442
Снижение аппетита	0,179	0,445	-0,444	0,181	-0,340
Самоповреждающее поведение	0,580	0,295	-0,033	0,029	-0,030
Нарушения сна	0,305	0,568	0,150	-0,163	0,016
Снижение интересов	0,003	0,664	0,257	-0,301	-0,053
Снижение настроения	0,254	0,552	0,217	-0,148	0,033
Замкнутость	-0,116	0,564	-0,011	-0,258	-0,027
Отказ посещать школу	0,202	0,288	0,239	-0,476	-0,021
Тревога	0,204	0,312	0,325	0,491	0,244
Приступы страха смерти	0,113	0,328	0,119	0,412	0,413
Нарушения полоролевого поведения	0,235	-0,048	0,527	0,269	-0,232
Суицидальное поведение	0,563	0,236	-0,002	-0,089	-0,159
Дисморфофобия	0,215	0,435	-0,239	0,467	-0,073
Страхи	0,010	0,487	-0,084	0,271	-0,192
Заторможенность	0,309	0,388	-0,449	-0,274	-0,031
Гиперсомния	0,420	0,319	-0,408	-0,367	0,087
Злоупотребление ПАВ	0,399	-0,335	0,214	-0,081	-0,018
Прогулы школьных занятий	0,697	-0,089	-0,048	0,107	-0,065
Повышение активности	0,822	-0,323	-0,163	-0,108	0,070
Повышенная разговорчивость	0,688	-0,265	-0,387	-0,127	0,267
Повышенная отвлекаемость	0,730	-0,244	-0,055	-0,076	-0,171
Сниженная потребность во сне	0,623	-0,241	-0,246	-0,072	-0,158
Повышение сексуальной энергии	0,458	-0,193	0,539	0,030	-0,485
Рискованное поведение	0,557	-0,211	0,272	0,020	-0,498

Факторный анализ выявил 5 факторов, значимые веса в которых связаны с расстройствами эмоциональной сферы.

Наибольшие веса встречались в структуре фактора I и включали повышение активности ($r = 0,822$), отвлекаемость ($r = 0,730$), прогулы школьных занятий ($r = 0,697$), разговорчивость ($r = 0,688$), снижение потребности во сне ($r = 0,623$), самоповреждающее поведение ($r = 0,580$), перепады настроения ($r = 0,557$), рискованное поведение ($r = 0,557$), суицидальное поведение ($r = 0,563$), повышение сексуальной активности ($r = 0,458$), гиперсомнию ($r = 0,420$), употребление ПАВ ($r = 0,399$), снижение успеваемости ($r = 0,367$).

В структуру фактора II вошли жалобы на снижение интересов ($r = 0,664$), нарушения сна ($r = 0,568$), замкнутость ($r = 0,564$), снижение настроения ($r = 0,552$), дисморфофобия ($r = 0,435$), страхи ($r = 0,487$), снижение аппетита ($r = 0,445$).

Фактор III представлен следующими признаками со значимыми весами: нарушение полоролевого поведения ($r = 0,527$), беспорядочные половые связи ($r = 0,539$), заторможенность ($r = -0,449$), гиперсомния ($r = -0,449$).

Фактор IV имел следующие признаки со значимыми весами: тревога ($r = 0,491$), отказ посещать школу ($r = -0,476$), дисморфофобия ($r = 0,467$), повышенная утомляемость ($r = -0,431$), деперсонализация ($r = 0,365$).

В факторе V значимые веса были у следующих признаков: рискованное поведение ($r = 0,498$), повышение сексуальной энергии ($r = 485$), перепады настроения ($r = 0,442$), конфликтность ($r = 0,463$), раздражительность ($r = 0,411$).

4.2. Структура диагнозов при ранних проявлениях эмоциональных расстройств

На следующем этапе исследования проводилось изучение частоты встречаемости симптомов, связанных с нарушением функционирования эмоциональной сферы при первичном обращении за психиатрической помощью с

целью выявления трансдиагностических симптомов³ (цитировано по Осипова Н.Н., 2022). Все респонденты были распределены по диагностическим рубрикам в соответствии с поставленными диагнозами. Структура диагнозов представлена в таблице 15.

Таблица 15 – Нозологическая структура первого обращения за психиатрической помощью

Шифр диагноза	N (абсолютное число)	n (%)
Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F 40 – F 48) n = 30 (25 %)		
F 43.22	8	6,6
F 41.2	7	5,8
F 43.21	7	5,8
F 43.25	6	5,0
F 42.2	1	0,8
F 43.23	1	0,8
Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами (F50 – F59) n = 5 (4,2 %)		
F 50	5	4,16
Расстройства личности и поведения в зрелом возрасте (F 60 – F 69) n = 9 (7,5 %)		
F 61.0	5	4,16
F 60.31	2	1,6
F 60.1	1	0,8
F 60.68	1	0,8
Органические, включая симптоматические, психические расстройства (F 00 – F 09) n = 8 (6,6 %)		
F 06.08	3	2,5
F 06.69	2	1,6
F 06.35	2	1,6
F 07.88	2	1,6
Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства (F 20 – F 29) n = 8 (6,6 %)		
F 21.08	5	4,16
F 25.28	2	1,6
F 25.18	1	0,8
Расстройства настроения (аффективные расстройства) (F 30 – F 39) n = 55 (43,3 %)		
F 31.8	18	32,7
F 32.10	14	25,4
F 32.11	15	27,2
F 32.8	8	14,5
Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте (F90 – F98) n = 2 (1,6 %)		
F 98.8	2	1,6

³ Осипова, Н.Н. Структура клинических проявлений дебюта психических расстройств с симптомами аффективного регистра в подростковом возрасте / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Н.И. Беглянкин, Е.В. Дмитриева // Психиатрия. – 2022. – 20(2). – С. 42-50. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-42-50>

В структуре диагнозов, согласно МКБ-10, преобладали расстройства настроения (F 30 – F 39) в 43,3 % случаев.

Следующими по частоте выявляемости были невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F 40 – F 49) в 25 % случаев. Среди них преобладали следующие: смешанная тревожная и депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации, также включающая симптомы тревоги и депрессии (F 43.22) в 6,6 % случаев, смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F 41.2) в 5,8 % случаев, пролонгированная депрессивная реакция, обусловленная расстройством адаптации (F 43.21) в 5,8 % случаев (предполагает также проявление легкого депрессивного синдрома), смешанное расстройство эмоций и поведения, обусловленное расстройством адаптации (F 43.25) в 5,0 % случаев, (его характерными симптомами являются также расстройства эмоций и поведения).

В меньшей степени выявлены расстройства личности и поведения в зрелом возрасте (F 60 – F 69) – 7,5 % случаев, среди которых смешанное расстройство личности (F 61.0) в 4,16 % случаев, эмоционально неустойчивое расстройство личности, пограничный тип (F 61.31) в 1,6 % случаев.

Также выявлялись органические, включая симптоматические психические расстройства (F 00 – F 09), в 6,6 % случаев. Среди них другие уточненные психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (F 06.08) в 2,5 % случаев, органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство в связи с неуточненным заболеванием (F 06.69) в 1,6 % случаев, непсихотическое биполярное расстройство органической природы (F 06.35) в 1,6 % случаев.

Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F 20 – F 29) встречались в 6,6 % случаев. Шизотипическое личностное расстройство (F 21.8) диагностировалось в 4,16 % случаев, другое шизоаффективное состояние со смешанными биполярными аффективными расстройствами (F 25.28) в 1,6 % случаев, другое шизоаффективное расстройство, депрессивный тип (F 25.18) в 0,8 % случаев.

Поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами (F 50 – F 59), встречались в 4,2 % случаев с преобладанием нервной анорексии в 4,16 % случаев.

Эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте (F 90 – F 99) отмечено в 1,6 % случаев и представлено эмоциональным расстройством, и расстройством поведения с началом, обычно приходящимся на детский и подростковый возраст, неуточненное (F 98.9).

Нозологическая структура обращений за первичной психиатрической помощью представлена на Рисунке 2

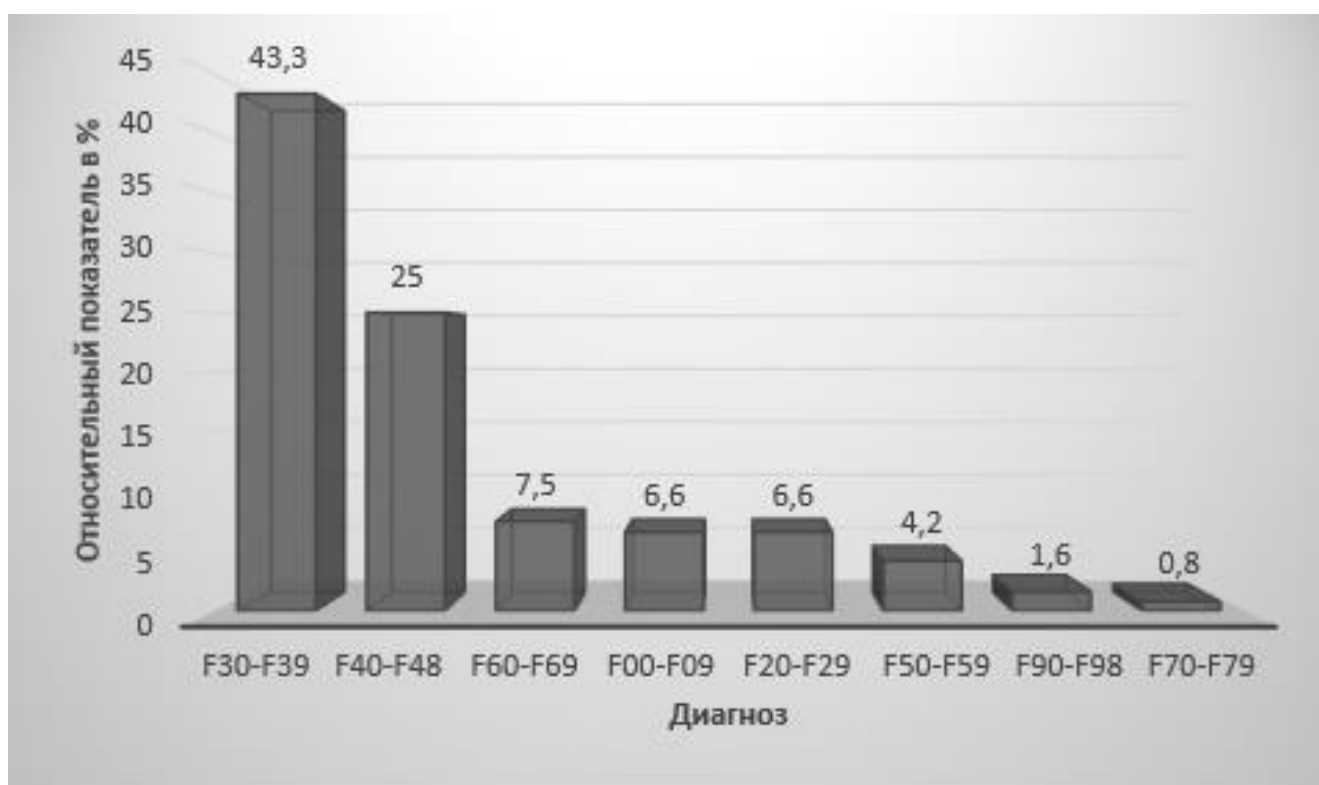


Рисунок 2 – Нозологическая структура обращений за первичной психиатрической помощью

В структуре жалоб подростков и их родителей преобладали раздражительность (79,2 % случаев), тревога (70,0 % случаев), пониженный фон настроения (69,1 % случаев), нарушения сна (68,3 % случаев), самоповреждающее поведение (53,3 % случаев), неустойчивость настроения (59,2 % случаев) снижение успеваемости и отказ от посещения школы (51,1 % случаев), недовольство своей внешностью (40,8 % случаев).

Следующий этап исследования предполагал изучение частоты встречаемости различных симптомов при различных диагнозах, в структуру которых входили эмоциональные расстройства. Целью анализа было выявление наиболее часто встречающихся симптомов при большинстве диагнозов (Таблица 16).

Таблица 16 – Соотношение встречаемости симптомов при различных диагнозах при первичном обращении за психиатрической помощью (анализ Краскела – Уоллиса)

Признаки, n = 120	Диагноз	F00- F09	F20- F29	F30- F39	F40- F49	F60- F69	Н	р
	%							
Конфликтность		66,7	22,2	66,7	5,0	0	6,347	0,17469
Раздражительность		83,3	11,1	53,9	60,0	22,2	9,5645	0,04844*
Неуверенность		33,3	55,6	36,5	45,0	55,6	1,1009	0,89413
Боли различной локализации		0	0	5,8	10,0	0	0,811	0,93697
Повышенная утомляемость		66,7	44,4	59,6	55,0	44,4	3,0171	0,55497
Деперсонализационные симптомы		0	33,3	1,9	5	33,3	2,9787	0,56139
Перепады настроения		50,0	22,2	50,0	55,0	22,2	2,9526	0,56579
Усиление аппетита		16,7	11,1	17,1	10,0	11,1	3,3586	0,3441
Снижение аппетита		16,7	55,6	36,6	30,0	55,6	3,3586	0,4997
Телесные самоповреждения		16,7	55,6	40,4	30,0	55,6	4,8303	0,30515
Нарушения сна (неуточненные)		50,0	77,8	78,9	80,0	7,8	2,6861	0,61165
Недовольство своей внешностью		33,3	44,4	48,1	70,0	44,4	3,4736	0,48191
Снижение интересов		83,3	77,8	61,5	70,0	77,8	1,2967	0,86193
Снижение настроения		66,7	77,8	84,6	90,0	77,8	0,9491	0,91742
Замкнутость		50,0	66,7	44,2	55,0	66,7	1,456	0,83438
Отказ посещать школу		66,7	55,6	32,7	0,0	55,7	3,3053	0,50809
Тревога		66,7	33,3	42,3	55,0	33,3	4,8249	0,30574
Приступы страха смерти		33,3	22,2	21,2	25,0	22,2	0,5274	0,97078
Снижение успеваемости		50,0	22,2	50,0	45,0	66,7	1,5093	0,825
Нарушение полоролевого поведения		0	11,1	0	10,0	11,1	2,8041	0,59112

Примечание – Н – критерий Краскела – Уоллиса; р – статистическая значимость; *р < 0,05.

Продолжение таблицы 16

Признаки, n = 120	Диагноз	F00- F09	F20- F29	F30- F39	F40- F49	F60- F69	Н	р
	%							
Суицидальное поведение		16,7	33,3	19,2	30,0	33,3	1,5716	0,81389
Дисморфофобические симптомы		0	33,3	21,2	10,0	33,3	2,8701	0,5798
Фобии		33,3	44,4	7,7	20,0	44,4	4,528	0,33924
Заторможенность		50,0	33,3	38,5	25,0	33,3	2,6576	0,61666
Гиперсомния		50,0	44,4	50,0	10,0	44,4	5,3299	0,25509
Употребление ПАВ		16,7	0	1,9	0	0	0,6035	0,96268
Прогулы школьных занятий		50,0	33,3	13,5	20,0	33,3	1,7421	0,78305
Повышение активности		16,7	0	19,2	20,0	0	1,4561	0,83438
Повышенная разговорчивость		16,7	0	19,2	10,0	0	3,1322	0,53595
Повышенная отвлекаемость		50,0	0	9,6	10,0	0	1,38	0,84766
Снижение потребности во сне		0	0	7,7	10,0	0	0,2888	0,99052
Повышение сексуальной активности		0	0	0	10,0	0	0,3546	0,98602
Рискованное поведение		0	0	3,9	20,0	0	0,2714	0,9915

Примечание – Н – критерий Краскела – Уоллиса; р – статистическая значимость; *р < 0,05.

Как видно из таблицы 16, набор признаков при разных диагнозах полиморфный, однако некоторые симптомы наиболее часто встречались при нескольких диагнозах. В частности, конфликтность (66,7 % случаев), раздражительность (83,3 % случаев), повышенная утомляемость (66,7 % случаев), перепады настроения (50,0 % случаев), снижение интересов (83,3 % случаев), снижение настроения (66,7 % случаев), замкнутость (66,7 % случаев), тревога (50,0 % случаев) встречались более чем в 50 % случаев у респондентов с диагнозами по МКБ-10 F 06.69, F 06.08, F 06.35.

У респондентов с диагнозами F 21.8, F 25.28, F 25.18 более чем в половине случаев преобладали неуверенность (55,6 % случаев), телесные самоповреждения (55,6 % случаев), нарушения сна (77,8 % случаев), снижение интересов (77,8 %

случаев), снижение настроения (77,8 % случаев), замкнутость (66,7 % случаев), отказ посещать школу (55,6 % случаев).

Респонденты с диагнозами F32.10, F32.11, F31.31, F32.8 более чем в половине случаев обнаруживали гиперсомнию (50,0% случаев), снижение успеваемости (50,0% случаев), снижение интересов (61,5% случаев), снижение настроения (84,6% случаев), нарушения сна (78,9% случаев), перепады настроения (50,0% случаев), повышенную утомляемость (59,6% случаев), конфликтность (66,7% случаев), раздражительность (53,9% случаев).

При диагностике у респондентов расстройств, обозначаемых F43.22, F41.2, F43.21, F43.25, наиболее часто выявлялись жалобы на раздражительность (60,0% случаев), повышенную утомляемость (55,0% случаев), перепады настроения (55,0% случаев), нарушения сна (80,0 % случаев), недовольство своей внешностью (78,9% случаев), снижение интересов (70,0% случаев), снижение настроения (90,0% случаев), замкнутость (55,0% случаев), тревога (55,0% случаев).

Респонденты с диагнозами F61.0, F61.31 обнаруживали снижение интересов (77,8% случаев), снижение настроения (77,8% случаев), замкнутость (66,7% случаев), отказ посещать школу (55,7% случаев).

Вместе с тем большинство признаков, за исключением раздражительности, встречались с равной вероятностью при всех исследуемых диагнозах. Это подчеркивает полиморфизм проявлений дебюта не только аффективных расстройств, но и других нозологических единиц. Указанное разнообразие часто является причиной постановки множественных диагнозов, в том числе с указанием параметра атипичности в той или иной диагностической категории.

ГЛАВА 5. СТРУКТУРА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ АФФЕКТИВНЫХ ЭПИЗОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С МОНОПОЛЯРНОЙ И БИПОЛЯРНОЙ ДЕПРЕССИЕЙ

5.1. Клиническая характеристика аффективных симптомов

Следующим этапом исследования было изучение структуры клинических проявлений аффективных эпизодов у пациентов с установленными диагнозами расстройств настроения в рамках рубрики МКБ-10 (F30-F39 – Расстройства настроения, аффективные расстройства).

Было проведено клинико-психопатологическое исследование с применением дополнительных психометрических шкал для детального изучения структуры аффективных проявлений депрессивного и маниакального/гипоманиакального спектров 55 пациентов дневного стационара психоневрологического диспансера № 16 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №4 им. П.Б. Ганнушкина» Департамента здравоохранения города Москвы, впервые обратившихся за психиатрической помощью в течение 2019–2020 годов. Критерием включения респондентов в исследование был подтвержденный диагноз «расстройства настроения» (депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, дистимия, циклотимия).

Средний возраст пациентов, впервые обратившихся в дневной стационар, составил 19,1 (min17,0; max 21,0). Из них 18 юношей (33 % случаев) и 37 девушек (67 % случаев).

Распределение респондентов по диагнозам представлено в таблице 17.

Таблица 17 – Нозологическая характеристика пациентов с аффективной патологией, впервые обратившихся за психиатрической помощью

Шифр диагноза	Абсолютное число	Относительное число (%)
F 31.8	18	32,7
F 32.10	14	25,4
F 32.11	15	27,2
F 32.8	8	14,5

Таким образом, при первом обращении за психиатрической помощью преобладали диагнозы «депрессивный эпизод средней степени тяжести, в том числе с соматическими симптомами» (F 32.10, F 32.11). Кроме того, диагноз «другие депрессивные эпизоды» (F 32.8) включал флюктуирующие депрессивные симптомы, сочетающиеся с напряжением, беспокойством, отчаянием, соматическими жалобами, истощаемостью, болями различной локализации.

В дальнейшем все пациенты были разделены на 2 группы с учетом проявлений полярности аффекта: I группа – с монополярным течением (n = 37), куда вошли респонденты с диагнозами F 32.10, F 32.11, F 32.8, и II группа – с биполярным течением, в нее вошли пациенты с диагнозом F 31.8 (n = 18).

Изучение анамнеза во всей выборке со слов родителей выявило следующие особенности. Отягощенная наследственность по психическим заболеваниям была выявлена у 30,9 % (n = 17) исследуемых.

Осложненная гестозами и угрозой прерывания беременность была обнаружена у 41,8 % (n = 23) пациентов. Нарушения психического развития, представленные задержкой речевого развития, энурезом, гиперактивностью, выявлены у 30,9 % (n = 17) исследуемых.

Детские дошкольные учреждения посещали 69,1 % (n = 38) респондентов.

38,2 % (n = 21) исследуемых характеризовались родителями как активные, коммуникабельные, энергичные, легко и охотно вступающие в контакт с окружающими. Также респонденты этой группы в дошкольном и школьном возрасте активно посещали дополнительные занятия, связанные с выступлениями на сцене, участием в мероприятиях, учились в музыкальных, художественных, языковых школах.

У 41,8 % подростков (n = 23), в дошкольном возрасте выявлена тревожность, у 43,6 % (n = 24) – чувствительность, застенчивость, у 38,2 % (n = 21) – замкнутость.

Инфекционные заболевания (корь, краснуха, ветряная оспа, ОРВИ) перенесли 67,3 % (n = 37) респондентов.

Данные об особенностях раннего развития пациентов с аффективной патологией представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Особенности раннего развития пациентов с аффективной патологией

Особенности раннего развития, n = 55	Абсолютное число	Относительное число (%)	95 %-ный доверительный интервал
Перенесенные детские инфекции	37	67,3	54,9–79,7
Сенситивность	24	43,6	30,5–56,7
Нарушения течения беременности и родов	23	41,8	28,8–54,9
Тревожность	23	41,8	28,8–54,9
Коммуникабельность	21	38,2	25,3–51,0
Замкнутость	21	38,2	25,3–51,0
Детские страхи	17	30,9	18,7–43,1
Нарушения психического развития	17	30,9	18,7–43,1

Во время обучения в начальных и средних классах школы 20 % респондентов успевали на «отлично», 41 % – на «хорошо», 32 % – на «удовлетворительно» (Рисунок 3).

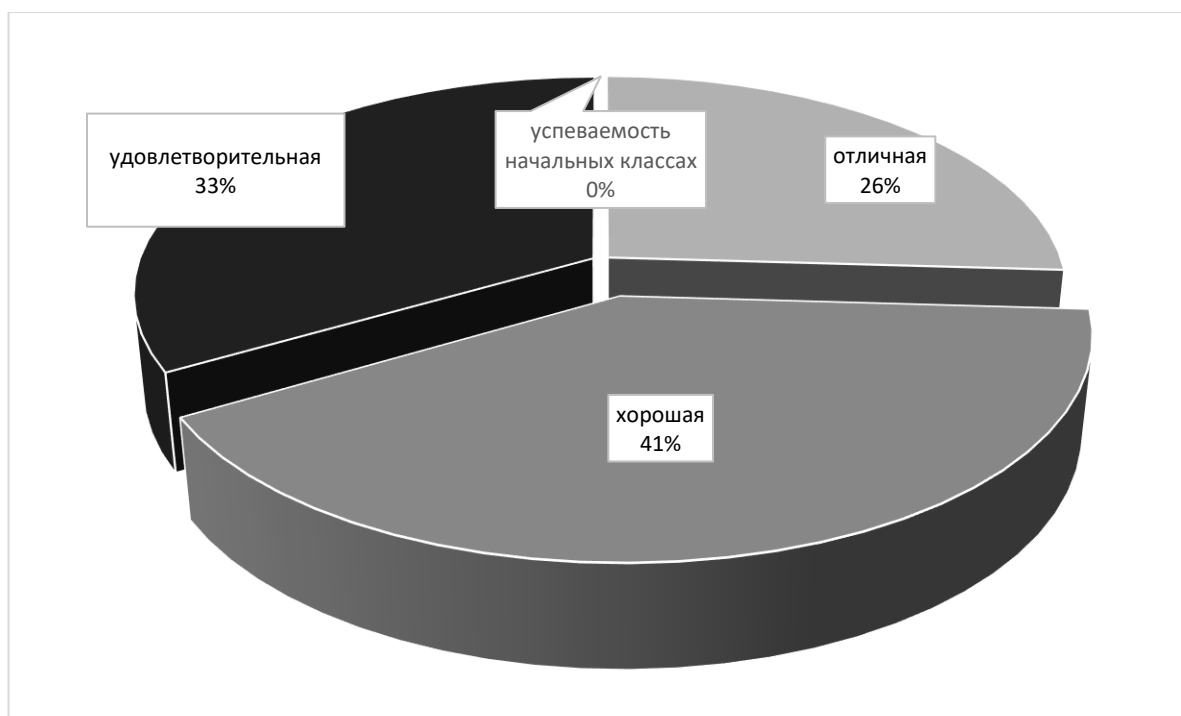


Рисунок 3 – Успеваемость в начальной и средней школе среди респондентов основной группы

Следующим этапом исследования было изучение инициальных проявлений аффективной патологии. Средний возраст начала инициальных проявлений признаков составил $13,3 \pm 0,7$ лет.

Изучение анамнестических данных происходило путем клинической беседы с подростками на основании информированного согласия, полученного от родителей. Также анамнестические сведения были получены от родителей. Большинство выявленных признаков – реакции эмансипации, оппозиции, группирования со сверстниками, хобби-реакции – не укладывались в рамки поведенческого подросткового комплекса, описанного А.Е. Личко (1981), и приводили к школьной дезадаптации, вплоть до отказа посещать школу и перевода на домашнее обучение. На начальных этапах инициальные проявления у большинства респондентов включали общее снижение настроения (70,9% случаев). Сниженный фон настроения проявлялся субъективным чувством подавленности, повышенной утомляемостью (36,4% случаев), тревогой (32,7% случаев), отсутствием способности получать удовольствие, чувством неуверенности в себе

(10,9% случаев), плаксивостью (10,9% случаев), нерешительностью (3,6% случаев), сенситивностью (3,6% случаев).

В 40,0% случаев сниженный фон настроения сопровождался раздражительностью, часто приводящей к конфликтам в семье и школе. Следует отметить, что раздражительность у подростков возникала на фоне как понижения настроения, так и его подъемов. У 36,5% респондентов на фоне ухудшения психического состояния сузился круг общения: подростки отказывались от общения со сверстниками, предпочитали находиться дома, жаловались на лень, скуку, прекращали посещать дополнительные занятия в спортивных, творческих студиях. У 12,7% подростков выявлена медлительность, заторможенность. Подростки подолгу «залеживались» в постели, предпочитали не выходить из дома в ущерб занятиям в школе, отказывались помогать родителям по дому, выполнять гигиенические процедуры. Родители также отмечали, что подростки стали ленивыми, малоподвижными, не выполняли элементарные требования по поддержанию чистоты в комнате, грубили.

У 16,4% подростков выявлены нарушения сна, представленные в большей степени гиперсомнией: отмечалась большая продолжительность сна в ночное время, дневная сонливость. В меньшей степени выявлялись трудности при засыпании, сны с кошмарными сновидениями, тревожный поверхностный сон.

У 20% подростков отмечалось недовольство собственной внешностью. Часто это совпадало с появлением вторичных половых признаков (рост молочных желез), а также увеличением массы тела, гиперпродукцией сальных и потовых желез. Дистморфофобические проявления в 12,7% случаев сопровождались нарушениями пищевого поведения, главным образом аноректического характера, отказом посещать школу, общаться с друзьями. Расстройства пищевого поведения в некоторых случаях достигало клинического уровня нервной анорексии и булимии. У 5% подростков отмечалось стойкое снижение аппетита с последующим снижением массы тела.

У 30,9% подростков снизилась успеваемость в школе, 23,6% отказались посещать школьные занятия и были переведены на домашнее обучение. Главными

причинами этого были как снижение когнитивных способностей (снижение концентрации внимания, ухудшение запоминания), так и эмоциональные расстройства.

У 21,8% подростков отмечалось самоповреждающее поведение, главным образом за счет самопорезов в области предплечий и бедер. Самоповреждающее поведение реализовывалось на фоне перепадов настроения, чаще депрессивного полюса, с последующим снижением психического напряжения при нанесении повреждения. Подростки также отмечали, что иногда нанесение порезов носило импульсивный характер, они не задумывались о последствиях своих действий, сожалели о них и скрывали от родителей. Тем не менее, у 5,5% подростков присутствовали стойкие суицидальные мысли и суицидальные попытки.

У 20% подростков отмечались «перепады» настроения, которые проявлялись резкими колебаниями эмоционального фона без видимых причин. Перепады настроения включали не только депрессивные переживания (чувство отчаяния, безысходности), но и очерченные подъемы с ускорением мыслей, повышенной разговорчивостью, рискованным поведением, раздражительностью. «Подъемы» настроения выявлены у 14,5% пациентов.

Среди соматических эквивалентов аффективных симптомов присутствовали головные боли (5,5% случаев), сердцебиения (5,5% случаев), головокружения (1,8% случаев). Данные о частоте инициальных проявлений при аффективных расстройствах представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Частота встречаемости инициальных проявлений при аффективных расстройствах

Жалоба/симптом	Абс. число (n = 55)	Отн. число (%)	95 %-ный доверительный интервал
Снижение настроения	39	70,9	58,9–82,9
Раздражительность	22	40,0	27,1–52,9
Утомляемость	20	36,4	23,7–49,1
Сужение круга общения	19	34,5	22,0–47,1
Тревога	18	32,7	20,3–45,1
Снижение успеваемости	17	30,9	18,7–43,1
Отказ посещать школу	13	23,6	12,4–34,9
Самоповреждения (порезы)	12	21,8	10,9–32,7

Продолжение таблицы 19

Жалоба/симптом	Абс. число (n = 55)	Отн. число (%)	95 %-ный доверительный интервал
Перепады настроения	11	20,0	9,4–30,6
Недовольство своей внешностью	11	20,0	9,4–30,6
Нарушения сна	9	16,4	6,6–26,1
Подъемы настроения	8	14,5	5,2–23,9
Заторможенность	7	12,7	3,9–21,5
Аноректическое поведение	7	12,7	3,9–21,5
Плаксивость	6	10,9	2,7–19,1
Неуверенность в себе	6	10,9	2,7–19,1
Конфликтность	5	9,1	1,5–16,7
Снижение интересов	5	9,1	1,5–16,7
Пропуски занятий	4	7,3	0,4–14,1
Приступы страха смерти	4	7,3	0,4–14,1
Снижение аппетита	3	5,5	0,5–11,5
Головные боли	3	5,5	0,5–11,5
Сердцебиения	3	5,5	0,5–11,5
Суицидальные мысли	3	5,5	0,5–11,5
Нерешительность	2	3,6	1,3–8,6
Сенситивность	2	3,6	1,3–8,6
Агрессивность	2	3,6	1,3–8,6
Импульсивность	2	3,6	1,3–8,6
Головокружение	1	1,8	0,3–5,3
Нарушение полоролевого поведения	1	1,8	0,3–5,3

Следующим этапом исследования было изучение структуры клинических проявлений у пациентов I группы с монополярной депрессией. Депрессивный дебют расстройства был представлен диагностическими рубриками F 32.10, F 32.11, F 32.8, что соответствует депрессии средней тяжести с соматическими симптомами либо без таковых.

Данные, полученные на этом этапе, отражены в таблице 20.

Таблица 20 – Распределение симптомов при монополярной депрессии

Признаки, n = 37	Диагноз	F 32.10 (n ₁ = 14)	F 32.11 (n ₂ = 15)	F 32.8 (n ₃ = 8)
	%			
Снижение настроения		78,6	73,3	100,0
Раздражительность		42,9	40,0	50,0
Утомляемость		35,7	40,0	50,0
Самопорезы		35,7	6,7	16,7
Сужение круга общения		28,6	53,3	33,3
Тревога		28,6	46,7	50,0
Снижение успеваемости		28,6	46,7	16,7
Отказ посещать школу		28,6	33,3	50,0

Продолжение таблицы 20

Признаки, n = 37	Диагноз	F 32.10 (n1 = 14)	F 32.11 (n2 = 15)	F 32.8 (n3 = 8)
	%			
Лабильность настроения		28,6	20,0	16,7
Недовольство своей внешностью		21,4	20,0	33,3
Подъемы настроения		21,4	6,7	16,7
Снижение интересов		21,4	13,3	0,0
Аноректическое поведение		21,4	6,7	0,0
Нарушения сна		14,3	33,3	0,0
Заторможенность		14,3	26,7	0,0
Неуверенность в себе		14,3	13,3	16,7
Снижение аппетита		14,3	0,0	0,0
Плаксивость		7,1	6,7	0,0
Пропуски занятий		7,1	20,0	0,0
Приступы страха смерти		7,1	13,3	0,0
Суицидальное поведение		7,1	0,0	33,3
Агрессивность		7,1	0,0	0,0
Импульсивность		7,1	0,0	0,0
Конфликтность		0,0	13,3	16,7
Головные боли		0,0	13,3	0,0
Сердцебиения		0,0	13,3	0,0
Нерешительность		0,0	6,7	0,0
Головокружение		0,0	6,7	0,0

Среди инициальных проявлений, которые в последующем привели к постановке диагноза «Депрессивный эпизод средней степени тяжести без соматических симптомов» (F 32.10) преобладали такие симптомы, как снижение настроения (78,6% случаев), самоповреждающее поведение (35,7% случаев), лабильность настроения (28,6% случаев), подъемы настроения (21,4% случаев), аноректическое поведение (21,4% случаев), снижение интересов (21,4% случаев), снижение аппетита (14,3% случаев), агрессивность (7,1% случаев), импульсивность (7,1% случаев). Продолжительность инициальных проявлений составляла не менее трех лет. Следует отметить, что в структуре инициальных проявлений выявлялись симптомы не только депрессивного полюса, но и гипоманиакального содержания (подъемы настроения, раздражительность, импульсивность), в значительно меньшем объеме.

Инициальные проявления депрессивного эпизода с соматическими симптомами в большей степени проявлялись сужением круга общения (53,3% случаев), тревогой (46,7% случаев), снижением успеваемости (46,7% случаев), нарушением сна (33,3% случаев), заторможенностью (26,7% случаев) пропусками занятий (20,0% случаев), приступами страха смерти (13,3% случаев), головными болями (13,3% случаев), сердцебиениями (13,3% случаев), головокружениями (6,7% случаев).

Что касается инициальных проявлений депрессивного эпизода неуточненного (F 32.8), то симптомы характеризовались наибольшим полиморфизмом. На инициальном этапе выявлялись снижение настроения (100 % случаев), раздражительность (50% случаев), утомляемость (50% случаев), тревога (50% случаев), отказ от посещения школы (50% случаев), недовольство своей внешностью (33,3% случаев), суицидальные мысли (33,3% случаев), конфликтность (16,7% случаев), неуверенность в себе (16,7% случаев).

Частота встречаемости симптомов при монополярной депрессии представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Частота встречаемости количества симптомов при монополярном течении депрессии

Частота встречаемости набора симптомов при каждом диагнозе	Общее количество жалоб/симптомов	Среднее значение	Медиана (25 % квартиль; 75 % квартиль)	Минимум	Максимум
По всем диагнозам	30	5	5 (4; 6)	0	10
F32.10	30	5,2	5,5 (4; 7)	0	10
F32.11	30	5,8	7 (3; 9)	0	10
F32.8	30	5	5,5 (4; 6)	3	6

Как видно из таблицы 21, общее количество симптомов при монополярном течении заболевания составляло в среднем 5 признаков, достоверных различий между диагностическими группами не выявлено ($p < 0,05$).

На следующем этапе исследования изучалась структура клинических проявлений эмоциональных расстройств у пациентов II группы с биполярным типом течения заболевания.

При биполярном аффективном расстройстве у большинства пациентов выявлялись снижение настроения (87,5% случаев), нарушения сна (82,1%), сужение круга интересов (75,0% случаев), перепады настроения (71,4% случаев), повышенная утомляемость, чувство усталости (69,6%), раздражительность (66,1% случаев), конфликтность (69,6% случаев), самоповреждающее поведение (35,7% случаев), недовольство своей внешностью (91,1% случаев), тревога (37,5% случаев, гиперсомния (39,3% случаев), нарушения пищевого поведения (39,3% случаев) повышение активности (32,1% случаев), злоупотребление ПАВ (26,8% случаев), повышенная отвлекаемость (37,5% случаев) рискованное поведение (37,5% случаев), суицидальные попытки (16,1% случаев).

При клинико-психопатологическом обследовании выявление гипоманиакальных эпизодов представляло определенные трудности. Пациенты в большинстве случаев не указывали их как жалобы. Вместе с тем, часто имелись указания на перепады настроения, которыми пациенты тяготились. С одной стороны, подъемы настроения ощущались как «прилив энергии», желания заниматься сразу несколькими делами, повышением общительности. Большая часть пациентов указывала на приятный характер такого состояния, хотя соглашалась, что они являются несколько непривычными. Некоторые пациенты начинали осваивать новые виды деятельности, как правило, творческого характера (игра на новых музыкальных инструментах, театральное искусство), начинали участвовать в общественных движениях, заниматься волонтерством. Также наблюдалась смена имиджа (нанесение большого количества татуировок, пирсинга, перекрашивание волос в яркие, вызывающие цвета). У незначительной части пациентов отмечались непродолжительные по времени, нестойкие смены гетеросексуальных предпочтений на гомосексуальные, что провоцировало конфликты с родителями. При повторении гипоманиакальных эпизодов пациенты «ждали» их наступления, планировали учебу, творческие проекты для реализации

их в соответствующем состоянии. В состоянии подъема пациенты также отмечали раздражительность, конфликтность, которая появлялась в ответ на незначительные препятствия для реализации планов. Конфликтность часто выступала в качестве повода для обращения к психологу по инициативе педагогов и родителей. Рискованное поведение проявлялось в подъемах на крыши высотных зданий и выполнения селфи-снимков на краю крыш, катаниях на велосипеде на оживленных автомагистралях, случайных незащищенных половых связях. У части пациентов отмечалось злоупотребление психоактивными веществами, как правило, с элементами бравады количеством принятого вещества. Среди ПАВ выявлялись алкоголь, каннабиноиды, метамфетамины.

Также большинство пациентов отмечали частые смены настроения, которые они в большинстве случаев обозначали как «перепады», «качели». Смена настроения могла происходить в течение одного часа по незаметным для окружающих причинам. Также часто пациенты указывали на острое чувство тоски, отчаяния, желание нанести самоповреждение, принять психоактивные вещества. Обращает на себя внимание и выраженное чувство усталости, вплоть до невозможности выполнять привычные дела.

Следует отметить, что большинство пациентов с трудом указывали продолжительность как депрессивных, так и гипоманиакальных фаз, особенно это касалось анамнестических сведений. Временные промежутки депрессии и гипомании оценивались как «расплывчатые», пациенты в большей степени ссылались на «перепады настроения», «эмоциональные качели», указывали, что их продолжительность трудно поддается подсчету. Также в структуре аффективных симптомов часто имелись указания на тревогу, иногда пациенты называли ее «паническими атаками». Однако при тщательном расспросе жалобы пациентов не соответствовали диагностическим критериям панического расстройства, по клинической представленности симптомов не достигали и степени генерализованного тревожного расстройства.

Обращала на себя внимание и определенная осведомленность пациентов по поводу своего психического состояния, взятая из сети Интернет. Некоторые

пациенты сразу называли свое состояние как «биполярка», «пограничное расстройство личности», «тревожное расстройство», «панические атаки». Пациенты не отрицали, что активно посещают сообщества пациентов со сходными симптомами в социальных сетях, «изучают» свое состояние.

Достаточно частыми дополнительными симптомами у пациентов с БАР были расстройства пищевого поведения как аноректического, так и булимического характера. Триггером нарушений приема пищи, со слов пациентов, часто выступала тревога, которая сопровождалась стремлением к употреблению больших порций пищи, постепенной утратой контроля над количеством съеденной пищи. За короткие промежутки времени переедание приводило к набору массы тела, что провоцировало недовольство своей внешностью. Также переедание было связано с проявлениями вкусовой гипестезии, когда с целью получения более яркого вкуса пациенты предпочитали сладкое, острое, соленое. Избыточная масса тела формировала у пациентов недовольство собственным телом, что усиливало проявления тревоги, отчаяния, бессилия. Следствием указанных симптомов также было самоповреждающее поведение. Наиболее часто пациенты прибегали к самопорезам в области предплечий, бедер. Часть пациентов указывала на такие самоповреждения как битье кулаками о стену, расцарапывание кожи, ковыряние околоногтевых валиков, вырывание волос. Некоторые пациенты не отрицали присутствие в своем состоянии в момент самоповреждающего поведения элементов драматизации и самодраматизации.

Гиперсомния проявлялась повышенной сонливостью на протяжении как дневного, так и ночного времени суток. Пациенты отмечали, что могли спать по 16-18 часов, при этом значительно нарушался цикл сон-бодрствование. В перерывах между сном пациенты ничем не занимались, многие отмечали, что бессмысленно пролистывали короткие бессодержательные видеосюжеты, картинки в социальных сетях на протяжении нескольких часов. При этом многие пропускали учебные занятия, игнорировали личную гигиену, не поддерживали порядок в доме.

Количество предъявляемых жалоб и выявленных симптомов у пациентов с биполярным расстройством было выше по сравнению с пациентами с

монополярной депрессией. Данные сравнения количества аффективных симптомов у респондентов разных групп представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика количества аффективных симптомов у пациентов с монополярной и биполярной депрессией

Частота встречаемости набора симптомов	Общее количество жалоб/симптомов	Среднее значение	Медиана (25 % квартиль; 75 % квартиль)	Минимум	Максимум
Группа I (F32)	30	5	5 (4;6)	0	10
Группа II (F31.8)	31	14,5	13,0 (11;15)	7	23

Таким образом, количественные и качественные характеристики клинических симптомов у пациентов с монополярной и биполярной депрессией, впервые обратившихся за психиатрической помощью, существенно отличаются. Аффективные симптомы у пациентов с монополярным течением в большей степени представлены общим торможением психических процессов, в то время как у пациентов с биполярным течением выявляются раздражительность, конфликтность, перепады настроения, общий подъем энергии. Вместе с тем, следует отметить, что проявления аффективных колебаний при монополярном и биполярном течении расстройства полиморфны и не ограничиваются рамками диагностических критериев, указанных в МКБ-10. Особенно это касается проявления аффективных симптомов при биполярном течении заболевания: проявления дисморфофобии, раздражительность, самоповреждающее поведение, злоупотребление ПАВ, в сочетании с гиперсомнией, расстройствами пищевого поведения, тревогой и достаточной быстрой социальной дезадаптацией (отказ от посещений учебных заведений с переходом на домашнее обучение, прекращение занятий в кружках и секциях, ограничение круга общения). Гетерогенность клинических симптомов может быть связана с недостаточной сформированностью психических процессов у пациентов юношеского возраста, влиянием продолжающихся эндокринных влияний. Указанная гетерогенность симптомов биполярного расстройства в сочетании с патопластическим влиянием возрастного фактора утяжеляют

клиническое течение расстройства, усложняют его диагностику и являются причиной социальной дезадаптации.

Сравнительная характеристика симптомов инициального периода в общей выборке респондентов с симптомами пациентов с установленным диагнозом F31.8 (Другие биполярные расстройства, Биполярное аффективное расстройство II типа) позволила выявить ряд признаков, которые сохранились до момента обращения за психиатрической помощью и присутствовали в структуре клинической картины у пациентов с БАР II типа. К ним относятся: снижение настроения, раздражительность, дисморфофобия (недовольство своей внешностью), перепады настроения, самоповреждающее поведение, гиперсомния, повышенная утомляемость, чувство усталости, нарушения пищевого поведения, рискованное поведение, конфликтность, тревога, употребление ПАВ. Следует отметить, что выявленные симптомы соотносились с клиническими проявлениями в группе респондентов с длительным течением БАР. Таким образом, выявленные признаки могут расцениваться как предикторы БАР II типа.

Следующим этапом исследования было изучение степени выраженности депрессивных и гипоманиакальных проявлений у пациентов с монополярным и биполярным течением расстройства. Для максимальной объективизации субъективной интерпретации симптомов пациентами нами, помимо основного клинико-психопатологического метода, были использованы психометрические методы (шкала М. Гамильтона (HAMD-17), шкала гипомании HCL-32).

Анализ результатов по шкале HAMD-17 у пациентов с монополярным и биполярным течением расстройства представлен в таблице 23

Таблица 23 – Распределение пациентов по степени выраженности депрессивных симптомов

Баллы по шкале HAMD-17	Частота встречаемости		
	Абс. число, n ₁	Отн. число, n ₁ /55 (%)	95 %-ный доверительный интервал
0–7	0	0,0	0,0–0,0
8–13	3	5,5	0,5–11,5
14–18	44	80,0	69,4–90,6
19–22	7	12,7	3,9–21,5
Более 23	1	1,8	0,7–5,3
Всего	55	100,0	

При использовании шкалы HAMD-17 средние значения всей выборки составили 16,9 (min 12; max 28). Указанный средний показатель соответствует средней степени тяжести выраженности депрессии. Из таблицы 23 видно, что у большинства респондентов (80 % случаев) степень выраженности депрессивных расстройств варьировалась от 14 до 18 баллов, что соответствует средней степени тяжести депрессивного эпизода.

Следующим этапом исследования было изучение степени выраженности гипоманиакальных симптомов (текущих и в анамнезе) у исследуемой категории пациентов (Таблица 24).

Таблица 24 – Структура и частота встречаемости гипоманиакальных симптомов с монополярным и биполярным течением

Баллы по шкале HCL-32	Частота встречаемости на всей выборке		
	Абс. число, n ₁	Отн. число, n ₁ /55 (%)	95 %-ный доверительный интервал
14 баллов и выше	5	9,1	1,5–16,7
Меньше 14 баллов	50	90,9	83,3–98,5
Всего	55	100	

Примечание – скрининговый порог по шкале HCL-32 составляет 14 баллов.

Средний балл по всей выборке составил 10,2 (min7; max17), что свидетельствует об отсутствии гипоманиакальных симптомов.

В общей выборке у большинства пациентов (90,9 % случаев) значения по шкале гипомании не достигали пороговых значений (14 баллов). Данный факт может свидетельствовать о доминировании во время пребывания в стационаре депрессивной симптоматики, что отражается в том числе на мнестичекой функции, и даже при тщательном расспросе пациенты могут не вспомнить эпизоды подъемов настроения. У 9 % респондентов превышен скрининговый порог по гипомании. Данный факт также подчеркивает трудности распознавания эпизодов гипомании как самими пациентами, так и их родственниками.

В дальнейшем был проведен сравнительный анализ выраженности гипоманиакальных и депрессивных симптомов у пациентов с монополярным и биполярным течением заболевания. Данные анализа представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Сравнительный анализ выраженности гипоманиакальных и депрессивных симптомов у пациентов I и II группы

Диагноз Шкала	I группа									II группа		
	F 32.10			F 32.11			F 32.8			F 31.8		
	среднее	min	max	среднее	min	max	среднее	min	max	среднее	min	max
HAMD-17	16,4	15,0	18,0	17,1	16,0	19,0	19,0	17,0	21,0	15,6	12,0	15,0
HCL-32	9,3	8,0	11,0	10,3	8,0	13,0	9,0	8,0	11,0	21,4	17,0	28,0

В наибольшей степени выраженность депрессивных симптомов была представлена у пациентов с диагнозом F32.8 и по степени выраженности соответствовала тяжелой депрессии (19 баллов). Данная диагностическая категория предполагает отнесение к ней симптомов, сопровождающихся чувством тоски, отчаяния, нередко суицидальным поведением, включением соматических симптомов. Кроме того, многообразие и гетерогенность симптомов у пациентов при первом обращении могут не укладываться в очерченные диагностические критерии, что вызывает сомнения в процессе диагностики, в результате предпочитается неуточненная нозологическая категория.

Гипоманиакальные симптомы в наибольшей степени представлены у пациентов с биполярным течением заболевания и значительно превышают пороговые значения (средний балл - 21,4). Вместе с тем, следует отметить, что в подростковом возрасте могут отмечаться явления демонстративности, браввады, преувеличения, что может вносить элементы их переоценки при заполнении опросника. Данный факт также следует учитывать с целью избегания гипердиагностики гипоманиакальных эпизодов.

5.2. Сравнительная характеристика проявлений гипомании и депрессии у здоровых респондентов группы риска и пациентов с аффективной патологией

Целью следующего этапа исследования было сравнение показателей по шкалам HAMD-17 и HCL-32 у здоровых респондентов группы риска и пациентов с аффективной патологией. Обе выборки были релевантны по возрасту, полу, социально-демографическому статусу.

В исследовании приняли участие 118 респондентов, среди которых 25,6 % ($n = 33$) юношей и 74,4 % ($n = 96$) девушек. Средний возраст исследуемых составил $18,95 \pm 0,08$ лет. Все респонденты дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании. В работе были использованы клиничко-психопатологический метод, а также краткий международный нейропсихиатрический опросник (Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.)) [489]. Для диагностики гипомании использовался диагностический опросник по биполярному расстройству (Hypomania Checklist (HCL-32)). Для оценки выраженности депрессии использовалась шкала Hamilton Rating Scale for Depression HAMD-17.

При клиничко-психопатологическом исследовании респондентов с применением краткого международного нейропсихиатрического опросника (Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.)) психические расстройства, в том числе аффективная патология, выявлены не были. При использовании диагностического опросника по биполярному расстройству (Hypomania Checklist (HCL-32)) учитывались соответствующие рекомендации разработчика (Angst J., 2005) для подтверждения склонности к гипомании (суммарный балл ≥ 14).

Среднее значение по шкале HCL-32 составило 14,3 балла ($\min = 4$, $\max = 25$). Данные проведенного анализа представлены в таблице 26 и на рисунке 4.

Таблица 26 – Сравнительный анализ результатов по шкале HCL-32 у здоровых респондентов и пациентов с аффективных патологий

Описательная статистика по шкале HCL-32	Объем выборки, n	Среднее значение	Медиана (25 % квартиль; 75 % квартиль)	Минимум	Максимум
Больные	55	10,2	10 (8;11)	7	17
Здоровые	118	14,3	15 (11;17)	4	25
t = 6,25 p<0,01					

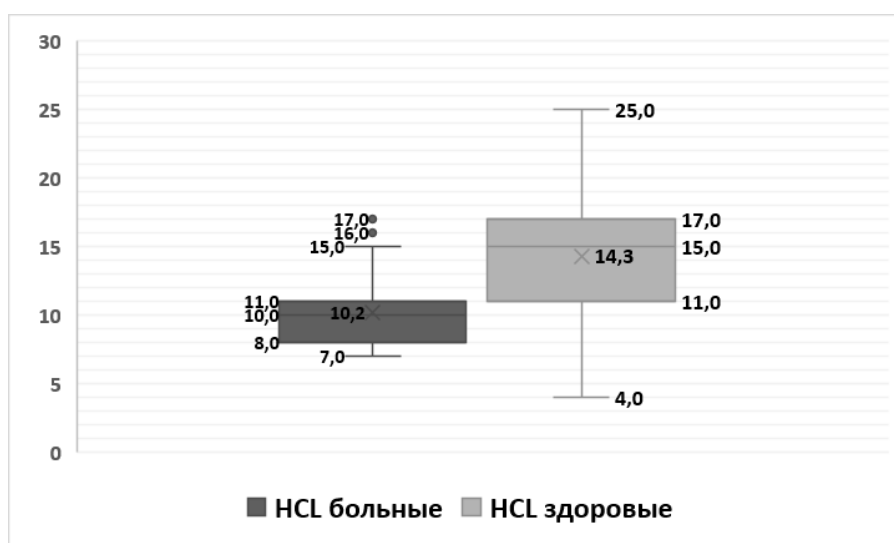


Рисунок 4 – Сравнительный анализ результатов по шкале HCL-32 у здоровых респондентов и пациентов с аффективной патологией (скрининговый порог по шкале HCL-32 >14 баллов)

Как видно из таблицы 26, превышение скринингового порога по гипомании выявлено у здоровых респондентов. Данный факт связан с преобладанием у пациентов депрессивных симптомов, которые не позволяют в полной мере оценить присутствие «подъемов» в анамнезе. Вместе с тем у здоровых респондентов оценка гипоманиакальных симптомов могла носить ситуативный характер, определенную «желательность» таких проявлений. Указанные особенности в целом могут препятствовать объективности проявлений гипомании как среди здоровых, так и среди больных респондентов.

Частота встречаемости гипоманиакальных признаков среди здоровых и больных респондентов представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Частота встречаемости гипоманиакальных признаков среди здоровых и больных респондентов

Баллы по шкале HCL-32	Больные			Здоровые			Ф*, мп
	Абсолютное число, n1	Относительное число, n1/55 (%)	95 %-ный доверительный интервал	Абсолютное число, n2	Относительное число, n1/118 (%)	95 %-ный доверительный интервал	
14 баллов и выше	5	9,1	1,5–16,7	70	59,3	50,5–68,2	4,903*
Меньше 14 баллов	50	90,9	83,3–98,5	48	40,7	31,8–49,5	3,104*
Всего	55	100		118	100		

Примечание – $\phi^*_{мп}$ – угловое преобразование Фишера; p – статистическая значимость; *p < 0,01.

Следующим этапом исследования было изучение степени выраженности симптомов депрессии/субдепрессии у здоровых и больных респондентов (данные представлены в Таблице 28 и на Рисунке 5).

Таблица 28 – Степень выраженности симптомов депрессии/субдепрессии у здоровых и больных респондентов

Описательная статистика по шкале HDRS	Объем выборки, n	Среднее значение	Медиана (25 % квартиль; 75 % квартиль)	Минимум	Максимум
Больные	55	16,9	17 (15;18)	12	28
Здоровые	118	7,8	8 (4;12)	0	18

t = 3,28; p<0,01

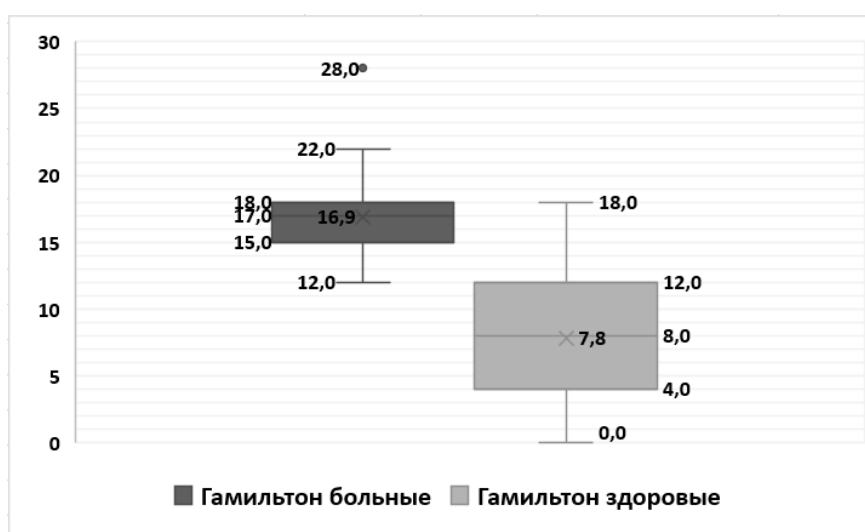


Рисунок 5 – Степень выраженности симптомов депрессии/субдепрессии у здоровых и больных респондентов

Выявлено достоверное преобладание выраженности симптомов депрессии у пациентов с аффективной патологией, что соответствует их клиническим проявлениям, которые были учтены при постановке соответствующих диагнозов в рубрике F30 – F39 и явились поводом для обращения за психиатрической помощью.

Распределение респондентов по степени выраженности депрессивных симптомов представлено в таблице 29.

Таблица 29 – Распределение респондентов по степени выраженности депрессивных симптомов

Баллы по шкале HAMD-17	Больные			Здоровые			$\Phi^*_{эм}$ п
	Абс. число, n_1	Отн. число, $n_1/55$ (%)	95 %-ный доверительный интервал	Абс. число, n_2	Отн. число, $n_2/118$ (%)	95 %-ный доверительный интервал	
0–7	0	0,0	0,0–0,0	55	46,6	37,6–55,6	-
8–13	3	5,5	0,5–11,5	63	53,4	30,2–47,8	4,3*
14–18	44	80,0	69,4–90,6	0	0	0,0–0,0	5,54*
19–22	7	12,7	3,9–21,5	0	0,0	0,0–0,0	-
Более 23	1	1,8	0,7–5,3	0	0,0	0,0–0,0	-
Всего	55	100,0		118	100,0		

Примечание – $\Phi^*_{эм}$ – угловое преобразование Фишера; p – статистическая значимость; *p < 0,01.

Из таблицы 29 видно, что более чем у половины здоровых респондентов присутствовали проявления легкой депрессии, которые в основном проявлялись диссомнией, общесоматическими симптомами, психической и соматической тревогой, ухудшением работоспособности. Факторный анализ субдепрессивных проявлений у здоровых респондентов представлен в таблице 30.

Таблица 30 – Факторный анализ структуры сниженного настроения по шкале HAMD-17 (факторные нагрузки; дисперсия)

Пункты HAMD-17	Фактор I	Фактор II	Фактор III	Фактор IV	Фактор V	Фактор VI
Депрессивное настроение	-0,367	-0,356	0,161	0,579	0,103	0,102
Чувство вины	0,209	-0,504	0,287	-0,191	-0,475	0,014
Суицидальные тенденции	-0,082	0,682	0,257	0,281	0,130	0,305
Ранняя бессонница (трудности засыпания)	0,693	0,028	0,050	0,010	-0,025	-0,253

Продолжение таблицы 30

Пункты HAMD-17	Фактор I	Фактор II	Фактор III	Фактор IV	Фактор V	Фактор VI
Средняя бессонница (прерывистый сон)	0,663	0,292	0,085	0,190	-0,021	-0,190
Поздняя бессонница (ранние пробуждения)	0,537	0,030	0,115	0,028	0,272	0,249
Работа и интересы	-0,388	0,112	0,290	0,520	-0,252	-0,214
Заторможенность	-0,299	0,154	-0,247	0,053	-0,524	-0,041
Напряжение	-0,378	0,032	-0,642	-0,362	0,401	0,069
Соматические симптомы ЖКТ	0,001	0,513	0,164	-0,158	-0,185	0,644
Общие соматические симптомы	-0,050	0,415	-0,508	-0,160	-0,143	-0,411
Расстройство половой сферы	-0,290	-0,068	-0,098	-0,153	-0,484	0,403
Ипохондрия	0,010	-0,453	-0,359	0,466	0,114	0,142
Потеря веса	-0,447	0,399	0,194	0,245	0,238	-0,363
Критика к болезни	0,266	0,315	-0,326	0,229	-0,099	0,180
% накопленной дисперсии	60,99					

Легкая степень выраженности депрессивных симптомов у пациентов выявлена в 5,5 % случаев. Большинство клинических проявлений депрессивных симптомов у пациентов (80 %) соответствовали средней степени тяжести (14–18 баллов).

Таким образом, сравнительная характеристика здоровых респондентов и пациентов с аффективными расстройствами позволяет предполагать наличие у пациентов клинических симптомов как депрессивного, так и гипоманиакального характера задолго до обращения за психиатрической помощью. Несмотря на клиническую выраженность аффективных симптомов, респонденты как клинической, так и неклинической групп в течение длительного (не менее трех лет) не обращаются за специализированной помощью. В группе респондентов с аффективной патологией монополярного и биполярного спектров клинические симптомы сопровождалась выраженной социальной дезадаптацией, были заметны родственникам пациентов, однако не расценивались как болезненные симптомы ни самими пациентами, ни их ближайшим окружением. Как правило, интерпретация симптомов носила психологический характер, объяснялась наличием возрастных особенностей, связью с психотравмирующими факторами. Среди здоровых респондентов выявленные отдельные симптомы гипомании и субдепрессии не

достигали полной клинической завершенности и соответствия диагностическим критериям МКБ-10, что не позволяло квалифицировать их состояние как болезненные. Тем не менее их причастность к клиническим симптомам не вызывает сомнений. Учитывая длительный период необращения за специализированной помощью, отсутствие динамического наблюдения, следует рассматривать данную категорию респондентов как группу риска и принимать во внимание соответствующую уязвимость в плане развития развернутой психопатологической симптоматики.

ГЛАВА 6. ДИНАМИКА АФФЕКТИВНЫХ ЭПИЗОДОВ ПРИ БАР II ТИПА И ИХ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Полиморфизм клинических симптомов БАР, сочетание с коморбидной психической и соматической патологией, затрудняет нозологическую квалификацию аффективных эпизодов, способствует несвоевременному и неадекватному лечению и приводит к инвалидизации и преждевременной смерти больных.

Для выявления клинической динамики аффективных эпизодов в структуре биполярного расстройства нами было проведено исследование, в котором приняли участие 82 пациента, проходивших стационарное лечение в психиатрической больнице с диагнозом «биполярное аффективное расстройство (F31)» в соответствии с МКБ-10. Средний возраст – $48,3 \pm 13,5$ лет. Из них 49 женщин (средний возраст – $49,0 \pm 14,5$ лет, min 23; max 77) и 33 мужчины (средний возраст – $47,3 \pm 12,0$ лет, min 23; max 68). Половозрастные характеристики общей выборки представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Половозрастные характеристики общей выборки

Показатели \ Возраст	Возраст			Возраст первой госпитализации		
	Вся выборка, n = 82	Мужчины, n = 33	Женщины, n = 49	Вся выборка, n = 82	Мужчины, n = 33	Женщины, n = 49
Mean±Sd	48,3±13,5	47,3±12,0	49,0±14,5	32,7±11,5	32,2±12,5	33,1±11,5
Min	23	23	23	15	15	17
Max	77	68	77	58	58	57

Примечание – Mean±Sd – среднее±стандартное отклонение, Min – минимальное значение показателя, Max – максимальное значение показателя.

Средний возраст первой госпитализации в стационар составил $32,7 \pm 11,5$ лет. Значимых различий среди мужчин и женщин обнаружено не было.

Анализ анамнестических сведений выявил отягощенную наследственность у 25 пациентов (30,5 %). Структура отягощенной наследственности представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Структура отягощенной наследственности пациентов с БАР

Заболевания	Абсолютное число	Относительное число, (%)
Злоупотребление алкоголем и другими ПАВ	10	40
Депрессия, БР	9	36
Шизофрения	6	24

Среди пациентов общей выборки инвалидами II и III групп являлись 39 больных (47,5 %). Сравнительные данные представлены на рисунке 6.

Распределение пациентов общей выборки по группе инвалидности, n=39

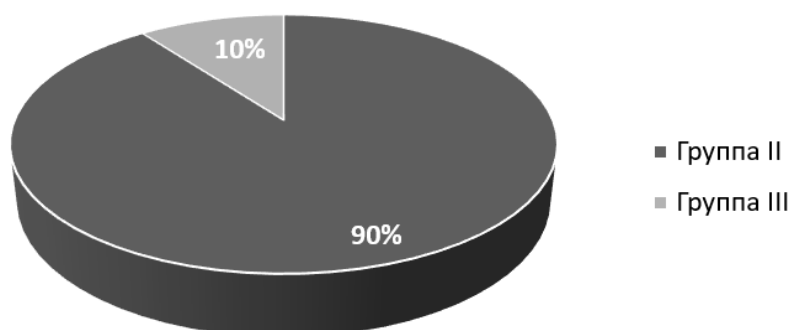


Рисунок 6 – Распределение пациентов общей выборки по группе инвалидности

Из рисунка 6 видно, что большинство пациентов (90 % случаев) являлись инвалидами II группы. Средний возраст установления инвалидности составил $39,5 \pm 9,8$ лет (Рисунок 7).

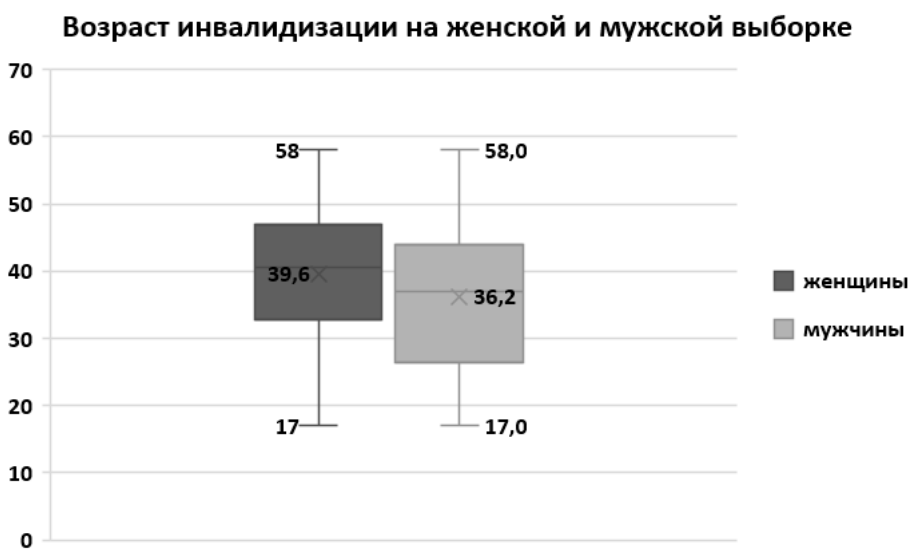


Рисунок 7 – Возраст инвалидизации на женской и мужской выборках

В ходе исследования было выявлено, что с момента первой госпитализации (средний возраст $32,7 \pm 11,5$ лет) до установления инвалидности (средний возраст $39,5 \pm 9,8$ лет) в среднем прошло $6,4 \pm 1,4$ лет ($\min = -7$, $\max = 39$; $p = 0,009$). Различий среди мужчин и женщин по возрасту госпитализации не выявлено.

При анализе анамнестических сведений, касающихся нозологической квалификации клинико-психопатологических особенностей при первой и последующих госпитализациях, пациенты были распределены на три группы. В I группу были включены больные, у которых на протяжении последующих госпитализаций диагноз «БАР» не изменялся (51,2% случаев, $n=42$). II группу составили пациенты, которым данный диагноз выставлялся не сразу, а после нескольких госпитализаций (36,6% случаев, $n=30$). В III группу вошли больные, которым при последующих госпитализациях диагноз «БАР» был изменен на другой (12,2% случаев, $n=10$).

Пациенты I группы ($n = 42$) при первой и последующих госпитализациях проходили стационарное лечение с диагнозом «биполярное аффективное расстройство (F 31)». Структура аффективных эпизодов представлена на рисунке 8

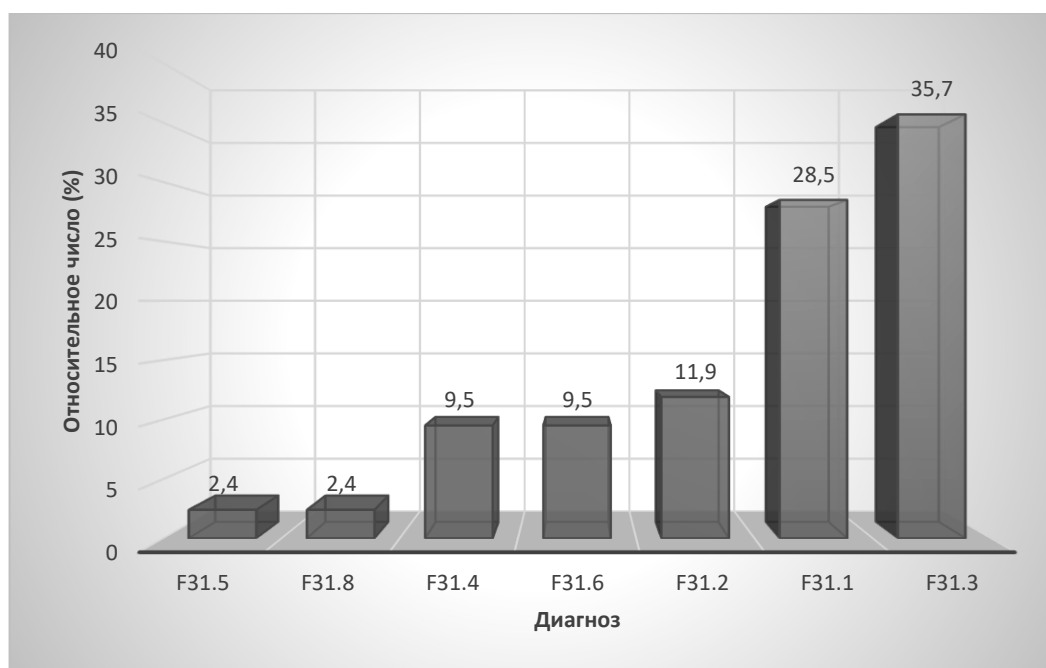


Рисунок 8 – Структура аффективных эпизодов у пациентов с БАР ($n = 42$)

Из рисунка 8 следует, что у большинства пациентов I группы ($n = 15, 35,7\%$) на протяжении течения заболевания преобладали умеренные и легкие депрессивные эпизоды без психотических симптомов (F31.3). Клиническая картина была представлена снижением настроения, плаксивостью, тревогой, раздражительностью, общей физической слабостью, снижением аппетита, сниженной самооценкой, неуверенностью, ухудшением работоспособности, трудностями в ведении домашнего хозяйства, нарушениями сна, злоупотреблением алкоголем, суицидальными мыслями.

Следующими по частоте встречаемости у пациентов с биполярным расстройством – 28,5 % случаев ($n = 12$) – оказались маниакальные эпизоды без психотических симптомов (F31.1). Клиническая картина характеризовалась вспыльчивостью, раздражительностью, конфликтностью, перепадами настроения, чрезмерной общительностью, растратами денежных средств. Кроме того, встречались необоснованное, спонтанное расторжение брака, беспорядочные сексуальные контакты, злоупотребление алкоголем, в ряде случаев – правонарушения, которые, в частности, были поводом для принудительной госпитализации и направления на судебно-психиатрическую экспертизу.

У 9,5 % пациентов ($n = 4$) в течении БАР выявлялись тяжелые депрессивные эпизоды без психотических симптомов (F31.4) и смешанные эпизоды (F31.6). В единичных случаях пациенты проходили лечение с диагнозами «тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами (F31.5)» и «другие биполярные аффективные расстройства (биполярное аффективное расстройство II типа) (F31.8)».

Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства пациентов, наблюдавшихся в стационаре, в клинической картине преобладали аффективные симптомы без психотических включений, что может свидетельствовать об отсутствии сложностей нозологической квалификации состояния и однозначной интерпретации диагноза «биполярное аффективное расстройство». Анализ анамнестических сведений позволил выявить лишь единичный случай диагностики

биполярного расстройства II типа (F31.8), где в анамнезе, помимо депрессивных эпизодов, присутствовали эпизоды гипомании.

Среди пациентов II группы 36,6 % больных (n = 30) диагноз биполярного расстройства (F31) был поставлен не сразу, а после нескольких госпитализаций. При первой госпитализации пациенты данной группы проходили стационарное лечение со следующими диагнозами: «невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства F41.1-2» – 36,6 % (n = 11), «расстройства настроения (аффективные расстройства): F33.2,9» – 33,3 % (n = 10), «F32.1-2,8,9» – 20 % (n = 6), «F34» – 3,3 % (n = 1), «острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении F23.0» – 3,3 % (n = 1), «расстройства личности и поведения в зрелом возрасте F60.1» – 3,3 % (n = 1). Сравнительная характеристика частотности встречающихся диагнозов представлена на рисунке 9.

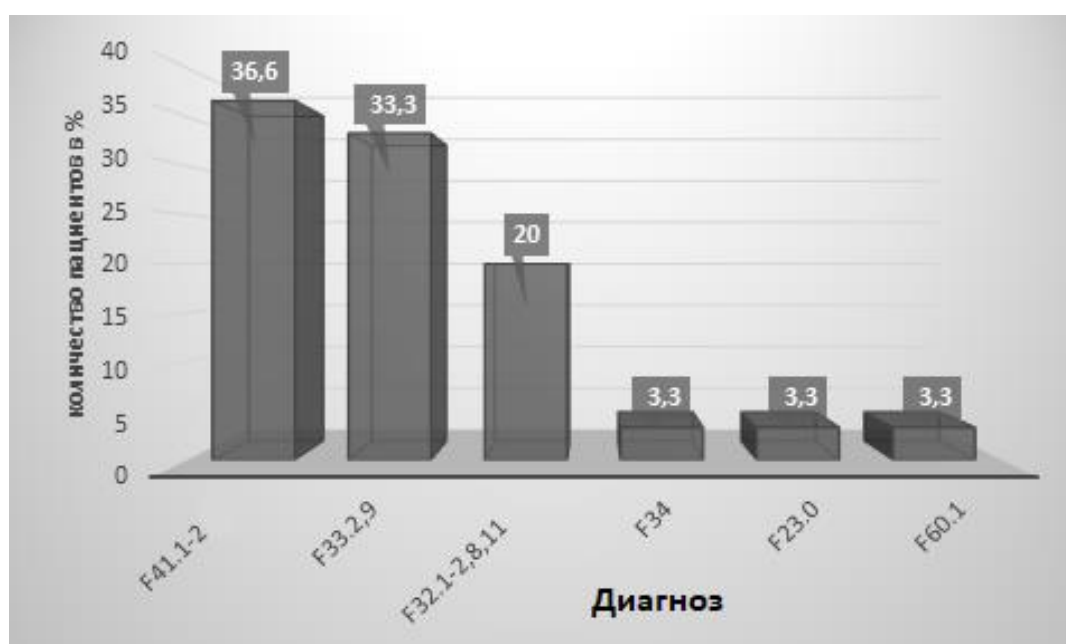


Рисунок 9 – Распределение нозологических форм до диагностики биполярного аффективного расстройства

При первой госпитализации у больных преобладали клинические проявления невротического регистра (тревога, напряжение, пониженный фон настроения, эмоциональная лабильность, нарушения сна, аппетита), что квалифицировалось как «генерализованное тревожное расстройство (F41.1)», «смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2)». Необходимо отметить, что несмотря на то, что

симптомы клинической картины ограничивались невротическим спектром, указанная группа пациентов обращалась именно за стационарным лечением, что может свидетельствовать об их тяжести, приводящей к социальной дезадаптации. Полученные данные также могут указывать на усложнение клинической картины заболевания при последующих госпитализациях, о переходе на аффективный уровень. С другой стороны, полиморфизм симптоматики БАР, тесная связь с коморбидной психической и соматической патологией делают затруднительной диагностику на ранних этапах заболевания.

Также среди диагнозов, которые предшествовали БР, в 33,3 % случаев ($n = 10$), выявлялось «рекуррентное депрессивное расстройство». Отметим, что в некоторых случаях клиническая картина депрессивного эпизода отличалась полиморфной симптоматикой и приводила к постановке диагнозов «другие депрессивные эпизоды (F 32.8)», «депрессивный эпизод неуточненный (F 32.9)».

В III группу вошли пациенты, которым диагноз биполярного расстройства при последующих госпитализациях был изменен на другой (12,2 %, $n = 10$). Больные в дальнейшем наблюдались с диагнозами «параноидная шизофрения (F 20.01)» – 40,0 %, ($n = 4$), «шизоаффективное расстройство (F 25.1-2)» – 50,0 %, ($n = 5$), «непсихотическое биполярное расстройство органической природы (F 06.35)» – 10,0 %, ($n = 1$).

Изменение диагноза «биполярное расстройство» на диагнозы «параноидная шизофрения», «шизоаффективное расстройство» свидетельствует о наличии психотических симптомов в структуре депрессивных, маниакальных и смешанных эпизодов, что свидетельствует об усложнении картины биполярного расстройства, тяжести клинических проявлений.

Среди коморбидных соматических расстройств у пациентов всей выборки встречались: артериальная гипертензия в 21,9 % ($n = 18$); ожирение в 15,8 % ($n = 13$); миокардиодистрофия в 17,1 % случаев ($n = 14$). Единично были выявлены язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни щитовидной железы, дискинезия желчевыводящих путей.

В настоящем исследовании было установлено⁴, что средний возраст первой госпитализации, связанной с манифестацией заболевания, составил $32,7 \pm 11,5$ лет, а средний возраст установления инвалидности – $39,5 \pm 9,8$ лет. Это означает, что с момента первой госпитализации до инвалидизации прошло $6,4 \pm 1,4$ лет, что может свидетельствовать о значительной выраженности клинических симптомов на момент первой госпитализации. Данный факт также может быть связан с тем, что дебют заболевания наступил раньше, однако имелись трудности его выявления, амбулаторного наблюдения и лечения. В то же время выраженность клинических симптомов к моменту госпитализации может быть обусловлена прогрессирующим заболеванием, усложнением клинических проявлений, что в итоге привело к утрате трудоспособности пациентов.

Многими авторами подчеркиваются значительные трудности в диагностике БАР на всем протяжении заболевания. Это связано как со сложностями субъективной оценки пациентами своего состояния (депрессивного, субдепрессивного, гипоманиакального, смешанного), так и ближайшими родственниками, особенно на ранних этапах течения заболевания. Несмотря на значительные проблемы социальной дезадаптации, связанные с клиническими проявлениями болезни, пациенты долгое время не обращаются за медицинской помощью. По имеющимся данным, в среднем, с момента начала заболевания до визита к психиатру проходит почти 10 лет [27, 69, 109]. В среднем с момента начала заболевания до визита к психиатру проходит почти 10 лет. Таким образом, к моменту госпитализации в психиатрический стационар болезнь достигает выраженных проявлений с наличием коморбидной психической и соматической патологии. Тем не менее, несмотря на клиническую тяжесть симптомов на этапе стационарного лечения, диагноз «биполярное расстройство» в 36,6 % случаев ставился не сразу. В большинстве случаев ему предшествовали такие диагнозы, как «связанные со стрессом и соматоформные расстройства F41.1-2», «рекуррентное

⁴ Цитировано по Осипова, Н.Н. Клиническая динамика аффективных эпизодов в структуре биполярного расстройства / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Н.И. Беглянкин, Д.А. Роганов, В.А. Клячин // Российский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (28). – С. 65-74.

депрессивное расстройство F33.2,9». Также в 13,3 % случаев при последующих госпитализациях пациентов диагноз «БАР» был изменен на следующие: «шизоаффективное расстройство F25.1-2» (45,4 % случаев), «параноидная шизофрения F20.01» (36,3 %). Среди пациентов, у которых диагноз «БАР» не изменялся, преобладали депрессивные и маниакальными эпизоды различной степени выраженности без психотических симптомов.

Ограничение диагностики биполярного расстройства только аффективными симптомами может приводить к квалификации психического состояния с позиций заболеваний шизофренического спектра (шизоаффективное расстройство, параноидная шизофрения), что серьезно влияет на клинико-динамическое наблюдение и лечение таких пациентов.

Катамнестическое исследование было проведено у 34 пациентов (41,6% случаев). В катамнестическом обследовании участвовали пациенты с диагнозом биполярное аффективное расстройство. Госпитализация пациентов в 65% случаев была связана с переосвидетельствованием в рамках экспертизы по нетрудоспособности.

С целью разработки типологии ранних проявлений БАР II нами было проведено сравнение частоты встречаемости симптомов в двух выборках пациентов – с впервые установленным диагнозом БАР II типа (клиническая выборка I) и пациентами, многократно госпитализирующимися в психиатрический стационар с диагнозом БАР без установления его типа (клиническая выборка II). Поскольку ряд симптомов в исследуемых выборках встречался с одинаковой частотой и не имелось различий ($p > 0,05$), нами был проведен факторный анализ, выявивший 7 факторов, которые легли в основу разработки типологии инициальных проявлений заболевания⁵.

Данные представлены в таблице 33.

⁵ Цитировано по Осипова, Н.Н. Клиническая динамика аффективных эпизодов в структуре биполярного расстройства / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Н.И. Беглянкин, Д.А. Роганов, В.А. Клячин // Российский медицинский журнал. – 2022. – № 1 (28). – С. 65-74.

Таблица 33 – Факторный анализ симптомов БАР II

Симптомы БАР	Фактор I	Фактор II	Фактор III	Фактор IV	Фактор V	Фактор VI	Фактор VII
Раздражительность	0,046	0,011	0,028	0,545	0,206	-0,222	0,154
Неуверенность	0,398	0,006	-0,465	-0,389	-0,280	-0,287	0,100
Боли различной локализации	0,123	0,081	0,089	0,580	-0,236	-0,208	-0,282
Повышенная утомляемость	0,405	-0,430	0,206	-0,031	-0,133	-0,395	0,021
Дисморфофобия	0,394	0,127	-0,348	0,378	-0,337	0,446	-0,124
Перепады настроения	0,193	-0,002	-0,052	0,423	0,561	-0,247	0,191
Усиление аппетита	0,309	0,492	-0,108	-0,050	0,224	-0,057	0,193
Снижение аппетита	0,584	0,440	0,007	-0,360	0,033	0,143	0,019
Самоповреждающее поведение	0,497	0,224	0,075	0,023	0,216	0,361	0,092
Нарушения сна	0,659	-0,263	-0,072	-0,073	0,072	-0,043	0,111
Снижение интересов	0,451	-0,600	0,182	-0,161	0,161	0,094	-0,025
Снижение настроения	0,578	-0,317	-0,064	0,084	0,302	-0,029	0,254
Замкнутость	0,463	-0,327	0,056	-0,184	-0,335	0,072	0,367
Злоупотребление ПАВ	0,387	-0,361	0,412	0,211	-0,230	0,075	0,341
Тревога	0,512	-0,052	-0,642	0,075	0,083	-0,216	-0,115
Приступы страха смерти	0,372	-0,250	-0,589	-0,165	0,134	-0,148	-0,322
Снижение работоспособности	0,426	-0,329	0,310	0,187	0,275	0,123	-0,434
Нарушения полоролевого поведения	0,113	-0,070	-0,456	0,149	0,059	0,378	-0,215
Суицидальное поведение	0,385	0,224	0,340	-0,010	0,036	0,345	0,074
Страхи	0,495	0,082	-0,170	0,352	-0,315	0,202	0,063
Двигательная заторможенность	0,638	0,323	0,338	-0,200	-0,162	-0,072	-0,269
Гиперсомния	0,488	0,214	0,512	-0,064	-0,042	-0,246	-0,458
Рискованное поведение	0,164	0,387	0,014	-0,123	0,477	0,169	0,095
Сниженная потребность во сне	0,277	0,578	0,036	-0,004	0,079	-0,335	0,080
Повышение энергии	0,245	0,478	-0,044	0,272	-0,353	-0,223	0,200

Таким образом, выделены 7 факторов, позволяющих выделить типологию ранних проявлений БАР II типа.

1-й тип представлен преобладанием психомоторной заторможенности, снижением настроения, гиперсомнией, неуверенностью в себе, двигательной

заторможенностью, замкнутостью, снижением аппетита, самоповреждающим поведением, снижением интересов, страхами, снижением работоспособности.

2-й тип включает преобладание расстройств пищевого поведения (аноректического и булимического характера), снижение интересов, повышенную утомляемость, повышение энергии, рискованное поведение, снижение потребности во сне.

3-й тип представлен преобладанием тревоги, страхов, панических атак, неуверенностью, злоупотреблением ПАВ, нарушением полоролевого поведения, гиперсомнией.

4-й тип включает раздражительность, боли различной локализации, дисморфофобию, перепады настроения, неуверенность.

5-й тип представлен перепадами настроения, замкнутостью, рискованным поведением, повышением энергии.

6-й тип включает дисморфофобию, самоповреждающее поведение, суицидальное поведение, повышенную утомляемость, нарушение полоролевого поведения.

7-й тип представлен снижением работоспособности, гиперсомнией, злоупотреблением ПАВ, замкнутостью.

Таким образом, клиническая типология ранних проявлений представлена симптомами именно биполярного спектра, в основном имеющими тенденцию к смешанному характеру с прослеживающейся тенденцией к коморбидности с симптомами других нозологических групп. Выявленные особенности подчеркивают гетерогенность ранних проявлений, что может существенно осложнять своевременную диагностику и приводить к постановке множественных диагнозов.

Таким образом, биполярное аффективное расстройство отличается значительным полиморфизмом клинических проявлений на всем протяжении заболевания, что существенно затрудняет своевременную диагностику. На момент стационарного лечения симптомы заболевания уже имеют значительную степень выраженности и приводят к инвалидизации больных. Присутствие психотических симптомов в структуре аффективных эпизодов может ограничивать выявление

заболевания и вызывать трудности дифференциальной диагностики биполярного аффективного расстройства и расстройств шизофренического спектра. Дальнейшее изучение клинической динамики биполярного расстройства должно включать тщательный клинический анализ аффективных эпизодов, их клинико-динамическое наблюдение и разработку уточняющих дополнительных критериев диагностики.

ГЛАВА 7. ИЗУЧЕНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА В НЕКЛИНИЧЕСКИХ ВЫБОРКАХ

7.1. Особенности применения скрининговых методов диагностики биполярного расстройства в неклинических выборках

Для диагностики биполярного расстройства и особенно для своевременного выявления гипоманиакальных эпизодов наряду с основным клинико-психопатологическим методом широко используются скрининговые инструменты. В их числе – вопросник расстройств настроения Mood Disorder Questionnaire (MDQ), разработанный в 2000 году группой специалистов под руководством R.M.A Hirschfeld [285], диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale), созданная R. Pies и усовершенствованная исследователями под руководством S.N. Ghaemi в 2005 году [244], диагностический опросник по биполярному расстройству (Hypomania Checklist (HCL-32) [85], предложенный J. Angst с соавторами в 2005 году и валидизированный в России С.Н. Мосоловым и соавт [26]. Указанные скрининговые методы используются как в клинических, так и неклинических выборках.

Так, в исследованиях гипомании в неклинической выборке подростков с использованием HCL-32 была показана связь гипомании с нарушениями сна и личностными особенностями, что подтверждает обоснованность использования данного скринингового метода как инструмента для выявления подростков, имеющих риск развития БАР. А. Räären et al. (2012), изучая выборку подростков (n = 2300) с положительным скринингом по гипомании с использованием структурированного диагностического интервью, при повторном исследовании через 15 лет обнаружил гипоманиакальные эпизоды в 3–6 % случаев [418].

По мнению многих исследователей, использование скрининговых методик в неклинических выборках для выявления риска БАР вызывает много трудностей,

поскольку показатели чувствительности и специфичности варьируют в широких пределах. Субъективная оценка эмоционального состояния (гипомании) у подростков также затруднена. Кроме того, дебют БАР отличается высокой степенью полиморфизма, что в целом вносит дополнительные сложности в диагностику заболевания на ранних этапах.

Следующим этапом исследования⁶ было изучение диагностических возможностей совместного применения скрининговых шкал Mood Disorder Questionnaire (MDQ) и диагностической шкалы расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale) для выявления риска биполярного расстройства на неклинической выборке подростков.

В исследовании приняли участие 139 подростков, обучающихся в школе-гимназии Смоленской области по программам Федерального государственного образовательного стандарта среднего (полного) общего образования (ФГОС С(П)ОО), из них 57 юношей (41,1 %) и 82 девушки (58,9 %). Средний возраст составил $14,61 \pm 0,09$ лет ($\min = 13$, $\max = 16$). Участники исследования сопоставимы по возрасту и социально-образовательному статусу. Достоверных различий на мужской и женской выборке не выявлено ($p > 0,05$).

Информированное согласие было подписано родителями подростков по соответствующей форме. Исследование проводилось в группах по 15–20 человек. Предварительно была объяснена возможность задавать уточняющие вопросы присутствующему во время исследования врачу-психиатру. В большинстве случаев за помощью подростки не обращались. Заполнение бумажной формы скрининговых опросников занимало в среднем 30 минут.

В работе были использованы клинико-психопатологический метод и скрининговые методы: диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale; Pies R., 2005) [285]; вопросник расстройства настроения (Mood Disorder Questionnaire (MDQ; Hirschfeld R.M., 2000) [244].

⁶ Осипова, Н.Н. Применение скрининговых методик для ранней диагностики риска биполярного аффективного расстройства у подростков / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Л.Л. Лямец, Е.В. Дмитриева // Бюллетень сибирской медицины. – 2022. Т. 21. – №2. – С.105-114. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-105-114>

Первым этапом исследования было изучение риска развития БАР с использованием методики Mood Disorder Questionnaire (MDQ). Вопросник расстройств настроения MDQ состоит из трех разделов: первый включает 13 вопросов, отражающих симптомы мании/гипомании, во втором регистрируется одномоментность присутствия одного и более симптомов, в третьем – степень нарушения привычной деятельности вследствие присутствия симптомов. Среднее значение положительных ответов респондентов в баллах на данной выборке – $7,14 \pm 0,26$ (min = 1, max = 15). Указанные значения не превышают скрининговый порог 7 баллов. Результаты исследования представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Результаты распределения положительных ответов респондентов по шкале MDQ

Распределение положительных ответов по шкале MDQ (в баллах)	Абсолютный показатель количества респондентов, давших положительный ответ, n	Относительный показатель количества респондентов, давших положительный ответ, n/139 (%)	95 %-ный доверительный интервал
15	1	0,72	0,13–3,96
14	2	1,44	0,4–5,1
13	3	2,16	0,74–6,16
12	3	2,16	0,74–6,16
11	12	8,63	3,96–13,30
10	12	8,63	3,96–13,30
9	14	10,07	5,07–15,08
8	16	11,51	6,21–16,82
7	16	11,51	6,21–16,82
6	16	11,51	6,21–16,82
5	16	11,51	6,21–16,82
4	9	6,47	2,38–10,57
3	10	7,19	2,90–11,49
2	6	4,32	0,94–7,70
1	3	2,16	0,74–6,16

Примечание – 95 %-ный доверительный интервал – 95 %-ный доверительный интервал относительного показателя частоты положительного ответа, $p < 0,05$.

Для выявления доли респондентов с повышенным уровнем скрининговых значений проводилась группировка по скрининговому порогу.

Респонденты были разделены на две группы. В первую группу вошло 76 человек, что составляет 54,7 % от общего количества исследуемых (ДИ: 46,1–63,1), набравших 7 и менее баллов (не превышающие скрининговый порог); во вторую группу – 63 человека, что составляет 45,3 % (ДИ: 36,8–53,9), набравших более 7 баллов (превышающие скрининговый порог).

Достоверных различий между группами не выявлено $\varphi^*_{эмп} = 1,329$ ($p > 0,05$), то есть доля респондентов со значениями, не превышающими скрининговый порог значимо не отличается от доли респондентов с превышением скринингового порога. В исследуемой социальной среде респонденты обеих групп встречаются равновероятно.

Следующий этап работы – изучение возможностей использования скрининговой методики Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) для выявления риска развития БАР. В исследовании приняли участие 99 подростков из 139 общей выборочной совокупности в возрасте от 13 до 16 лет.

Шкала диагностики биполярного спектра BSDS представляет собой методику, которая наряду с проявлениями депрессии учитывает симптомы гипомании/мании. Соглашение респондента с каким-либо утверждением из предлагаемых оценивается в 1 балл. Суммарный балл BSDS может располагаться в диапазоне от 0 до 25. Оценка вероятности биполярного расстройства оценивается по сумме баллов: 20 баллов и более – расстройство биполярного спектра очень вероятно, 13–19 баллов – умеренная вероятность нарушений биполярного спектра, 7–11 баллов – низкая вероятность, менее 7 баллов – БАР маловероятно. Скрининговый порог – 13 баллов.

Среднее значение положительных ответов респондентов в баллах на данной выборке $8,93 \pm 0,39$ ($\min = 1$, $\max = 20$), что ниже скринингового порога 13 баллов. Результаты исследования представлены в таблице 35.

Таблица 35 – Результаты распределения суммарных баллов положительных ответов респондентов по шкале BSDS

Суммарный балл положительных ответов по шкале MDQ	Абсолютный показатель количества респондентов, давших положительный ответ, n	Относительный показатель количества респондентов, давших положительный ответ, n/99 (%)	95 %-ный доверительный интервал
19 баллов и выше	1	1,01	0,18–5,5
11–18 баллов	28	28,28	20,35–37,83
6–10 баллов	50	50,51	40,83–60,15
менее 6	20	20,20	13,47–29,15

Примечание – 95 %-ный доверительный интервал – 95 %-ный доверительный интервал относительного показателя частоты положительного ответа, $p < 0,05$.

Из таблицы 35 видно, что у участников исследования преобладает низкая (50,51%) и умеренная (28,28%) склонность к биполярному расстройству.

Для выявления доли респондентов с повышенным уровнем скрининговых значений (13 и более баллов) проводилась группировка по скрининговому порогу. Подростки были разделены на две группы. В первую группу вошло 83 человека, что составляет 83,8 % от общего количества исследуемых (ДИ: 75,1–90,5), набравших менее 13 баллов (не превышающие скрининговый порог); во вторую группу – 16 человек, что составляет 16,2 % (ДИ: 11,9–28,3), набравших 13 и более баллов (превышающие скрининговый порог).

При сравнении двух групп выявлены достоверные различия $\varphi^*_{эмп} = 10,501$ ($p < 0,05$), то есть доля респондентов со значениями, не превышающими скрининговый порог, достоверно отличается от доли респондентов с превышением скринингового порога. В данной выборке преобладают респонденты со значениями, не превышающими скрининговый порог (менее 13 баллов), а значит, не имеющие риска развития биполярного аффективного расстройства.

На следующем этапе исследования для изучения совместного применения скрининговых шкал MDQ и BSDS был проведен сравнительный анализ использования опросников, который показал, что методика MDQ в большей степени, чем BSDS, выявляет склонность к БАП в неклинической выборке подростков – $\varphi^*_{эмп} = 6,36$ ($p < 0,05$) (Рисунок 10). Тем не менее среднее значение по

методике MDQ приближается к скрининговому значению 7 баллов ($7,14 \pm 0,26$; min = 1, max = 15), а среднее значение по шкале BSDS ниже скринингового значения 13 баллов ($8,93 \pm 0,39$; min = 1, max = 20). Полученные результаты могут свидетельствовать, с одной стороны, о трудностях оценки своего эмоционального состояния подростками, с другой – о различиях в формулировках вопросов в скрининговых методиках.

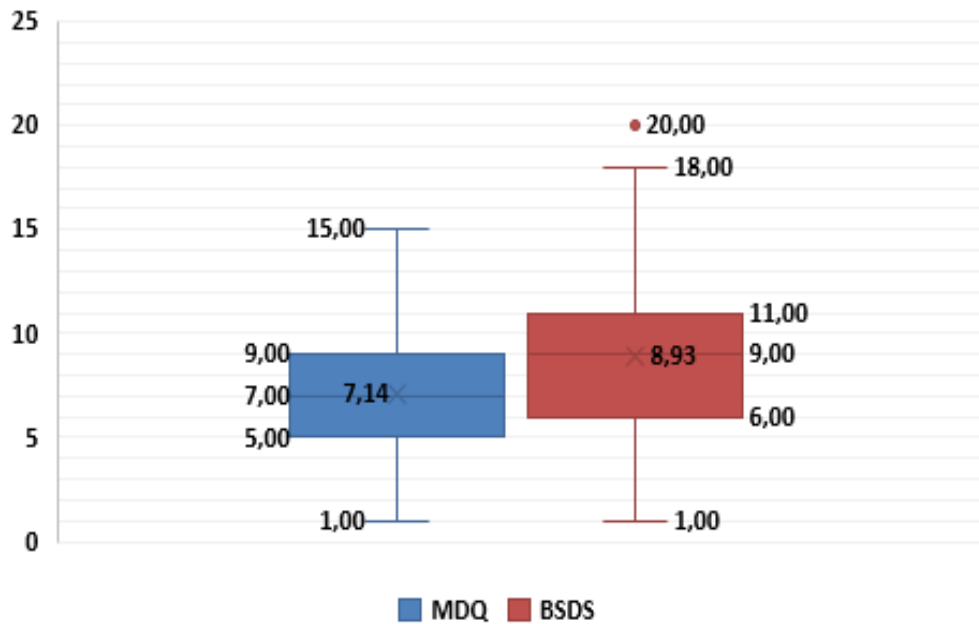


Рисунок 10 – Диаграмма распределения средних значений по шкалам BSDS и MDQ

Далее был проведен корреляционный анализ результатов обследования респондентов по шкалам BSDS и MDQ. Мы выявили прямую, заметную и положительную связь – $r = 0,55$ ($p < 0,05$), что говорит о возможности совместного применения данных скрининговых шкал (Рисунок 11). Коэффициент детерминации составил 30,75 %.

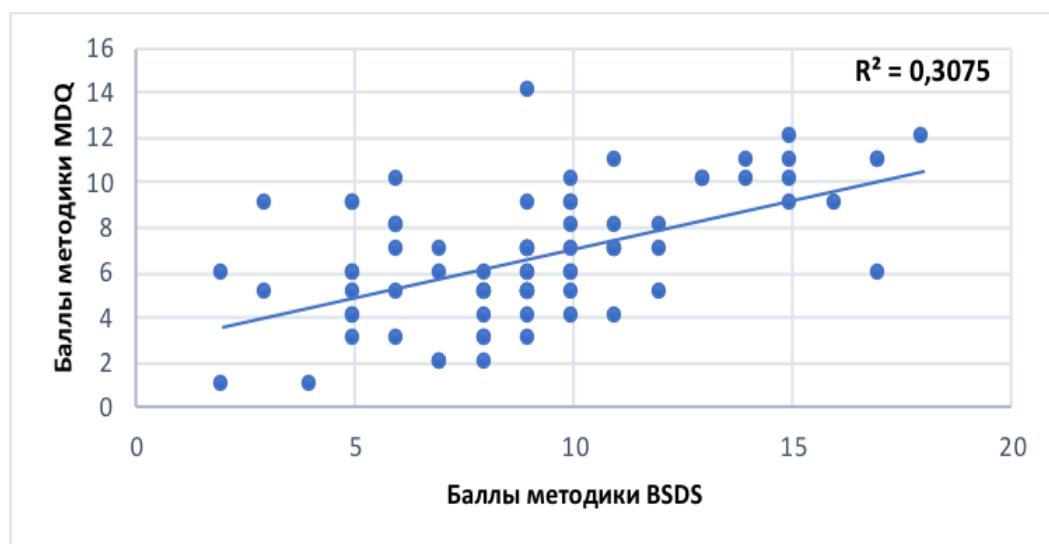


Рисунок 11 – Исследование корреляционной связи между методиками MDQ и BSDS

Для дальнейшего изучения возможности совместного применения скрининговых шкал MDQ и BSDS была построена таблица сопряженности (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты изучения совместного применения методик MDQ и BSDS

Значения BSDS Значения MDQ	Группа 1 (<13 баллов)	Группа 2 (>13 баллов)
Группа 1 (<7 баллов)	37* 0,487**	1* 0,013**
Группа 2 (>7 баллов)	25* 0,329**	13* 0,171**
n = 76	$\chi^2 = 12,6$ $p = 0,0004$	

Примечание – *абсолютные частоты; ** относительные частоты (доли); n – число респондентов; χ^2 – критерия согласия Пирсона (Хи-квадрат); p – статистическая значимость различий между группами (p<0,05).

Из таблицы 36 видно, что используемые скрининговые методики по выявлению респондентов как с превышением скринингового порога (17 %), так и респондентов со значениями, не превышающими скрининговый порог (48,7 %), могут работать согласованно.

При клинико-психопатологическом исследовании подростков в соответствии с критериями МКБ-10, класс V психические расстройства и расстройства

поведения (F 00 – F 99), психические расстройства, в том числе аффективная патология выявлены не были.

Результаты анализа свидетельствуют о возможности согласованной работы скрининговых методик MDQ и BSDS при выявлении как респондентов со значениями, не превышающими скрининговый порог, так и респондентов с превышением скринингового порога. В частности, согласованность измерений работы методик по выявлению значений, не превышающих скрининговый порог, подтверждается в 48,7 % случаев, что свидетельствует об отсутствии риска биполярного аффективного расстройства у исследуемого контингента здоровых подростков. Согласованность измерений двух методик по выявлению превышения скринингового порога в 17,1 % случаев соответствует риску развития биполярного аффективного расстройства у данного контингента респондентов.

Выявление риска биполярного расстройства у подростков представляет большие трудности ввиду существенного полиморфизма как продромальных, так и начальных проявлений биполярного расстройства. Подростковый возраст, характеризующийся сложными нейроэндокринными перестройками организма, также вносит определенные коррективы в инициальные проявления БАР. Свойственные подростковому возрасту психологические особенности (реакции эмансипации, оппозиции, активного и пассивного протеста, заострение характерологических черт и др.) могут выступать как в качестве психологических феноменов, так и психопатологических симптомов и требуют тщательной дифференциальной диагностики.

Таким образом, ранняя диагностика риска биполярного расстройства у подростков наряду с клинико-психопатологическим методом может включать в себя использование скрининговых шкал. Комплексное использование нескольких скрининговых методов обосновано проблемой полиморфизма начальных гипоманиакальных и депрессивных состояний, а также трудностями субъективной оценки симптомов биполярного аффективного расстройства подростками. Дальнейшее изучение возможностей ранней диагностики риска БАР требует комплексного подхода с использованием основного клинико-

психопатологического метода и применения дополнительных скрининговых психометрических шкал, тщательной оценки анамнестических сведений и последующего клинико-динамического наблюдения.

7.2. Роль преморбидных особенностей личности в генезе аффективных расстройств биполярного спектра

Для изучения факторов риска развития аффективной патологии биполярного спектра была проведена клинико-психологическая диагностика 100 респондентов в возрасте от 18 до 20 лет (неклиническая выборка № 2), обучающихся по программам высшего образования (цитировано по Осипова Н.Н., Барденштейн Л.М., Беглянкин Н.И., Зайцева В.М., Новикова В.А., Гапонова В.Н., 2018)⁷. Для исследования использовались психодиагностические и скрининговые методики: диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale) R. Pies, вопросник расстройства настроения Mood Disorder Questionnaire (MDQ), диагностический опросник по биполярному расстройству Hypomania Checklist (HCL-32), сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ), Zung Self-Rating Depression Scale (шкала Цунга для самооценки депрессии).

Среди участников эксперимента – 36 юношей (36 %) и 64 девушки (64 %). Средний возраст по выборке составляет $18,47 \pm 0,15$ лет. Средний возраст на мужской и женской выборке статистически достоверно не различался ($p > 0,05$). Можно утверждать, что выборка однородна, репрезентативна и независима по половозрастному составу и социально-образовательному уровню.

Результаты изучения личности студентов по методике СМОЛ (Таблица 37) выявили преобладание отдельных характерологических типов, соответствующих

⁷ Осипова, Н.Н. Факторы риска развития биполярного аффективного расстройства / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Н.И. Беглянкин, В.М. Зайцева, В.А. Новикова, В.Н. Гапонова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2018. – Т.17. – №2. – С. 156–158.

по степени выраженности акцентуациям характера и не достигающих степени патологических значений.

Таблица 37 – Результаты изучения профилей личности студентов

Шкала	n = 100	Средний балл по шкале (M±m)	ДИ	p
Hs		48,55±0,74	47,07–50,02	0,0147*
D		46,06±1,05	43,98–48,14	0,0208*
Hу		48,27±1,04	46,2–50,34	0,0206*
Pd		42,88±1,27	40,36–45,4	0,025*
Pa		48,04±1,04	45,98–50,09	0,0205*
Pt		49,42±1,19	47,04–51,79	0,0237*
Sc		49,04±1,09	46,88–51,2	0,0216*
Ma		51,86±1,05	49,77–53,95	0,0209*

Примечание – * $p < 0,05$; ДИ – доверительный интервал; Hs – шкала ипохондрии; D – шкала депрессии; Hу – шкала истерии; Pd – шкала психопатии; Pa – шкала паранойальности; Pt – шкала психастении; Sc – шкала шизоидности; Ma – шкала гипомании.

В результате изучения различий между шкалами, представленными в таблице 37, было выявлено статистически значимое преобладание значений по шкале Ma (гипомания) (51,86±1,05, ДИ: 49,77–53,95) над всеми остальными шкалами, что свидетельствует о тенденции склонности исследуемых к приподнятому настроению, активности, деятельности, энергичности, общительности, а также к повышенной отвлекаемости, эмоциональному возбуждению, раздражительности. Повышение показателей по шкале Ma сочетается со статистически значимым понижением по шкале Pd (психопатия) (M = 42,88±1,27, ДИ: 40,36–45,4), что может свидетельствовать не о характерологических особенностях личности по гипоманиакальному типу, а о склонности к аффективным колебаниям (Рисунок 12).

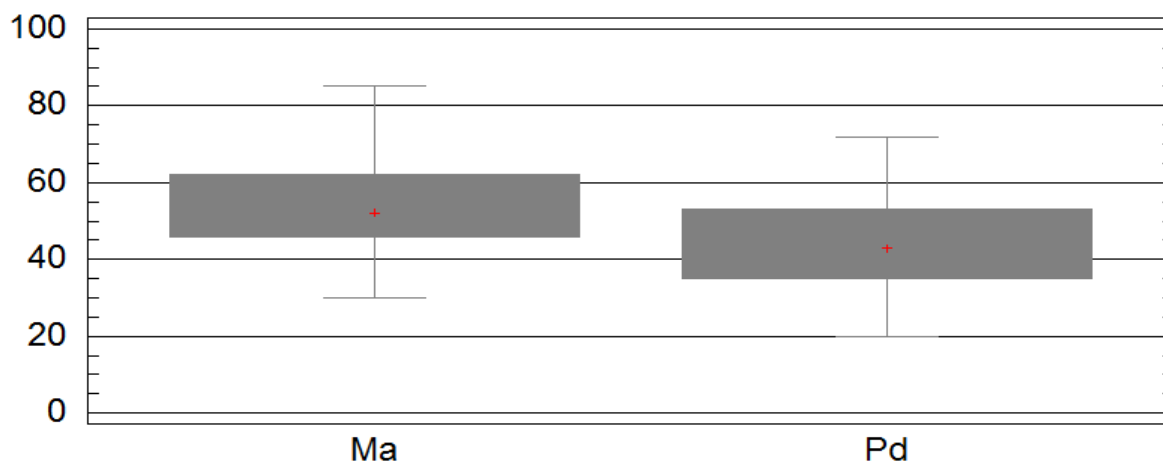


Рисунок 12 – Диаграмма размаха по шкалам гипомании и психопатии (статистически значимое различие между Ma – гипоманией и Pd – психопатией $p < 0,05$)

На следующем этапе исследования изучалась возможность определения склонности к аффективной патологии биполярного спектра по скрининговым шкалам. Результаты представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Результаты изучения склонности к биполярному аффективному расстройству (по результатам скрининговых шкал)

Шкалы	Средний балл по шкале ($M \pm m$) ($n = 100$)	ДИ	p
Zung	$38,83 \pm 0,85$	37,15–40,51	0,0168*
BSDS	$7,38 \pm 0,44$	6,49–8,26	0,008**
MDQ	$7,74 \pm 0,33$	7,07–8,40	0,006**
HCL-32	$15,82 \pm 0,49$	14,83–16,80	0,0098**

Примечание – * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ДИ – доверительный интервал.

Как видим, превышения скрининговых порогов отмечены по шкалам опросника MDQ со средним баллом по шкале $7,74 \pm 0,33$ (ДИ: 7,08–8,40058), что может свидетельствовать о склонности к гипомании. Опросник HCL-32 выявил повышение биполярного индекса $15,82 \pm 0,49$ (ДИ: 14,83–16,80), что также является доказательством тенденции к аффективным колебаниям. Результаты измерений по шкале Zung, выявляющей склонность к депрессии, свидетельствуют о пограничных значениях между нормой и патологией $38,83 \pm 0,85$ (ДИ: 37,15–40,51).

Для изучения зависимости личностных особенностей и склонности к аффективной патологии биполярного спектра был проведен корреляционный анализ (Таблица 39).

Таблица 39 – Результаты изучения зависимости между характерологическими типами и склонностью к аффективной патологии по профилям личности и скрининговым шкалам

Шкалы	Zung	BSDS	MDQ	HCL-32
Hs	0,31 (p = 0,002)*	0,11(p = 0,27)**	0,05 (p = 0,66)**	0,1 (p = 0,34)**
D	0,25 (p = 0,04)*	0,2 (p = 0,04)*	0,17 (p = 0,09)**	0,1 (p = 0,33)**
Hу	0,27 (p = 0,007)*	0,11 (p = 0,27)**	0,08 (p = 0,45)**	0,09 (p = 0,38)**
Pd	0,14 (p = 0,17)**	0,14 (p = 0,16)**	-0,002(p = 0,99)**	0,04 (p = 0,72)**
Pa	0,39 (p = 0,00007)*	0,32 (p = 0,001)*	0,35 (p = 0,0004)*	0,23 (p = 0,02)*
Pt	0,11 (p = 0,26)**	0,16 (p = 0,1)**	0,02 (p = 0,88)**	0,02 (p = 0,85)**
Sc	0,12 (p = 0,22)**	0,32 (p = 0,001)*	0,13 (p = 0,2)**	0,23 (p = 0,02)*
Ma	0,13 (p = 0,2)**	0,18 (p = 0,08)**	0,28 (p = 0,005)*	0,26 (p = 0,01)*

Примечание – *p<0,05; **p>0,05.

Таким образом, нами установлены умеренные корреляционные зависимости между особенностями личности (шкалы Pa – паранойальности, D – депрессии, Ma – гипомании) и склонностью к развитию аффективной патологии биполярного спектра. В большей степени по сравнению с другими шкалами их обнаружила шкала паранойальности (коррелирует со всеми скрининговыми шкалами), что может быть связано в том числе с такими особенностями личности, как аффективная застреваемость, ригидность, склонность к фиксации на негативных эмоциях.

Так как наиболее сильная корреляционная связь была выявлена между шкалой Pa – паранойальности и Цунга $r = 0,39$ ($p < 0,05$), то в рамках исследования была построена регрессионная модель (Рисунок 13).

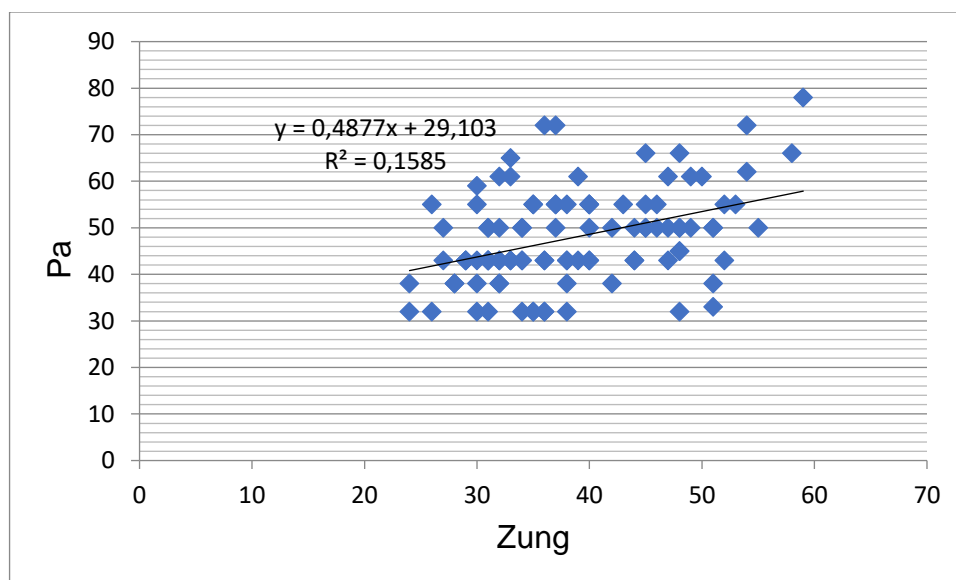


Рисунок 13 – Регрессионная модель связи между шкалами Zung и Pa – паранойяльности

В рамках построенной регрессионной модели получено уравнение $Pa = 29,1 + 0,5 * Zung$. Уравнение является статистически значимым, поскольку коэффициент Фишера $F = 18,46$ ($p < 0,05$). Однако полученный коэффициент детерминации $R^2 = 0,1585$ указывает, что уравнение регрессии лишь примерно на 16 % объясняет вариацию значений признака «Pa», то есть данная линейная модель слабо описывает исходные данные и недостаточна для использования в качестве прогноза.

Полученные в ходе работы результаты согласуются с отечественными и международными исследованиями в этой области, установившими, что преобладание депрессивной симптоматики при БАР II является следствием гипертимического и циклоидного темпераментов, а при БАР I типа – дистимического и циклоидного типов. По данным И.А. Зражевской (2010), при общей выборке более 400 пациентов у 92 % с диагнозом «БАР» было выявлено наличие преморбидных особенностей значимо чаще в виде пограничного (не достигающего степени расстройства личности, но соответствующего его описанию), причем у женщин преобладание пограничного типа, а у мужчин – импульсивного. В работах Н.С. Akiskal et al. (2006) указывается, что для пациентов с БАР II типа также характерны экстраверсия и склонность к выражению позитивных эмоций, значительный уровень нейротизма в преморбиде. Кроме того,

H.S. Akiskal разработал схему, согласно которой «аффективные личностные черты» рассматриваются как «расстройства темперамента», выступающие в качестве факторов биологического риска развития клинических форм аффективных расстройств.

Исследования Н.С. Шейниной и А.П. Коцюбинского (2011) позволили распространить представления о диатезе на другие эндогенные психические заболевания, в том числе на аффективные расстройства. Авторы описали «аффектотропно окрашенный диатез», переходящий в полиморфный продром, картина которого определяется аффективной триадой в виде «астенические расстройства – эмоциональная лабильность – депрессивные эпизоды». В недавних исследованиях М. Pompili, М. Ross, J. Baldessarini (2017) также подтверждается роль темперамента в развитии аффективной патологии и риска суицидального поведения.

На наш взгляд, клиническая картина биполярного аффективного расстройства может отражать характерологические и темпераментальные профили пациентов и должна учитываться как в процессе ранней диагностики БАР II типа, так и лечения, что будет соответствовать аспектам персонализированной психиатрии.

7.3. Структура донозологических колебаний настроения (гипомании) в неклинических выборках

Поскольку первые проявления болезни почти у двух третей пациентов выявляются в возрасте до 18 лет, усилия по раннему распознаванию и лечению должны быть сосредоточены именно на подростковом и юношеском возрастных периодах.

Все более широкое признание получает тот факт, что биполярное расстройство, как и шизофрения, имеет продромальную фазу, которая может быть идентифицирована до развития полной клинической картины заболевания. В отличие от шизофрении, где наличие продрома подтверждается критериями,

прогнозирующими наступление психоза от шести месяцев до трех лет в 10–40 % случаев, существование специфического продрома для БАР, которое позволило бы целенаправленное терапевтическое вмешательство, требует дальнейшего изучения.

Раннее начало БАР в большинстве случаев становится причиной длительных задержек начала лечения, что является фактором риска неблагоприятного исхода заболевания: присоединения коморбидной патологии, быстроритмического течения, высокого суицидального риска.

Типология клинических вариантов БАР включает значительно большее, чем представлено в международных классификациях болезней, количество вариантов.

В классификации психических заболеваний американской психиатрической ассоциации (DSM-IV-TR (APA), 2000; DSM-V (APA), 2013) выделены два основных варианта течения биполярного расстройства: БАР I типа и БАР II типа. БАР I типа диагностируют у больного при выявлении по крайней мере одного маниакального или смешанного эпизодов. При БАР II типа (296.89 – DSM-V, APA, 2013) обязательно наличие хотя бы одного гипоманиакального эпизода и по крайней мере одного эпизода большого депрессивного расстройства (текущего или в анамнезе). В 2019 году ВОЗ утвержден проект ICD-11, в котором также представлено разделение БАР на I и II типы.

Проблемы ранней диагностики БАР в подростковом и юношеском возрасте во многом связаны с атипичностью клинической картины субдепрессивных, депрессивных, гипоманиакальных, маниакальных и смешанных эпизодов, ее полиморфностью и синдромальной незавершенностью, обусловленной особенностями формирующейся подростковой психики. Это приводит к тому, что значительная часть страдающих БАР подростков не получает своевременного адекватного лечения или совсем не попадает в поле зрения психотерапевта, психиатра. Имеются данные, что процесс диагностирования БАР и адекватное лечение задерживаются на 6–8 лет и более, особенно при дебюте болезни в подростковом возрасте. В исследовании K.R. Merikangas et al. отмечено, что пациенты с началом БАР в детстве остаются без лечения в среднем более 16 лет.

Значительные проблемы в процессе диагностики БАР II типа представляют гипоманиакальные эпизоды, которые трудно распознаются как самими пациентами, так и их родственниками. Большинство пациентов не считают такие состояния болезненными и, следовательно, не обращаются за медицинской помощью. Особенно это касается подростков, которым может нравиться состояние повышенного настроения, подъема энергии. Они могут его даже усиливать приемом психоактивных веществ с последующим рискованным поведением.

Также следует отметить, что во временном аспекте динамики БАР преобладающими являются депрессивные эпизоды, и отличие их от монополярной рекуррентной депрессии представляет клиническую проблему. Депрессия первоначально рассматривалась как монополярная более чем у 40 % пациентов, которым позже был поставлен диагноз «биполярное аффективное расстройство».

Своевременная диагностика и лечение БАР имеют важное значение для замедления развития эпизодов расстройства настроения. Это позволит снизить вероятность формирования когнитивных нарушений, ухудшение качества жизни, а также предотвратить преждевременную смертность от самоубийств и сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью дальнейшего исследования было изучение структуры аффективных колебаний (гипомании) в неклинической выборке с использованием скрининговых методов. В нем приняли участие 129 студентов (неклиническая выборка № 4), обучающихся в медицинском университете. Средний возраст респондентов – $18,95 \pm 0,08$ лет. Среди них 25,6 % юношей ($n = 33$), 74,4 % девушек ($n = 96$). Все респонденты дали письменное информированное согласие на участие в данном исследовании. В работе использовались клинико-психопатологический метод, а также краткий международный нейропсихиатрический опросник (Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.)). Диагностика гипомании осуществлялась с помощью диагностического опросника по биполярному расстройству (Hypomania Checklist (HCL-32)). Для оценки выраженности депрессии применялась шкала (Hamilton Rating Scale for Depression HAMD-17).

При клинико-психопатологическом исследовании респондентов с применением краткого международного нейропсихиатрического опросника (Mini-international neuropsychiatric interview (M.I.N.I.) психические расстройства, том числе аффективная патология, выявлены не были. При использовании диагностического опросника по биполярному расстройству (Hypomania Checklist (HCL-32) учитывались соответствующие рекомендации разработчика (Angst J., 2005) для подтверждения склонности к гипомании (суммарный балл ≥ 14). В исследуемой выборке среднее значение по шкале HCL-32 составило $14,80 \pm 0,44$ (min = 4, max = 30). У 79 респондентов (61,2 %, 95 % ДИ: 52,83–69,65) суммарный балл превышал пороговое значение.

При анализе отдельных пунктов шкалы HCL-32 было установлено, что при сравнении своего состояния с другими людьми 44,9 % респондентов (n = 58, 95 % ДИ: 36,38–53,55) назвали свое состояние стабильным и ровным, 27,13 % (n = 35, 95 % ДИ: 19,46–34,80) отметили чередование подъемов и спадов настроения. Большинство исследуемых положительно оценивало влияние подъемов настроения на семейную сферу (63,57 %, n = 82), на общественную деятельность (68,99 %, n = 89), работу (75,19 %, n = 91), сферу досуга (82,17 %, n = 106). Также субъективная оценка реакции окружающих на эпизоды подъема настроения интерпретировалась респондентами в большинстве случаев как позитивная (36,43 %, n = 47, 95 % ДИ: 28,13–44,74) и нейтральная (37,21 %, n = 48, 95 % ДИ 33,35–50,37). Негативную оценку окружающих отметили лишь 3,18 % (n = 17, 95 % ДИ: 0,55–7,21) респондентов.

Субъективная оценка продолжительности эпизодов подъема настроения варьировала от 1 месяца (3,88 %, n = 5, 95 % ДИ: 0,55–7,21) до 1 дня (23,26 %, n = 30, 95 % ДИ: 15,97–30,59). 23,26 % респондентов (n = 30, 95 % ДИ: 15,97–30,53) не смогли назвать их длительность. Наличие эпизодов подъема настроения за последние 12 месяцев отметили все респонденты (100 %, 95 % ДИ: 100,0–100,0).

Затем мы изучили структуру эпизодов подъема настроения по шкале HCL-32 с применением факторного анализа среди респондентов (n = 79), суммарный балл которых превышал скрининговый порог (≥ 14 баллов). Всего в структуре подъема

настроения было выявлено 11 факторов, совокупный процент дисперсии которых составил 66,9 %. Факторный анализ структуры подъемов настроения приведен в таблице 40.

Таблица 40 – Факторный анализ структуры подъемов настроения по шкале NCL-32 в неклинической выборке

Пункты NCL-32	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6	Фактор 7	Фактор 8	Фактор 9	Фактор 10	Фактор 11
Меньше сплю	-0,229	0,408	-0,307	-0,077	-0,242	0,489	0,114	0,114	0,103	0,151	-0,262
Более энергичен и активен	0,431	0,556	0,042	-0,205	-0,041	0,005	-0,279	-0,279	0,094	0,042	-0,031
Более уверен в себе	0,352	0,273	0,509	0,039	0,238	-0,068	-0,086	-0,086	-0,264	0,009	0,257
Получаю больше удовольствия от работы	0,002	-0,174	0,540	-0,107	-0,298	0,303	-0,366	-0,366	-0,059	-0,142	0,090
Становлюсь более общительным	0,305	0,241	-0,166	0,029	-0,193	-0,021	0,362	0,362	0,155	0,057	0,520
Мне хочется путешествовать, и я действительно больше разъезжаю	-0,155	-0,014	-0,027	0,535	-0,056	0,120	-0,190	-0,190	0,426	0,338	-0,005
Мой стиль вождения становится более быстрым и рискованным	-0,375	0,201	-0,008	0,523	0,249	0,119	-0,307	-0,307	0,054	-0,028	0,261
Я трачу больше\слишком много денег	-0,358	0,148	0,364	-0,221	0,441	0,081	0,183	0,183	0,118	0,089	0,123
В повседневной жизни я чаще иду на риск	-0,550	0,370	0,016	-0,008	-0,229	-0,096	-0,144	-0,144	0,043	0,069	0,170
Я проявляю большую физическую активность	0,147	-0,223	0,022	0,129	0,136	0,688	0,069	0,069	-0,050	-0,184	0,114
Я строю больше планов и проектов	-0,022	-0,176	0,528	0,414	-0,209	-0,259	0,090	0,090	-0,042	0,130	-0,061
У меня больше творческих идей	0,213	-0,227	0,511	0,049	-0,022	-0,313	0,312	0,312	0,238	0,226	-0,191
Я менее застенчив и скован	0,073	0,363	-0,126	-0,331	0,215	-0,323	0,084	0,084	-0,328	0,236	0,082
Я одеваюсь более ярко и экстравагантно\больше пользуюсь косметикой	0,029	0,205	0,133	0,320	-0,065	0,154	0,539	0,539	-0,034	-0,020	-0,343
У меня возрастает потребность в общении, и я действительно общаюсь с большим числом людей	0,169	0,394	-0,278	0,252	-0,377	0,024	0,297	0,297	-0,156	-0,134	-0,067
У меня возрастает интерес к сексу и\или усиливается сексуальное желание	0,172	0,527	-0,150	0,449	0,430	0,076	0,076	0,076	-0,154	0,018	0,040
Я чаще флиртую и\или проявляю большую сексуальную активность	0,253	0,350	0,063	0,151	0,378	0,104	-0,041	-0,041	-0,369	0,231	-0,250

Продолжение таблицы 40

Пункты НСЛ-32	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Я больше говорю	0,314	0,468	0,121	-0,406	-0,004	0,131	0,147	0,147	0,185	-0,008	0,253
Я быстрее думаю	-0,118	0,081	0,000	-0,182	-0,482	-0,137	0,266	0,266	-0,008	0,008	0,204
В беседах я чаще шучу	0,259	0,418	0,032	-0,287	-0,019	0,170	-0,261	-0,261	0,285	-0,102	-0,378
Я легче отвлекаюсь	-0,467	0,024	-0,193	0,054	0,392	-0,118	0,265	0,265	0,262	0,081	0,106
Я нахожу множество новых занятий	0,166	-0,273	0,506	-0,110	-0,030	0,424	0,203	0,203	-0,049	0,330	-0,026
Мои мысли перескакивают с одной темы на другую	-0,401	-0,091	0,078	-0,480	0,331	0,185	0,287	0,287	0,079	0,028	-0,029
Я со всем справляюсь быстрее и/или легче	-0,074	0,259	-0,074	0,143	-0,444	0,088	0,000	0,000	0,119	0,438	0,119
Я более нетерпелив и/или быстрее раздражаюсь	-0,684	0,117	0,120	0,028	0,057	-0,180	0,020	0,020	0,020	-0,090	-0,024
Я могу утомлять и раздражать окружающих	-0,585	0,066	0,054	-0,219	-0,150	-0,014	-0,089	-0,089	0,020	0,165	-0,136
Я чаще попадаю в конфликтные ситуации	-0,665	-0,117	-0,089	-0,096	-0,037	-0,092	-0,124	-0,124	-0,144	0,350	0,002
Я в приподнятом настроении и более оптимистичен	0,472	0,481	0,267	-0,004	-0,026	-0,093	-0,144	-0,144	0,208	0,208	-0,029
Я пью больше кофе	-0,400	0,514	0,074	-0,202	-0,073	0,300	-0,035	-0,035	0,208	-0,123	-0,137
Я больше курю	-0,307	0,263	0,394	0,127	-0,185	-0,122	0,155	0,155	0,127	-0,489	0,009
Я употребляю больше алкоголя	-0,255	0,370	0,130	0,210	0,086	-0,225	0,102	0,102	0,127	-0,216	-0,120
Я принимаю больше лекарств (седатиков, анксиолитиков, стимуляторов)	-0,467	0,427	0,444	0,078	-0,058	0,144	-0,053	-0,053	0,370	-0,011	0,079
Общая дисперсия	12,03	9,89	7,12	6,47	5,97	5,28	4,65	4,65	4,05	3,83	3,46
% накопленной дисперсии	66,917										

Наибольший вклад в общую дисперсию внесли четыре фактора. Вклад I фактора составил 12,03 %. Значимые веса в нем имели показатели, связанные с раздражительностью ($r = -0,684$), конфликтностью ($r = -0,665$), рискованным поведением ($r = -0,550$), повышением энергии и активности ($r = 0,431$), повышенной отвлекаемостью ($r = -0,467$), употреблением стимулирующих веществ ($r = -0,467$). II фактор внес в общую дисперсию 9,89 %, значимые веса в нем представлены усилением сексуальных побуждений ($r = 0,527$), снижением потребности во сне ($r = 0,408$), повышенной разговорчивостью ($r = 0,468$), повышением настроения ($r = 0,481$). Вклад III фактора (7,11 %) связан с появлением новых планов и проектов ($r = 0,506$), показателями повышения уверенности в себе ($r = 0,509$), употреблением стимулирующих веществ ($r = 0,444$). Вклад IV фактора составил 6,47 % и включал в себя следующие признаки: рискованный стиль вождения транспортного средства

($r = 0,523$), большие траты денежных средств ($r = 0,441$), «скачку» мыслей ($r = -0,480$).

Таким образом, эпизоды подъема настроения в неклинической выборке в большинстве случаев оценивались респондентами как положительные и благоприятно влияющие на семейные взаимоотношения, общественную деятельность, работу и досуг. Субъективная оценка реакции окружающих людей на подъемы настроения носила положительный и нейтральный характер, что подтверждает трудности распознавания таких эпизодов как самими респондентами, так и окружающими людьми.

Качественный анализ показал, что в структуре эпизодов подъема настроения имеются признаки гипомании, такие как рискованное поведение, снижение потребности во сне, раздражительность, употребление стимулирующих веществ, усиление сексуальных побуждений, повышенная разговорчивость. Выявленные признаки гипомании могут иметь прогностическое значение на доклиническом этапе диагностики риска биполярного расстройства и требуют дальнейшего клинико-динамического наблюдения респондентов с расширением диагностического инструментария и последующим ретроспективным анализом субъективных и объективных анамнестических данных.

7.4. Структура субдепрессивных колебаний настроения в неклинических выборках

При изучении депрессивных колебаний настроения была использована шкала М. Гамильтона (HAM-D-17). В исследуемой выборке среднее значение по шкале составило $6,51 \pm 0,39$ ($\min = 0$, $\max = 13$), что свидетельствует об отсутствии симптомов депрессии в общей выборке. У 84 респондентов (65,1 %) суммарный балл не превышал пороговые значения и находился в пределах от 0 до 7 баллов. От 8 до 13 баллов набрали 45 респондентов (38,4 %).

Следующим этапом исследования было изучение структуры эпизодов снижения настроения по шкале HAMD-17 с применением факторного анализа среди респондентов ($n = 45$), суммарный балл которых превышал норму и составлял от 8 до 13 баллов, что соответствует проявлениям депрессии в легкой форме. При выделении максимального числа факторов с учетом критерия Кайзера структура депрессивных состояний оказалась представлена шестью факторами и объясняла 60,99 % дисперсии признаков выборки. Факторный анализ структуры эпизодов снижения настроения представлен в таблице 41.

Таблица 41 – Факторный анализ структуры сниженного настроения по шкале HAMD-17 (факторные нагрузки; дисперсия)

Пункты HAMD-17	Фактор I	Фактор II	Фактор III	Фактор IV	Фактор V	Фактор VI
Депрессивное настроение	-0,367	-0,356	0,161	0,579	0,103	0,102
Чувство вины	0,209	-0,504	0,287	-0,191	-0,475	0,014
Суицидальные тенденции	-0,082	0,682	0,257	0,281	0,130	0,305
Ранняя бессонница (трудности засыпания)	0,693	0,028	0,050	0,010	-0,025	-0,253
Средняя бессонница (прерывистый сон)	0,663	0,292	0,085	0,190	-0,021	-0,190
Поздняя бессонница (ранние пробуждения)	0,537	0,030	0,115	0,028	0,272	0,249
Работа и интересы	-0,388	0,112	0,290	0,520	-0,252	-0,214
Заторможенность	-0,299	0,154	-0,247	0,053	-0,524	-0,041
Напряжение	-0,378	0,032	-0,642	-0,362	0,401	0,069
Соматические симптомы ЖКТ	0,001	0,513	0,164	-0,158	-0,185	0,644
Общие соматические симптомы	-0,050	0,415	-0,508	-0,160	-0,143	-0,411
Расстройство половой сферы	-0,290	-0,068	-0,098	-0,153	-0,484	0,403
Ипохондрия	0,010	-0,453	-0,359	0,466	0,114	0,142
Потеря веса	-0,447	0,399	0,194	0,245	0,238	-0,363
Критика к болезни	0,266	0,315	-0,326	0,229	-0,099	0,180
Общая дисперсия	13,23	11,23	10,12	9,73	8,59	8,08
% накопленной дисперсии	60,99					

Наибольший вклад в общую дисперсию внесли четыре фактора. Вклад I фактора составил 13,23 %. Значимые веса в нем имели показатели, связанные в основном с диссомнией: трудностями засыпания ($r = 0,693$), прерывистым сном ($r = 0,663$), ранними пробуждениями ($r = 0,537$). II фактор внес в общую дисперсию 11,23 %, значимые веса в нем представлены такими показателями, как чувство вины ($r = -0,504$), суицидальные тенденции ($r = 0,682$), общие соматические симптомы и симптомы, связанные с нарушением функции желудочно-кишечного тракта, ипохондрией и потерей веса. Вклад III фактора (10,12 %) связан с показателями

напряжения ($r = -0,642$), общесоматическими симптомами ($r = -0,508$). Вклад фактора IV в общую дисперсию составил 9,73 % и включал в себя следующие признаки: снижение работоспособности ($r = 0,520$), депрессивное настроение ($r = 0,579$), ипохондрию ($r = 0,466$).

Таким образом, диагностика гипоманиакальных и субдепрессивных состояний на доклиническом этапе представляет сложности, связанные с субъективной оценкой своего состояния как самими респондентами, так и интерпретацией их состояния ближайшим окружением. Выявленные в 61,2 % ($n = 79$) субклинические подъемы настроения в большинстве случаев оценивались респондентами и их ближайшим окружением как положительные и благоприятно влияющие на семейные взаимоотношения, общественную деятельность, досуг.

Качественный анализ показал, что в структуре эпизодов подъема настроения преобладают такие признаки гипомании, как повышение энергии и общей активности, раздражительность, рискованное поведение, снижение потребности во сне, употребление стимулирующих веществ, усиление сексуальных побуждений, повышенная разговорчивость, которые идентичны клиническим проявлениям гипоманиакального эпизода при БАР.

В работах J. Angst et al. (2020) проведен сравнительный анализ диагностических критериев биполярного расстройства с использованием DSM-V (APA, 2013) и проекта ICD-11, результат которого показал, что в отличие от DSM-IV-TR и МКБ-10, в DSM-V и проекте ICD-11 в основных критериях диагностики гипоманиакального эпизода помимо изменений настроения (эйфория, раздражительность), делается акцент на постоянно возрастающую активность, прилив сил, субъективное ощущение подъема энергии, что, по мнению авторов, является существенным для описания более полной и точной клинической картины расстройства [53].

Снижение настроения и связанные с ним проявления диссомнии, общесоматические симптомы, психическая и соматическая тревога, ухудшение работоспособности были выявлены у 34,8 % исследуемых лишь при тщательном расспросе при отсутствии активных жалоб со стороны респондентов и

соответствовали степени легкой депрессии по шкале HAMD-17. Также установленные признаки депрессивных состояний на доклиническом этапе имели тенденцию к связи с общесоматическими симптомами, что косвенно может указывать на дальнейшее формирование коморбидной патологии. Изучение хронологической последовательности возникновения коморбидных состояний при БАР также может способствовать ранней диагностике и своевременному лечению заболевания.

По мнению многих исследователей, большинство коморбидных расстройств возникает задолго до дебюта основного заболевания. В работах E.A. Frazier, J.I. Hunt et al. (2020) изучались коморбидные расстройства, предшествовавшие БАР. Было выявлено, что БАР I типа у мужчин предшествовало злоупотребление алкоголем и каннабисом, у женщин до дебюта чаще выявлялись тревожные расстройства и расстройства пищевого поведения. По мнению авторов, своевременное лечение предшествующих дебюту БАР коморбидных расстройств может выступать в качестве мер вторичной профилактики основного заболевания.

Полученные данные согласуются с концепцией подпороговой депрессии, которая имеет высокую распространенность в подростковом возрасте и связана с сопутствующей соматической патологией и функциональными нарушениями. Исследования 2022 года, проводившиеся среди чилийских подростков, обучавшихся в 9–11 классах, показали, что подпороговая депрессия у девочек, помимо сниженного настроения, проявлялась в проблемах со сном; у мальчиков были более выражены ангедония, нарушения концентрации внимания, психомоторная заторможенность или возбуждение.

В исследованиях A.R. Van Meter et al. (2019) были выявлены продромальные симптомы, предшествовавшие первому эпизоду расстройства настроения. Более чем у половины участников (51 %) аффективному эпизоду предшествовал симптом повышения энергии. Ученые описали более 40 различных донозологических симптомов, которые в целом свидетельствовали о неоднородности преморбидных проявлений. Данное исследование также показало, что дебют БАР было постепенным.

Существующие данные о наличии у большинства пациентов более одного продромального симптома в дальнейшем могут способствовать выявлению более точных кластеров признаков, которые могли бы выступать в качестве убедительных критериев прогнозирования, профилактики и раннего вмешательства при биполярном расстройстве.

Выявленные по шкале HAMD-17 у 34,8 % ($n = 45$) респондентов признаки легкой депрессии были представлены нарушениями сна ($r = 0,693$), снижением работоспособности ($r = 0,520$), депрессивным настроением ($r = 0,579$), ипохондрией ($r = 0,466$), общесоматическими симптомами ($r = -0,508$), нарушением функции ЖКТ ($r = 0,513$), не носили характер активных жалоб и не служили поводом для обращения за специализированной помощью.

Таким образом, в неклинической выборке среди колебаний настроения преобладали подъемы, которые субъективно не идентифицировались как болезненные симптомы и не выступали в качестве жалоб при клинико-психопатологическом исследовании. Сниженный фон настроения сочетался с общесоматическими симптомами, что может указывать на последующее формирование коморбидной патологии. Выявленные субсиндромальные признаки гипомании и депрессии в неклинической выборке при отсутствии активных жалоб и обращений за психиатрической помощью представляют клиническую значимость как предикторы аффективной патологии биполярного спектра и требуют дальнейшего клинико-динамического наблюдения с целью ранней диагностики заболевания и своевременного терапевтического вмешательства.

7.5. Результаты изучения риска аффективной патологии на донозологическом этапе с учетом гендерных различий

Проблема изучения гендерных различий в этиологии, клинических проявлениях аффективной патологии, в частности при биполярном аффективном расстройстве, остается спорной на протяжении многих десятилетий. В ходе

исследований S. Syan et al. (2017) было выявлено, что при биполярном расстройстве женский пол коррелирует с преобладанием в структуре болезни депрессивных симптомов. Авторами отмечен высокий риск рецидива симптомов после родов и во время перименопаузы. Кроме того, женщины с биполярным расстройством имели повышенный риск развития заболеваний, передающихся половым путем, незапланированных беременностей, чрезмерного увеличения веса, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.

В результате исследований датских ученых T. Sorensen, A. Giraldi, M. Vinberg (2017) при изучении связи между сексуальной дисфункцией и качеством жизни у женщин с биполярным расстройством у 54 % пациенток были выявлены сексуальные расстройства, 39 % были не удовлетворены своей сексуальной жизнью, что в целом снизило показатели качества жизни пациенток.

Данные о гендерных различиях в распространенности БАР II типа противоречивы. В ходе некоторых исследований таких различий выявлено не было, однако ряд исследований, проводившихся в медицинских учреждениях, продемонстрировал преобладание женщин, что иногда связывают с большей обращаемостью женщин за медицинской помощью.

У большинства пациенток, страдающих БАР II типа, чаще наблюдаются смешанные эпизоды, во время которых в структуре гипомании присутствуют симптомы депрессии или симптомы гипомании отмечаются во время депрессивных эпизодов.

Выявлено, что у женщин БАР начинается в среднем на 3,2–8,3 года позже, чем у мужчин, а также чаще наблюдаются смешанные эпизоды гипомании с депрессивными чертами, быстрая цикличность, сезонность заболевания. Среди коморбидных расстройств у женщин чаще преобладают тревожные расстройства и расстройства пищевого поведения. Кроме того, у женщин чаще, чем у мужчин констатируется соматическая коморбидность, представленная заболеваниями щитовидной железы. При этом женщины с БАР реже, чем мужчины, злоупотребляют психоактивными веществами.

Одним из специфических пусковых механизмов для развития БАР II типа являются роды. Эпизод гипомании развивается у 10–20 % женщин в общей популяции, как правило, в раннем послеродовом периоде. Послеродовая гипомания может предшествовать депрессии, которая развивается примерно у половины таких женщин.

При оценке гендерных различий в подходах к лечению 7354 пациентов с биполярным расстройством было выявлено что, ЭСТ чаще встречалось у женщин только в подгруппе БАР I типа. Напротив, применение ламотриджина чаще встречалось у женщин только в подгруппе БАР II типа. Женщин чаще лечили антидепрессантами, ламотриджином, электросудорожной терапией, бензодиазепинами и психотерапией. Мужчин чаще лечили литием. Не было гендерных различий в лечении стабилизаторами настроения как группы нейролептиков, так и вальпроата.

В исследованиях А. Nivoli, I. Pacchiarotti (2011) отмечено, что основной характерной особенностью клинической картины БАР у женщин является депрессия, которая превалирует как при наступлении болезни, так и в качестве преобладающей полярности на протяжении всего периода заболевания. Авторами также отмечена более высокая распространенность психотической депрессии и коморбидных расстройств оси II. У женщин с БАР выявлена склонность к суицидальному поведению в анамнезе и суицидальное поведение у родственников, между тем как попытки самоубийства чаще встречаются среди мужчин с БАР.

М. Fellingner, Т. Waldhör (2017) изучили 60607 случаев госпитализации пациентов с БАР. Число случаев госпитализации было значительно выше ($p < 0,001$) у женщин во всех подгруппах БАР. Средняя продолжительность пребывания в маниакальных ($p < 0,001$) и депрессивных ($p < 0,001$) состояниях была короче у женщин. Гендерных различий в продолжительности течения смешанных эпизодов выявлено не было. Несмотря на выявленную равную продолжительность жизни у мужчин и женщин с БАР, тяжелые аффективные эпизоды чаще всего приводили к госпитализации у женщин.

Нами была проведена клинико-психологическая диагностика 129 респондентов, обучающихся по программам высшего образования в возрасте от 18 до 20 лет (неклиническая выборка № 3). Для исследования использованы скрининговые методики: диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale; R. Pies, 2005), вопросник расстройства настроения (Mood Disorder Questionnaire (MDQ; Hirschfeld R.M., 2000)), диагностический опросник по биполярному расстройству (Hypomania Checklist (HCL-32); Angst J., 2005), валидизированный в России С.Н. Мосоловым (2014), шкала для самооценки депрессии (Zung Self-Rating Depression Scale; Zung W., 1965). Для изучения личностного профиля был использован сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМОЛ), представляющий собой сокращенный вариант опросника ММРІ и разработанный J.C. Kincannon (1968), русскоязычная адаптация (Зайцев В.П., Козюля В.Н., 1981). Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России.

С целью выявления факторов риска развития аффективной патологии биполярного спектра было проведено клинико-психологическое исследование студентов ($n = 129$), обучающихся по программам высшего образования, в возрасте от 18 до 20 лет, среди них 35 % лиц женского пола и 65 % мужского. Средний возраст респондентов составил $18,27 \pm 0,12$ лет.

Результаты изучения личности студентов по методике СМОЛ выявили особенности, соответствующие по степени выраженности типам акцентуаций характера, не достигающие степени патологических значений со статистически значимым преобладанием значений по шкале Ма (гипомания) ($52,86 \pm 1,05$; ДИ 49,76; 53,95) над всеми остальными шкалами и понижением значений по шкале Рд (психопатия) ($41,88 \pm 1,27$; ДИ 40,36; 45,4). Данные, полученные в ходе исследования, отражены в таблице 42 и на рисунке 14.

Статистически значимых различий между юношами и девушками не выявлено ($p < 0,05$). При анализе общего профиля по методике СМОЛ было определено, что показатели всех шкал в общем диапазоне располагались в пределах

средних значений ($T = 40-60$), что свидетельствует о состоянии эмоционального равновесия, спокойствии, отсутствии у студентов признаков стресса и выраженных затруднений в адаптации на момент исследования. Однако у всех испытуемых относительно других шкал в общем профиле преобладали показатели по шкале Ma (гипомания) при пониженных показателях по шкале Pd (психопатия) (Рисунки 15, 16), что, вероятнее всего, указывает на проявление активности, приподнятого настроения, оптимистичного отношения к будущему, разнообразия интересов, общительности, а в некоторых случаях отвлекаемости, легковесности, поверхностности суждений и оценок при стремлении соблюдать общепринятые правила и нормы.

Таблица 42 – Результаты изучения профилей личности среди мужчин и женщин

Шкала	Все		муж		жен		p
	M±m	ДИ	M±m	ДИ муж	M±m	ДИ жен	
Hs	48,55±0,74	[47,07;50,02]	48,85±1,21	[46,38,51,31]	48,36±0,95	[46,47,50,25]	<0,05
D	46,06±1,05	[43,97;48,14]	44,23±1,73	[40,73,47,73]	47,23±1,31	[44,618,49,85]	<0,05
Hу	48,27±1,04	[46,20;50,33]	48,95±1,63	[45,66,52,24]	47,84±1,36	[45,12,50,57]	<0,05
Pd	42,88±1,27	[40,36;45,4]	44,38±1,92	[40,49,48,28]	41,92±1,68	[38,56,45,28]	<0,05
Pa	48,04±1,04	[45,98;50,09]	48,54±1,59	[45,31,51,77]	47,72±1,37	[44,98,50,45]	<0,05
Pt	49,42±1,19	[47,04;51,79]	49,21±1,79	[45,58,52,82]	49,56±1,61	[46,34,52,77]	<0,05
Sc	49,04±1,09	[46,87;51,20]	48,82±1,5	[45,78,51,86]	49,18±1,51	[46,15,52,21]	<0,05
Ma	51,86±1,05	[49,76;53,95]	50,97±1,61	[47,72,54,22]	52,43±1,39	[49,63,55,22]	<0,05

Примечание – * $p < 0,05$; ДИ – доверительный интервал; Hs – шкала ипохондрии; D – шкала депрессии; Hу – шкала истерии; Pd – шкала психопатии; Pa – шкала паранойальности; Pt – шкала психастении; Sc – шкала шизоидности; Ma – шкала гипомании.

Диаграмма размаха для показателей по шкалам профилей личности

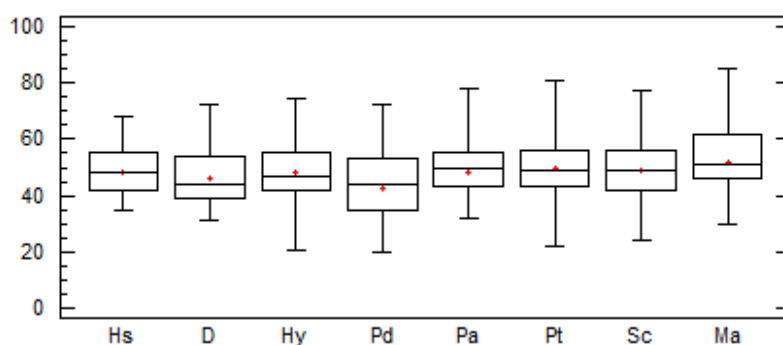


Рисунок 14 – Результаты изучения профиля личности среди юношей и девушек (Hs – шкала ипохондрии; D – шкала депрессии; Hy – шкала истерии; Pd – шкала психопатии; Pa – шкала паранойяльности; Pt – шкала психастении; Sc – шкала шизоидности; Ma – шкала гипомании.)

Диаграмма размаха для показателей по шкале Ma

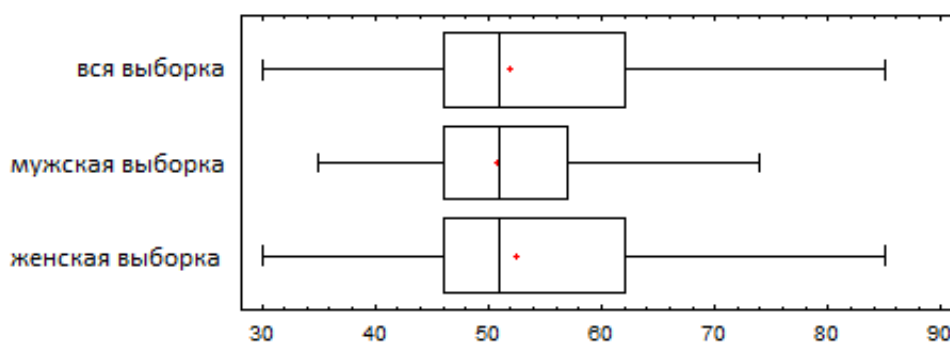


Рисунок 15 – Показатели значений по шкале «Ma» (гипомания) среди мужчин и женщин

Диаграмма размаха для показателей по шкале Pd

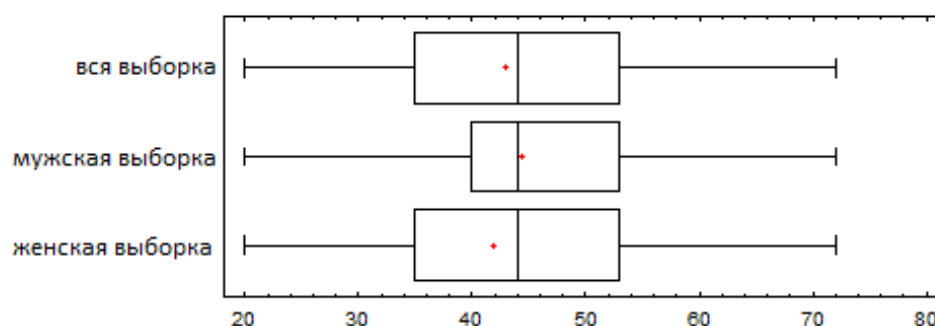


Рисунок 16 – Показатели значений по шкале «Pd» (психопатия) среди мужчин и женщин

Результаты изучения склонности к аффективной патологии респондентов при использовании скрининговых шкал представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Результаты показателей склонности к аффективной патологии (по данным скрининговых шкал) у юношей и девушек

Шкала	Все		муж		жен		Р
	М±m	ДИ	М±m	ДИ муж	М±m	ДИ жен	
BSDC	7,14±0,38	[6,39;7,884]	7,11±0,72	[5,66,8,56]	7,15±0,43	[6,29,8,02]	<0,05
MDQ	7,32±0,28	[6,76;7,87]	7,47±0,51	[6,43,8,49]	7,24±0,33	[6,57,7,9]	<0,05
HCL-32	15,4±0,43	[14,55;16,26]	15,35±0,53	[13,96,17,01]	15,36±0,53	[14,3,16,41]	<0,05
Цунг	39,24±0,74	[37,77;40,71]	40,02±1,27	[37,45,42,59]	38,82±0,91	[36,99,40,64]	<0,05

Примечание – BSDS – диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale); MDQ – вопросник расстройства настроения Mood Disorder Questionnaire; HCL-32 – диагностический опросник по биполярному расстройству Hypomania Checklist; Цунг – шкала W. Zung для самооценки депрессии; *p<0,05; **p<0,01; ДИ – доверительный интервал.

Как видно из таблицы 43, выявлено превышение значений по опроснику HCL-32 (15,4±0,43; ДИ (14,55;16,26)) среди юношей и девушек. Достоверных гендерных различий не отмечено (p<0,05).

Для выявления зависимости личностных особенностей и склонности к аффективной патологии биполярного спектра был проведен корреляционный анализ (Таблица 44).

Таблица 44 – Результаты изучения зависимости между профилем личности и склонностью к аффективной патологии

	BSDS		MDQ		HCL-32		Zung	
	муж	жен	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Hs	0,19**	0,11**	0,05**	0,03**	0,12**	0,12**	0,21**	0,37*
D	0,16**	0,23**	0,27**	0,15**	0,12**	0,13**	0,21**	0,34*
Hu	0,14**	0,16**	0,14**	0,08**	0,09**	0,13**	0,15**	0,38*
Pd	0,19**	0,21**	0,18**	-0,07**	0,13**	0,04**	0,25**	0,11**
Pa	0,69*	0,21**	0,52*	0,29*	0,38*	0,21*	0,36*	0,42*
Pt	0,18**	0,17**	0,05**	-0,02**	0,02**	0,05**	0,05**	0,13**
Sc	0,35*	0,38*	0,24**	0,12**	0,29**	0,27*	0,09**	0,17**
Ma	0,21**	0,22**	0,29**	0,37*	0,26**	0,31*	0,17**	0,25*

Примечание – Hs – шкала ипохондрии; D – шкала депрессии; Hu – шкала истерии; Pd – шкала психопатии; Pa – шкала паранойяльности; Pt – шкала психастении; Sc – шкала шизоидности; Ma – шкала гипомании; *p<0,05; **p>0,05.

В большей степени, по сравнению с другими шкалами профиля личности, корреляционную зависимость обнаружила шкала паранойяльности у юношей, которая коррелирует со всеми скрининговыми шкалами (BSDS, HCL-32, MDQ) (r =

0,69, $p < 0,05$). Характеристика паранойяльных черт заключается в аффективной застреваемости, ригидности, склонности к фиксации на негативных эмоциях, эгоцентризме, агрессивности, что может выступать само по себе в качестве фона для развития аффективной патологии, в том числе биполярного спектра. У девушек корреляционные зависимости выявлены между особенностями личности гипоманиакального круга: шкалы Ма (гипомания) и шкалой MDQ ($r = 0,37$, $p < 0,05$). Проявления гипертимного типа личности представлены тенденцией к повышенному настроению, потребностью к активной деятельности, общительности. В меньшей степени корреляционные зависимости у девушек представлены между шкалой самооценки депрессии (W. Zung) и шкалой ипохондрии (Hs) ($r = 0,37$; $p < 0,05$), шкалой истерии (Hy) ($r = 0,38$; $p < 0,05$) и шкалой депрессии (D) ($r = 0,34$; $p < 0,05$).

Так как наибольшая корреляционная связь была выявлена между шкалой паранойяльности (Pa) и шкалой самооценки депрессии W. Zung ($r = 0,39$ ($p < 0,05$), то в рамках исследования была построена регрессионная модель: $Pa = 1,41 * BSDS + 37,78$ ($R^2 = 0,46$), приемлемая для изучения склонности к БАР II типа (Рисунок 17).

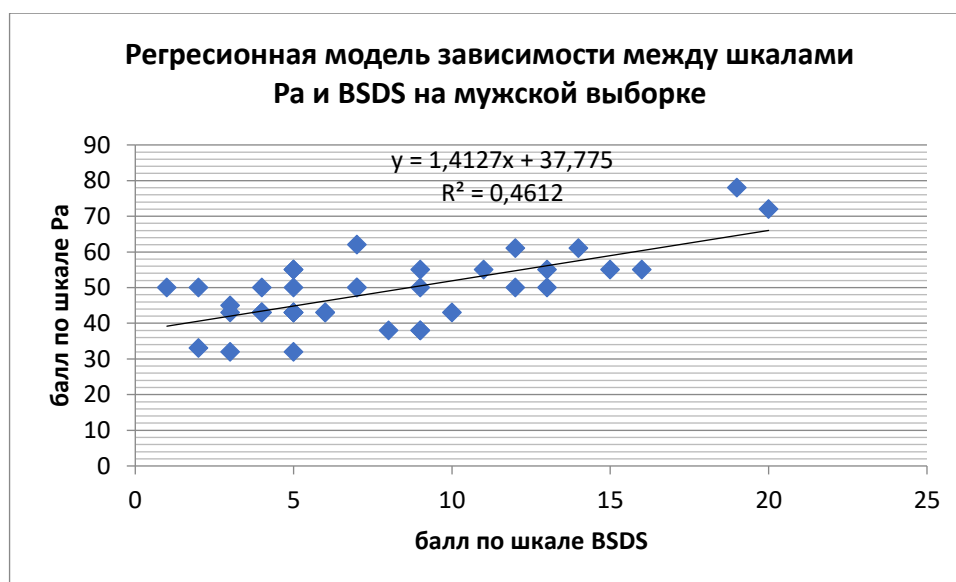


Рисунок 17 – Регрессионная модель зависимости между профилем личности и склонностью к аффективной патологии у мужчин

Выявленные результаты исследования позволяют рассматривать гипертимную личность у девушек и паранойяльную личность у юношей как имеющие склонность к аффективной патологии. Полученные результаты согласуются с концепцией субаффективных расстройств, предложенной Н.С. Акишал (1992), где указаны три варианта субаффективных состояний: субаффективное дистимическое расстройство, субаффективное циклотимическое расстройство и субаффективное пограничное расстройство. Позднее Н.С. Акишал (2000, 2003) была предложена более сложная мультикаузальная схема, где описанные «аффективные личностные черты» стали рассматриваться как «расстройства темперамента», опосредующие факторы биологического риска по клиническим формам аффективных расстройств. По мнению автора, учет характеристик темперамента может способствовать более точному прогнозу течения аффективных расстройств, определению их типов и выбору оптимальной терапевтической стратегии. Кроме того, Н.С. Акишал (2006) указывал, что экстраверсия и склонность к выражению позитивных эмоций, значительный уровень нейротизма в преморбиде характерны для пациентов с БАР II типа. В отечественных исследованиях Б.А. Волель и его коллег (2011) предпринята попытка уточнения динамики различных типов гипертимного расстройства личности в плане их долгосрочного прогноза и возможной связи с аффективными заболеваниями. У пациентов с гипертимией с неустойчивым аффектом в анамнезе в подростковом возрасте была выявлена нестабильность приподнятого фона настроения, которая со временем перерастала в очерченную аффективную патологию биполярного спектра, что по мнению авторов указывает на субсиндромальные биполярные фазы, возникающие уже в юности, которые следует расценивать как проявления психопатологического (аффективного) диатеза.

В исследованиях БАР у женщин (Azorin J.M. et al., 2013) клиническая картина характеризовалась преобладанием депрессии, о чем свидетельствовала депрессивная полярность в начале заболевания, более высокие показатели смешанной мании, выраженное суицидальное поведение и частая встречаемость

темпераментов с депрессивными склонностями. Кроме того, у женщин чаще проявлялись сопутствующие заболевания, связанные с нарушением пищевого поведения, тревогой, эндокринными и метаболическими расстройствами. Напротив, маниакальный компонент оказался преобладающим у мужчин на фоне более раннего начала заболевания. Среди сопутствующих заболеваний у мужчин преобладал алкоголизм и другие формы злоупотребления ПАВ, неврологические и онкологические заболевания. Были выявлены независимые переменные, связанные с мужским полом: отсутствие партнера (+), депрессивный темперамент (-), чрезмерное употребление алкоголя (+), циклотимический темперамент (-), чрезмерное употребление других веществ (+), конгруэнтные настроению психотические особенности (+) и маниакальная полярность в начале (+).

Таким образом, склонность к развитию аффективной патологии биполярного спектра (в частности БАР II типа) может быть представлена у мужчин паранойяльными чертами акцентуации характера (застреваемость аффекта, эгоцентризм, агрессивность) в сочетании с повышением значений по шкалам BSDS, у женщин – гипертимными чертами в сочетании с повышенными показателями шкалы MDQ. Подробное изучение склонности к аффективной патологии на донозологическом этапе с использованием психометрических и скрининговых методов исследования может быть полезным как для ранней диагностики, так и для профилактики, с учетом личностного и темпераментального радикалов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения ранних клинических проявлений биполярного аффективного расстройства II типа определяется, в первую очередь, их неоднозначной нозологической принадлежностью и высокой сопряженностью с инициальными симптомами широкого спектра психических расстройств невротического, шизофренического и других спектров. Возможность ранней диагностики БАР II типа будет способствовать своевременному и адекватному терапевтическому вмешательству, профилактике осложнений в виде коморбидной психической и соматической патологии, суицидального поведения [69, 79, 111].

Важным аспектом данной проблемы является трудность диагностики ранних проявлений БАР II типа: субдепрессивных, депрессивных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов, в связи с полиморфностью, синдромальной незавершенностью и атипичностью клинической картины. Это приводит к тому, что значительная часть (до 70-80%) лиц подросткового и юношеского возрастов, страдающих БАР, не получает своевременного адекватного лечения или совсем не попадает в поле зрения психотерапевта, психиатра [90, 357, 448].

Значительные проблемы в ранней диагностике БАР II представляют и гипоманиакальные состояния. Эпизоды гипомании трудно распознаются как самими пациентами, так и их родственниками, большинство пациентов не считают такие состояния болезненными и, соответственно, не обращаются за медицинской помощью [418, 437]. Особенно это касается подростков и юношей, которым может нравиться состояние повышенного настроения, подъема энергии. Они могут усиливать подобное состояние приемом психоактивных веществ с последующим рискованным поведением [225].

Известно, что средний возраст дебюта биполярного аффективного расстройства варьирует от 20 до 30 лет. Некоторые авторы отмечают два пика дебюта БАР: от 15 до 24 лет и 45-54 года. Имеются указания и на более раннее (до 12 лет) начало заболевания, связанное, в том числе, с воздействием

психотравмирующей ситуации [354]. Отдельные симптомы БАР в виде циклотимоподобных колебаний настроения могут обнаруживаться в подростковом возрасте и представляют собой риск перехода в биполярное расстройство [172].

По мнению исследователей, выявление продромальных и ранних симптомов заболевания имеет значение для своевременного вмешательства. Тем не менее, продромальные симптомы часто недооцениваются как самими пациентами, так и ближайшим окружением, интерпретируются как субклинические, несмотря на значительные нарушения социального функционирования [177].

Настоящее исследование проведено с целью комплексного клинического анализа структуры и динамики ранних проявлений биполярного аффективного расстройства II типа для усовершенствования диагностики, принципов прогнозирования и профилактики.

В результате работы выделены типологические варианты ранних проявлений биполярного аффективного расстройства II типа, разработаны сравнительные структурные характеристики гипоманиакальных проявлений на доклиническом и клиническом этапах болезни, определены клинико-динамические особенности диагностики и течения БАР II.

Всего в рамках настоящего исследования обследованы 202 пациента с проявлениями аффективной патологии биполярного спектра в двух независимых выборках. В первую выборку вошли пациенты (n=120), впервые обратившиеся в дневной стационар психоневрологического диспансера (возраст от 16 до 18 лет) с биполярными аффективными симптомами в период с 2020 по 2021 гг. В дальнейшем были отобраны пациенты с установленным диагнозом Биполярное аффективное расстройство II типа (F31.8 – Другие биполярные расстройства) в соответствии с диагностической рубрикой МКБ-10 – F30-39 – расстройства настроения, аффективные расстройства. Вторая выборка (n=82) была представлена пациентами в возрасте от 25 до 55 лет, имеющими неоднократные (не менее 5-х раз) повторные госпитализации по поводу маниакальных, депрессивных и смешанных эпизодов в рамках биполярного аффективного расстройства умеренной степени тяжести, в том числе с психотическими симптомами в соответствии с

диагностическими рубриками МКБ-10, Класс V «Психические и поведенческие расстройства», диагностическая рубрика F30-F39 – расстройства настроения, аффективные расстройства, в том числе - F31.1 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании без психотических симптомов; F31.2 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод мании с психотическими симптомами; F31.3 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии; F31.4 - биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии без психотических симптомов; F31.5 биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами; F31.6 – биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод смешанного характера; F31.8 – Другие биполярные расстройства; F31.9 – биполярное аффективное расстройство неуточненное. Длительность катамнестического наблюдения не менее 5 лет. Для выявления аффективных симптомов субдепрессивного и гипоманиакального спектров в общей популяции было обследовано 397 условно здоровых респондентов в 3-х независимых выборках в возрасте от 13 до 19 лет. С целью наибольшей диагностической объективизации гипоманиакальных симптомов среди здоровых респондентов нами использовались, помимо основного клинико-психопатологического метода, дополнительные скрининговые психометрические шкалы.

Изучение анамнестических сведений в группе пациентов, впервые обратившихся за стационарной психиатрической помощью с симптомами аффективного регистра, позволило выявить факты отягощенной наследственности в 44,2% случаев. Наследственная отягощенность была связана со злоупотреблением алкоголем родственниками пациентов (14,1% случаев), аффективной патологией, в том числе, осложненная суицидальным поведением (10,8% случаев), шизофренией (4,2% случаев).

Также в данной группе пациентов в 35,8% случаев было выявлено нарушение психического развития. Среди них были собственно особенности психического развития (задержки речевого развития), особенности течения детских возрастных кризов (детские страхи, гиперактивность, энурез, заикание), особенности

структуры личности (тревожность, эгоцентризм, упрямство, застенчивость, демонстративность, замкнутость). Выявленные признаки вызывали у большинства респондентов трудности адаптации в детском дошкольном учреждении, у 8,3% обследуемых являлись причиной отказа от посещения детского дошкольного учреждения.

В зарубежной литературе имеются данные, постулирующие, что биполярное аффективное расстройство является прогрессирующим заболеванием с определенными стадиями развития. Так, R. Post (2016) предлагает рассматривать стадию продромальных проявлений, в которой симптомы могут быть гомотипичными (схожими с симптомами основного заболевания, например, перепады настроения) и гетеротипичными (например, тревога, нарушения поведения, гиперактивность, злоупотребление ПАВ) [442, 444]. Определение стадий развития болезни может обосновывать динамический подход к диагностике симптомов, наблюдение за их трансформацией и возможной прогностической ценностью [126].

Исследователями также обсуждается диагноз препубертатного биполярного расстройства (Prepubertal bipolar disorder, PPBD) [357]. Однако, клинические проявления основных симптомов БАР в детском возрасте существенно отличаются от таковых у взрослых, а в некоторых случаях не имеют сходных эквивалентов. Труднодиагностируемые смешанные состояния, распространенные у взрослых, также могут встречаться в детском и подростковом возрастах, что еще больше осложняет раннюю диагностику аффективной патологии в эти возрастные периоды [128].

При дебюте биполярного расстройства в детском возрасте наблюдается не только более неблагоприятное течение болезни по сравнению с началом заболевания у взрослых (большее количество эпизодов, злоупотребление ПАВ), что, в том числе связано с более длительной задержкой лечения. В исследовании J.S. Kroon et al. (2013), было установлено, что первый эпизод БАР, перенесенный в возрасте от 15 до 24 лет, в последующем способствовал более тяжелому течению болезни у пациентов в возрасте 45-54 лет [332].

К сожалению, несмотря на выявляемые клиницистами продромальные признаки и ранние симптомы заболевания, только с течением времени они оформляются в более или менее однозначную клиническую картину заболевания, на основании которой может быть поставлен диагноз в соответствии с критериями международных классификаций болезни. Данное обстоятельство подтверждает необходимость дальнейшего комплексного изучения диагностических подходов на продромальном и клиническом этапах болезни.

В нашем исследовании также было выявлено, что до момента обращения за психиатрической помощью у всех респондентов в той или иной степени выраженности присутствовали отдельные психопатологические симптомы, в большинстве случаев относящиеся к аффективному регистру и квалифицируемые нами как инициальные. Средний возраст начала появления инициальных симптомов составил $14,53 \pm 3,18$ лет.

Психические расстройства, в том числе аффективная патология, дебютирующие в подростковом возрасте, имеют продромальный период, часто интерпретируются как пубертатный криз. Симптомы аффективного регистра в подростковом возрасте отличаются полиморфизмом и могут приводить к неоднозначной диагностической интерпретации. Нозологическая неспецифичность выявленных аффективных инициальных проявлений, высокая вероятность их встречаемости в структуре заболеваний аффективного и других спектров (невротического, шизофренического и др.), требуют тщательной катамнестической верификации. Недооценка инициальных проявлений аффективной патологии, несмотря на существенные проблемы социальной адаптации, может выступать в качестве причины несвоевременности терапевтического вмешательства, утяжеления клинических проявлений и хронификации заболевания. Полученные данные свидетельствуют о необходимости тщательной дифференциальной диагностики инициальных проявлений психических расстройств с пубертатным кризом, другими психическими заболеваниями и последующего клинико-динамического наблюдения и лечения.

В многочисленных исследованиях указывается, что дебют заболевания отмечается задолго до обращения за психиатрической помощью, часто совпадает с подростковым возрастом, что существенно затрудняет его идентификацию. Нерешенным остается вопрос об интерпретации нозологической принадлежности аффективных симптомов в дебюте психических расстройств, что существенно отстает по времени правильную диагностику. С момента заболевания до установления диагноза биполярного аффективного расстройства проходит до 10 лет. Исследователи указывают, что средний возраст дебюта биполярного аффективного расстройства варьирует от 20 до 30 лет. Некоторые авторы отмечают два пика дебюта БАР: от 15 до 24 лет и 45-54 года [177]. Отдельные симптомы БАР в виде циклотимоподобных колебаний настроения могут обнаруживаться в подростковом возрасте и представляют собой риск перехода в биполярное расстройство. Было установлено, что первый эпизод БАР, перенесенный в возрасте от 15 до 24 лет, в последующем способствует более тяжелому течению болезни у пациентов в возрасте 45-54 лет [332].

Среди инициальных проявлений преобладали снижение настроения (61,79%), раздражительность (59,35%), гиперсомния (35,77%), повышенная утомляемость (34,15%), перепады настроения (34,15%), тревога (32,52%). Указанные симптомы приводили к нарушениям социальной адаптации – снижению успеваемости в 42,28% случаев (n=52), пропускам школьных занятий в 35,77% случаев (n=44), сужению круга интересов в 13,82% случаев (n=17), конфликтности - 8,94% случаев (n=11). Вместе с тем, заметные для самих подростков, их родителей и ближайшего окружения психопатологические симптомы, не являлись поводом для обращения за психиатрической помощью и в большинстве случаев расценивались как связанные с психотравмирующей ситуацией, обусловленные особенностями характера, проявлениями пубертатного криза.

Следует отметить, что выявленные инициальные симптомы сохранились с момента их появления в подростковом возрасте, усилились и выступили в качестве причины для обращения за психиатрической помощью. Средний возраст первого обращения за психиатрической помощью составил $17,1 \pm 2,37$ лет.

Изучение хронологической последовательности возникновения коморбидных состояний также может способствовать ранней диагностике БАР. По мнению исследователей, большинство коморбидных расстройств возникает задолго до дебюта основного заболевания. В исследованиях E. A. Frazier, J. I. et al. (2020) изучались коморбидные расстройства, предшествовавшие БАР. Было выявлено, что злоупотребление алкоголем и каннабисом чаще встречались у мужчин до появления БАР, в то время как тревожные расстройства и расстройства пищевого поведения предшествовали БАР у женщин [224, 247, 280]. Было выявлено, что пациенты с биполярным расстройством имеют повышенный риск развития расстройств пищевого поведения (РПП). По мнению исследователей [366], патология приема пищи может возникать в сочетании с БАР из-за общих патофизиологических механизмов, связанных с дисрегуляцией эмоций и импульсивностью. Ученые указывают, что в процессе диагностики РПП должна присутствовать настороженность в отношении аффективной патологии [366].

При первом обращении за психиатрической помощью у пациентов с симптомами аффективного регистра с наибольшей частотой встречались снижение настроения (79,4% случаев), сужение круга интересов (74,1% случаев), нарушения сна (72,9% случаев), замкнутость (56,5% случаев). Гипотимия на начальных этапах имела ситуативно обусловленный характер, чаще всего связанный со взаимоотношениями с родителями и сверстниками. Снижение интересов проявлялось в отношении к обучению в школе, отказе от посещений дополнительных занятий в кружках и секциях. Нарушения сна на начальных этапах носили эпизодический характер и проявлялись трудностями при засыпании, частыми пробуждениями. Замкнутость выражалась в ограничении привычного круга общения, включая близких, уединении, предпочтении одиночества.

Следующими по частоте выявлялись повышенная утомляемость (54,0%), которая часто приводила к снижению успеваемости (46,8%), пропускам школьных занятий (52,1%), вплоть до перехода на домашнее обучение, а также недовольство своей внешностью (48,0%), тревога (46,1%), раздражительность (46,1%).

Кроме того, отмечались перепады настроения (39,9%), гиперсомния (39,8%), телесные самоповреждения (39,7%), нарушения пищевого поведения (38,9%), снижение двигательной активности (36,0%). Перепады настроения отчетливо выступали в качестве жалоб как со стороны подростков, так и их родителей. Подростки описывали их как резкие смены настроения по незначительным причинам. Спады настроения сопровождались чувством отчаяния, безысходности, часто с нанесением телесных самоповреждений (39,7%). Самоповреждающее поведение в начале возникновения носило импульсивный характер, в дальнейшем становилось привычным при незначительном психическом напряжении с последующим облегчением состояния после нанесения самоповреждений. Чаще подростки наносили себе поверхностные порезы с помощью лезвия в области мест, закрытых одеждой (бедро, плечи, живот), в дальнейшем сожалели об этом, скрывали их от родителей. Подъемы настроения проявлялись повышением активности, расширением круга знакомых, появлением новых хобби, желанием общаться, чувством влюбленности и восторга.

Возникновение нарушений пищевого поведения (38,9%) подростки чаще связывали с имеющимся лишним весом и недовольством своей внешностью. Они начинали ограничивать калорийность принимаемой пищи, вплоть до полного отказа от нее. В некоторых случаях аноректическое поведение было поводом для обращения за помощью к психологам. Также в клинической картине отмечались проявления булимического поведения: усиление аппетита, импульсивное переедание с последующим вызыванием рвоты, предпочтение богатой углеводами пищи. Снижение двигательной активности (36,0%) проявлялась субъективным чувством тяжести во всем теле, подростки залеживались в постели, большую часть времени проводили за гаджетами, не поддерживали порядок в комнате, игнорировали гигиенические процедуры.

В меньшей степени выявлялись панические атаки (24,8), суицидальное поведение (26,5%).

Данные показатели свидетельствуют о прогрессировании психопатологической симптоматики с момента ее появления на инициальном

этапе, что не позволяет их интерпретировать как транзиторные реакции пубертатного возраста, а расценивать как течение патологического процесса.

При первом обращении подростков за психиатрической помощью в структуре диагнозов, согласно МКБ-10, преобладали расстройства настроения (F30 - F39) – 48,5%, невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40 – F 49) – 25 %. В меньшей степени выявлены органические, включая симптоматические психические расстройства (F00 – F09) – 14,1%, шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства (F 20 – F29) – 6,6%. Также встречались поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами (F50 – F59) – 4,2%, эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте (F90 – F99) – 1,6%.

Среди пациентов с симптомами аффективного спектра диагнозы расстройств настроения (аффективных расстройств) в соответствии с МКБ-10, рубрикой F30 - F39) был выставлен в 48,5% случаев (n=55). Нами было выявлено особенности клинических проявлений у пациентов с монополярным и биполярным течением при первом обращении за психиатрической помощью.

Среди клинических проявлений у пациентов с диагнозом «Депрессивный эпизод средней степени тяжести без соматических симптомов» (F 32.10) преобладали такие симптомы, как снижение настроения (78,6 % случаев), самоповреждающее поведение (35,7 % случаев), лабильность настроения (28,6% случаев), немотивированные кратковременные подъемы настроения (21,4% случаев), аноректическое поведение (21,4% случаев), снижение интересов (21,4% случаев), снижение аппетита (14,3 % случаев), агрессивность (7,1% случаев), импульсивность (7,1% случаев). Следует отметить, что в структуре клинических проявлений выявлялись симптомы не только депрессивного полюса, но и свидетельствующие о тенденции к биполярному течению (перепады настроения, раздражительность, импульсивность).

Клинические проявления депрессивного эпизода с соматическими симптомами при первом обращении в большей степени проявлялись сужением

круга общения (53,3% случаев), тревогой (46,7% случаев), снижением успеваемости (46,7% случаев), нарушением сна (33,3% случаев), двигательной заторможенностью (26,7% случаев), приступами страха смерти (13,3% случаев), головными болями (13,3 % случаев), сердцебиениями (13,3% случаев), головокружениями (6,7% случаев). При том в 46,7% случаев отмечалось снижение успеваемости в учебных заведениях, вплоть до полного отказа от их посещения.

Что касается клинических проявлений депрессивного эпизода неуточненного (F32.8), то симптомы характеризовались полиморфизмом. На начальном этапе выявлялись снижение настроения (100% случаев), раздражительность (50% случаев), утомляемость (50% случаев), тревога (50% случаев), отказ от посещения школы (50% случаев), недовольство своей внешностью (33,3% случаев), суицидальные мысли (33,3% случаев), конфликтность (16,7% случаев), неуверенность в себе (16,7% случаев).

Обращает на себя внимание, что при первом обращении диагноз биполярного аффективного расстройства II типа [F31.8] среди пациентов с симптомами аффективного спектра был выставлен лишь у 15% (n=18). Выявленный факт соответствует многочисленным результатам исследований, указывающих на трудности диагностики данной нозологической единицы на ранних этапах как по причине гетерогенности клинических проявлений, так и быстрого присоединения коморбидных психических и соматических расстройств [100, 125]. Также многими учеными указываются сложности распознавания эпизодов гипомании [68, 79, 81].

Клинический спектр симптомов при первом обращении у пациентов с БАР II типа был представлен снижением настроения, нарушениями сна, сужением круга интересов, перепадами настроения, повышенной утомляемостью, чувством усталости, раздражительностью, конфликтностью, самоповреждающим поведением, недовольством своей внешностью, тревогой, гиперсомнией, нарушениями пищевого поведения, повышением активности, злоупотреблением ПАВ, повышенной отвлекаемостью, рискованным поведением, суицидальными попытками.

При клинико-психопатологическом обследовании выявление гипоманиакальных эпизодов представляло у данной категории пациентов определенные трудности. Пациенты в большинстве случаев не называли их в качестве жалоб. Вместе с тем, часто имелись указания на перепады настроения, которыми пациенты тяготились и расценивали как неблагополучие психического здоровья. Подъемы настроения ощущались как «прилив энергии», желание заниматься сразу несколькими делами, повышение общительности. Большая часть пациентов указывала на приятный характер такого состояния, хотя соглашалась с тем, что они являются несколько необычными по сравнению с привычным психическим состоянием. Некоторые пациенты начинали осваивать новые виды деятельности, как правило, творческого характера (игра на новых музыкальных инструментах, театральное искусство), становились активными участниками общественных движений, занимались волонтерством, стремились к путешествиям. Также в некоторых случаях отмечалась смена имиджа (нанесение большого количества татуировок, пирсинга, перекрашивание волос в яркие, вызывающие цвета). У незначительной части пациентов отмечались непродолжительные по времени, нестойкие смены гетеросексуальных предпочтений на гомосексуальные, что провоцировало конфликты с родителями. При повторении гипоманиакальных эпизодов пациенты «ждали» их наступления, планировали учебу, творческие проекты для реализации их в соответствующем состоянии. В состоянии подъема пациенты также отмечали раздражительность, конфликтность, которая появлялась в ответ на незначительные препятствия для реализации планов. Конфликтность часто выступала в качестве повода для обращения к психологу по инициативе педагогов и родителей. Рискованное поведение проявлялось в подъемах на крыши высотных зданий и выполнения селфи-снимков на краю крыш, катаниях на велосипеде на оживленных автомагистралях, случайных незащищенных половых связях. У части пациентов отмечалось злоупотребление психоактивными веществами, как правило, с элементами бравады количеством принятого вещества. Среди ПАВ выявлялись алкоголь, каннабиноиды, метамфетамины.

Для максимальной объективизации симптомов гипомании у данной категории пациентов нами, помимо основного клинико-психопатологического метода, была использована психометрическая шкала гипомании (HCL-32). Были выявлены значительные превышения пороговых (более 14 баллов) значений (средний балл – 21,4; min 17,0; max 28,0). Вместе с тем, следует отметить, что в подростковом и юношеском возрасте могут отмечаться явления демонстративности, бравады, преувеличения, что может вносить элементы переоценки симптомов гипомании при заполнении опросника. Данный факт также следует учитывать с целью избегания гипердиагностики гипоманиакальных эпизодов.

В современных исследованиях имеются указания, что гипоманиакальные состояния представляют значительные проблемы диагностики. Это касается как структуры гипомании, так и ее продолжительности. Большинство пациентов не считают такие состояния болезненными и, соответственно, не обращаются за медицинской помощью [418, 437]. Особенно это касается подростков и юношей, которым может нравиться состояние повышенного настроения, подъема энергии. Они могут усиливать подобное состояние приемом психоактивных веществ с последующим рискованным поведением [225]. В имеющемся проекте МКБ-11 при диагностике гипоманиакального эпизода делается акцент именно на «подъем энергии», а не приподнятое настроение. Кроме того, не указывается точная продолжительность гипоманиакального эпизода со ссылкой на «несколько дней». J. Angst, комментируя МКБ-11, не исключает, что гипомания будет выявляться в 2 раза чаще и поэтому нужны более объективные ее критерии, например, факты обращения за психиатрической помощью в связи с подъемом настроения [79].

Также большинство пациентов отмечали частые смены настроения, которые они в большинстве случаев обозначали как «перепады», «качели». Смена настроения могла происходить в течение одного часа по незаметным для окружающих причинам. Также часто пациенты указывали на острое чувство тоски, отчаяния, желание нанести самоповреждение, принять психоактивные вещества.

Обращает на себя внимание и выраженное чувство усталости, вплоть до невозможности выполнять привычные дела.

Следует отметить, что большинство пациентов с трудом указывали продолжительность как депрессивных, так и гипоманиакальных фаз, особенно это касалось анамнестических сведений. Временные промежутки депрессии и гипомании оценивались как «расплывчатые», пациенты в большей степени ссылались на «перепады настроения», «эмоциональные качели», указывали, что их продолжительность трудно поддается подсчету. Также в структуре аффективных симптомов часто имелись указания на тревогу, иногда пациенты называли ее «паническими атаками». Однако при тщательном расспросе жалобы пациентов не соответствовали диагностическим критерия панического расстройства, по клинической представленности симптомов не достигали и степени генерализованного тревожного расстройства.

Обращала на себя внимание и определенная осведомленность пациентов по поводу своего психического состояния, взятая из сети Интернет. Некоторые пациенты сразу называли свое состояние как «биполярка», «пограничное расстройство личности», «тревожное расстройство», «панические атаки». Пациенты не отрицали, что активно посещают сообщества пациентов со сходными симптомами в социальных сетях, «изучают» свое состояние.

Достаточно частыми дополнительными симптомами у пациентов с БАР были расстройства пищевого поведения как аноректического, так и булимического характера. Триггером нарушений приема пищи, со слов пациентов, часто выступала тревога, которая сопровождалась стремлением к употреблению больших порций пищи, постепенной утратой контроля над количеством съеденной пищи. За короткие промежутки времени переедание приводило к набору массы тела, что провоцировало недовольство своей внешностью. Также переедание было связано с проявлениями вкусовой гипестезии, когда с целью получения более яркого вкуса пациенты предпочитали сладкое, острое, соленое. Избыточная масса тела формировала у пациентов недовольство собственным телом, что усиливало проявления тревоги, отчаяния, бессилия. Следствием указанных симптомов также

было самоповреждающее поведение. Наиболее часто пациенты прибегали к самопорезам в области предплечий, бедер. Часть пациентов указывала на такие самоповреждения как битье кулаками о стену, расцарапывание кожи, ковыряние и обгрызание ногтей и околоногтевых валиков, вырывание волос. Некоторые пациенты не отрицали присутствия в своем состоянии в момент самоповреждающего поведения элементов драматизации и самодраматизации. Также пациенты указывали, что при общении в социальных сетях «делились» способами нанесений самоповреждений. Суицидальные попытки выявлены у 3 пациентов, в том числе они послужили поводом для обращения в дневной стационар психоневрологического диспансера. Суицидальные попытки носили ситуационно обусловленный характер, были связаны с конфликтами в семье и в личных отношениях, совершались путем приема медикаментозных препаратов. Пациенты указывали, что предварительной подготовки к совершению суицидальной попытки не было, принимали лекарственные средства, «попавшиеся под руку».

Гиперсомния проявлялась повышенной сонливостью на протяжении как дневного, так и ночного времени суток. Пациенты отмечали, что могли спать по 16-18 часов, при этом значительно нарушался цикл сон-бодрствование. В перерывах между сном пациенты ничем не занимались, многие отмечали, что бессмысленно пролистывали короткие бессодержательные видеосюжеты, картинки в социальных сетях на протяжении нескольких часов. При этом многие пропускали учебные занятия, игнорировали личную гигиену, не поддерживали порядок в доме.

Таким образом, аффективные симптомы у пациентов с биполярным течением заболевания на ранних этапах гетерогенны и включают в себя не только собственно симптомы аффективного спектра, но и симптомы других нозологических категорий (тревожные расстройства, расстройства пищевого поведения, злоупотребление ПАВ). Особого внимания, на наш взгляд, на этапах ранней диагностики заслуживают такие симптомы как перепады настроения, раздражительность, самоповреждающее поведение, дисморфофобические симптомы, злоупотребление ПАВ, в сочетании с гиперсомнией, расстройствами пищевого поведения, тревогой

и достаточной быстрой социальной дезадаптацией (отказ от посещений учебных заведений с переходом на домашнее обучение, прекращение занятий в кружках и секциях, ограничение круга общения). Также необходимо обращать внимания на эпизоды подъема энергии, которые при тщательном расспросе пациентов и их родственников являются заметными, несвойственными привычному психическому функционированию. Гетерогенность клинических симптомов при биполярном аффективном расстройстве II типа на ранних этапах болезни может быть связана с недостаточной сформированностью психических процессов у пациентов юношеского возраста, влиянием продолжающихся эндокринных изменений. Указанная гетерогенность симптомов биполярного расстройства в сочетании с патопластическим влиянием возрастного фактора утяжеляют клиническое течение расстройства, усложняют его диагностику и являются причиной социальной дезадаптации.

В отечественной психиатрии имеется концепция патологического пубертатного криза с соответствующими критериями диагностики. В МКБ-10 указанная диагностическая категория отсутствует, однако сохраняется проблема диагностической оценки расстройств, манифестирующих в подростковом возрасте, которая не теряет клинической актуальности в связи с дальнейшим прогрессированием симптомов пубертатного криза и их трансформацией в клинически завершенные синдромы [6, 14].

В процессе ранней и дифференциальной диагностики БАР исследователи рекомендуют обращать внимание на отягощенную по аффективным расстройствам наследственность, ранний (подростковый) возраст начала заболевания, циклотимический темперамент, рецидивы болезни. Также указывается на течение депрессии с выраженным возбуждением, агрессивностью, нарушениями сна, раздражительностью. Кроме того, отмечают смешанные эпизоды, клиническое ухудшение состояния во время лечения антидепрессантами, суицидальные мысли и поступки, злоупотребление психоактивными веществами, быстрое присоединение коморбидной патологии [100, 109].

Изучение особенностей клинической динамики и диагностики аффективных эпизодов при БАР пациентов с диагнозом «Биполярное аффективное расстройство» (F31), проходивших неоднократное (не менее 5 раз) стационарное лечение в психиатрической больнице (средний возраст $48,3 \pm 13,5$ года) выявило, что у 51,2% (n=42) пациентов диагноз БАР был выставлен при первой госпитализации и не изменялся при последующих. В данной группе пациентов преобладали депрессивные и маниакальные эпизоды без психотических симптомов. У 36,6% (n=30) пациентов постановке диагноза БАР на протяжении 2 и более госпитализаций предшествовали невротические и связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F41.1–2), рекуррентное депрессивное расстройство F33.2,9. Также было выявлено, что у 12,2% (n=10) пациентов при повторных госпитализациях диагноз БАР был изменен на другой — шизоаффективное расстройство (F25.1–2), параноидную шизофрению (F20.01). В среднем с первой госпитализации до установления инвалидности прошло $6,4 \pm 1,4$ года (средний возраст инвалидизации — $39,5 \pm 9,8$ года).

Отягощенная по психическим расстройствам наследственность была выявлена у 25 пациентов (30,5%). В структуре отягощенной наследственности преобладали зависимость от алкоголя и психоактивных веществ (40% случаев), аффективной патологией (36% случаев), шизофренией (24% случаев).

Среди пациентов инвалидами 2-й и 3-й групп являлись 39 (47,5%) больных, причем средний возраст установления инвалидности составил $39,5 \pm 9,8$ лет.

Выявлено, что с момента первой госпитализации (средний возраст $32,7 \pm 11,5$ года) до установления инвалидности (средний возраст $39,5 \pm 9,8$ лет) в среднем прошло $6,4 \pm 1,4$ года (min=7, max=39; p=0,009). Различий среди мужчин и женщин по возрасту госпитализации не выявлено.

При анализе анамнестических сведений, касающихся нозологической квалификации клинико-психопатологических особенностей при первой и последующих госпитализациях, пациенты были распределены на 3 группы. В 1-ю группу включены больные, у которых на протяжении последующих госпитализаций диагноз БАР не изменялся (n=42; 51,2%). Вторую группу

составили пациенты, у которых данный диагноз выставлялся не сразу, а после нескольких повторных госпитализаций ($n=30$; 36,6%). Также была выявлена 3-я группа больных, у которых при последующих госпитализациях диагноз БАР был изменен ($n=10$; 12,2%).

У большинства пациентов с диагнозом биполярное аффективное расстройство (F31) на протяжении течения заболевания преобладали умеренные и легкие депрессивные эпизоды без психотических симптомов (F31.3). Следует отметить, что пациенты при повторных госпитализациях испытывали определенные трудности при расспросе об инициальных проявлениях заболевания, в том числе при заполнении анкеты. Клиническая картина была представлена снижением настроения, плаксивостью, тревогой, раздражительностью, общей физической слабостью, снижением аппетита, сниженной самооценкой, неуверенностью, ухудшением работоспособности, затруднением в ведении домашнего хозяйства, нарушениями сна, злоупотреблением алкоголем, суицидальными мыслями. Выраженность клинических проявлений выступала в качестве поводов для первых госпитализаций в связи с невозможностью продолжать работу, затруднениями в межличностном общении.

Следующими по частоте встречаемости у пациентов с биполярным расстройством (28,5%; $n=12$) были маниакальные эпизоды без психотических симптомов (F31.1). Клиническая картина характеризовалась вспыльчивостью, раздражительностью, конфликтностью, перепадами настроения, чрезмерной общительностью, растратами денежных средств. Кроме того, встречались необоснованное, спонтанное расторжение брака, беспорядочные сексуальные контакты, злоупотребление алкоголем, в ряде случаев — правонарушения, которые, в частности, становились поводом для недобровольной госпитализации и направления на судебно-психиатрическую экспертизу.

Также в течении БАР у пациентов (9,5%; $n=4$) выявлялись тяжелые депрессивные эпизоды без психотических симптомов (F31.4) и смешанные эпизоды (F31.6) (9,5%; $n=4$). В единичных случаях пациенты наблюдались с диагнозами: тяжелый депрессивный эпизод с психотическими симптомами (F31.5

и F31.8), другие биполярные аффективные расстройства (биполярное аффективное расстройство II типа).

Обращает на себя внимание, что у большинства пациентов, наблюдавшихся в стационаре, в клинической картине преобладали аффективные симптомы без психотических включений, что может свидетельствовать об отсутствии сложностей нозологической квалификации состояния и однозначной интерпретации диагноза биполярного аффективного расстройства. Анализ анамнестических сведений позволил выявить лишь единичный случай диагностики биполярного расстройства II типа (F31.8), где в анамнезе, помимо депрессивных эпизодов, присутствовали эпизоды гипомании.

Пациентам 2-й группы диагноз биполярного расстройства (F31) был выставлен не сразу, а после нескольких последующих госпитализаций. При первой госпитализации пациенты данной группы проходили стационарное лечение со следующими диагнозами: невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства F41.1–2 (36,6%; n=11); расстройства настроения (аффективные расстройства): F33.2,9 (33,3%; n=10); F32.1–2, 8, 9 (20%; n=6); F34.0 (3,3%; n=1); острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении F23.0 (3,3%; n=1); расстройства личности и поведения в зрелом возрасте F60.1 (3,3%; n=1).

При первой госпитализации преобладали клинические проявления невротического регистра (тревога, напряжение, пониженный фон настроения, эмоциональная лабильность, нарушения сна, аппетита), что квалифицировалось как генерализованное тревожное расстройство (F41.1), смешанное тревожное и депрессивное расстройство (F41.2). Полученные данные могут свидетельствовать об усложнении клинической картины заболевания при последующих госпитализациях, с переходом на аффективный уровень. Однако полиморфизм симптоматики БАР, тесная связь с коморбидной психической и соматической патологией, делают затруднительной его диагностику на ранних этапах заболевания.

Также среди диагнозов, которые предшествовали БАР выявлялись рекуррентное депрессивное расстройство (33,3%; n=10). В некоторых случаях клиническая картина депрессивного эпизода отличалась полиморфной симптоматикой и приводила к постановке диагноза F32.8 «другие депрессивные эпизоды», F32.9 «депрессивный эпизод неуточненный».

Также нами выявлена группа пациентов, у которых диагноз биполярного расстройства при последующих госпитализациях был изменен. Пациенты в дальнейшем наблюдались с диагнозами: параноидная шизофрения F20.01 (40,0%; n=4); шизоаффективное расстройство (F25.1–2) (50,0%; n=5); непсихотическое биполярное расстройство органической природы (F 06.35), (10,0%; n=1).

Изменение диагноза БАР на параноидную шизофрению, шизоаффективное расстройство свидетельствует о наличии психотических симптомов в структуре депрессивных, маниакальных и смешанных эпизодов, что говорит об усложнении картины биполярного расстройства, тяжести клинических проявлений.

Среди коморбидных соматических расстройств у пациентов всей выборки встречались артериальная гипертензия (21,9%; n=18); ожирение (15,8%; n=13); миокардиодистрофия (17,1%; n=14). В единичных случаях выявлены язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни щитовидной железы, дискинезия желчевыводящих путей.

Таким образом, в исследовании было выявлено, что средний возраст первой госпитализации, связанной с манифестацией симптомов биполярного расстройства, составил $32,7 \pm 11,5$ года, а средний возраст установления инвалидности — $39,5 \pm 9,8$ года. В среднем, с момента первой госпитализации до инвалидности прошло $6,4 \pm 1,4$ года, что может свидетельствовать о тяжести клинических проявлений на момент первой госпитализации. Данный факт может быть связан с тем, что дебют заболевания наступил раньше, однако имелись трудности его выявления, амбулаторного наблюдения и лечения. В то же время выраженность клинических симптомов к моменту госпитализации может быть связана с прогрессированием заболевания, усложнением клинических проявлений, что в итоге привело к утрате пациентами трудоспособности.

По имеющимся данным дебют заболевания наступает намного раньше. Так, в ряде исследований пациентов с БАР было обнаружено, что 25% больных перенесли первый эпизод в возрасте до 13 лет, 63–69% — в возрасте до 19 лет [201, 428, 441]. Многие авторы подчеркивают значительные трудности в диагностике БАР на всем протяжении заболевания. Это связано со сложностями оценки состояния (депрессивного, субдепрессивного, гипоманиакального, смешанного) как пациентами, так и ближайшими родственниками, особенно на ранних этапах течения заболевания. Несмотря на значительные проблемы социальной дезадаптации, связанные с клиническими проявлениями болезни, пациенты долгое время не обращаются за медицинской помощью. В среднем с начала заболевания до визита к психиатру проходит почти 10 лет. В частности, в подростковом возрасте симптомы БАР зачастую интерпретируются как пубертатный криз [122, 128]. Таким образом, к моменту госпитализации в психиатрический стационар болезнь достигает выраженных проявлений с наличием коморбидной психической и соматической патологии. Тем не менее, несмотря на клиническую тяжесть симптомов на этапе стационарного лечения, диагноз БАР в 36,6% случаев выставлялся не сразу. В большинстве случаев его постановке предшествовали расстройства, связанные со стрессом и соматоформные расстройства F41.1–2 (36,6%), рекуррентное депрессивное расстройство F33.2,9. Также были выявлены случаи изменения диагноза БАР на другой (13,3%): шизоаффективное расстройство F25.1–2 (45,4%), параноидную шизофрению F20.01 (36,3%) при последующих госпитализациях. Среди пациентов, у которых диагноз БАР не изменялся, преобладали депрессивные и маниакальными эпизоды различной степени выраженности без психотических симптомов. Ограничение диагностики биполярного расстройства только аффективными симптомами может приводить к квалификации психического состояния с позиций заболеваний шизофренического спектра (шизоаффективное расстройство, параноидная шизофрения), что может существенно повлиять на клинико-динамическое наблюдение и лечение таких пациентов.

Таким образом, биполярное аффективное расстройство отличается значительным полиморфизмом клинических проявлений на всем протяжении заболевания, что существенно затрудняет своевременную диагностику. Ко времени стационарного лечения симптомы заболевания имеют значительную степень выраженности и приводят к инвалидизации. Присутствие психотических симптомов в структуре аффективных эпизодов может ограничивать выявление биполярного аффективного расстройства и вызывать трудности дифференциальной диагностики с расстройствами шизофренического спектра. Дальнейшее изучение клинической динамики БАР должно включать тщательный клинический анализ аффективных эпизодов, их клинико-динамическое наблюдение и разработку уточняющих дополнительных критериев диагностики.

В результате проведенного исследования было выявлено, что у условно здоровых респондентов могут присутствовать циклотимоподобные колебания настроения. Нами были проанализированы 3 независимые выборки здоровых респондентов ($n=397$), релевантных по возрасту, полу, социально-демографическому статусу.

Обоснованность изучения 3-х выборок здоровых респондентов обусловлена целью подтверждения гипотезы о возможном наличии отдельных симптомов биполярного расстройства в общей популяции. Необходимость выявления признаков аффективной патологии вызвана трудностями субъективной оценки психопатологических симптомов в целом и аффективных, особенно гипоманиакальных, в частности. Жалоба в психиатрии, по сути, представляет собой субъективно осознаваемый симптом. Субъективная интерпретация аффективных симптомов существенно затруднена, особенно на инициальных этапах заболевания. Субдепрессивные и гипоманиакальные симптомы часто не оцениваются пациентами как болезненные, не выступают в качестве жалоб на здоровье и, следовательно, не являются поводом для обращения к психиатру. Следствием несвоевременного обращения является постепенное усложнение и утяжеление психопатологической симптоматики, присоединение коморбидных психических и соматических расстройств, нейрокогнитивного дефицита,

осложнений в виде суицидального поведения, что в целом приводит к инвалидизации.

Исследование проводилось с помощью клинико-психопатологического метода и дополнительных психометрических тестов для выявления гипомании: диагностического опросника по биполярному расстройству – Hypomania Checklist (HCL-32), вопросника для диагностики расстройств настроения Mood Disorder Questionnaire (MDQ) (R.M.A., Hirschfeld, 2000), диагностической шкалы расстройств биполярного спектра (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, BSDS, R. Pies, 2005) и шкалы депрессии Гамильтона для выявления субдепрессии/депрессии (HAM-D-17).

По результатам клинико-психопатологического метода количество и степень выраженности симптомов в неклинических выборках не достигали клинической завершенности, что не позволило диагностировать аффективную патологию согласно диагностическим критериям МКБ-10, однако использование скрининговых психометрических методов (HCL-32, MDQ) выявило достоверное превышение пороговых значений по шкалам гипомании во всех выборках условно здоровых респондентов. Так, при использовании шкалы гипомании HCL-32, средние показатели во всей выборке превышали пороговые значения более 14 баллов ($M \pm m: 15,4 \pm 0,43$; ДИ:(14,55-16,26), без достоверных различий между мужчинами и женщинами. Вместе с тем, скрининговый порог был превышен у 62% респондентов (41,9% женщин и 20,2% мужчин).

В то же время, использование скрининговой методики MDQ в указанной группе респондентов не выявило превышения средних значений на всей выборке. Превышение скринингового порога наблюдалось у 61,2% респондентов (34,1% женщин и 27,1% мужчин).

Таким образом, использование двух скрининговых методов на одной выборке здоровых респондентов, выявило превышение пороговых значений у большинства респондентов (62% и 61,2% соответственно) с преобладанием в женской выборке. Клинико-психопатологическое исследование данной группы респондентов не выявило психических расстройств в соответствии с критериями

МКБ-10, класс V: психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) Превышение скринингового порога по гипомании у более чем половины респондентов может свидетельствовать и как о риске развития аффективной патологии, так и о трудностях субъективной оценки эмоционального состояния. Данный факт подтверждает, что субъективная оценка подъемов настроения вызывает сложности не только у пациентов с аффективной патологией, но и у здоровых людей. Выявленные факты требуют дальнейшего изучения с увеличением количества респондентов и расширением диагностического инструментария. В имеющихся исследованиях отмечены существенные затруднения использования скрининговых методов исследования в неклинических выборках. Так, например, MDQ оказался более эффективным при использовании среди госпитализированных пациентов психиатрических учреждений с тяжелыми психопатологическими расстройствами, нежели в общей популяции, что может быть связано с содержанием и формулировкой вопросов, разработанных в соответствии с критериями DSM-IV и ориентированных на применение в клинической практике. Напротив, при изучении скрининговых возможностей MDQ в неклинических выборках с участием студентов, большинство респондентов утвердительно отвечали на вопросы, связанные с увеличением активности, продуктивности деятельности и уверенности в себе в определенные периоды жизни, на основании чего было выдвинуто предположение, что эти пункты имеют ограниченную полезность среди данного контингента населения [381, 382]. Согласно выводам различных исследований, MDQ не может быть рекомендован для применения в качестве скринингового инструмента в массовых обследованиях в связи с недостаточно высокой чувствительностью, не превышающей во многих исследованиях 70% [74, 75]. Кроме того, негативным аспектом использования MDQ выступает гипердиагностика БАР в связи со значительным процентом ложноположительных результатов. По наблюдению M. Zimmerman, у 2/3 пациентов с положительным результатом скрининга на биполярность по данным MDQ впоследствии диагноз БАР не был установлен [595]. В другом исследовании этого автора в группе пациентов с положительным результатом скрининга

примерно с одинаковой частотой были диагностированы как БАР, так и пограничное личностное расстройство, что не объяснялось их коморбидностью: так, в группе пациентов с отсутствием указаний на БАР в анамнезе, пограничное расстройство личности было диагностировано в 4 раза чаще среди пациентов с положительным результатом скрининга, чем среди пациентов с отрицательным результатом [75]. К недостаткам данного метода можно также отнести субъективность даваемых пациентом ответов и зависимость их от уровня инсайта, т.е. осознания пациентом своего психического состояния, что является слабой стороной и других самоопросников. По данным литературы, противоречивые результаты оценки чувствительности и специфичности MDQ, зависящие от особенностей исследования, в т.ч. от используемого значения скринингового порога, низкая чувствительность в отношении БАР II типа, а также низкая специфичность в разграничении БАР и личностной патологии наряду с малой достоверностью выявления симптомов БАР среди пациентов, злоупотребляющих алкоголем или другими ПАВ, ставят под сомнение целесообразность широкого использования данного опросника в повседневной клинической практике и в рамках массовых обследований [285, 288, 383, 469, 538].

В другой выборке здоровых респондентов ($n=135$), средний возраст ($18,95\pm 0,08$) у 62,23% респондентов также было выявлено превышение скринингового порога по гипомании с использованием шкалы HCL-32 при нормальных, не превышающих пороговые, средних показателях.

Превышения скрининговых порогов выявлены также по шкалам опросника MDQ со средним баллом по шкале $7,74\pm 0,33$, ДИ [7,08;8,40058], что может свидетельствовать о склонности к гипомании. Опросник HCL-32 выявил склонность к гипомании (средние значения $15,82\pm 0,49$, ДИ [14,83;16,80]), что также является доказательством тенденции к аффективным колебаниям.

Результаты измерений по шкале Zung, выявляющей склонность к депрессии, свидетельствуют о пограничных значениях между нормой и патологией $38,83\pm 0,85$, ДИ [37,15; 40,51]

Также нами была изучена связь риска аффективной патологии биполярного спектра и особенностями личности с помощью психометрической методики СМОЛ (сокращенный вариант многофакторного личностного опросника). Анализ показал статистически значимое преобладание по шкалам мании, истерии, паранойи, психопатии у респондентов с превышением показателей по депрессии и гипомании. Корреляционный анализ выявил зависимость склонности к аффективной патологии: у мужчин такие характерологические черты связаны с паранойяльностью и склонностью к депрессии, у девушек повышения значений по шкалам мании, истероидности коррелируются со склонностью к подъемам настроения, на основании чего была построена регрессионная модель прогноза аффективной патологии.

Диагностика преморбидных особенностей личности в сочетании с использованием скрининговых методов, выявила умеренные корреляционные зависимости между паранойяльными чертами личности и склонностью к аффективной патологии биполярного спектра, что на наш взгляд связано со склонностью к «застреванию» аффекта, ригидностью эмоциональной сферы, длительной фиксацией на негативных переживаниях. Повышенные показатели по шкале гипомании, находящиеся в прямой зависимости со значениями по шкалам MDQ и HCL-32, требуют дополнительного внимания с целью дифференциальной диагностики с гипоманиакальными фазами биполярного аффективного расстройства.

Полученные результаты согласуются с отечественными и международными исследованиями в этой области, которые показывают, что преобладание депрессивной симптоматики при БАР II является следствием гипертимического и циклоидного темпераментов, а БАР I – дистимического и циклоидного типов [66, 69]. По данным И.А. Зражевской (2010) у 92 % при общей выборке более 400 пациентов с БАР было выявлено наличие преморбидных особенностей значимо чаще в виде пограничного (не достигающего степени расстройства личности, но соответствующего его описанию), причем у женщин преобладание пограничного типа, а у мужчин – импульсивного [10]. H.S. Akiskal et al. (2006) указали, что

экстраверсия и склонность к выражению позитивных эмоций, значительный уровень нейротизма в преморбиде также характерны для пациентов с БАР II [70]. Кроме того, этим же ученым была предложена схема, в которой «аффективные личностные черты» рассматривались как «расстройства темперамента», выступающие в качестве факторов биологического риска по клиническим формам аффективных расстройств. Исследования Н.С. Шейниной и А.П. Коцюбинского (2011), позволили распространить представления о диатезе на другие эндогенные психические заболевания, в том числе, аффективные расстройства. Авторами описан «аффеотропно окрашенный диатез», который переходит в полиморфный продром, картина которого определяется аффективной триадой в виде «астенические расстройства – эмоциональная лабильность – депрессивные эпизоды» [61].

В недавних исследованиях М. Pompili, М. Ross, J. Baldessarini (2017), также подтверждается роль темперамента в развитии аффективной патологии и риска суицидального поведения [433]. На наш взгляд, клиническая картина биполярного аффективного расстройства может отражать характерологические и темпераментальные профили пациентов, что должно учитываться как в процессе ранней диагностики БАР II, так и лечения, что будет соответствовать аспектам персонализированной психиатрии.

Продромальные и ранние признаки болезни выявляются чаще ретроспективно, что приводит к задержке лечения. При исследовании пациентов с биполярным расстройством в США было выявлено, что 25% пациентов перенесли первый эпизод в возрасте до 13 лет, 63-69 % в возрасте до 19 лет [207, 377]. В исследованиях R. Merikangas et al. (2010) отмечено, что только 20% подростков в возрасте 13-18 лет с диагнозом биполярного расстройства получали лечение [375].

Исследователи также указывают, что наступление биполярного расстройства чаще всего постепенное, а не внезапное, средняя продолжительность продромального периода составляет от 23,1 до 27,1 месяцев. У 30% пациентов, страдающих биполярным расстройством, продромальная фаза характеризовалась субъективным ощущением напряжения. Среди других симптомов продромального

периода отмечались тревога (87%) и раздражительность (6%). Также выявлялись снижение работоспособности, усталость, трудности при засыпании и ранние пробуждения [378].

Большое значение исследователи уделяют выявлению продромальных симптомов, которые предшествуют началу заболевания. По данным исследования G.A. Fava et al. (2007), у большинства пациентов до появления клинически очерченных синдромов присутствовали такие признаки, как трудности при засыпании, раздражительность, тревожность [207]. A.R. Van Meter et al. (2016), более чем у половины респондентов перед началом маниакального эпизода выявили симптом в виде значительного повышения энергии [544]. Имеются указания, что расстройства поведения, агрессивность и импульсивность в подростковом возрасте также предшествуют биполярному расстройству [545].

Так, в исследованиях гипомании в неклинической выборке подростков с использованием NCL-32, была показана связь гипомании с нарушениями сна и личностными особенностями, что подтверждает обоснованность использования данного скринингового метода, как инструмента для выявления подростков, имеющих риск развития БАР [66, 85, 114]. A. Räägen et al. (2012), изучая выборку подростков (n=2300) с положительным скринингом по гипомании, при повторном исследовании через 15 лет обнаружил гипоманиакальные эпизоды в 3-6% случаев [418].

По мнению многих исследователей, использование скрининговых методик в неклинических выборках для выявления риска БАР вызывает много трудностей, поскольку показатели чувствительности и специфичности варьируют в широких пределах. Субъективная оценка эмоционального состояния (гипомании) у подростков также затруднена. Кроме того, дебют БАР отличается высокой степенью гетерогенности, что в целом, вносит дополнительные сложности в диагностику заболевания на ранних этапах [375, 377].

Кроме того, для выявления риска гипомании как наиболее сложно диагностируемого синдрома, нами применялось несколько сходных по своей структуре скрининговых методов наряду с основным клиничко-

психопатологическим методом. Анализ результатов показал, что совместное использование нескольких скрининговых шкал в неклинической выборке может быть обоснованным для упреждения гипер- и гиподиагностики риска аффективной патологии. В настоящем исследовании совместное применение методик Mood Disorder Questionnaire (MDQ) и диагностической шкалы расстройств биполярного спектра Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, (BSDS) позволило выявить определенные противоречия в полученных результатах. Так при диагностике показателей, превышающих пороговые значения по опроснику MDQ выявлен риск гипомании у 45,3%, между тем как при использовании методики BSDS превышение пороговых значений выявлено у лишь у 16,2% респондентов. Вместе с тем, совместное использование двух скрининговых шкал (MDQ и BSDS) выявило согласованность их работы по выявлению значений, не превышающих пороговые (48,7% случаев) и в 17,1% случаев – превышающих пороговые показатели. Примененное комплексное использование нескольких скрининговых методов обосновано проблемой полиморфизма начальных гипоманиакальных и депрессивных состояний, а также трудностями субъективной оценки симптомов биполярного аффективного расстройства подростками.

Также в выборках здоровых респондентов проведен структурный анализ гипомании, что позволило выявить вклад определенных признаков в общую картину подъемов настроения. Также было выяснено, что подъемы настроения не расцениваются респондентами и их ближайшим окружением как болезненные, несмотря на их сочетание с социальными проблемами в виде рискованного поведения, злоупотребления психоактивными веществами, раздражительности и конфликтности.

Наибольший вклад в структуру подъемов настроения у респондентов с превышением значений по шкале гипомании внесли 6 факторов: I фактор – раздражительность, конфликтность, рискованное поведение; II фактор – повышение энергии и активности, усиление сексуальных побуждений, употребление большего количества кофе, повышение настроения, повышенная разговорчивость; III фактор – получение большего удовольствия от выполняемой

деятельности, появление планов и проектов, творческих идей, повышение уверенности в себе, употребление стимулирующих веществ; IV фактор – увеличение количества поездок, связанных с желанием путешествовать, рискованный стиль вождения транспортного средства, «скачка» мыслей, большие траты денежных средств; V фактор – большая быстрота и легкость выполнения привычной деятельности; VI фактор – повышение физической активности, снижение потребности во сне.

Также было выявлено, что большинство исследуемых – 63,57% случаев ($n = 82$) – положительно оценивали влияние подъемов настроения на семейную сферу, 68,99% ($n = 89$) – на общественную деятельность, 75,19% ($n = 91$) – на работу, 82,17% ($n = 106$) – на сферу досуга. Положительно – 36,43% ($n = 47$; 95%; ДИ: 28,13–44,74) – и нейтрально – 37,21% ($n = 48$; 95%; ДИ: 33,35–50,37) – ближайшее окружение респондентов, что в целом существенно затрудняет распознавание гипоманиакальных симптомов и задерживает обращение за специализированной помощью.

В структуре эпизодов подъемов настроения преобладали раздражительность ($r = -0,684$), конфликтность ($r = -0,665$), рискованное поведение ($r = -0,550$), усиление сексуальных побуждений ($r = 0,527$), повышение энергии и активности ($r = 0,431$), отвлекаемость ($r = -0,467$), употребление стимулирующих веществ ($r = -0,467$), снижение потребности во сне ($r = 0,408$). Выявленные признаки во многом сходны с клиническими проявлениями гипоманиакального эпизода при биполярном расстройстве II типа, однако недостаточны для постановки диагноза ввиду отсутствия текущего (или в анамнезе) депрессивного эпизода и признаков нарушений привычного социального функционирования. Тем не менее подъемы настроения, сочетающиеся с повышением активности и раздражительности требуют динамического наблюдения и дифференцирования от естественных флуктуаций настроения.

Что касается присутствия депрессивных симптомов в неклинических выборках, то они проявляются в большей степени общесоматическими симптомами, диссомнией, снижением работоспособности, ипохондрией, что так

же, как и при гипомании, интерпретируется респондентами не как болезненные психические симптомы, а как общее недомогание, состояние стресса или полностью игнорируется. В неклинических выборках флуктуации настроения депрессивного полюса выявлялись лишь при тщательном расспросе с использованием психометрической методики (в нашем исследовании – HAMD-17), не носили характер активных жалоб и не служили поводом для обращения за специализированной помощью.

Подпороговая депрессия (SD, Subthreshold depression), учитывая ее высокую распространенность, сопутствующую патологию и функциональные нарушения, является важной проблемой психического здоровья в подростковом возрасте.

Особенно трудно у молодых людей различить ранние симптомы биполярного расстройства и пограничного расстройства личности. Существуют значительные области клинического совпадения между циклотимическим темпераментом, расстройствами биполярного спектра и характеристиками пограничного расстройства личности. В исследованиях было установлено, что у молодых пациентов с биполярной депрессией уровень пограничной патологии личности значительно выше, чем у больных униполярной депрессией. По мнению специалистов, скрининговые методы, которые выявляют циклотимические характеристики или смешанные депрессивные состояния, могут быть полезны для дифференциальной диагностики биполярной и униполярной депрессии у молодых людей [359, 380].

При сравнении с респондентами клинических групп нами зафиксирована схожая тенденция: с момента появления инициальных симптомов заболевания до полной манифестации клинической картины проходит не менее трех лет. Кроме того, в клинической практике до момента постановки диагноза биполярного расстройства II типа проходит не менее 8–10 лет, что также связано с трудностями выявления гипоманиакальных эпизодов, маскированием симптоматики за коморбидной патологией.

На наш взгляд, респонденты из неклинической группы, имеющие повышенные показатели по скрининговым шкалам гипомании и депрессии,

должны быть отнесены к группам риска по развитию аффективной патологии с целью своевременного терапевтического вмешательства.

Нерешенной проблемой подростковой психиатрии остается дифференцирование гипертимического поведения у подростков в пределах нормального диапазона вариаций эмоционального развития и аффективной патологии. Часто пубертатный кризис тесно связан с началом злоупотребления психоактивными веществами (табак, алкоголь и наркотики), которое может быть как вторичным по отношению к нормальному подростковому кризису, так и ранним проявлением гипоманиакального эпизода [423, 431, 441]. Таким образом, подростки представляют особую трудность, связанную с разграничением признаков развития/темперамента (гипертимии) и биполярного расстройства (гипоманиакальных или смешанных эпизодов).

В исследованиях больных с биполярным расстройством в США показано, что 25% пациентов перенесли первый эпизод заболевания в возрасте до 13 лет, 63–69% – в возрасте до 19 лет [203, 428, 441]. Ранее начало заболевания оказывалось связано с более длительными задержками лечения. В исследованиях R. Merikangas et al. (2010) выявлено, что получают лечение только около 20% подростков в возрасте 13–18 лет с диагнозом расстройств биполярного спектра.

Раздражительность как один из основных диагностических критериев гипомании, по мнению исследователей, является сложным трансдиагностическим феноменом, который трудно охарактеризовать в любом возрасте [356]. Исследователи также указывают на распространенность труднодиагностируемых смешанных состояний при течении БАР у взрослых и предполагают, что в детском возрасте они также могут иметь место, что еще больше осложняет транспозицию клинического фенотипа от взрослых к детям и делает перспективу выявления определяемых предшественников исключительно сложной [64, 65].

Особого внимания заслуживает этап манифестации заболевания. Подростковый возраст выступает как патопластический фактор и может быть причиной трансформации психопатологических симптомов разнообразных

регистров, что приводит к постановке множественных диагнозов и затрудняет подбор адекватного лечения.

В отечественной психиатрии имеется концепция патологического пубертатного криза с соответствующими критериями диагностики (Гурьева В.А.). В МКБ-10 указанная диагностическая категория отсутствует, однако сохраняется проблема диагностической оценки расстройств, манифестирующих в подростковом возрасте, которая не теряет клинической актуальности в связи с дальнейшим прогрессированием [7, 29, 132, 300].

С целью разработки типологии ранних проявлений БАР нами было проведено сравнение частоты встречаемости симптомов при первой госпитализации в двух выборках пациентов – с впервые установленным диагнозом БАР II типа и пациентами, многократно (не менее 5 раз) проходивших стационарное лечение в психиатрическом стационаре с диагнозом БАР без установления его типа. Поскольку ряд симптомов в исследуемых выборках встречался с одинаковой частотой и не имелось различий ($p > 0,05$), нами был проведен факторный анализ, выявивший 7 факторов, которые легли в основу разработки типологии инициальных проявлений заболевания. Следует отметить, что наряду с выявленными преобладающими симптомами дебюта заболевания, у пациентов присутствовали клинически завершённые аффективные симптомы в соответствии с диагностическими критериями БАР.

Таким образом, выделение типов ранних проявлений биполярного расстройства на основании факторного анализа позволяет учитывать преобладающую полярность аффективных симптомов, наличие коморбидных психопатологических симптомов.

1-й тип дебюта биполярного расстройства представлен преобладанием таких симптомов как снижение настроения, двигательная заторможенность, гиперсомния, неуверенность в себе, замкнутость, снижение аппетита, самоповреждающее поведение, снижение интересов, страхи, снижение работоспособности.

2-й тип включает симптомы расстройств пищевого поведения (аноректического и булимического характера), снижение интересов, снижение настроения, повышенную утомляемость, эпизоды подъема энергии, рискованное поведение, нарушения сна.

3-й тип представлен преобладанием тревоги, страхов, снижением настроения, панических атак, неуверенностью, злоупотреблением ПАВ, нарушением полоролевого поведения.

4-й тип включает преобладание раздражительности, боли различной локализации, дисморфофобические симптомы, перепады настроения, неуверенность.

5-й тип включает преобладание перепадов настроения, замкнутость, рискованное поведение, повышение энергии.

6-й тип представлен преобладанием дисморфофобических симптомов, самоповреждающего поведения, суицидального поведения, повышенной утомляемостью, нарушением полоролевого поведения.

7-й тип включает, помимо основных аффективных симптомов, преобладание гиперсомнии, снижения работоспособности, злоупотребление ПАВ, замкнутость.

Таким образом, клиническая типология ранних проявлений представлена симптомами именно биполярного спектра, в основном имеющих тенденцию к смешанному характеру с прослеживающейся тенденцией к коморбидности с симптомами других нозологических групп. Выявленные особенности подчеркивают гетерогенность ранних проявлений, что может существенно осложнять своевременную диагностику и приводить к постановке множественных диагнозов.

На основании сравнительного анализа и анализа динамики аффективных симптомов в клинических выборках на разных этапах, а также анализ структуры гипомании и субдепрессии в неклинических выборках позволил выделить следующие предикторы БАР II типа: снижение настроения, раздражительность, перепады настроения, подъемы энергии, рискованное поведение, гиперсомния,

дтсморфофобия, нарушения пищевого поведения, злоупотребление ПАВ, тревога, саоповреждающее поведение.

Биполярное аффективное расстройство отличается значительным полиморфизмом клинических проявлений на всем протяжении заболевания, что существенно затрудняет своевременную диагностику. На момент стационарного лечения симптомы заболевания уже имеют значительную степень выраженности и приводят к инвалидизации больных. Присутствие психотических симптомов в структуре аффективных эпизодов может ограничивать выявление заболевания и вызывать трудности дифференциальной диагностики биполярного аффективного расстройства и расстройств шизофренического спектра. Дальнейшее изучение клинической динамики биполярного расстройства должно включать тщательный клинический анализ аффективных эпизодов, их клинико-динамическое наблюдение и разработку уточняющих дополнительных критериев диагностики.

ВЫВОДЫ

1. При первом обращении пациентов с симптомами аффективного регистра биполярного спектра выявлена их гетерогенность, полиморфизм и неоднозначная нозологическая квалификация. Средний возраст появления инициальных симптомов совпадает с подростковым, связан с трудностями субъективного и объективного распознавания симптомов, интерпретируется как пубертатный криз, что задерживает своевременное обращение за психиатрической помощью.
 - 1.1. Ранние симптомы биполярного аффективного расстройства II могут быть диагностированы на доклиническом этапе. Инициальные симптомы биполярного аффективного расстройства II типа (БАР II типа) с момента их появления в подростковом возрасте сохраняются до первого обращения за психиатрической помощью и выступают как причина социальной дезадаптации.
 - 1.2. Инициальные проявления БАР II типа не ограничиваются симптомами аффективного спектра (снижение настроения, раздражительность, перепады настроения, гиперсомния, тревога, недовольство своей внешностью, телесные самоповреждения, нарушения пищевого поведения), что затрудняет их диагностику и терапевтическую тактику.
2. Дебют БАР II типа клинически гетерогенный и подразделяется на следующие типы:
 - 1-й тип – с преобладанием психомоторной заторможенности со снижением настроения, гиперсомнией, двигательной заторможенностью, снижением аппетита, самоповреждающим поведением, снижением интересов, снижением работоспособности, тревогой, страхами; 2-й тип – с преобладанием тревоги, страхов, панических атак, неуверенности, нарушения полоролевого поведения, злоупотребление ПАВ, гиперсомнии;
 - 3-й тип – с преобладанием раздражительности с перепадами настроения, неуверенностью, рискованным поведением, дисморфофобией;
 - 4-й тип – с преобладанием расстройств пищевого поведения аноректического и

булимического характера со снижением интересов, повышенной утомляемостью, повышением активности, снижением потребности во сне, рискованным поведением; 5-й тип включает преобладание перепадов настроения, замкнутость, рискованное поведение, повышение энергии; 6-й тип представлен преобладанием дисморфофобических симптомов, самоповреждающего поведения, суицидального поведения, повышенной утомляемостью, нарушением полоролевого поведения; 7-й тип включает преобладание гиперсомнии, снижения работоспособности, злоупотребление ПАВ, замкнутость.

3. Наибольшие трудности в диагностике биполярного аффективного расстройства II типа представляют гипоманиакальные эпизоды, которые субъективно не расцениваются пациентами как болезненные и не являются поводом для обращения за психиатрической помощью.

3.1. У пациентов с БАР II типа гипоманиакальные симптомы были выявлены при использовании основного клинико-психопатологического метода в сочетании с применением дополнительных психометрических методик и представлены раздражительностью, повышением энергии и активности, рискованным поведением, повышенной отвлекаемостью, усилением сексуальных побуждений, повышенной разговорчивостью.

4. Диагностика БАР II типа представляет сложности на всем протяжении заболевания: у трети пациентов диагнозу БАР предшествуют невротические и связанные со стрессом расстройства, рекуррентное депрессивное расстройство. При присоединении в ряде случаев (12%) психотической симптоматики, выходящей за рамки аффективного синдрома, происходит трансформация диагноза на шизофрению.

4.1. Несвоевременность обращения за психиатрической помощью, тяжесть заболевания и социальная дезадаптация пациентов с БАР подтверждается быстрым наступлением инвалидизации: с момента первой госпитализации до установления инвалидности у пациентов с БАР проходит $6,4 \pm 1,4$ лет, средний возраст

инвалидизации составляет $39,5 \pm 9,8$ лет.

5. Среди здоровых респондентов выявлены субклинические циклотимоподобные колебания настроения у трети исследуемых. В структуре субклинических подъемов настроения преобладали раздражительность, конфликтность, рискованное поведение, усиление сексуальных побуждений, повышение энергии и активности, отвлекаемость, употребление стимулирующих веществ, снижение потребности во сне.

- 5.1. Более половины здоровых респондентов не связывали подъем настроения с ухудшением привычного функционирования, появлением проблем в межличностных отношениях, что подтверждает трудности распознавания симптомов биполярного аффективного спектра как самими респондентами, так и окружающими, в том числе близкими людьми.

6. В ходе исследования были выявлены прогностические критерии раннего распознавания симптомов биполярного аффективного спектра, к которым отнесены раздражительность, повышенная утомляемость, перепады настроения, самоповреждающее поведение, гиперсомния, подъемы энергии, повышенная разговорчивость.

- 6.1. Разработанная авторская модель ранней диагностики представляет собой способ оценки риска развития биполярного аффективного расстройства II типа с помощью определения прогностических клинико-динамических показателей.

- 6.2. Применение комплексного подхода (клинико-психопатологическое обследование, психометрические методы) в ранней диагностике биполярного аффективного расстройства II типа, позволяет повысить эффективность выявления начальных проявлений заболевания с формированием групп риска и их дальнейшим клинико-динамическим наблюдением.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ранняя диагностика биполярного аффективного расстройства II типа существенно затруднена в связи с выраженным полиморфизмом, трудностями дифференциации такого расстройства и пубертатного криза, что должно учитываться специалистами служб психического здоровья при первичном обращении за психиатрической помощью.

2. Диагностика гипоманиакальных эпизодов в течении биполярного аффективного расстройства II типа должна включать в себя тщательный клинический анализ анамнестических сведений, полученных не только от пациента, но и от его ближайшего окружения.

3. Выявление эпизодов гипомании затруднено ввиду неоднозначной субъективной оценки пациентами таких состояний. Для улучшения диагностики и детальной клинической структуризации подъемов настроения помимо клинко-психопатологического метода рекомендуется использование психометрических шкал, валидизированных в России (HCL-32, MDQ).

4. Диагностика БАР II типа должна включать комплексную оценку клинко-психопатологической структуры аффективного состояния с учетом синдромальной и нозологической принадлежности депрессивного или гипоманиакального эпизода, наличия коморбидной психической патологии, характеристики инициального периода, особенностей преморбидного фона.

5. Раннее выявление симптомов БАР II типа и риска его развития рекомендуется проводить на уровне первичного звена здравоохранения, психологических служб учреждений среднего, профессионального и высшего образования, что предполагает обучение врачей общей практики, психологов навыкам распознавания гипоманиакальных и депрессивных колебаний настроения и использования психометрических скрининговых шкал, для дальнейшего направления в учреждения психиатрического профиля.

6. Результаты исследования расширяют возможности ранней диагностики БАР II типа, поэтому их целесообразно использовать в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, врачей-психиатров.

7. Результаты диссертации могут быть методологической основой для дальнейших исследований по этой проблеме. Перспективы последующего изучения темы представляются в продолжении изучения клинических особенностей БАР II типа, поиске прогностических маркеров течения и исхода этого расстройства.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИЛЛЮСТРАЦИИ

Клиническая иллюстрация 1.

Больная Т., 38 лет.

Анамнез. Прабабушка по линии матери закончила жизнь самоубийством. Мать периодически проходила стационарное лечение в психиатрической больнице по поводу тревожно-депрессивных состояний. В последующем ей был поставлен диагноз «шизофрения», в настоящее время – инвалид II группы по психическому заболеванию.

Младшая из двоих детей в семье. Старший брат здоров. Родилась от нормально протекавшей беременности, в срок. Среди особенностей раннего развития ребенка, со слов матери, отмечалось беспокойство, «была не похожа на других детей». Росла активной, была лидером в детском саду, старостой в классе, активно участвовала в художественной самодеятельности. В школе училась хорошо, была любознательной, интересовалась космосом, «витала в облаках». Параллельно с общеобразовательной школой успешно обучалась в музыкальной школе.

С подросткового возраста появились беспричинные колебания настроения как в сторону повышения, так и понижения аффекта. Периодически возникали непродолжительные (1–3 дня) эпизоды подъема настроения, когда девочка испытывала восторг, «остро ощущала свою причастность ко всему человечеству, космосу», «хотела творить добро», «хотела всех обнять». Также отмечались периоды (до двух недель), когда чувствовала неуверенность, «отсутствие смысла жизни», «собственную ненужность и неполноценность». Отмечает, что окружающие люди, в том числе близкие, изменения настроений в целом не замечали, поскольку «старалась не показывать своих чувств».

После окончания 9 классов общеобразовательной школы поступила в промышленно-экономический колледж, но через 1,5 года бросила учебу: стало

«неинтересно», «не хотелось ничем заниматься». Через несколько месяцев перевелась на 2 курс строительного колледжа, где училась на протяжении 1 года, после чего по той же причине («было неинтересно») учебу оставила.

Непродолжительное время работала секретарем, инспектором в отделе кадров, продавцом. В 17-летнем возрасте была избита неизвестными, потеряла сознание и с диагнозом «сотрясение головного мозга» поступила на стационарное лечение. С этого же возраста (пациентка точно не помнит – до или после черепно-мозговой травмы) субдепрессивные эпизоды стали более продолжительными (до 2–3 месяцев), чаще возникали в зимнее время. Во время таких эпизодов снижались общительность, интерес к привычным делам, больная залеживалась в постели. Также отмечались и кратковременные (1–2 дня) подъемы настроения, когда испытывался прилив сил, воодушевление, повышалась работоспособность.

В 2002 году в возрасте 19 лет у больной стойко снизилось настроение, нарушился сон, заметно сузился круг общения. Попытки к трудоустройству не предпринимались. В 2004 году на фоне усиливающегося снижения настроения пациентка подолгу не выходила из комнаты, много спала. Постепенно присоединились двигательная заторможенность, мысли о собственной неполноценности, отсутствии смысла жизни, нежелании жить, чувство вины. Вследствие такого состояния нанесла себе глубокие порезы в области левого предплечья с суицидальной целью. Была оказана своевременная медицинская помощь.

По рекомендации врачей и настоянию родителей после суицидальной попытки больная впервые обратилась за психиатрической помощью. Проходила лечение в центре пограничных состояний, принимала «Амитриптилин», «Пикамилон». Состояние стабилизировалось. Пациентка вернулась в прежний круг общения, но часто меняла места работы, временами не работала, периодически сожительствовала с мужчинами.

Зимой 2007 года вновь снизилось настроение, нарушился сон. Проходила амбулаторное лечение, принимала сертралин в течение 1,5 месяцев, в результате чего отмечалась положительная динамика. Через несколько недель после отмены

препарата состояние вновь ухудшилось: снизилось настроение, нарушился сон, появились боли в сердце, головные боли, запоры, суточные колебания настроения (к вечеру становилось лучше), вялость, апатия. В августе 2007 года была впервые госпитализирована в психиатрическую больницу. При поступлении тяготилась имеющимися симптомами, рассказывала о предпринимаемых попытках улучшения состояния с помощью «самоанализа». Также отмечала, что перед засыпанием у нее слышит «звучание мыслей». Суицидальные мысли не высказывала. Первое время в отделении находилась в подавленном настроении, уединялась, читала книги. На фоне медикаментозной терапии («Рексетин» 20 мг/сут, «Рисполет» 1 мг/сут, «Пирацетам» 1200 мг/сут) отмечался кратковременный подъем настроения. После назначения «Карбамазепина» (400 мг/сут) состояние стабилизировалось. Продолжительность госпитализации составила 53 к/дн.

Результаты дополнительных исследований.

Заключение невролога: последствия закрытой черепно-мозговой травмы, вторичный синдром вегетативной дисфункции, цефалгический вариант течения.

Заключение терапевта: миокардиодистрофия. Смешанное ожирение I степени. Синдром гипергликемии (по данным лабораторного исследования уровень глюкозы 6,8 ммоль/л).

Заключение окулиста: VIS OU = 1,0. Глаза спокойные. Движения глазных яблок в полном объеме. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Сосуды и сетчатка без патологии.

Экспериментально-психологическое заключение: у испытуемой обнаруживается неравномерность темпа психической деятельности с ускорением либо замедлением вне зависимости от степени сложности стимульного материала. Процессы внимания и памяти без нарушений. Мышление с неустойчивостью процессов обобщения и абстрагирования в виде эпизодической актуализации второстепенных несущественных признаков объектов, с элементами непоследовательности в выборе решения у личности эгоцентричной, с повышенной чувствительностью к средовым влияниям, неустойчивой

самооценкой, склонностью к самоанализу, тревожно-мнительному реагированию, чувству вины.

ЭЭГ: значительные диффузные изменения биопотенциалов головного мозга могут предполагать органически неполноценный фон. Указывают на измененное функциональное состояние стволовых структур с активацией их нагрузками в виде неустойчивости и нерегулярности альфа-ритма, одиночных и групповых полиморфных медленных тета-волн в передних отведениях, коротких билатерально-синхронных вспышек заостренных альфа-тета-волн по всем отведениям, усиливающихся при нагрузках, с амплитудой 80–115 мкВ, без межполушарной асимметрии.

При выписке из отделения был поставлен диагноз «биполярное аффективное расстройство с атипичным течением, смешанное состояние F 31.6».

Сопутствующие диагнозы: последствия закрытой черепно-мозговой травмы, синдром вегетативной дисфункции. Миокардиодистрофия. Смешанное ожирение I степени. Синдром гипергликемии.

Было назначено поддерживающее лечение: «Рексетин» 20 мг/сут, «Рисполепт» 1 мг/сут.

После выписки из психиатрического стационара в течение двух лет проживала одна в общежитии, не работала, сожительствовала с женатым мужчиной, который ее содержал. В целом, чувствовала себя удовлетворительно, однако периодически плохо спала, боялась идти работать, учиться, у больной понижалось настроение, появлялся страх будущего. Поддерживающую медикаментозную терапию не принимала. Дома ничем не занималась, читала книги.

Накануне поступления в психиатрическую больницу была на праздновании дня рождения у подруги, которая, со слов пациентки, употребляет наркотики. После выпитых 150 г вина последующие события помнит фрагментарно. Оказалась на бензоколонке без обуви, где была обнаружена сотрудниками полиции, с которыми вела себя неадекватно, агрессивно, вследствие чего была принудительно

доставлена в психиатрический стационар. При поступлении в приемном отделении не могла назвать свои паспортные данные, грубила персоналу.

В отделении в первые сутки поведение больной упорядочилось. Изменение психического состояния объяснила тем, что «подруга что-то подмешала в вино, и она потеряла память». Также рассказала, что на протяжении двух лет иногда на фоне пониженного настроения «слышала» разговаривающие между собой «голоса» индифферентного содержания, которые проходили спонтанно, без медикаментозного вмешательства. Первую неделю в стационаре был незначительно нарушен сон, снижен фон настроения. На фоне лечения («Феварин» 50 мг/сут, «Рисполепт» 2 мг/сут, «Пирацетам» 1200 мг/сут) состояние улучшилось. Пациентка стала активной, охотно общалась с персоналом, помогала в отделении. Проходила лечение в течение 1 месяца, была выписана с диагнозом «биполярное аффективное расстройство, атипичное течение, смешанное состояние. F 31.6».

После выписки из отделения больная по-прежнему проживала одна в общежитии, нигде не работала, наблюдалась психиатром по месту жительства, принимала поддерживающее лечение («Флюанкосол», «Анафранил»). Состояние в целом было удовлетворительным, однако сохранялись незначительная подавленность, периодически возникающие головные боли, нарушения сна, иногда отмечались непродолжительные (по 2–3 дня) подъемы настроения. По рекомендации врача прием препаратов был отменен.

В 2010 году, через 1 месяц после перенесенной холецистэктомии, состояние вновь ухудшилось: нарушился сон, снизилось настроение, к вечеру возникали страх, тревога, перед засыпанием появлялись «голоса» индифферентного содержания. Больная замкнулась в себе, не выходила из дома. Самостоятельно обратилась за стационарным лечением. Первое время в стационаре была субдепрессивна, жаловалась на прерывистый сон, иногда перед засыпанием слышала «голоса», с юмором называя их «радиостанцией». Относилась к ним с критикой, отмечая, что «привыкла». В беседу вступала охотно, однако отмечалась некоторая монотонность речи, тенденция к непоследовательности в высказываниях. Бредовых идей не высказывала. Функции внимания и памяти

соответствовали полученному образованию. Критическое отношению к своему состоянию имелось.

Выписана из отделения с диагнозом «шизофрения параноидная, эпизодическое течение, состояние нестойкой ремиссии, дефект в эмоционально-волевой сфере». Была освидетельствована МСЭК на II группу инвалидности по психическому заболеванию сроком на 1 год.

Назначенное лечение: «Рексетин» 20 мг/сут, «Клопиксол» 2 мг/сут, «Карбамазепин» 400 мг/сут, «Пирацетам» 1200 мг/сут.

Заключение терапевта: ожирение I степени. Миокардиодистрофия.

Заключение инфекциониста: вирусный гепатит «С», минимальная степень активности.

ЭЭГ-исследование: умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности мозга с активацией срединных структур в виде заостренного основного ритма с инверсией на передние отведения. Паттернов эпилептиформной активности не выявлено.

Заключение невролога: синдром вторичной вегетативной дисфункции, генерализованная форма как последствие закрытой черепно-мозговой травмы.

В период с 2010 по 2013 год ежегодно (иногда дважды в год) поступала на стационарное лечение. Причиной госпитализации были неустойчивость настроения, периоды подавленности, чувство тревоги и страха, раздражительность, головные боли, нарушения сна. В том числе больная поступала на стационарное лечение для очередного освидетельствования по МСЭК. Продолжала жить в общежитии, нигде не работала, жила с отцом, периодически употребляла алкоголь, каннабиноиды. Часто при поступлении в стационар в жалобах указывала на шум в голове, «голоса», которые не имели к ней отношения и купировались самостоятельно. Стационарное лечение проходила с диагнозом «параноидная шизофрения, эпизодическое течение, дефект в эмоционально-волевой сфере». На протяжении госпитализаций получала лечение («Флуоксетин» 20 мг/сут, «Рисполепт» 2 мг/сут, «Феназепам» 0,001 мг/сут, «Пикамилон» 150 мг/сут).

В 2013 году была привлечена к уголовной ответственности по ст. 228, ст. 228, ч. 1, ст. 229, 229 ч.1 УК РФ за приобретение и хранение наркотических средств (марихуаны). Решением суда была приговорена к принудительному лечению сроком на два года и находилась в психиатрическом отделении с 2016 по 2018 год.

На принудительном лечении в психиатрическом стационаре общего типа первые шесть месяцев наблюдалась резидуальная симптоматика в виде элементарных обманов восприятия, незначительного страха за свое психическое и физическое здоровье. Тщательно скрывала факт употребления психоактивных веществ, раздражалась при расспросах на эту тему. По мере лечения («Рisperидон», «Хлорпротиксен») полностью купировалась резидуальная симптоматика, на первый план выступили невыразительность и обеднение в эмоциональной сфере. В отделении с пациентами общалась избирательно, посещала трудовые мастерские; отмечалась нерезко выраженная демонстративность поведения по отношению к больным и персоналу.

Психическое состояние на момент обследования. Поведение упорядоченное, достаточное чувство дистанции, осторожность в высказываниях. Опрятна, аккуратно одета, причесана, волосы вымыты. Предъявляет жалобы на нечастые головные боли, иногда трудности при засыпании. Также иногда беспокоят тревога, подавленность без видимой причины, ближе к вечеру, которые купируются самостоятельно. Расстройств восприятия не обнаруживает. Мышление в целом последовательное, обстоятельное, с тенденцией к рассуждательству. В суждениях прослеживается легковесность, поверхностность, недостаточная критичность к результатам своих действий. Формально соглашается с противоправностью своих действий: «...так для себя же покупала».

При экспериментально-психологическом исследовании обнаружилось неустойчивый темп психической деятельности, внимание с колебаниями устойчивости, истощаемое. Мнестические функции в рамках нормы. При доступности категориального уровня обобщения отмечается некоторая неравномерность уровня обобщения, соскальзывание на латентные признаки. Мышление с признаками инертности, с тенденцией к конкретности, с элементами

нечеткости и субъективизма суждений. Качественный анализ проведенного исследования указывает на невысокий, но в целом достаточный интеллектуальный уровень. Тест Векслера IQ = 89 баллов.

Катамнез через два года: после прохождения принудительного лечения продолжала проживать в общежитии, иногда переезжала жить к матери. Последующие госпитализации были связаны с употреблением психоактивных веществ («соли»), на фоне чего развивались психотические состояния: зрительные и тактильные галлюцинации («кусали вши», «нападал дракон»), появлялись «голоса» императивного и угрожающего характера, психомоторное возбуждение с нелепым, иногда агрессивным поведением. Продуктивная симптоматика быстро купировалась, появлялась полная критика к перенесенному психотическому состоянию («крышу снесло», «соседей напугала, театр им устроила»), однако в клинической картине нарастала замкнутость, снижение круга интересов, эмоциональное уплощение.

Комментарий: настоящий клинический случай представляется достаточно сложным для однозначного диагностического заключения. У пациентки, имеющей наследственную отягощенность по психическим расстройствам, отмечался ранний дебют заболевания, который проявлялся аффективными колебаниями субдепрессивного и гипоманиакального спектров. Дезадаптирующими для этой больной стали два депрессивных эпизода, в связи с которыми пациентка попала в поле зрения психиатров. Первый депрессивный эпизод с суицидальной попыткой согласно МКБ-10 можно определить как умеренный с соматическими симптомами. Второй эпизод депрессии по степени тяжести можно также отнести к умеренному с соматическими симптомами.

Вместе с тем в дебюте заболевания присутствовали эпизоды подъема настроения, которые не расценивались как болезненные, тем не менее были заметны и запомнились больной. Наличие гипоманиакальных эпизодов в клинической картине заболевания позволяет квалифицировать его как расстройство биполярного спектра.

Фактором, значительно осложнившим дальнейшее течение заболевания, его нозологическую интерпретацию и терапию, было присутствие в клинической картине слуховых обманов. На протяжении заболевания у пациентки присутствовали расстройства органического симптомокомплекса: головные боли, нарушения сна, которые подтверждались данными ЭЭГ-исследования, наличием вегетативных расстройств, указанных в заключении невролога. Слуховые галлюцинации в виде «гула», «радиостанции», «голосов» индифферентного содержания, появляющиеся чаще к вечеру, при засыпании, на протяжении 10-летнего наблюдения пациентки не выступали в качестве ведущих жалоб, не оказывали влияния на поведение больной, быстро купировались нейролептиками и не усложнялась по мере течения заболевания. Описанные проявления соответствуют диагностическим критериям органического галлюциноза в связи с травмой головного мозга (F 06.00). Тем не менее присутствие в клинической картине заболевания слуховых галлюцинаций, незначительной эмоциональной уплощенности, расстройств мышления, выявленных при экспериментально-психологическом исследовании, стало поводом изменения диагноза «биполярное аффективное расстройство» на диагноз «параноидная шизофрения с эпизодическим течением и формирующимся эмоционально-волевым дефектом» и основанием для освидетельствования на предмет нетрудоспособности.

Дальнейшее течение заболевания было связано с нарастанием симптомов органического и аффективного спектров: повышенной утомляемости, головных болей, нарушений сна, шума в голове, слуховых обманов, чувств тревоги и дискомфорта, усиливающихся к вечеру. Присоединение коморбидной патологии в виде зависимости от психоактивных веществ утяжеляло клиническую картину, способствовало нарастанию интеллектуально-мнестической и эмоционально-волевой недостаточности.

Немаловажное значение имел и низкий социальный статус пациентки, отсутствие поддержки близких, семейных отношений.

Вызывает сомнение соответствие клинической картины пациентки диагностическим критериям диагноза «параноидная шизофрения», поскольку на

протяжении заболевания отсутствовали бредовые идеи, специфические расстройства мышления. Также наступлению депрессивного эпизода не предшествовала симптоматика шизофренического спектра. Имеющееся эмоциональная сглаженность, элементы рассуждательства, непоследовательности, на наш взгляд, недостаточны для обоснования вышеназванного диагноза. Постановка диагноза «параноидная шизофрения» оказало существенное влияние на выбор терапевтической тактики – практически на всем протяжении заболевания отсутствовала терапия нормотимиками, нейролептики также подбирались в соответствии с ориентиром на шизофренический процесс.

В рассмотренном клиническом случае на момент обследования дифференциальная диагностика не имеет существенного значения, поскольку имеется сформированный когнитивный и эмоционально-волевой дефицит; клиническая картина определяется остаточной аффективной и галлюцинаторной симптоматикой, имеются присоединение психопатоподобных черт в связи с употреблением психоактивных веществ, нарастание социальной дезадаптации.

Наследственная отягощенность, ранее начало заболевания (подростковый возраст), преобладание депрессивных эпизодов с адинамией, гиперсомнией, гиперфагией, сезонность обострения аффективной симптоматики, быстрая инверсия фазы при лечении антидепрессантами, наличие гипоманиакальных эпизодов позволяют отнести данное расстройство к биполярному аффективному расстройству II типа. Поскольку в действующей МКБ-10 критерии БАР II отсутствуют, нозологическая квалификация состояния будет соответствовать рубрике «F 31.8 Другие биполярные аффективные расстройства».

Клиническая иллюстрация 2.

Больная Ш., 18 лет, обучающаяся колледжа

Анамнез. Мать 35 лет, по образованию юрист. В настоящее время находится в декретном отпуске. По характеру неуравновешенная, склонная к вспышкам

агрессии. Отец злоупотребляет алкоголем, с семьей не проживает, отношений с пациенткой не поддерживает (видела его только дважды в дошкольном возрасте). Дедушка по линии матери «странный»: занимается собирательством, приносит в квартиру множество ненужных вещей. Семья проживает в двухкомнатной квартире (мать, дедушка, бабушка, четверо детей). Материально-бытовые условия неудовлетворительные.

Родилась от первой нормально протекавшей беременности, в срок. Вес при рождении – 3170 г. В психомоторном развитии не отставала. Пациентка упоминает, со слов матери, что в 6-месячном возрасте «выпала из коляски». В детстве отмечалось незначительное опережение в речевом развитии. С удовольствием посещала детский сад, играла с детьми, любила подвижные игры. Росла общительной, любознательной. В школу пошла своевременно, училась хорошо, охотно посещала школьные внеклассные мероприятия, любила отвечать у доски, заниматься общественной работой. Мenses с 11 лет, умеренные.

С 13 лет началось ухудшение психического состояния на фоне конфликтных отношений в семье, отсутствия взаимопонимания с матерью. После очередной ссоры, чувствуя отчаяние, безысходность, нанесла себе порезы в области бедра и испытала облегчение состояния. О самопорезах никому не сказала. В дальнейшем периодически на фоне психотравмирующих ситуаций снижалось настроение, пропадал интерес, нарушался сон, появлялись головные боли. Такие состояния продолжались в течение суток, купировались самостоятельно.

Впервые за психиатрической помощью обратилась в возрасте 16 лет (2019 г.), когда на фоне очередного конфликта с матерью нанесла множественные самопорезы в области предплечий и бедер. Проходила лечение в дневном стационаре для подростков с диагнозом «атипичная депрессия (F 32.8)» в течение 1 месяца.

В дневном стационаре режим отделения соблюдала, но часто приезжала с опозданиями, из-за чего пропускала прием лекарственных средств. Посещала школьные занятия при ДС. Общалась с подростками. У больной отмечались колебания настроения, тенденция к его снижению, раздражительность. Перепады

настроения в основном проявлялись из-за внешних причин, семейных конфликтов. Пациентка жаловалась на эмоциональное напряжение, которое стремилась снять при помощи аутоагрессии (поверхностное нанесение себе порезов). Однако на фоне лекарственной терапии отметила улучшение эмоционального состояния, освоила психотерапевтические методики, овладела навыками совладания с собой в стрессовой ситуации, которые успешно применяет. На фоне лечения ушли тревога, раздражительность, выровнялось настроение. Продуктивной патопсихологической симптоматики не выявлялось. Суицидальные мысли не высказывала. Получала лечение: милнаципран («Иксел») 25 мг–25 мг–0, карбамазепин («Финлепсин») 100 мг–100 мг–100 мг, перфеназин («Этаперазин») 2,5 мг–0–2,5 мг, гопантеновую кислоту 250 мг–250 мг–250 мг, «Пентовит» 1 т.–1 т.–1 т., психотерапию (когнитивно-поведенческую).

После выписки больная поддерживающее лечение принимала нерегулярно, отмечала возникновение периодов подавленности продолжительностью от двух до трех недель, во время которых отказывалась посещать школьные занятия, залеживалась в постели, ощущала тревогу, напряжение, отчаяние, наносила себе порезы в области предплечий и бедер. Также были периоды подъема настроения, сопровождавшиеся возбуждением, раздражительностью, появлением множества планов, идей и стремлением их воплотить, незначительным нарушением сна. Такие эпизоды были заметны близким родственникам (зафиксированы со слов бабушки).

Следующая госпитализация в дневной стационар подросткового отделения – через 6 месяцев (декабрь 2020). Поступление на лечение было связано с ухудшением состояния на фоне психотравмирующих событий: тяжело заболела прабабушка, к которой пациентка была привязана, возникли конфликты с классным руководителем по поводу пропусков занятий. Классный руководитель сообщил об эмоциональной неустойчивости пациентки социальному педагогу, который обратился в полицию с целью принудительно доставить подростка в реабилитационный центр. По приезде полиции у пациентки повысилась температура тела. Кроме того, мать была против помещения дочери в

реабилитационный центр. Было принято решение пройти курс лечения в дневном стационаре.

При поступлении в лечебное учреждение больная жаловалась на сниженное настроение, сонливость, плаксивость, раздражительность, повышенную утомляемость, чувство усталости. Режим отделения соблюдала, приезжала своевременно. Общалась с подростками избирательно, сама к общению не стремилась, но по приглашению присоединялась к беседе и тренингам. Отмечались колебания настроения, тенденция к его снижению, раздражительность. Перепады настроения в основном проявлялись из-за сложившейся ситуации в семье. За время лечения наметилась тенденция к выравниванию настроения. Продуктивной патопсихологической симптоматики не выявлялось. Суицидальные мысли не высказывались. Получала лечение: милнаципран («Иксел») 25 мг–0 мг–25 мг, карбамазепин («Финлепсин») 100 мг–0 мг–100 мг, перфеназин («Этаперазин») 2 мг–0–2 мг.

Через два месяца после выписки из дневного стационара состояние ухудшилось: отмечались резкие подъемы настроения вплоть до эйфории, нарушения сна (спала по два часа в сутки), раздражительность; в моменты конфликтов с другими людьми била кулаками в стену, могла начать вырывать себе волосы. Острой продуктивной психотической симптоматики не было выявлено. Спустя три недели после ухудшения состояния обратилась к участковому врачу, который отменил «Иксел» и «Этаперазин». Больная продолжила прием поддерживающей терапии: карбамазепин 100 мг–0 мг–100 мг. Данное лекарство переносила плохо (постоянная тошнота после приема препарата, эпизодическая рвота).

Через некоторое время (около месяца) настроение начало снижаться. В совокупности период приподнятого настроения со слов пациентки длился с конца марта до середины июня. Ранее отмечались эпизоды депрессивного состояния, длившиеся от двух до пяти месяцев и резко сменявшиеся периодами приподнятого настроения длительностью от одного до трех месяцев. Между ними бывают периоды ровного настроения.

Больная закончила 11 класс, планирует устроиться на работу и учиться дистанционно в колледже. В июле 2020 года по собственной инициативе обратилась за психиатрической помощью, была госпитализирована в дневной стационар для подростков. При поступлении жаловалась на сниженное настроение, раздражительность, импульсивность, аутоагрессивность в моменты конфликтов (бьет кулаками о стену до появления крови, вырывает волосы). За время лечения был уточнен диагноз. На монотерапии «Ламотриджином» 100 мг/сут отмечалась существенная положительная динамика – пациентка стала спокойнее, снизилась раздражительность, нормализовался ночной сон.

Перенесенные заболевания: ОРВИ, грипп – б/о. Аллергический ринит. Хронический пиелонефрит, расширение лоханки почки; наблюдается нефрологом.

Соматический статус: Т 36.1 С АД 100/60 мм рт. ст. Ps 86 уд./мин. Повышенного питания. Кожные покровы, видимые слизистые обычной окраски, умеренно влажные. На правом предплечье с латеральной стороны – рубцы от самопорезов. Язык не обложен. Катаральных явлений нет. В легких дыхание везикулярное, дыхательные шумы не выслушиваются. ЧДД 16/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов и акцентов нет. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. С-м поколачивания отрицателен с двух сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Неврологический статус: зрачки обычной формы и величины, D = S, фотореакция сохранена. Нистагма нет. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Менингеальные знаки, очаговые неврологические симптомы не определяются. Координация и чувствительность не нарушены.

ЭЭГ от 15.07.2020 г.: основная ритмика соответствует возрасту. На момент исследования epileptiformной и других форм патологической активности не выявлено.

Результаты психометрического исследования: использованы шкалы для диагностики гипоманиакальных эпизодов.

«Диагностический опросник по биполярному расстройству» или *Hypomania Checklist (HCL-32)* – 25 баллов (диагностически значимые результаты).

Диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (*Bipolar Spectrum Diagnostic Scale*) – 14 баллов (умеренная вероятность биполярного расстройства).

Вопросник расстройств настроения *Mood Disorder Questionnaire (MDQ)* – 16 баллов (диагностически значимый показатель).

Комментарий: клиническая картина расстройства определяется аффективными колебаниями в виде депрессивных, субдепрессивных, гипоманиакальных и смешанных состояний. Дебют расстройства с 12 лет в виде субдепрессивного эпизода с пониженным настроением, элементами ангедонии, раздражительностью, гиперсомнией и аутоагрессивным поведением (нанесение неглубоких порезов) длящегося в течение 6 месяцев на фоне конфликтных отношений в семье. Второй эпизод гипоманиакальный, без внешней провокации (снижение продолжительности ночного сна, повышение творческой активности, подъем энергии, раздражительность), продолжительностью около трех месяцев, без обращения за специализированной помощью.

В дальнейшем в течение болезни происходило чередование субдепрессивных, депрессивных и гипоманиакальных эпизодов продолжительностью около двух месяцев с периодами эутимии в среднем в течение одного месяца. Настоящая госпитализация связана с эпизодом депрессии, представленном раздражительностью, плаксивостью на фоне патологически сниженного настроения с элементами ангедонии, снижения интересов и гиперсомнии. Результаты психометрических методов исследования подтверждают наличие у пациентки гипоманиакальных эпизодов.

На момент обследования ориентирована полностью. Контактна. Предъявляет жалобы на раздражительность, во время которой возникают самоповреждающие действия – рвет волосы, бьет рукой об стену. Вспышки раздражительности провоцируются незначительными внешними причинами и возникают с периодичностью 3–4 раза в неделю. Расстройств восприятия не обнаруживается, мышление последовательное с тенденцией к некоторому замедлению. Фон

настроения снижен, функции внимания и памяти заметно не нарушены. К состоянию критична, понимает особенности своего расстройства, которые отражаются в планах на будущее.

Заключение: биполярное аффективное расстройство II типа, текущий эпизод легкой депрессии без соматических симптомов F 31.8.

Клиническая иллюстрация 3.

Больной Г., 50 лет.

Анамнез. Отец алкоголизировался, оставил семью, когда пациенту было 2 года. Мать по характеру застенчивая, осторожная, периодически «на пустом месте» начинала беспокоиться о своем здоровье, «ходить по врачам». В такие периоды заметно снижалось настроение, была тревожной, плаксивой, «готовилась к смерти». Подобные состояния проходили самостоятельно, мать «успокаивалась», за психиатрической помощью не обращалась. Явлений дезадаптации не отмечалось.

Единственный ребенок в семье. Родился от первой беременности, сведений о течении беременности и родов не имеет: «У матери не спрашивал, да и она не рассказывала». Первые воспоминания о себе относит к дошкольному возрасту: посещал детский сад без желания, «с детьми играть не нравилось», «ждал, когда заберут домой», подолгу стоял у окна в ожидании матери. Боялся темноты, больших собак. Предпочитал тихую домашнюю обстановку. Со слов матери знает, что были снохождения и сноговорения, за медицинской помощью по этому поводу не обращался. В школу пошел вовремя, учился старательно, но «без особого желания». Помогал матери в ведении домашнего хозяйства, «чувствовал свою ответственность, потому что не было отца».

В подростковом возрасте много читал, в основном исторические романы, нравились приключенческие сюжеты. Больной отмечает, что испытывал очень сильную тревогу при сдаче выпускных и вступительных экзаменов, «думал, что это

вопрос жизни и смерти». Верил в приметы, соблюдал ритуалы во время экзаменов: «брал билет только левой рукой слева».

Успешно сдал вступительные экзамены и поступил в Московский институт стали и сплава. С учебными нагрузками справлялся, прилагал много усилий для успешной сдачи зачетов и экзаменов, волновался во время сессии, терял вес, не спал из-за подготовки к экзаменам, «боялся завалить сессию». Учился без троек. В общественной студенческой жизни не участвовал, общался только с одноклассниками в пределах учебных занятий. Среди студентов слыл неразговорчивым, скромным, однако охотно отзывался, когда просили о помощи по учебе, делился конспектами.

На 3 курсе института после сдачи очередных экзаменов у больного появилась «апатия»: он не выходил из дома на протяжении недели, «как будто потерял смысл», не спал, посещали мысли о смерти. Состояние постепенно прошло, за медицинской помощью не обращался.

После окончания института работал инженером: работа была «понятной, монотонной». В возрасте 28 лет женился. Имеет двоих детей. Семейную жизнь характеризовал как «спокойную, без проблем».

Начало заболевания относит к 2019 году, когда было 49 лет. На фоне ухудшения семейных отношений – претензий жены по поводу материального обеспечения семьи – снизилось настроение, появились тревога, бессонница, периодические ощущения «нехватки воздуха», сердцебиение, потливость. Больной испытывал трудности при засыпании, чувствовал отчаяние, безысходность, вину, его беспокоили мысли о собственной неполноценности, никчемности. С усилием ходил на работу, ощущал постоянную усталость, снижение аппетита.

По поводу своего состояния обратился за помощью к психотерапевту. Был назначен милнаципран («Иксел»), после приема которого самочувствие больного улучшилось. Однако спустя два месяца на фоне лечения заметил прилив энергии, увеличение работоспособности. Больной начал предлагать новаторские проекты по борьбе с новой коронавирусной инфекцией, стал общительным, чем привлек внимание коллег по работе. Уменьшилась потребность во сне: чувствовал себя

бодрым уже через 4–5 часов ночного сна. Мало ел («забывал поесть»), много курил, «выпивал по 15 чашек кофе в день». Строил большие планы на будущее, собрался организовать свой бизнес, взять кредит, однако жене удалось уговорить его этого не делать.

Состояние подъема длилось около 8 месяцев, постепенно наступила спонтанная ремиссия. В сентябре 2021 года усилились конфликтные отношения с женой: больной узнал, что она встречается с другим мужчиной и намерена подать на развод. Отмечает, что в принципе «был готов» к подобному развитию событий, но стал очень сильно переживать, «ничего не радовало». Переехал от жены на другую квартиру, брал больничные листы, не выходил на работу, много спал, практически не ел, похудел на 20 кг, отмечал суточные колебания настроения с ухудшением состояния в утренние часы. В конце декабря, когда больной находясь за рулем автомобиля по дороге на работу, его «накрыло, наступило отчаяние – больше так не могу, нет смысла». Пациент испытывал «как будто исступление», дрожали руки. Понял, что не сможет доехать до работы, припарковал машину в чужом дворе и не выходил из нее около суток. Был обнаружен сотрудниками полиции. Информацию довели до сведения бывшей жены, которая по телефону «уговорила поехать в психиатрическую больницу полечиться».

Состояние при поступлении: неопрятен, волосы немытые, смотрит в пол, голос тихий, саливация снижена, говорит после длительной паузы. Выглядит старше своих лет, выражение лица печальное. Рассказывает, что «хотел, оставшись в машине, умереть, замерзнуть, не было сил жить». На фоне лечения вальпроевой кислотой (800 мг/сут) состояние постепенно улучшилось, стало выравниваться настроение, нормализовался сон, появился аппетит.

Психическое состояние при осмотре: в контакт вступает неохотно, тяготится пребыванием в психиатрической больнице, осознает, что лечение необходимо. Темп речи замедлен. Старается подбирать слова для описания своего состояния, присутствуют элементы диссимуляции и желания предстать в более выгодном свете. Критичен с совершенному поступку, осознает его болезненный характер, отмечает, что «в тот момент ничего не мог с собой сделать». Ориентирован

полностью. Окружающее воспринимает правильно. Мышление замедлено по темпу, в высказываниях последователен, логичен. Функции внимания и памяти соответствуют возрасту и полученному образованию. Фон настроения снижен. Критика к состоянию имеется.

Заключение терапевта: артериальная гипертензия I–II стадии.

Заключение невролога: очаговой симптоматики на момент обследования не обнаружено.

Данные психометрических шкал.

«Диагностический опросник по биполярному расстройству» или *Hypomania Checklist (HCL-32)* – 20 баллов (диагностически значимые результаты).

Диагностическая шкала расстройств биполярного спектра (*Bipolar Spectrum Diagnostic Scale*) – 5 баллов (низкая вероятность биполярного расстройства).

Вопросник расстройств настроения *Mood Disorder Questionnaire (MDQ)* – 7 баллов (диагностически значимый показатель).

Заключение: биполярное расстройство II типа, умеренный эпизод с соматическими симптомами.

Комментарий: преморбидные особенности можно интерпретировать как заострение личностных черт тревожно-мнительного содержания. Дебют заболевания достаточно поздний, в возрасте 49 лет. Однако первые субдепрессивные колебания настроения со спонтанной ремиссией присутствовали еще в молодом возрасте. Манифестация симптомов депрессивного спектра связана с воздействием психотравмирующего фактора и представлена гиперсомнией, ангедонией, апатией, суицидальными тенденциями. Быстрая инверсия депрессивной фазы на фоне лечения антидепрессантами с последующим переходом в гипоманиакальный эпизод свидетельствует о наличии полярности аффекта. Последующий депрессивный эпизод с соматическими симптомами (ангедония, суточные колебания настроения, нарушения сна, аппетита, суицидальные мысли) также свидетельствует в пользу биполярного аффективного расстройства II типа. Коморбидное соматическое расстройство («артериальная

гипертензия») развивается на фоне имеющейся аффективной симптоматики и может выступать в качестве фактора, осложняющего течение заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление либо антидепрессант (в зависимости от контекста)
- БАР – биполярное аффективное расстройство
- БАР I – биполярное аффективное расстройство I типа
- БАР II – биполярное аффективное расстройство II типа
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы
- МДП – маниакально-депрессивный психоз
- МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПАВ – психоактивные вещества
- ПРЛ – пограничное расстройство личности
- РДР – рекуррентное депрессивное расстройство
- СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты «двойного действия»)
- ТЦА – трициклические антидепрессанты
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭКГ – электрокардиография (электрокардиограмма)
- ЭЭГ – электроэнцефалография (электроэнцефалограмма)
- ЭСТ – электросудорожная терапия
- BSDS – (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale) Диагностическая шкала расстройств биполярного спектра

BD-NOS - (unspecified bipolar disorder) - неуточненное биполярное расстройство DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств

HCL-32 - (Hypomania Checklist) Диагностический опросник по Биполярному расстройству

HAMD – (Hamilton Rating Scale for Depression) – диагностическая шкала депрессии

MDQ – (Mood Disorder Questionnaire) - вопросник расстройств настроения

M.I.N.I. - (Mini-international neuropsychiatric interview) структурированное диагностическое интервью

PPBD - (Prepubertal bipolar disorder) – препубертатное биполярное расстройство

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барденштейн, Л.М. Биполярное аффективное расстройство / Л.М. Барденштейн // Российский медицинский журнал. – 2009. – №2. – С. 50–53.
2. Барденштейн, Л.М. Биполярное аффективное расстройство II типа / Л.М. Барденштейн, Н.Н. Осипова, Я.М. Славгородский // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 24, № 3. – С. 157–162.
3. Барденштейн, Л.М. Биполярное аффективное расстройство II типа / Л.М. Барденштейн, Н.Н. Осипова, Я.М. Славгородский // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (24). – С.157–162.
4. Барденштейн, Л.М. Место биполярной депрессии в современных классификациях болезней и проблема ее распознавания / Л.М. Барденштейн, Я.М. Славгородский // Российский психиатрический журнал. – 2013. – №5. – С. 27–30.
5. Барденштейн, Л.М. Современные подходы к диагностике биполярного аффективного расстройства в подростковом возрасте / Л.М. Барденштейн, Н.Н. Осипова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – №7. – С. 69–79.
6. Гурьева, В.А. К систематике пубертатной психопатологии / В.А. Гурьева // Современные проблемы подростковой общей и судебной психиатрии: (Сборник научных трудов) / М-во здравоохранения СССР, ВНИИ общ. и судеб. психиатрии им. В.П. Сербского; под ред. Г.В. Морозова. – Москва: 1987. – С. 3–12.
7. Гурьева, В.А. Клиническая и судебная подростковая психиатрия: учебное пособие / В.А. Гурьева, Т.Б. Дмитриева, Е.В. Макушкин – . Москва: Медицинское информационное агентство, 2007. – 488 с. –Текст: непосредственный.
8. Дмитриев, М.Н. Спектр латентных аффективных расстройств у студентов-медиков / М.Н. Дмитриев // XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы»: тезисы, Казань, 23–26 сентября 2015 года /

Ответственный редактор Н.Г. Незнанов. – Казань: ООО «Альта Астра», 2015. – С. 52. –Текст: непосредственный.

9. Дубницкая, Э.Б. Проблема резистентности при биполярных аффективно-бредовых расстройствах / Э.Б. Дубницкая // Психиатрия и психофармакология имени П.Б. Ганнушкина. –2002. – №4. – С. 136–139.

10. Зражевская, И.М. Биполярное аффективное расстройство (клинико-динамические, клинико-прогностические закономерности и аспекты психофармакотерапии): автореферат диссертации на соискание степени доктора медицинских наук / И.М. Зражевская. – Томск, 2010. – 39 с. –Текст: непосредственный.

11. Иванец, Н.Н. Особенности депрессивных расстройств у женщин и мужчин / Н.Н. Иванец, Н.А. Тювина, Е.О. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 11. – С. 15–19.

12. Казаковцев, Б.А. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2017 году: учебное пособие / Б.А. Казаковцев, Н.К. Демчева, А.В. Яздовская. – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. – 132 с. –Текст: непосредственный.

13. Каледа, В.Г. Психотический риск в юношеском возрасте / В.Г. Каледа, М.А. Омельченко, О.А. Румянцев // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2017. – №19(2). – С. 27–33.

14. Кинкулькина, М.А. Лечение депрессий, развивающихся у больных шизофренией после купирования острого психотического состояния/М.А.Кинкулькина// Российский психиатрический журнал. – 2007. - №3. – С.64-68.

15. Ковалев, В.В. Психиатрия детского возраста: руководство для врачей / В.В. Ковалев. – М.: Медицина, 1979. – 608 с. –Текст: непосредственный.

16. Корень, Е.В. Концепция психического здоровья и психосоциальная реабилитация детей и подростков с психическими расстройствами / Е.В. Корень, Т.А. Куприянова // Российский психиатрический журнал. – 2012. – № 3. – С. 4-12.

17. Корнетов, А.Н. Депрессивные расстройства вне психиатрической сети: распространенность, клинико-динамические и психологические закономерности, фармако- и психотерапия: специальность 19.00.04 «Медицинская психология»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А.Н. Корнетов. – Томск, 2010. – 50 с. –Текст: непосредственный.
18. Корнетов, А.Н. Оценка депрессивных расстройств у больных, страдающих соматическими заболеваниями, в условиях первичной медицинской сети / А.Н. Корнетов // Российский психиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 37–41.
19. Костюкова, Е.Г. Принципы и инструменты диагностики биполярного аффективного расстройства как основа рациональной фармакотерапии / Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С.2–11.
20. Краснов, В.Н. Хронобиологическая теория аффективных расстройств / В.Н. Краснов, Н.Г. Незнанов; под редакцией С.Н.Мосолова // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 62.
21. Леонгард, К. Систематика эндогенных психозов и их дифференцированная этиология / К. Леонгард; под редакцией Г.Бекмана; перевод с немецкого под редакцией А.С. Тиганова. – Москва: Практическая медицина, 2010. – 456 с. –Текст: непосредственный.
22. Личко, А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков / А.Е. Личко – Ленинград: Медицина, 1983. – 255 с. –Текст: непосредственный.
23. Махортова, И.С. К вопросу коморбидности расстройств личности и нарушений пищевого поведения / И.С. Махортова, Б.Д. Цыганков, О.Ю. Ширяев // XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно–практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы»: тезисы, Казань, 23–26 сентября 2015 года / Ответственный редактор Н.Г. Незнанов. – Казань: ООО «Альта Астра», 2015. – С. 652. –Текст: непосредственный.

24. МКБ–10: Классификация психических и поведенческих расстройств: клинические описания и указания по диагностике. – Санкт-Петербург: Овреланд, 1994. – 300 с. –Текст: непосредственный.
25. Мосолов, С.Н. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства / С. Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, А.В. Ушкалова // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – №4. – С. 31.
26. Мосолов, С.Н. Валидизация российской версии опросника NCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства / С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 21–30.
27. Мосолов, С.Н. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства / С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 2. – С. 2–14.
28. Мосолов, С.Н. Формализованная диагностика биполярного аффективного расстройства у больных с приступообразной шизофренией и шизоаффективным расстройством / С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова // Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 2. – С. 3–15.
29. Музыченко, Е.Н. Судебно-психиатрический катамнез психических расстройств подросткового возраста (по данным стационарной СПЭ ГНЦ им. В.П. Сербского) : автореферат диссертации ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Музыченко Елена Николаевна. – Москва, 2006. – 24 с. –Текст: непосредственный.
30. Олейчик, И.В. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование) / И.В. Олейчик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – № 11(2). – С. 10–18.
31. Осипова, Н.Н. Клинико-психологические возможности раннего распознавания биполярного аффективного расстройства II типа / Н.Н. Осипова,

В.Н.Гапонова, М.М.Туранский// Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16. – №4. – С. 59–64.

32. Осипова, Н.Н. Клиническая динамика аффективных эпизодов в структуре биполярного расстройства / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Н.И. Беглянкин, Д.А. Роганов, В.А. Клячин // Российский медицинский журнал. – 2022. – №1. – С. 65–74.

33. Осипова, Н.Н. Клинический случай биполярного аффективного расстройства II типа / Н.Н. Осипова, Г.А. Алешкина, Н.И. Беглянкин // Российский медицинский журнал. – 2022. – Т.28. – №2. – С. 161–166.

34. Осипова, Н.Н. Предикторы суицидального поведения у подростков с депрессивными расстройствами / Н.Н. Осипова, Е.В. Дмитриева, Н.И. Беглянкин, // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – 119(1–2). – С. 28–33.

35. Осипова, Н.Н. Преморбидные особенности личности как фактор риска развития аффективной патологии биполярного спектра / Н.Н. Осипова, Е.В. Дмитриева, М.М. Туранский// Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2019. – № 4. – С. 39–41.

36. Осипова, Н.Н. Применение скрининговых методик для ранней диагностики риска биполярного аффективного расстройства у подростков / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Л.Л. Лямец// Бюллетень сибирской медицины. – 2022. Т. 21. – №2. – С.105-114.

37. Осипова, Н.Н. Социально-психологические аспекты склонности к аффективной патологии ВИЧ-инфицированных / Н.Н. Осипова, А.В. Крикова, Л.И. Беспалова// Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18. – №4. – С. 129–136.

38. Осипова, Н.Н. Структура аффективных колебаний в неклинической выборке / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Г.А. Алешкина // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – Т. 20. – № 3. – С. 79–88.

39. Осипова, Н.Н. Структура клинических проявлений дебюта психических расстройств с симптомами аффективного регистра в подростковом возрасте / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн // Психиатрия. – 2022. – 20(2). – С. 42-50.
40. Осипова, Н.Н. Структура самооценки эпизодов подъема настроения в неклинической выборке / Н.Н. Осипова, Е.В. Дмитриева, М.И. Андреев// XVII Съезд психиатров России совместно с международным Конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», 15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург: тезисы / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. — Санкт- Петербург.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021. – 2440 с.— ISBN 978-5-94651-088-2.—Текст: непосредственный.
41. Осипова, Н.Н. Факторы риска развития биполярного аффективного расстройства / Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн, Н.И. Беглянкин// Вестник Смоленской государственной медицинской академии. –2018. – Т.17. – №2. – С. 156–158.
42. Петрова, Н.Н. Биполярное аффективное расстройство первого типа и психосоциальное функционирование больных / Н.Н. Петрова, Ю.В. Ашенбреннер // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – №1. – С. 10–14.
43. Пивень, Б.Н. Экзогенно-органические психические расстройства / Б.Н.Пивень. – Барнаул: Алтайский гос. мед. ун-т, 2013. – 236 с. –Текст: непосредственный.
44. Попов, Ю.В. Суицидальное поведение у подростков / Ю.В. Попов, А.А. Пичиков. – Москва: Спецлит, 2017. – 368 с. –Текст: непосредственный.
45. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2017 году: аналитический обзор / Б.А. Казаковцев, Н.К. Демчева, А.В. Яздовская. – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2019. – 132 с. –Текст: непосредственный.
46. Психические расстройства и расстройства поведения (F00 – F99). Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации / Под ред.

Б.А. Казаковцева, В.Б. Голланда. – Москва: Минздрав России, 1998. – 512 с. –Текст: непосредственный.

47. Распространенность психических расстройств в населении Российской Федерации в 2011 году: аналитический обзор. – Москва: ФГБУ «ФМИЦПН» Минздрава России, 2014. – 43 с. –Текст: непосредственный.

48. Рыбаков, Ф.Е. Циклофрения: круговой психоз / Ф.Е. Рыбаков. – Москва: Т-во тип. А.И. Мамонтова, 1914. – 182 с. –Текст: непосредственный.

49. Симуткин, Г.Г. Проблема коморбидности аффективных расстройств и расстройств личности / Г.Г. Симуткин, А.Л. Яковлева, Н.А. Бохан // Социальная и клиническая психиатрия. – 2014. – № 2. – С. 99–106.

50. Симуткин, Г.Г. Современные инструменты скрининга биполярных аффективных расстройств (обзор литературы) / Г.Г. Симуткин // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 3. – С. 34–41.

51. Славгородский, Я.М. Методология ранней дифференциации монополярной и биполярной депрессии / Я.М. Славгородский, Н.Н. Осипова, Л.М. Барденштейн// Научный форум. Сибирь. – 2016. – Т. 2. – №3. – С. 62–63.

52. Смулевич, А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях / А.Б. Смулевич. – 4-е изд. – Москва, 2015. – С. 154–161. –Текст: непосредственный.

53. Смулевич, А.Б. Депрессия – актуальные проблемы систематики / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – № 112(11). – С. 11–20.

54. Смулевич, А.Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств: учеб. пособие / А.Б.Смулевич. – Москва: Медпресс-информ, 2009. – 208с. –Текст: непосредственный.

55. Тиганов, А.С. Проблема возрастных аспектов депрессивных состояний / А.С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 11(2). – С. 3–6.

56. Тювина, Н.А. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве I и II типа / Н.А. Тювина,

И.Г. Коробкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – № 8. – С. 22–28.

57. Ушкалова, А.В. Диагностика и подходы к фармакотерапии депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства II типа: специальность 14.01.06 «Психиатрия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А.В. Ушкалова. – Москва, 2014. – 24 с. –Текст: непосредственный.

58. Цуцульковская, М.Я. Юношеские эндогенные депрессии (психопатология, типология, нозологическая оценка, лечение): пособие для врачей / М.Я. Цуцульковская, И.В. Олейчик, Т.В. Владимирова. – Москва, 2000. – 32 с. – Текст: непосредственный.

59. Цыганков, Б.Д. Возможности психотерапии тревожно-депрессивных расстройств, протекающих на фоне резидуально-органической недостаточности ЦНС / Б.Д. Цыганков, Г.Р. Иванова, У.Х. Гаджиева // XVI Съезд психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы»: тезисы, Казань, 23–26 сентября 2015 года / Ответственный редактор Н.Г. Незнанов. – Казань: ООО «Альта Астра», 2015. – С. 735. –Текст: непосредственный.

60. Цыганков, Б.Д. Депрессии при шизофрении и алкоголизме: клиника и лечение / Б.Д. Цыганков. – Москва: Медпрактика. – 2009. – с.38–57. –Текст: непосредственный.

61. Шейнина, Н.С. Психопатологический диатез / Н.С. Шейнина, А.П. Коцюбинский, А.И. Скорик, А.А. Чумаченко. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2008. – 128 с. –Текст: непосредственный.

62. Aas, M. Interplay between childhood trauma and BDNF val66met variants on blood BDNF mRNA levels and on hippocampus subfields volumes in schizophrenia spectrum and bipolar disorders / M. Aas, U.K. Haukvik, S. Djurovic // J Psychiatr Res. – 2014. – Vol. 59. – P. 14–21.

63. Abrams, R. A comparison of unipolar and bipolar depressive illness / R. Abrams, M.A. Taylor // American Journal of Psychiatry. – 1980. – № 137. – P. 1084–1087.

64. Acharya, N. Duloxetine: meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder / N. Acharya, A.S. Rosen, J.P. Polzer // *J Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26(6). – P. 587–594.
65. Agnew-Blais, J. Childhood maltreatment and unfavourable clinical outcomes in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis / J. Agnew-Blais, A. Danese // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3. – P. 342–349.
66. Agosti, V. Hypomania with and without dysphoria: comparison of comorbidity and clinical characteristics of respondents from a national community sample / V. Agosti, J.W. Stewart // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 108 (1–2). – P. 177–182.
67. Ahmedani, B.K. Healthcare contacts in the year before suicide death / B.K. Ahmedani, G.E. Simon, C. Stewart // *J Gen Int Med.* – 2014. – Vol. 29(6). – P. 870–877.
68. Akiskal, H.S. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom / H.S. Akiskal, F. Benazzi // *Clin Psychiatry.* – 2005. – Vol. 7, №66. – P. 914–921.
69. Akiskal, H.S. Switching from "unipolar" to bipolar II: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients / H.S. Akiskal // *Archives of General Psychiatry.* – 1995. – № 52. – P. 114–123.
70. Akiskal, H.S. The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients / H.S. Akiskal, N. Kilzieh, J.D. Maser // *Affect Disord.* – 2006. – № 92. – P. 19–33.
71. Akiskal, H.S. The evolving bipolar spectrum: prototypes I, II, III, and IV / H.S. Akiskal, O. Pinto // *Psychiatr Clin North Am.* – 1999. – № 2. – P. 517–534.
72. Almeida, O.P. Older men with bipolar disorder: clinical associations with early and late illness / O.P. Almeida, G.J. Hankey, B.B. Yeap // *Int J Geriatr Psychiatry.* – 2018. – Vol. 733(12). – P. 1613–1619.
73. Alonso, J. Sampling and methods of the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project / J. Alonso, M.C. Angermeyer, S. Bernert // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* – 2004. – № 109(420). – P. 8–20.

74. Altshuler, L.L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited / L.L. Altshuler, R.M. Post, G.S. Leverich // *American Journal of Psychiatry*. – 1995. – № 152. – P. 1130–1138.
75. Altshuler, L.L. Switch rates during acute treatment for bipolar II depression with lithium, sertraline, or the two combined: randomized, double-blind comparison / L.L. Altshuler, C.A. Sugar, S.L. McElroy // *Am J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174(3). – P. 266–276.
76. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5TM. - 5th ed. - Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
77. Amerio, A. Diagnostic validity of comorbid bipolar disorder and obsessive–compulsive disorder: a systematic review / A. Amerio, A. Odone, C.C. Liapis // *Acta Psychiatr Scand*. – 2014. – Vol. 5, № 129. – P. 343–358.
78. Amsterdam, J.D. Efficacy and safety of long-term fluoxetine vs. lithium monotherapy of bipolar II disorder: randomized, double-blind, placebo-substitution study / J.D. Amsterdam, J. Shults // *Am J Psychiatry*. – 2010. – Vol. 167(7). – P. 792–800.
79. Angst, J. Bipolar disorders in ICD-11: current status and strengths / J. Angst, V. Ajdacic-Gross, W. Rössler // *Int J Bipolar Disord*. – 2020. – Vol. 8(1). – P. 3.
80. Angst, J. Differences between unipolar mania and bipolar–I disorder: evidence from nine epidemiological studies / J. Angst, W. Rössler, V. Ajdacic–Gross // *Bipolar Disord*. – 2019. – Vol. 5, № 21. – P. 437–448.
81. Angst, J. Hypomania: a transcultural perspective / J. Angst, T.D. Meyer, R. Adolfsson // *World Psychiatry*. – 2010. – Vol. 9(1). – P. 41–49.
82. Angst, J. Recurrent brief psychiatric syndromes: hypomania, depression, anxiety and neurasthenia / J. Angst // *Basic and clinical science of mental and addictive disorders*. - Paris: Karger, 1997. – P. 33–38. – Text : direct.
83. Angst, J. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up / J. Angst, F. Angst, R. Gerber-Werder, A. Gamma // *Arch Suicide Res*. – 2005. – Vol. 9(3). – P. 279–300.

84. Angst, J. The epidemiology of common mental disorders from age 20 to 50: results from the prospective Zurich Cohort Study / J. Angst, D. Paksarian // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2016. – № 25. – P. 24–32.
85. Angst, J. The HCL-32: Towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients / J. Angst, R. Adolfsson, F. Bennazzi // *J. Affect. Dis.* – 2005. – № 88(22). – P. 217–233.
86. Angst, J. Unipolar mania: a necessary diagnostic concept / J. Angst, C. Grobler // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2015. – № 265. – P. 273–280.
87. Antiepileptic drugs and suicidality 2008 / FDA. Данные в формате PDF. URL: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm192556.pdf>. (дата обращения 03.02.2022).
88. Arvilommi, P. Predictors of long-term work disability among patients with type I and II bipolar disorder: prospective 18-month follow-up study / P. Arvilommi, K. Suominen, O. Mantere // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17(8). – P. 821–835.
89. Ashok, A.H. The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment / A.H. Ashok, T.R. Marques, S. Jauhar // *Mol Psychiatry.* – 2017. – Vol. 22. – P. 666–679.
90. Axelson, D. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study / D. Axelson, B. Goldstein, T. Goldstein // *Am. J. Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172. – P. 638–646.
91. Azorin, J.M. Baseline and prodromal characteristics of first - versus multiple-episode mania in a French cohort of bipolar patients / J.M. Azorin, A. Kaladjian, M. Adida // *Eur Psychiatry.* – 2012. – Vol. 27(8). – P. 557–562.
92. Bachmann, S. Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective / S. Bachmann // *Int J Environ Res Public Health.* – 2018. – Vol. 15(7). – P. 1425–1447.
93. Badner, J.A. Genome-wide linkage analysis of 972 bipolar pedigrees using single-nucleotide polymorphisms / J.A. Badner, D. Koller, T. Foroud // *Mol Psychiatry.* – 2012. – Vol. 17. – P. 818–826.

94. Baek, J.H. Epidemiology and course of unipolar mania: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions (NESARC) / J.H. Baek, L.R. Eisner, A.A. Nierenberg // *Depress Anxiety*. – 2014. – № 1. – P. 746–755.
95. Bahji, A. ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression / A. Bahji, E.R. Hawken, A.A. Sepehry // *Acta Psychiatr Scand*. – 2019. – Vol. 139(3). – P. 214–26.
96. Baldessarini, R.J. Antidepressant-associated mood-switching and transition from unipolar major depression to bipolar disorder / R.J. Baldessarini, G.L. Faedda, E. Offidani // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 148(1). – P. 129–35.
97. Baldessarini, R.J. Bipolar depression: overview and commentary / R.J. Baldessarini, E. Vieta, J.R. Calabrese // *Harv Rev Psychiatry*. – 2010c. – Vol. 18(3). – P. 143–157.
98. Baldessarini, R.J. *Chemotherapy in psychiatry* / R.J. Baldessarini. – 3rd ed. – New York: Springer Press, 2013. – Text : direct.
99. Baldessarini, R.J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: meta-analytic review / R.J. Baldessarini, L. Tondo, P. Davis // *Bipolar Disord*. – 2006. – Vol. 8(5). – P. 625–639.
100. Baldessarini, R.J. First-episode types in bipolar disorder: predictive associations with later illness / R.J. Baldessarini, L. Tondo, C. Visioli // *Acta Psychiatr Scand*. – 2014. – Vol. 129(5). – P. 383–392.
101. Baldessarini, R.J. Illness risk following rapid vs. gradual discontinuation of antidepressants / R.J. Baldessarini, L. Tondo, C. Ghiani // *Am J Psychiatry*. – 2010b. – Vol. 167(8). – P. 934–941.
102. Baldessarini, R.J. Lithium and suicidal risk / R.J. Baldessarini, L. Tondo // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10(1). – P. 114–115.
103. Baldessarini, R.J. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients / R.J. Baldessarini, P. Salvatore, H.M. Khalsa // *Bipolar Disord*. – 2010a. – Vol. 12(3). – P. 264–270.
104. Baldessarini, R.J. *New directions in psychiatry: Chapt 4* / R.J. Baldessarini, L. Tondo, G.H. Vázquez. – New York: Springer Press, 2020. – Text : direct.

105. Baldessarini, R.J. Onset-age of bipolar disorders at six international sites / R.J. Baldessarini, L. Bolzani, N. Cruz // *Affect Dis.* – 2010. – № 121. – P. 143–146.
106. Baldessarini, R.J. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder / R.J. Baldessarini, L. Tondo, G.H. Vázquez // *Mol Psychiatry.* – 2019b. – Vol. 24(2). – P. 198–217.
107. Baldessarini, R.J. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients / R.J. Baldessarini, J. Undurraga, G.H. Vázquez // *Acta Psychiatr Scand.* – 2012. – Vol. 125(4). – P. 293–302.
108. Baldessarini, R.J. Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence / R.J. Baldessarini, H. Henk, A. Sklar // *Psychiatr Serv.* – 2008. – Vol. 59(10). – P. 1175–1183.
109. Baldessarini, R.J. Suicidal risk factors in major affective disorders / R.J. Baldessarini, L. Tondo, N. Pinna // *Br J Psychiatry.* – 2019a. – Vol. 215(4). – P. 621–626.
110. Baldessarini, R.J. Suicidal risks during treatment of bipolar disorder patients with lithium versus anticonvulsants / R.J. Baldessarini, L. Tondo // *Pharmacopsychiatry.* – 2009. – Vol. 42(2). – P. 72–75.
111. Baldessarini, R.J. The bipolar book: history, neurobiology, and treatment: Chapt 1 / R.J. Baldessarini, J. Pérez, P. Salvatore. – New York: Oxford University Press, 2015. – P. 3–20. – Text : direct.
112. Baldwin, P. Epidemiology of first-episode psychosis: illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years / P. Baldwin, D. Browne, P.J. Scully // *Schizophr Bull.* – 2005. – Vol. 31. – P. 624–638.
113. Barbui, C. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: systematic review of observational studies / C. Barbui, E. Esposito, A. Cipriani // *CMAJ.* – 2009. – Vol. 180(3). – P. 291–297.
114. Barbuti, M. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: evidence from the BRIDGE-II-MIX study / M. Barbuti, I. Pacchiarotti, E. Vieta // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 219(9). – P. 187–192.

115. Bardenshteyn, L. PS62. Early recognition of bipolar depression. / L. Bardenshteyn, Ya. Slavgorodsky, N. Beglyankin, D. Kekelidze, G. Aleshkina // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2016. – 19. – P. 21–22.
116. Barichello, T. Exposure to perinatal infections and bipolar disorder: a systematic review / T. Barichello, M. Badawy, M.R. Pitcher // *Curr Mol Med*. – 2016. – Vol. 16. – P. 106–118.
117. Bauer, M. Diagnosis and treatment in the early phase of bipolar disorders / M. Bauer, G. Juckel, C.U. Correll // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2008. – Vol. 258(5). – P. 50–54.
118. Bauer, M. Epidemiology of bipolar disorders / M. Bauer, A. Pfennig // *Epilepsia*. – 2005. – Vol. 46(4). – P. 8–13.
119. Beards, S. Life events and psychosis: a review and meta-analysis / S. Beards, C. Gayer-Anderson, S. Borges // *Schizophr Bull*. – 2013. – Vol. 39. – P. 740–747.
120. Beasley, C.M.Jr. Fluoxetine and suicide: meta-analysis of controlled trials of treatment for depression / C.M.Jr. Beasley, B.E. Dornseif, J.C. Bosomworth // *BMJ*. – 1991. – Vol. 303(3804). – P. 685–692.
121. Bebbington, P. The epidemiology of bipolar affective disorder / P. Bebbington, R. Ramana // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 1995. – Vol. 30. – P. 279–292.
122. Bechdolf, A. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in help-seeking adolescents and young adults / A. Bechdolf, B. Nelson, S.M. Cotton // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 127. – P. 316–320.
123. Bechdolf, A. The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study / A. Bechdolf, A. Ratheesh, S.M. Cotton // *Bipolar Disord*. – 2014. – Vol. 16(5). – P. 493–504.
124. Bellivier, F. Age at onset in bipolar I affective disorder in the USA and Europe / F. Bellivier, B. Etain, A. Malafosse // *World J. Biol. Psychiatry*. – 2014. – Vol. 15. – P. 369–376.
125. Benazzi, F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management / F. Benazzi // *CNS Drugs*. – 2007. – Vol. 9, № 21. – P. 727–740.

126. Berk, M. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility / M. Berk, R. Post, A. Ratheesh // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16(3). – P. 236–244.
127. *Bipolar Disorder in Children and Teens* / National Institute of Mental Health. - URL: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/bipolar-disorder-in-children-and-teens/index.shtml>. (дата обращения 05.05.2021).
128. Birmaher, B. A risk calculator to predict the individual risk of conversion from subthreshold bipolar symptoms to bipolar disorder I or II in youth / B. Birmaher, J.A. Merranko, T.R. Goldstein // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 2018. – Vol. 57. – P. 755–763.
129. Birmaher, B. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the course and outcome of bipolar youth (COBY) study / B. Birmaher, D. Axelson, B. Goldstein // *Am. J. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166. – P. 795–804.
130. Bond, D.J. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: systematic review and meta-analysis / D.J. Bond, M. Noronha, M. Kauer-Sant’Anna // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69(10). – P. 1589–1601.
131. Bortolato, B. Systematic assessment of environmental risk factors for bipolar disorder: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses / B. Bortolato, C.A. Kohler, E. Evangelou // *Bipolar Disord.* – 2017. – Vol. 19. – P. 84–96.
132. Botbol, M. Person-centered child and adolescent psychiatric care / M. Botbol // *Int J Integr Care*. 2010. – 10. – P. e028.
133. Bouwkamp, C.G. Interpersonal and social rhythm group therapy for patients with bipolar disorder / C.G. Bouwkamp, M.E. de Kruiff, T.M. van Troost // *Int J Group Psychother.* – 2013. – Vol. 63. – P. 97–115.
134. Braun, C. Suicides and suicide attempts during long-term treatment with antidepressants: meta-analysis of 29 placebo-controlled studies including 6934 patients with major depressive disorder / C. Braun, T. Bschor, J. Franklin // *Psychother Psychosom.* – 2016. – Vol. 85(3). – P. 171–179.

135. Bridge, J.A. Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: meta-analysis of randomized controlled trials / J.A. Bridge, S. Iyengar, C.B. Salary // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297(15). – P. 1683–1696.
136. Brietzke, E. Towards a multifactorial approach for prediction of bipolar disorder in at risk populations / E. Brietzke, R.B. Mansur, J.K. Soczynska // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 140. – P.82–91.
137. Brietzke, E. Impact of inequalities in healthcare on the mortality risk of individuals with severe mental illnesses / E. Brietzke, R.B. Mansur, R.S. McIntyre // *Braz J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 39(3). – P. 193–194.
138. Brown, E.B. Seven-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression / E.B. Brown, S.L. McElroy, P.E.Jr. Keck // *J Clin Psychiatry*. – 2006. – Vol. 67(7). – P. 1025–1033.
139. Brown, G.K. Cognitive therapy for the prevention of suicide attempts: randomized controlled trial / G.K. Brown, T. Ten Have, G.R. Henriques // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294(5). – P. 563–570.
140. Brugue, E. Depression subtypes in bipolar I and II disorders / E.Brugue, F. Colom, J. Sanchez-Moreno // *Psychopathology*. – 2008. – № 41. – P. 111–114.
141. Bschor, T. Are bipolar disorders underdiagnosed in patients with depressive episodes? Results of the multicenter BRIDGE screening study in Germany / T. Bschor, J. Angst, J.M. Azorin // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 142 (1–3). – P. 45–52.
142. Bschor, T. Lithium in the treatment of major depressive disorder / T. Bschor // *Drugs*. – 2014. – Vol. 74(8). – P. 855– 862.
143. Bucker, J. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma / J. Bucker, G.R. Fries, F. Kapczinski // *Acta Psychiatr Scand*. – 2015. – Vol. 131. – P.360–368.
144. Buka, S.L. Association of prenatal and perinatal complications with subsequent bipolar disorder and schizophrenia / S.L. Buka, A.P. Fan // *Schizophr Res*. – 1999. – Vol. 39. – P.113–160.

145. Bulik, C.M. Features associated with suicide attempts in recurrent major depression / C.M. Bulik, L.L. Carpenter, D.J. Kupfer // *Journal of Affective Disorders*. – 1990. – № 18. – P. 29–37.
146. Calabrese, J.R. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark / J.R. Calabrese, M.D. Shelton, C.L. Bowden // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – № 62. – P. 34–41.
147. Calkin, C.V. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders / C.V. Calkin, D.M. Gardner, T. Ransom // *Ann Med*. – 2013. – Vol. 2, № 45. – P. 171–181.
148. Canetta, S.E. Serological documentation of maternal influenza exposure and bipolar disorder in adult offspring / S.E. Canetta, Y. Bao, M.D. Co // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171. – P. 557–563.
149. Carbon, M. Tardive dyskinesia prevalence in the period of second-generation antipsychotic use, meta-analysis / M. Carbon, C.-H. Hsieh, J.M. Kane // *J Clin Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78(3). – P. 264–278.
150. Carlson, G.A. Diagnostic implications of informant disagreement for manic symptoms / G.A. Carlson, J.C. Blader // *Child Adolesc Psychopharmacol*. – 2011. – № 21. – P. 399–405.
151. Carmiol, N. Shared genetic factors influence risk for bipolar disorder and alcohol use disorders / N. Carmiol, J.M. Peralta, L. Almasy // *Eur Psychiatry*. – 2014. – Vol. 29. – P. 282–287.
152. Carta, M.G. The accuracy of the Italian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the screening of bipolar disorders and comparison with the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in a clinical sample / M.G. Carta, M.C. Hardoy, M. Cadeddu // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. – 2006. – № 2(2).
153. Carter, T.D. Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder / T.D. Carter, E. Mundo, S.V. Parikh // *J Psychiatr Res*. – 2003. – Vol. 37(4). – P. 297–303.

154. Carvalho, A.F. Screening for bipolar spectrum disorders: A comprehensive meta-analysis of accuracy studies / A.F. Carvalho, Y. Takwoingi, P.M.G. Sales // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – № 172. – P. 337–346.
155. Cassidy, F. Vascular risk factors in late onset mania / F.Cassidy, B.J.Carroll // *Psychol Med*. – 2002. – Vol. 32. – P. 359–362.
156. Castelo, M.S. Validity of the Brazilian Portuguese version of the bipolar spectrum diagnostic scale / M.S. Castelo, E.R. Carvalho, E.S. Gerhard // *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. – 2010. – № 59(4). – P. 266–270.
157. Castelo, M.S. Validity of the Mood Disorder Questionnaire in a Brazilian psychiatric population / M.S. Castelo, E.R. Carvalho, E.S. Gerhard // *Revista Brasileira de Psiquiatria*. – 2010. – № 32. – P. 424–428.
158. Centorrino, F. Metabolic syndrome in psychiatrically hospitalized patients treated with antipsychotics and other psychotropics / F. Centorrino, G.A. Masters, A. Talamo // *Hum Psychopharmacol*. – 2012. – Vol. 27(5). – P. 521–526.
159. Cerullo, M.A. The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder / M.A. Cerullo, S.M. Strakowski // *Subst Abuse Treat Prev Policy*. – 2007. – Vol. 2(1). – P. 29.
160. Chen, T.Y. Divalproex and its effect on suicide risk in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of multinational observational studies / T.Y. Chen, M. Kamali, C.S. Chu // *J Affect Disord*. – 2019. – Vol. 245(2). – P. 812–818.
161. Chesney, E. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: meta-review / E. Chesney, G.M. Goodwin, S. Fazel // *World Psychiatry*. – 2014. – Vol. 13(2). – P. 153–160.
162. Cimpianu, C.L. Vagus nerve stimulation in psychiatry: systematic review of the available evidence / C.L. Cimpianu, W. Strube, P. Falkai // *J Neural Transm*. – 2017. – Vol. 124(1). – P. 145–158.
163. Cipriani, A. A systematic review of calcium channel antagonists in bipolar disorder and some considerations for their future development / A. Cipriani, K. Saunders, M.J. Attenburrow // *Mol Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21. – P. 1324–1332.

164. Cipriani, A. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: systematic review of randomized trials / A. Cipriani, H. Pretty, K. Hawton // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162(10). – P. 1805–1819.
165. Cipriani, A. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis / A. Cipriani, K. Hawton, S. Stockton // *BMJ Clin Res*. – 2013. – Vol. 346(6). – P. 646–159.
166. Clemente, A.S. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature / A.S. Clemente, B.S. Diniz, R. Nicolato // *Rev Bras Psiquiatr*. – 2015. – Vol. 37. – P. 155–161.
167. Conway, C.R. Chronic vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in treatment-resistant major depression / C.R. Conway, A. Kumar, W. Xiong // *J Clin Psychiatry*. – 2018. – Vol. 79(5). – P. 52–59.
168. Correll, C.U. Differentiation in the preonset phases of schizophrenia and mood disorders: evidence in support of a bipolar mania prodrome / C.U. Correll, J.B. Penzner, A.M. Frederickson // *Schizophr Bull*. – 2007. – Vol. 33. – P. 703–714.
169. Correll, C.U. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder / C.U. Correll, J.B. Penzner, T. Lencz // *Bipolar Disord*. – 2007. – Vol. 9. – P. 324–338.
170. Correll, C.U. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression, or bipolar disorder / C.U. Correll, J. Detraux, J. De Lepeleire // *World Psychiatry*. – 2015. – Vol. 14(20). – P. 119–136.
171. Correll, C.U. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale, meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls / C.U. Correll, M. Solmi, N. Veronese // *World Psychiatry*. – 2017. – Vol. 16(2). – P. 163–180.
172. Correll, C.U. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions / C.U. Correll, M. Hauser, A.M. Auther // *J Child Psychol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 514. – P. 390–431.

173. Coryell, W. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder / W.Coryell, J.Fiedorowicz, A.C.Leon // *Affect Disord.* – 2013. – Vol. 1, № 146. – P. 34–38.
174. Craddock, N. Genetics of bipolar disorder / N. Craddock, I. Jones // *J Med Genet.* – 1999. – Vol. 36. – P. 585–594.
175. Craddock, N. Genetics of bipolar disorder / N. Craddock, P. Sklar // *Lancet.* – 2013. – Vol. 381. – P. 1654–1662.
176. Craddock, N. Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype / N. Craddock, L. Jones, I.R. Jones // *Mol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 15. – P. 146–153.
177. Crockett, M.A. Subthreshold depression in adolescence: Gender differences in prevalence, clinical features, and associated factors / M.A. Crockett, V. Martínez, A. Jiménez-Molina // *Journal of Affective Disorders.* – 2020. – № 272. – P. 269–276.
178. Cuellar, A.K. Distinctions between bipolar and unipolar depression / A.K. Cuellar, S.L. Johnson, R. Winters // *Clin Psychol Rev.* – 2005. – Vol. 25(3). – P. 307–339.
179. Danielson, C.K. Discriminative validity of the general behavior inventory using youth report / C.K. Danielson, E.A. Youngstrom, R.L. Findling // *J Abnorm Child Psychol.* – 2003. – Vol. 31. – P. 29–39.
180. Daruy-Filho, L. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder / L. Daruy-Filho, E. Brietzke, B. Lafer // *Acta Psychiatr Scand.* – 2011. – Vol. 124. – P. 427–434.
181. De Barros, J.L. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis / J.L. De Barros, I.G. Barbosa, H.Salem // *J Affect Disord.* – 2017. – Vol. 209. – P. 59–65.
182. De Dios, C. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: prospective, 18-month follow-up study / C. De Dios, E. Ezquiaga, A. Garcia // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 125 (1–3). – P. 74–81.
183. De Dios, C. Usefulness of the Spanish version of the mood disorder questionnaire for screening bipolar disorder in routine clinical practice in outpatients with major

depression / C. De Dios, E. Ezquiaga, A. García // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. – 2008. – №22. – P. 4–14.

184. De Pradier, M. Influence of the serotonin transporter gene polymorphism, cannabis and childhood sexual abuse on phenotype of bipolar disorder: a preliminary study / M. De Pradier, P. Gorwood, B. Beaufiles // *Eur Psychiatry*. – 2010. – Vol. 25. – P. 323–327.

185. DelBello, M.P. A 12-week single-blind trial of quetiapine for the treatment of mood symptoms in adolescents at high risk for developing bipolar I disorder / M.P. DelBello, C.M. Adler, R.M. Whitsel // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 789–795.

186. Demmo, C. Ueland Course of neurocognitive function in first treatment bipolar I disorder: one-year follow-up study / C. Demmo, T.V. Lagerberg, S.R. Aminoff // *Psychiatry Res*. – 2017. – Vol. 249. – P. 286–292.

187. Depue, R.A. A behavioral paradigm for identifying persons at risk for bipolar depressive disorder: a conceptual framework and five validation studies / R.A. Depue, J.F. Slater, H. Wolfstetter-Kausch // *J Abnorm Psychol*. – 1981. – Vol. 90. – P. 381–437.

188. Depue, R.A. General behavior inventory identification of unipolar and bipolar affective conditions in a nonclinical university population / R.A. Depue, S. Krauss, M.R. Spont // *J Abnorm Psychol*. – 1989. – Vol. 98. – P. 117–126.

189. Derogatis, L.R. SCL-90. Administration, scoring and procedures manual–I for the R (revised) version and other instruments of the Psychopathology Rating Scale Series / L.R. Derogatis - Baltimore: Johns Hopkins University School of Medicine, 1977. – C. 345–356. – Text : direct.

190. Dhir, A. Investigational drugs for treating major depressive disorder / A. Dhir // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2017. – Vol. 26. – P. 9–24.

191. Diagnostic and statistical manual of mental disorders / American Psychiatric Association. – Washington, DC: APA, 1994. – Text : direct.

192. Diagnostic and statistical manual of mental disorders / American Psychiatric Association. – 5th version. – Washington: American Psychiatric Association, 2013. – Text : direct.

193. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-III / American Psychiatric Association. – 3th ed. – Washington, DC: APA, 1982. – Text : direct.

194. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition: text revision (DSM-IV-TR) / American Psychiatric Association. – 2000. – 943 p. – Text : direct.
195. Dickerson, F. Natural cause mortality in persons with serious mental illness / F. Dickerson, A. Origoni, J. Schroeder // *Acta Psychiatr Scand.* – 2018. – Vol. 137(5). – P. 371–379.
196. Drancourt, N. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment / N. Drancourt, B. Etain, M. Lajnef // *Acta Psychiatr Scand.* – 2013. – Vol. 127(2). – P. 136–134.
197. Dunn, G. Two-phase epidemiological surveys in psychiatry / G. Dunn, A. Pickles, M. Tansella // *Br J Psychiatry.* – 1999. – № 74. – P. 95–100.
198. Dunner, D.L. A two-illness model of bipolar disorder-by R.T. Joffe, L.T. Young, G.M. MacQueen: a commentary / D.L. Dunner // *Bipolar Disorders.* – 1999. – № 1. – P. 36–37.
199. Dunner, D.L. Lithium carbonate and affective disorders. V. A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness / D.L. Dunner, F. Stallone, R.R. Fieve // *Arch Gen Psychiatry.* – 1976. – № 33. – P. 117–120.
200. Earley, W. Cariprazine treatment of bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled, phase-3 study / W. Earley, M.V. Burgess, L. Rekedal // *Am J Psychiatry.* – 2019. – Vol. 176(6). – P. 439–448.
201. Etain, B. Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder / B. Etain, C. Henry, F. Bellivier // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol .10. – P. 867–876.
202. Etain, B. Childhood trauma, dimensions of psychopathology and the clinical expression of bipolar disorders: a pathway analysis / B. Etain, M. Lajnef, C. Henry // *J Psychiatr Res.* – 2017. – Vol. 95. – P. 37–45.
203. Etain, B. Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States / B. Etain, M. Lajnef, F. Bellivier // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol. 73. – P. e561–e566.
204. Etain, B. Preferential association between childhood emotional abuse and bipolar disorder r / B. Etain, F. Mathieu, C. Henry // *J Trauma Stress.* – 2010. – Vol. 23. – P. 376–383.

205. Fan, J. Genetics of bipolar disorder: focus on BDNF Val66Met polymorphism / J. Fan, P. Sklar // *Novartis Found Symp.* – 2008. – Vol. 289. – P. 60–93.
206. Faurholt-Jepsen, M. Differences in mood instability in patients with bipolar disorder type I and II: a smartphone-based study / M. Faurholt-Jepsen, M. Frost, J. Busk // *International Journal of Bipolar Disorders.* – 2019. – Vol. 1, № 7. – P. 5.
207. Fava, G.A. Prodromal stage of major depression / G.A. Fava, E. Tossani // *Early Interv Psychiatry.* – 2007. – Vol. 1(1). – P. 9–18.
208. Feingold, D. The association between cannabis use and mood disorders: a longitudinal study / D. Feingold, M. Weiser, J. Rehm // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 172. – P. 211–218.
209. Felber, W. Lithium clinics in Berlin and Dresden: 50-year experience / W. Felber, M. Bauer, U. Lewitzka // *Pharmacopsychiatry.* – 2018. – Vol. 51(5). – P. 166–171.
210. Fernandes, B.S. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as a biomarker in bipolar disorder: a meta-analysis of 52 studies / B.S. Fernandes, M.L. Molendijk, C.A. Kohler // *BMC Med.* – 2015. – Vol. 13. – P. 289.
211. Filkowski, M.M. Deep brain stimulation for depression: emerging indication / M.M. Filkowski, S.A. Sheth // *Neurosurg Clin N Am.* – 2019. – Vol. 30(2). – P. 243–256.
212. Findling, R.L. Characteristics of children with elevated symptoms of mania: the Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS) study / R.L. Findling, E.A. Youngstrom, M.A. Fristad // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71. – P. 1664–1672.
213. Findling, R.L. Clinical decision-making using the General Behavior Inventory in juvenile bipolarity / R.L. Findling, E.A. Youngstrom, C.K. Danielson // *Bipolar Disord.* – 2002. – Vol. 4. – P. 34–42.
214. Findling, R.L. Double-blind, placebo-controlled trial of divalproex monotherapy in the treatment of symptomatic youth at high risk for developing bipolar disorder / R.L. Findling, T.W. Frazier, E.A. Youngstrom // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68. – P. 781–788.
215. Findling, R.L. The 24-month course of manic symptoms in children / R.L. Findling, B. Jo, T.W. Frazier // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15. – P. 669–679.

216. Fink, M. Role of ECT in suicide prevention / M. Fink, C.H. Kellner, W.V. McCall // *J ECT*. – 2014. – Vol. 30(1). – P. 5–9.
217. Fornaro, M. Burden of mood-disorder/cerebrovascular disease comorbidity: essential neurobiology, psychopharmacology, and physical activity interventions / M. Fornaro, M. Solmi, N. Veronese // *Int Rev Psychiatry*. – 2017. – Vol. 29(5). – P. 425–435.
218. Fornaro, M. Factor structure and reliability of the Arabic adaptation of the Hypomania Check List-32, second revision (HCL-32-R2) / M. Fornaro, M. Elassy, M. Mounir // *Comprehensive Psychiatry*. – 2015. – № 59. – P. 141–150.
219. Fornaro, M. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: systematic review and meta-analysis / M. Fornaro, L. Orsolini, S. Marini // *Affect Disord*. – 2016. – № 195. – P. 105–118.
220. Forte, A. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and major depressive disorders / A. Forte, R.J. Baldessarini, L. Tondo // *J Affect Disord*. – 2015. – Vol. 178(6). – P. 71–78.
221. Forte, A. Suicidal risk following hospital discharge: review / A. Forte, A. Buscaioni, A. Fiorillo // *Harv Rev Psychiatry*. – 2019. – Vol. 27(4). – P. 209–216.
222. Forty, L. Reducing the Hypomania Checklist (HCL-32) to a 16-item version / L. Forty, M. Kelly, L. Jones // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – № 124(3). – P. 351–356.
223. Fountoulakis, K.N. Unmet needs in the treatment of bipolar disorder and recommendations for future research / K.N. Fountoulakis, E. Vieta, A. Young // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2017. – Vol. 20(2). – P. 196–205.
224. Frazier, E.A. Psychiatric comorbidities in bipolar disorders: An examination of the prevalence and chronology of onset according to sex and bipolar subtype / E.A. Frazier, J.I. Hunt, H. Hower, R.N. Jones // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – 267. – P. 258–263.
225. Fredskild, M.U. Adding Increased Energy or Activity to Criterion (A) of the DSM-5 Definition of Hypomania and Mania: Effect on the Diagnoses of 907 Patients From the

Bipolar Collaborative Network / M.U. Fredskild, J. Mintz, M.A. Frye, S.L. McElroy // Observational Study J Clin Psychiatry. – 2019. – 80(6). – P. 19m12834.

226. Fristad, M.A. What differentiates children visiting outpatient mental health services with bipolar spectrum disorder from children with other psychiatric diagnoses? / M.A. Fristad, T.W. Frazier, E.A. Youngstrom // Bipolar Disord. – 2012. – Vol. 14. – P. 497–506.

227. From DSM-IV to DSM-5: some changes in major mood disorders in the bridge study (abstract) // XVI World Congress of Psychiatry / editors J. Angst, C.L. Bowden, J. Azorin . – Madrid, Spain: Abstracts Book Oral & Poster Communications. – September 14–18, 2014. – Text : direct.

228. Frye, M.A. Healthcare resource utilization in bipolar depression compared with unipolar depression: results of a United States Population-Based Study / M.A. Frye, J.R. Calabrese, M.L. Reed // CNS Spectr. – 2006. – №11 (9). – P. 704–710.

229. Fusar-Poli, P. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk / P. Fusar-Poli, I. Bonoldi, A.R. Yung // Arch Gen Psychiatry. – 2012. – Vol. 69. – P. 220–229.

230. Gadad, B.S. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: current knowledge and future outlooks / B.S. Gadad, M.K. Jha, A. Czysz // J Affect Disord. – 2018. – Vol. 233(6). – P. 3–14.

231. Gamma, A. Transcultural validity of the Hypomania Checklist-32 (HCL-32) in patients with major depressive episodes / A. Gamma, J. Angst, J.M. Azorin // Bipolar Disorders. – 2013. – № 15. – P. 701–712.

232. Gan, Z. Validation of the Chinese version of the «Mood Disorder Questionnaire» for screening bipolar disorder among patients with a current depressive episode / Z. Gan, Z. Han, K. Li // BMC Psychiatry. – 2012. – № 12(8). – <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-8>.

233. Garay, R.P. Investigational drugs in recent clinical trials for treatment-resistant depression / R.P. Garay, C.A.Jr. Zarate, T. Charpeaud // Expert Rev Neurother. – 2017. – Vol. 17(6). – P. 593–609.

234. Garno, J.L. Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder / J.L. Garno, J.F. Goldberg, P.M. Ramirez // *Br J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 186. – P. 121–125.
235. Geddes, J.R. Treatment of bipolar disorder / J.R. Geddes, D. Miklowitz // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381(9878). – P. 1672–1682.
236. Geller, B. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents / B. Geller, J.L. Luby, P. Joshi // *Arch Gen Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69. – P. 515–528.
237. Geoffroy, P.A. Prodrome or risk syndrome: what's in a name? / P.A. Geoffroy, J. Scott // *Int J Bipolar Disord*. – 2017. – Vol. 5. – P. 7.
238. Gerber, S.I. Impaired functioning in euthymic patients with bipolar disorder—HSV-1 as a predictor / S.I. Gerber, U.J. Krienke, N.C. Biedermann // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 36. – P. 110–116.
239. Gervasoni, N. Performance of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) according to bipolar subtype and symptom severity / N. Gervasoni, B. Weber Rouget, M. Miguez // *Eur Psychiatry*. – 2009. – № 24(5). – P. 341–344.
240. Ghaemi, S.N. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety / S.N. Ghaemi, M.M. Ostacher, R.S. El-Mallakh // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71(4). – P. 372–380.
241. Ghaemi, S.N. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study / S.N. Ghaemi, E.E. Boimann, F.K. Goodwin // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – № 61. – P. 804–808.
242. Ghaemi, S.N. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? / S.N. Ghaemi, G.S. Sachs, A.M. Chiou // *Journal of Affective Disorders*. – 1999. – № 52. – P. 135–144.
243. Ghaemi, S.N. Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks / S.N. Ghaemi, A.F. Wingo, M.A. Filkowski // *Acta Psychiatr Scand*. – 2008. – Vol. 118(5). – P. 347–356.

244. Ghaemi, S.N. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale / S.N. Ghaemi, C.J. Miller, D.A. Berv // *J Affect Disord.* – 2005. – № 84(2–3). – P. 273–277.
245. Ghoreishizadeh, M.A. Validity of Persian Version of Mood Disorder Questionnaire in Diagnosis of Bipolar Mood Disorder in Depressive Phase / M.A. Ghoreishizadeh, S. Amiri, M.Z. Pezeshki // *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences (IJPBS).* – 2011. – № 5(1). – P. 50–55.
246. Gibbons, R.D. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder / R.D. Gibbons, K. Hur, C.H. Brown // *Arch Gen Psychiatry.* – 2009.– Vol. 66(12). – P. 1354–1360.
247. Gibbs, M. Cannabis use and mania symptoms: a systematic review and meta-analysis / M. Gibbs, C. Winsper, S. Marwaha // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 171. – P. 39–47.
248. Gignac, A. Recovery and recurrence following a first episode of mania: a systematic review and meta-analysis of prospectively characterized cohorts / A. Gignac, A. McGirr, R.W. Lam // *J Clin Psychiatry.* – 2015. – Vol. 76. – P. 1241–1248.
249. Gijsman, H.J. Antidepressants for bipolar depression: systematic review of randomized, controlled trials / H.J. Gijsman, J.R. Geddes, J.M. Rendell // *Am J Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161(9). – P. 1537–1547.
250. Gilman, S.E. Contributions of the social environment to first-on set and recurrent mania / S.E. Gilman // *Mol Psychiatry.* – 2015. – Vol. 20. – P. 329–336.
251. Gilman, S.E. Risks for the transition from major depressive disorder to bipolar disorder in the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions / S.E. Gilman, J.M. Dupuy, R.H. Perlis // *J Clin Psychiatry.* – 2012. – Vol.73. – P. 829–836.
252. Gitlin, M.J. Antidepressants in bipolar depression: an enduring controversy / M.J. Gitlin // *Int J Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 6(1). – P. 25–31.
253. Glenda, M. Bipolar II Disorder: Symptoms, Course and Response to Treatment / M. Glenda, L. MacQueen, T. Young // *Psychiatr Serv.* – Vol. 3, № 52. – P. 358–361.

254. Goldstein, B.I. Correlates of overweight and obesity among adolescents with bipolar disorder in the national comorbidity survey-adolescent supplement (NCS-A) / B.I. Goldstein, C. Blanco, J.P. He // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2016. – Vol. 55. – P. 1020–1026.
255. Goldstein, B.I. The international society for bipolar disorders task force report on pediatric bipolar disorder: knowledge to date and directions for future research / B.I. Goldstein, B. Birmaher, G.A. Carlson // *Bipolar Disord.* – 2017. – Vol. 19. – P. 524–543.
256. Goodwin, F.K. Manic-depressive illness / F.K. Goodwin, K.R. Jamison. - 2nd ed. – New York: Oxford University Press, 2007. – c. 277–289
257. Goodwin, F.K. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex / F.K. Goodwin, B. Fireman, G.E. Simon // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290(11). – P. 1467–1473.
258. Goodwin, G.M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology / G.M. Goodwin, P.M. Haddad, I.N. Ferrier // *J Psychopharmacol.* – 2016. – Vol. 30(6). – P. 495–553.
259. Grady, S.E. Ketamine for the treatment of major depressive disorder and bipolar depression: review of the literature / S.E. Grady, T.A. Marsh, A. Tenhouse // *Ment Health Clin.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 16–23.
260. Grilo, C.M. Personality disorders predict relapse after remission from an episode of major depressive disorder: a 6-year prospective study / C.M. Grilo // *Clin Psychiatr.* – 2010. – Vol. 12, № 71. – P. 1629–1635.
261. Grinspoon, L. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research / L. Grinspoon, J.B. Bakalar // *J Psychoactive Drugs.* – 1998. – Vol. 30. – P. 171–177.
262. Grunebaum, M.F. Ketamine vs. midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts / M.F. Grunebaum, S.P. Ellis, J.G. Keip // *Bipolar Disord.* – 2017. – Vol. 19(3). – P. 176–183.

263. Guintivano, J. Role of epigenetic factors in the development of mental illness throughout life / J. Guintivano, Z.A. Kaminsky // *Neurosci. Res.* – 2016. – Vol. 102. – P. 56–66.
264. Guiraud, V. Stressful life events as triggers of ischemic stroke: a case-crossover study / V. Guiraud, E. Touze, F. Rouillon // *Int J Stroke.* – 2013. – Vol. 18. – P. 300–307.
265. Hafeman, D. Lithium versus other mood-stabilizing medications in a longitudinal study of bipolar youth / D. Hafeman, B. Rooks, J. Merranko // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* – Vol. 59(10).
266. Hafeman, D.M. Assessment of a person-level risk calculator to predict new-onset bipolar spectrum disorder in youth at familial risk / D.M.Hafeman, J.Merranko, T.R.Goldstein // *JAMA Psychiatry.* – 2017. – Vol. 174. – P. 841–847.
267. Hafeman, D.M. Toward the definition of a bipolar prodrome: dimensional predictors of bipolar spectrum disorders in at-risk youths / D.M. Hafeman, J. Merranko, D. Axelson // *Am. J. Psychiatry.* – 2016. – Vol.173. – P. 695–704.
268. Häfner, H. The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies / H.Häfner, W.Heiden // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 1999. – Vol. 249, № 4. – P. 14–26.
269. Halaris, A. Inflammation-associated co-morbidity between depression and cardiovascular disease / A.Halaris // *Curr Top Behav Neurosci.* – 2017. – Vol. 31(11). – P. 45–70.
270. Hällgren, J. Mortality trends in external causes of death in people with mental health disorders in Sweden, 1987–2010 / J. Hällgren, U. Ösby, J. Westman // *Scand J Public Health.* – 2018. – Vol. 47(2). – P. 121–126.
271. Hamdani, N. Cognitive deterioration among bipolar disorder patients infected by *Toxoplasma gondii* is correlated to interleukin 6 levels / N. Hamdani, C. Daban-Huard, M. Lajnef // *J Affect Disord.* – 2015. – Vol. 179. – P. 161–166.
272. Hammad, T.A. Suicide rates in short-term randomized controlled trials of newer antidepressants / T.A. Hammad, T.P. Laughren, J.A. Racoosin // *J Clin Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 26(2). – P. 203–207.

273. Hantouche, E.G. Systematic clinical methodology for validating bipolar–II disorder: data in mid–stream from a French national multi-site study (EPIDEP) / E.G. Hantouche, H.S. Akiskal, S. Lancrenon // *Journal of Affective Disorders*. – 1998. – № 50. – P. 163–173.
274. Hardoy, M.C. Validation of the Italian version of the “Mood Disorder Questionnaire” for the screening of bipolar disorders / M.C.Hardoy, M. Cadeddu, A. Murru // *Clin. Pract. Epid. Ment. Health*. – 2005. – № 1. – P. 8–10.
275. Hasin, D.S. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States / D.S. Hasin, A.L. Sarvet, J.L. Meyers // *JAMA Psychiatry*. – 2018. – Vol. 75(4). – P. 336–346.
276. Hauser, M. Recognition of bipolar disorder / M. Hauser, A. Pfennig, S. Ozgürdal // *Eur Psychiatry*. – 2007. – Vol. 22. – P. 92–98.
277. Hauser, M. The significance of at-risk or prodromal symptoms of bipolar I disorder in children and adolescents / M. Hauser, C.U. Correll // *Can J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 58. – P. 22–31.
278. Hayes, J.F. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder / J.F. Hayes, J. Miles, K. Walters // *Acta Psychiatr Scand*. – 2015. – Vol. 131. – P. 417–425.
279. Hegerl, U. Onset of depressive episodes is faster in patients with bipolar versus unipolar depressive disorder: evidence from a retrospective comparative study / U. Hegerl, A.C. Bottner, B. Holtschmidt-Täschner // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 1075–1080.
280. Hengartner, M.P. Cannabis use during adolescence and the occurrence of depression, suicidality and anxiety disorder across adulthood: Findings from a longitudinal cohort study over 30 years / M.P. Hengartner, J. Angst, V. Ajdacic-Gross // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 27. – P. 98–103.
281. Henquet, C. Cannabis use and expression of mania in the general population / C. Henquet, L. Krabbendam, R. de Graaf // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 95. – P. 103–110.

282. Hidalgo-Mazzei, D. E-HCL-32: A useful, valid and user friendly tool in the screening of bipolar II disorder / D. Hidalgo-Mazzei, A. Mateu, J. Undurraga // *Comprehensive Psychiatry*. – 2015. – № 56. – P. 283–288.
283. Himmelhoch, J.M. Social anxiety, hypomania, and the bipolar spectrum: data, theory, and clinical issues / J.M. Himmelhoch // *Journal of Affective Disorders*. – 1998. – № 50. – P. 203–213.
284. Hirschfeld, R.M. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder / R.M. Hirschfeld // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – № 169. – P. 12–16.
285. Hirschfeld, R.M. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic / R.M. Hirschfeld, A.R. Cass, D.C.L. Holt // *Am Board Fam Pract*. – 2005. – Vol. 4, № 18. – P. 233–239.
286. Hirschfeld, R.M. Validity of the mood disorder questionnaire: a general population study / R.M. Hirschfeld, C. Holzer, J.R. Calabrese // *The American Journal of Psychiatry*. – 2003. – № 160(1). – P. 178–180.
287. Hirschfeld, R.M.A. Bipolar spectrum disorder: improving its recognition and diagnosis / R.M.A. Hirschfeld // *J Clin Psychiatry*. – 2001. – № 62 (14). – P. 5–9.
288. Hirschfeld, R.M.A. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire / R.M.A. Hirschfeld, J.B. Williams, R.L. Spitzer // *Am J Psychiatry*. – 2000. – № 157. – P. 1873–1875.
289. Hjorthøj, C. between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: nationwide, prospective, register-based study / C. Hjorthøj, M.L. Drivsholm-Østergaard, M. Eriksen-Benros // *Lancet Psychiatry*. – 2015. – Vol. 2(9). – P. 801–808.
290. Horwitz, S.M. Longitudinal Assessment of Manic Symptoms (LAMS) study: background, design, and initial screening results / S.M. Horwitz, C.A. Demeter, M.E. Pagano // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – P. 1511–1517.
291. Hosang, G.M. Stressful life events and catechol-O-methyl-transferase (COMT) gene in bipolar disorder / G.M. Hosang, H.L. Fisher, S. Cohen-Woods // *Depress Anxiety*. – 2017. – Vol. 34. – P. 419–426.

292. International suicide rates / WHO (World Health Organization). - URL: http://www.who.int/gho/mental_health/suicide_rates_crude/en/ (Accessed 3 Dec 2018). (3.03.2022).
293. Isometsä, E. The Mood Disorder Questionnaire improves recognition of bipolar disorder in psychiatric care / E. Isometsä, K. Suominen, O. Mantere // *BMC Psychiatry*. – 2003. – № 3(8). – P. 8–11.
294. Isometsä, E.T. Suicide in bipolar I disorder in Finland: psychological autopsy findings from the National Suicide Prevention Project in Finland / E.T.Isometsä // *Arch Suicide Res*. – 2005. – Vol. 9(3). – P. 251–260.
295. Itagaki, K. Factors associated with relapse after a response to electroconvulsive therapy in unipolar versus bipolar depression / K. Itagaki, M. Takebayashi, C. Shibasaki // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 208(1). – P. 113–119.
296. Jamison, K.R. Suicide and Bipolar Disorder / K.R.J amison // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61, № 9. – P. 47–51.
297. Johnson, K.R. Cross-national prevalence and cultural correlates of bipolar I disorder / K.R. Johnson, S.L. Johnson // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. – 2014. – Vol. 49. – P. 1111–1117.
298. Johnson, S.L. Creativity and bipolar disorder: touched by fire or burning with questions? / S.L. Johnson, G. Murray, B. Fredrickson // *Clin Psychol Rev*. – 2012. – Vol. 32. – P. 1–12.
299. Johnson, S.L. Life events and bipolar disorder: implications from biological theories / S.L. Johnson, J.E. Roberts // *Psychol Bull*. – 1995. – Vol. 117. – P. 434–449.
300. Joshi, PT. Mental health services for children and adolescents: challenges and opportunities / P.T. Joshi // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – 71(1). – P.17-18.
301. Joyce, K. Is treatment for bipolar disorder more effective earlier in illness course? A comprehensive literature review / K. Joyce, A. Thompson, S. Marwaha // *Int J Bipolar Disord*. – 2016. – Vol. 4. – P. 19.
302. Judd, L.L. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder / L.L.Judd, H.S.Akiskal // *Curr Psychiatry Rep*. – 2003. – №5 (6). – P. 417–418.

303. Judd, L.L. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder / L.L. Judd, H.S. Akiskal, P.J. Schettler // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – № 59. – P. 530–537.
304. Kalivas, P.W. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice / P.W. Kalivas, N.D. Volkow // *The American journal of psychiatry*. – 2005. – Vol. 162(8). – P. 1403–1413.
305. Kapczinski, F. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder: *Prog. Neuropsychopharmacol* / F. Kapczinski, V. Videira, M. Kauer-Sant' Anna // *Biol. Psychiatry*. – 2009. – Vol. 33(8). – P. 1366–1371.
306. Kawa, I. Gender differences in bipolar disorder: age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation / I. Kawa, J.D. Carter, P.R. Joyce // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 2, № 7. – P. 119–125.
307. Kaymaz, N. Evidence that the urban environment specifically impacts on the psychotic but not the affective dimension of bipolar disorder / N. Kaymaz, L. Krabbendam, R. de Graaf // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 679–685.
308. Kazakovtsev, B.A. Psychiatric assistance to the population of the Russian Federation in 2017. URL:<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37088247>& (дата обращения 09.03.2020). Режим доступа: для зарегистрированных пользователей.
309. Kemp, D.E. General medical burden in bipolar disorder: findings from the LiTMUS comparative effectiveness trial / D.E. Kemp, L.G. Sylvia, J.R. Calabrese // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 1, № 129. – P. 24–34.
310. Kennedy, N. Incidence and distribution of first-episode mania by age: results from a 35-year study / N. Kennedy, B. Everitt, J. Boydell // *Psychol Med.* – 2005. – Vol. 35. – P. 855–863.
311. Kenneson, A. Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders / A. Kenneson, J.S. Funderburk, S.A. Maisto // *Drug Alcohol Depend.* – 2013. – Vol. 133. – P. 338–343.
312. Kessing, L.V. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults / L.V. Kessing // *Bipolar Disord.* – 2006. – Vol. 8. – P. 56–64.

313. Kessing, L.V. Early Intervention Affective Disorders (EIA) Trial Group Do young adults with bipolar disorder benefit from early intervention? / L.V. Kessing, H.V. Hansen, E.M. Christensen // *J. Affect. Disord.* – 2014. – Vol. 152–154. – P. 403–408.
314. Kessing, L.V. Major stressful life events and other risk factors for first admission with mania / L.V. Kessing, E. Agerbo, P.B. Mortensen // *Bipolar Disord.* – 2004. – Vol. 6. – P. 122–129.
315. Kessing, L.V. Starting lithium prophylaxis early v. late in bipolar disorder / L.V. Kessing, E. Vradi, P.K. Andersen // *Br. J. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 205. – P. 214–220.
316. Kessler, R.C. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey / R.C. Kessler, K.A. McGonagle, S. Zhao // *Archives of General Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 8–19.
317. Kessler, R.C. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the US, 1990–1992 to 2001–2003 / R.C. Kessler, P. Berglund, G. Borges // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293 (20). – P. 2487–2495.
318. Khan, A. Differential pattern of response in mood symptoms and suicide risk measures in severely ill depressed patients assigned to citalopram with placebo or citalopram combined with lithium: role of lithium levels / A. Khan, S.R. Khan, J. Hobus // *J Psychiatr Res.* – 2011. – Vol. 45 (11). – P. 1489–1496.
319. Khan, A. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: analysis of the FDA database / A. Khan, S.R. Khan, R.M. Leventhal // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158 (9). – P. 1449–1454.
320. Kim, B. Bipolarity in depressive patients without histories of diagnosis of bipolar disorder and the use of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolarity / B. Kim, H.R. Wang, J.I. Son // *Comprehensive Psychiatry.* – 2008. – № 49(5). – P. 469–475.
321. Klein, D.N. Continued impairment in persons at risk for bipolar affective disorder: results of a 19-month follow-up study / D.N. Klein, R.A. Depue // *J Abnorm Psychol.* – 1984. – Vol. 93. – P. 345–347.

322. Klein, D.N. Cyclothymia in the adolescent offspring of parents with bipolar affective disorder / D.N. Klein, R.A. Depue, J.F. Slater // *J Abnorm Psychol.* – 1985. – Vol. 94. – P. 115–127.
323. Klein, D.N. Inventory identification of cyclothymia. IX. Validation in offspring of bipolar I patients / D.N. Klein, R.A. Depue, J.F. Slater // *Arch Gen Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43. – P. 441–445.
324. Kocazeybek, B. Higher prevalence of toxoplasmosis in victims of traffic accidents suggest increased risk of traffic accident in Toxoplasma–infected inhabitants of Istanbul and its suburbs / B. Kocazeybek, Y.A. Oner, R. Turksoy // *Forensic Sci Int.* – 2009. – Vol. 187. – P. 103–108.
325. Konuk, N. Validation of the Turkish version of the Mood Disorder Questionnaire for screening bipolar disorders / N. Konuk, S. Kiran, L. Tamam // *Turkish J. Psychiatry.* – 2007. – № 18. – P. 147–154.
326. Koukopoulos, A. Course sequences in bipolar disorder: depressions preceding or following manias or hypomanias / A. Koukopoulos, D. Reginaldi, L. Tondo // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 151 (1). – P. 105–110.
327. Kozicky, J.M. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder / J.M. Kozicky, I.J. Torres, L.E. Silveira // *J. Clin. Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75. – P. 587–593.
328. Krabbendam, L. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence-conditional on genetic risk / L. Krabbendam, J. Van Os // *Schizophr Bull.* – 2005. – Vol. 31. – P. 795–799.
329. Kraepelin, E. *Manic–Depressive Insanity and Paranoi*/ E.Kraepelin. – Edinburgh: E. &S. Livingstone, 1921.– 280 p. – Text : direct.
330. Krahn, G.L. WHO World Report on Disability: a review / G.L. Krahn // *Disabil Health J.* – 2011. – Vol. 4. – P. 141–142.
331. Krishnan, K.R.R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder / K.R.R. Krishnan // *Psychosom Med.* – 2005. – Vol. 67 (1). – P. 1–8.

332. Kroon, J.S. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study / J.S. Kroon, T.D. Wohlfarth, J. Dieleman // *Bipolar Disord.* – 2013. – Vol. 15. – P. 306–313.
333. Kupka, R.W. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder / R.W. Kupka, L.L. Altshuler, W.A. Nolen // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 9 (5). – P. 531–535.
334. Lamers, F. Prevalence and correlates of prolonged fatigue in a U.S. sample of adolescents / F. Lamers, I. Hickie, K.R. Merikangas // *Am. J. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170. – P. 502–510.
335. Large, M. Suicide, substance use and natural causes are respectively the most important causes of mortality in the first year post discharge from psychiatric hospitals / M. Large, S. Swaraj // *Evid Based Ment Health.* – 2018. – Vol. 21 (2). – P. e8–9.
336. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4 / Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group // *Nature Genet.* – 2011. – Vol. 43. – P. 977–983.
337. Laughren, T.P. Proceedings of a meeting of the Psychopharmacology Drug Advisory Committee (PDAC) concerning suicidal risk in trials of antidepressant drugs in juvenile and adult patients, 2006 / T.P. Laughren. – URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing//2006-4272b1-01-fda.pdf>. (дата обращения 22.12.2018)
338. Laursen, T.M. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder / T.M. Laursen, T. Munk-Olsen, C. Gasse // *PLoS One.* – 2011. – № 6. – P. 245–297.
339. Lauterbach, E. Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in depressive disorders: randomized, placebo-controlled, one-year trial / E. Lauterbach, W. Felber, B. Müller-Oerlinghausen // *Acta Psychiatr Scand.* – 2008. – Vol. 118 (6). – P. 469–479.
340. Leboyer, M. Age at onset in bipolar affective disorders: a review / M. Leboyer, C. Henry, M.L. Paillere-Martinot // *Bipolar Disord.* – 2005. – Vol. 7. – P. 111–118.

341. Lee, D. Usefulness of the combined application of the Mood Disorder Questionnaire and Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in screening for bipolar disorder / D. Lee, B. Cha, C.S. Park // *Compr Psychiatry*. – 2013. – № 54 (4). – P. 334–340.
342. Leopold, K. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool / K. Leopold, P. Ritter, C.U. Correll // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 136. – P. 1000–1010.
343. Leverich, G.S. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder / G.S. Leverich, R.M. Post, P.E.Jr. Keck // *J Pediatr*. – 2007. – Vol. 150 (5). – P. 485–490.
344. Lewinsohn, P.M. Bipolar disorders in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course / P.M. Lewinsohn, D.N. Klein, J.R. Seeley // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 1995. – № 34. – P. 454–463.
345. Lewitzka, U. Antisuicidal effect of lithium: current state of research and its clinical implications for the long-term treatment of affective disorders / U.Lewitzka, M. Bauer, W. Felber // *Nervenärztl*. – 2013. – Vol. 84 (3). – P. 294–306.
346. Lex, C. Does stress play a significant role in bipolar disorder? A meta-analysis / C. Lex, E. Bazner, T.D. Meyer // *J Affect Disord*. – 2017. – Vol. 208. – P. 298–308.
347. Li, X.B. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: systematic review / X.B. Li, Y.L. Tang, C.Y. Wang // *Bipolar Disord*. – 2015. – Vol. 17 (3). – P. 235–247.
348. Li, C. Cognitive impairment in individuals with bipolar disorder with and without comorbid alcohol and/or cocaine use disorders / C. Li, J.M. Palka, E.S. Brown // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 272. – P. 355–362.
349. Lin, P.I. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder / P.I. Lin, M.G. McInnis, J.B. Potash // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 240–246.
350. Lish, J.D. The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members / J.D. Lish, S. Dime-Meenan, P.C. Whybrow // *J Affect Disord*. – 1994. – Vol. 31. – P. 281–294.

351. Liu, B. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders: meta-analysis of randomized controlled trials / B. Liu, Y. Zhang, H. Fang // *J Affect Disord.* – 2017a. – Vol. 223 (12). – P. 41–48.
352. Liu, X. Depression and anxiety in the postpartum period and risk of bipolar disorder: Danish nationwide register-based cohort study / X. Liu, E. Agerbo, J. Li // *J Clin Psychiatry.* – 2017b. – Vol. 78 (5). – P. e469–476.
353. Lovas, D.A. Mindfulness-based cognitive therapy for bipolar disorder: systematic review / D.A. Lovas, Z. Schuman-Olivier // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 240. – P. 247–261.
354. Luby, J.L. Pediatric bipolar disorder: evidence for prodromal states and early markers / J.L. Luby, N. Navsaria // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 51. – P. 459–471.
355. Machon, R.A. Adult major affective disorder after prenatal exposure to an influenza epidemic / R.A. Machon, S.A. Mednick, M.O. Huttunen // *Arch Gen Psychiatry.* – 1999. – Vol. 54. – P. 322–328.
356. Maj, M. Agitated, “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology and outcome / M. Maj, R. Pirozzi, L. Magliano // *J Clin Psychiatry.* – 2006. – Vol. 67 (5). – P. 712–719.
357. Malhi, G.S. Prepubertal bipolar disorder: a diagnostic quandary? / G.S. Malhi, E. Bell // *Int J Bipolar.* – 2020. – Vol. 8, № 20.
358. Marangell, L.B. Case-control analyses of the impact of pharmacotherapy on prospectively observed suicide attempts and completed suicides in bipolar disorder / L.B. Marangell, E.B. Dennehy, S.R. Wisniewski // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69 (6). – P. 916–922.
359. Marangoni, C. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: a systematic review of longitudinal studies / C. Marangoni, M. Hernandez, G.L. Faedda // *J Affect Disord.* – 2016. – Vol. 193. – P. 165–174.
360. Martin, D.J. Is there a clinical prodrome of bipolar disorder? A review of the evidence / D.J. Martin, D.J. Smith // *Expert Rev Neurother.* – 2013. – Vol. 13. – P. 89–98.

361. Martinez-Botella, G. Neuroactive steroids: SAGE-217, a clinical next-generation neuroactive steroid positive allosteric modulator of the GABAA receptor / G. Martinez-Botella, F.G. Salituro, B.L. Harrison // *J Med Chem.* – 2017. – Vol. 60 (18). – P. 7810–7819.
362. Marwaha, S. Affective instability, childhood trauma and major affective disorders / S. Marwaha, K. Gordon-Smith, M. Broome // *J Affect Disord.* – 2016. – Vol. 190. – P. 764–771.
363. Marwaha, S. Cannabis use and hypomania in young people: a prospective analysis / S. Marwaha, C. Winsper, P. Bebbington // *Schizophr Bull.* – 2017. – Vol. 44(6). – 1267–1274.
364. Marwaha, S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review / S. Marwaha, A. Durrani, S. Singh // *Acta Psychiatr Scand.* – 2013. – Vol. 128. – P. 179–193.
365. Marwaha, S. Bipolar disorder: Chapter 9 / S. Marwaha, N. Sal, P. Bebbington. – Leeds: NHS Digital, 2016. – Text : direct.
366. McDonald, C.E. The comorbidity of eating disorders in bipolar disorder and associated clinical correlates characterised by emotion dysregulation and impulsivity: A systematic review / C.E. McDonald, S.L. Rossell, A. Phillipou // *J Affect Disord.* – 2019. – 259. – P. 228-243
367. McElroy, S.L. Double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) / S.L. McElroy, R.H. Weisler, W. Chan // *J Clin Psychiatry.* – 2010. – Vol. 71 (2). – P. 163–174.
368. McGirr, A. Safety and efficacy of adjunctive second generation antidepressant therapy with a mood-stabilizer or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / A. McGirr, P.A. Vöhringer, S.N. Ghaemi // *Lancet Psychiatry.* – 2016. – Vol. 3 (12). – P. 1138–1146.
369. McIntyre, R.S. Improving the early recognition and diagnosis of bipolar disorder / R.S. McIntyre // *Clin Psychiatry.* – 2014. – № 75 (2). – P. 103–110.

370. McIntyre, R.S. Medical comorbidity in bipolar disorder: reprioritizing unmet needs / R.S. McIntyre, J.K. Soczynska, J.L. Beyer // *Curr Opin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 20 (4). – P. 406–416.
371. McMahon, K. Psychotherapeutic treatment of bipolar depression / K. McMahon, N.R. Herr, N. Zerubavel // *Psychiatr Clin N Am*. – 2016. – Vol. 39 (1). – P. 35–56.
372. McNamara, R.K. Preventative strategies for early-onset bipolar disorder: towards a clinical staging model / R.K. McNamara, J.J. Nandagopal, S.M. Strakowski // *CNS Drugs*. – 2010. – Vol. 2. – P. 983–996.
373. Meltzer, H.Y. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: international suicide prevention trial (InterSePT) / H.Y. Meltzer, L. Alphas, A.I. Green // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60 (1). – P. 82–91.
374. Merikangas, K.R. Independence of familial transmission of mania and depression: results of the NIMH family study of affective spectrum disorders / K.R. Merikangas, L. Cui, L. Heaton // *Mol Psychiatry*. – 2014. – № 19. – P. 214–219.
375. Merikangas, K.R. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the national comorbidity survey replication–adolescent supplement (NCS-A) / K.R. Merikangas, J.P. He, M. Burstein // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 49. – P. 990–989.
376. Merikangas, K.R. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative / K.R. Merikangas, R. Jin, J.P. He // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68. – P. 241–251.
377. Merikangas, K.R. Real-time mobile monitoring of the dynamic associations among motor activity, energy, mood, and sleep in adults with bipolar disorder / K.R. Merikangas // *JAMA psychiatry*. – 2019. – T. 76, № 2. – P. 190–198.
378. Merikangas, K.R. Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance use disorders: results from the Zurich cohort study / K.R. Merikangas, R. Herrell, J. Swendsen // *Arch Gen Psychiatry*. – 2008. – Vol. 65 (1). – P. 47–52.

379. Messer, T. Substance abuse in patients with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis / T. Messer, G. Lammers, F. Müller-Siecheneder // *Psychiatry Res.* – 2017. – Vol. 253 (7). – P. 338–350.
380. Meyer, B. Exploring behavioral activation and inhibition sensitivities among college students at risk for bipolar spectrum symptomatology / B. Meyer, S.L. Johnson, C.S. Carver // *J Psychopathol Behav Assess.* – 1999. – Vol. 21. – P. 275–292.
381. Miller, C.J. Assessment tools for adult bipolar disorder / C.J. Miller, S.L. Johnson, L. Eisner // *Clin. Psychol. (New York).* – 2009. – №16 (2). – P. 188–201.
382. Miller, C.J. Sensitivity and specificity of the Mood Disorder Questionnaire for detecting bipolar disorder / C.J. Miller, J. Klugman, D.A. Berv // *J. Affect. Dis.* – 2004. – № 81 (2). – P. 167–171.
383. Miller, C.J. Three studies on self-report scales to detect bipolar disorder / C.J. Miller, S.L. Johnson, T.R. Kwapil // *Journal of Affective Disorders.* – 2011. – № 128 (3). – P. 199–210.
384. Miller, T.J. Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity / T.J. Miller, T.H. McGlashan, J.L. Rosen // *Am J Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 863–865.
385. Misiak, B. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review / B. Misiak, F. Stramecki, L. Gaweda // *Mol Neurobiol.* – 2017. –P. 1–26.
386. Mixed Features Specifier / American Psychiatric Association. – URL:https://www.psychiatry.org/File%20Library/Psychiatrists/Practice/DSM/APA_DSM-5-Mixed-Features-Specifier.pdf. (дата обращения 02.03.2020)
387. Möller, H.J. Is there evidence for negative effects of antidepressants on suicidality in depressive patients? Systematic review / H.J. Möller // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2006. – Vol. 256 (8). – P. 476–496.

388. Moor, S. Effects of comorbidity and early age of onset in young people with bipolar disorder on self harming behaviour and suicide attempts / S. Moor // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 136. – P. 1212–1215.
389. Mortensen, P.B. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark / P.B. Mortensen, C.B. Pedersen, M. Melbye // *Arch Gen Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60. – P. 1209–1215.
390. Mortensen, P.B. Neonatal antibodies to infectious agents and risk of bipolar disorder: a population-based case-control study / P.B. Mortensen, C.B. Pedersen, J.J. McGrath // *Bipolar Disord.* – 2011. – Vol. 13. – P. 624–629.
391. Mosolov, S.N. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression / S.N. Mosolov, A.V. Ushkalova, E.G. Kostukova // *J Affect Dis.* – 2014. – № 155. – P. 90–95.
392. Mota, N.B. Computational tracking of mental health in youth: Latin American contributions to a low-cost and effective solution for early psychiatric diagnosis. Child and adolescent development in Latin America / N.B. Mota, M. Copelli, S.&Ribeiro; Ed. D.D. Preiss // *New Directions for Child and Adolescent Development.* – 2016. – Vol. 152. – P. 59–69.
393. Müller-Oerlinghausen, B. Suicide-preventive and mortality-reducing effect of lithium. Lithium in neuropsychiatry / B. Müller-Oerlinghausen, B. Ahrens, W. Felber. – London: Informa Healthcare, 2006. – P. 79–192. – Text : direct.
394. Muneer, A. The neurobiology of bipolar disorder: an integrated approach / A. Muneer // *Chonnam Med J.* – 2016. – Vol. 52. – P. 18–37.
395. Murray, C.J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // *Lancet.* – 1997. – № 24. – P. 1498–1504.
396. Nadkarni, R.B. Clinical course of children with a depressive spectrum disorder and transient manic symptoms / R.B. Nadkarni, M.A. Fristad // *Bipolar Disord.* – 2010. – Vol. 12. – P. 494–503.

397. Nagata, T. Using the mood disorder questionnaire and bipolar spectrum diagnostic scale to detect bipolar disorder and borderline personality disorder among eating disorder patients / T. Nagata, H. Yamada, A.R. Teo // *BMC Psychiatry*. – 2013. – № 13 (69). – P. 1–8.
398. Nallet, A. Screening for bipolar disorder among outpatients with substance use disorders / A. Nallet, B. Weber, S. Favre // *European Psychiatry*. – 2013. – № 28 (3). – P. 147–153.
399. Nemeroff, C.B. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression / C.B. Nemeroff, D.L. Evans, L. Gyulai // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 906–912.
400. Nierenberg, A.A. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression / A.A. Nierenberg, J.E. Alpert, E.E. Gardner-Schuster // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 64 (6). – P. 455–460.
401. Nock, M.K. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts / M.K. Nock, G. Borges, E.J. Bromet // *Br J Psychiatr*. – 2008. – Vol. 192 (2). – P. 98–105.
402. Novotna, M. Probable neuroimmunological link between *Toxoplasma* and cytomegalovirus infections and personality changes in the human host / M. Novotna, J. Hanusova, J. Klose // *BMC Infect Dis*. – 2005. – Vol. 5. – P. 54.
403. Olfson, M. Short-term suicide risk after psychiatric hospital discharge / M. Olfson, M. Wall, S. Wang // *JAMA Psychiatry*. – 2016. – Vol. 73 (11). – P. 1119–1126.
404. Oliveira, J. Combined effect of TLR2 gene polymorphism and early life stress on the age at onset of bipolar disorders / J. Oliveira, B. Etain, M. Lajnef // *PLoS One* 2015. – Vol. 10. – P. e0119702.
405. Oliveira, J. *Toxoplasma gondii* exposure may modulate the influence of TLR2 genetic variation on bipolar disorder: a gene-environment interaction study / J. Oliveira, R. Kazma, E. Le Floch // *Int J Bipolar Disord*. – 2016. – Vol. 4. – P. 11.
406. Olvet, D.M. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome / D.M. Olvet, W.H. Stearns, D. McLaughlin // *Schizophr Res*. – 2010. – Vol. 123. – P. 59–63.

407. Oquendo, M.A. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior / M.A. Oquendo, H.C. Galfalvy, D. Currier // *Am J Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168 (10). – P. 1050–1056.
408. Ösby, U. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden/ U.Ösby, L.Brandt, N.Correia // *Arch Gen Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58(9). – P.844–850.
409. Ösby, U. Mortality trends in cardiovascular causes in schizophrenia, bipolar and unipolar mood disorder in Sweden 1987–2010 / U. Ösby, J. Westman, J. Hällgren // *Eur J Pub Health*. – 2018. – Vol. 26 (5). – P. 867–871.
410. Osipova N.N. Bipolar II disorder: early detection 28th European Students Conference, 10th – 27-30 September 2017, Chatity, Berlin, Germany. Abstract Book. 233
411. Osipova, N. Structure of early signs of affective pathology in adolescents European Psychiatry / N. Osipova, L. Bardenshteyn, N. Beglyankin, G. Aleshkina, M. Dmitriev // *The 29th European Congress of Psychiatry 10-13 April 2021, EPA Virtual Congress 2021. Book of Abstracts*. – 2021. – Volume 64. – Special Issue S1. – S 789. – Text : direct.
412. Osipova, N.N. Early Recognition of Hypomania as a Risk Factor for Bipolar Disorder in a Non-Clinical Sample / Osipova N.N., Bardensteyn L.M., Dmitrieva E., Aleshkina G. // *CINP 2021 Virtual World Congress. Book of abstracts*. – 2021. – P. 42–43.
413. Osipova, N.N. Early screening for risks of bipolar disorder at the pre-clinical stage / N.N. Osipova, L.M. Bardenshteyn, N.I. Beglyankin, M.V. Dmitriev // *Psychiatria Danubina*. – 2021. – Vol. 33. – Suppl. 2. – P. 197–198.
414. Osipova, N.N. Possibilities of clinical and psychological diagnostics of the II type bipolar affective disorder premorbid background / Osipova, L.M. Bardensteyn, D. Avchinnikova, A. Russianov, A. Prusova, V. Gaponova, M. Turanskiy. –14th Warsaw International Medical Congress, 10th – 13th May, 2018 Warsaw, Poland. Abstract Book. – P. 246-247.

415. Osipova, N.N. Predictors of Suicidal Behavior in Adolescents with Depressive Disorder / N.N. Osipova, E. Dmitrieva, N. Beglyankin, L.M. Bardensteyn // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2020. – Vol. 50. – №1. – P. 40–41.
416. Osipova, N.N. Risks of affective pathology diagnostics in HCV-infected patients / N.N. Osipova, L.M. Bardensteyn, N. Beglyankin, V. Zaitseva // *Psychiatria Danubina*. – 2019. – Vol. 31. – Suppl. 4. – S689.
417. Ostacoli, L. Age of Onset of Mood Disorders and Complexity of Personality Traits / L. Ostacoli, M. Zuffranieri, M. Cavallo // *International Scholarly Research Notices*. – 2013. – Vol. 1. – P. 246358.
418. Päären, A. Hypomania spectrum disorders from adolescence to adulthood: a 15-year follow-up of a community sample / A. Päären, A.-L. von Knorring, G. Olsson // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 145. – P. 190–199.
419. Pacchiarotti, I. International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task-Force report on antidepressant use in bipolar disorders / I. Pacchiarotti, D.J. Bond, R.J. Baldessarini // *Am J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (11). – P. 1249–1262.
420. Palmier-Claus, J.E. Relationship between childhood adversity and bipolar affective disorder: systematic review and meta-analysis / J.E. Palmier-Claus, K. Berry, S. Bucci // *Br J Psychiatry*. – 2016. – Vol. 209. – P. 454–459.
421. Parboosing, R. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring / R. Parboosing, Y. Bao, L. Shen // *JAMA psychiatry*. – 2013. – Vol. 70. – P. 677–685.
422. Parry, P. Lacunae in the evidence for pediatric bipolar disorder: A response to the ISBD task force report / P. Parry, S. Allison, T. Bastiampillai // *Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 20. – P. 581–582.
423. Parry, P. Paediatric bipolar disorder' rates are lower than claimed – a reexamination of the epidemiological surveys used by a meta-analysis / P. Parry, S. Allison, T. Bastiampillai // *Child Adol. Ment. Health*. – 2018. – Vol. 23. – P. 14–22.
424. Parsaik, A.K. Efficacy of ketamine in bipolar depression: systematic review and meta-analysis / A.K. Parsaik, B. Singh, D. Khosh-Chashm // *J Psychiatr Pract*. – 2015. – Vol. 21 (6). – P. 427–435.

425. Pavlova, B. Lifetime prevalence of anxiety disorders in people with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis / B. Pavlova, R.H. Perlis, R. Uher // *Lancet Psychiatry*. – 2015. – Vol. 2 (8). – P. 710–717.
426. Pavuluri, M.N. Effects of early intervention on the course of bipolar disorder: theories and realities / M.N. Pavuluri // *Curr Psychiatry Rep*. – 2010. – Vol. 12. – P. 490–498.
427. Pendergast, L.L. Differentiating bipolar disorder from unipolar depression and ADHD: the utility of the General Behavior Inventory / L.L. Pendergast, E.A. Youngstrom, K.G. Merkitch // *Psychol Assess*. – 2014. – Vol. 26. – P. 195–206.
428. Perlis, R.H. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) / R.H. Perlis, S. Miyahara, L.B. Marangell // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55. – P. 875–881.
429. Perugi, G. Discriminative Hypomania Checklist-32 Factors in Unipolar and Bipolar Major Depressive Patients / G. Perugi, M. Fornaro, I. Marenmani // *Psychopathology*. – 2012. – № 45. – P. 390–398.
430. Perugi, G. Role of electroconvulsive therapy (ECT) in bipolar disorder: effectiveness in 522 patients with bipolar depression, mixed-state, mania and catatonic features / G. Perugi, P. Medda, C. Toni // *Curr Neuropharmacol*. – 2017. – Vol. 15 (3). – P. 359–371.
431. Perugi, G. The high prevalence of «soft» bipolar (II) features in atypical depression / G. Perugi, H.S. Akiskal, L. Lattanzi // *Compr Psychiatry*. – 1998. – № 39. – P. 63–71.
432. Petterson U. Manic-depressive illness. A clinical, social and genetic study / U.Petterson // *Acta Psychiatr Scand*. – 1977. – Vol. 56. – P. 1–93.
433. Pilowsky, D.J. Children of depressed mothers 1 year after the initiation of maternal treatment: findings from the STAR*D-Child Study / D.J. Pilowsky, P. Wickramaratne, A. Talati, M. Tang // *Am J Psychiatry*. – 2008. – 165(9). – P. 1136-1147.
434. Pompili, M. Do atypical antipsychotics have antisuicidal effects. A hypothesis-generating overview? / M. Pompili, R.J. Baldessarini, A. Forte // *Int J Mol Sci*. – 2016. – Vol. 17 (10). – P. e1700–1713.

435. Post R.M. The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States / R.M. Post // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 43. – P. 1174–1179.
436. Post, M. Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders / M. Post, J. Fleming, F. Kapczinski // *J Psychiatr. Res.*– 2012. – Vol. 46. – P. 561–573.
437. Post, R.M. Bipolar disorder and substance misuse: pathological and therapeutic implications of their comorbidity and cross-sensitisation / R.M. Post, P. Kalivas // *Br J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 202. – P. 172–176.
438. Post, R.M. Clinical Staging in Bipolar Disorder: A Historical Perspective. *Neuroprogression and Staging in Bipolar Disorder* / R.M. Post, F. Kapczinski (Ed.). – Oxford, 2015. – P. 1–16.
439. Post, R.M. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood / R.M. Post., G.S. Leverich, R.W. Kupka // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71. – P. 864–872.
440. Post, R.M. Epigenetic basis of sensitization to stress, affective episodes, and stimulants: implications for illness progression and prevention / R.M. Post // *Bipolar Disord.* – 2016. – Vol. 18. – P. 315–324.
441. Post, R.M. More childhood onset bipolar disorder in the United States than Canada or Europe: implications for treatment and prevention / R.M. Post, L. Altshuler, R. Kupka // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2017. – Vol. 74. – P. 204–213.
442. Post, R.M. Paradigm shift: preliminary clinical categorization of ultrahigh risk for childhood bipolar disorder to facilitate studies on prevention / R.M. Post, K. Chang, M.A. Frye // *J Clin Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – P. 167–169.
443. Post, R.M. Prevalence of Axis-II comorbidities in bipolar disorder: relationship to mood-state / R.M. Post, G.S. Leverich, S. McElroy // *Bipolar Disord.* – 2018. – Vol. 20 (4). – P. 303–312.
444. Post, R.M. Preventing sensitization and kindling-like progression in the recurrent affective disorders D / R.M. Post. – Hoboken: NJ, 2016. – P. 971–996.

445. Post, R.M. Toward prevention of bipolar disorder in at-risk children: Potential strategies ahead of the data / R.M. Post, I. Benjamin // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 272. – P. 508–520.
446. Post, R.M. Treatment of bipolar depression: evolving recommendations / M. Post // *Psychiatr. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 39. – P. 11–33.
447. Post, R.M. *Treatment of Bipolar Illness: A Case Book for Clinicians and Patients* / R. M. Post, G.S. Leverich. – WW Norton: Inc.–2008. – Text : direct.
448. Post, R.M. Verbal abuse, like physical and sexual abuse, in childhood is associated with an earlier onset and more difficult course of bipolar disorder / R.M. Post, L.L. Altshuler, R. Kupka // *Bipolar Disord.* – 2015. – Vol. 17. – P. 323–330.
449. Prandovszky, E. The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism / E. Prandovszky, E. Gaskell, H. Martin // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. e23866.
450. Preti, A. Prevalence, impact and treatment of generalized anxiety disorder in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis / A. Preti, J. Vrublevska, A.A. Veroniki // *Evid Based Ment Health*. – 2016. – Vol. 19 (3). – P. 73–81.
451. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *Prim Care Companion // J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 9 (3). – P. 214–223.
452. Ragguett, R.M. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review / R.M.Ragguett, R.S.McIntyre // *Expert Rev Neurother.* – 2019. – Vol. 19 (4). – P. 317–323.
453. Ragguett, R.M. Rapastinel: investigational NMDA-R modulator for major depressive disorder: evidence to date / R.M. Ragguett, C. Rong, K. Kratiuk // *Expert Opin Investig Drugs*. – 2019. – Vol. 28 (2). – P. 113–119.
454. Reed, G.M. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders / G.M. Reed, M.B. First, C.S. Kogan // *World Psychiatry*. – 2019. – № 18. – P. 3–19.
455. Reichart, C.G. The use of the GBI as predictor of bipolar disorder in a population of adolescent offspring of parents with a bipolar disorder / C.G. Reichart, J. van der Ende, M. Wals // *J Affect Disord.* – 2005. – Vol. 89. – P. 147–155.

456. Reichart, C.G. The use of the GBI in a population of adolescent offspring of parents with a bipolar disorder / C.G. Reichart, J. van der Ende, M. Wals // *J Affect Disord.* – 2004. – Vol. 80. – P. 263–267.
457. Reinares, M. Systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression / M. Reinares, A.R. Rosa, C. Franco // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2013. – Vol. 16 (2). – P. 485–496.
458. Renzaho, A.M. Stressful life events and the onset of chronic diseases among Australian adults: findings from a longitudinal survey / A.M. Renzaho, B. Houng, J. Oldroyd // *Eur J Pub Health.* – 2014. – Vol. 24. – P. 57–62.
459. Roberts, E. Evidence for lithium in suicide prevention / E. Roberts, A. Cipriani, J.R. Geddes // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211 (6). – P. 396–397.
460. Rowland, T.A. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder / T.A. Rowland, S. Marwaha // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* – 2018. – Vol. 8. – P. 251–269.
461. Ruhé, H.G. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review / H.G. Ruhé, G. van Rooijen, J. Spijker // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 137 (1–3). – P. 35–45.
462. Sachs, G.S. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression / G.S. Sachs, A.A. Nierenberg, J.R. Calabrese // *New Engl J Med.* – 2007. – Vol. 356 (17). – P. 1711–1722.
463. Salcedo, S. Empirically supported psychosocial interventions for bipolar disorder: current state of the research / S. Salcedo, A.K. Gold, S. Sheikh // *J Affect Disord.* – 2016. – Vol. 201 (9). – P. 203–214.
464. Salloum, N.C. Emergence of mania in two middle-aged patients with a history of unipolar, treatment-refractory depression receiving vagus nerve stimulation / N.C. Salloum, M.C. Walker, S. Gangwani // *Bipolar Disord.* – 2017. – Vol. 19 (1). – P. 60–64.
465. Samamé, C. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study / C. Samamé, D.J. Martino, S.A. Strejilevich // *J Affect Disord.* – 2014. – Vol. 164. – P. 130–138.

466. Sanchez-Moreno, J. Adaptation and validation of the Spanish version of the Mood Disorder Questionnaire for the detection of bipolar disorder / J. Sanchez-Moreno, J.M. Villagran, J.R. Gutierrez // *Bipolar Disorders*. – 2008. – № 10. – P. 400–412.
467. Sánchez-Morla, E.M. Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study / E.M. Sánchez-Morla, A. López-Villarreal, E. Jiménez-López // *Psychol Med*. – 2018. – Vol. 25. – P. 1–12.
468. Sani, G. Use of lithium in mixed states / G. Sani, A. Fiorillo // *CNS Spectr*. – 2019.
469. Sasdelli, A. Screening for Bipolar Disorder Symptoms in Depressed Primary Care Attenders: Comparison between Mood Disorder Questionnaire and Hypomania Checklist (HCL–32) / A. Sasdelli, L. Lia, C.C. Luciano // *Psychiatry Journal*. – 2013.
470. Saunders, K.E. Clinical assessment and crisis intervention for the suicidal bipolar disorder patient / K.E. Saunders, K. Hawton // *Bipolar Disord*. – 2013. – Vol. 15 (5). – P. 575–583.
471. Schatzberg, A.F. A word to the wise about intranasal esketamine / A.F. Schatzberg // *Am J Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176 (6). – P. 422–424.
472. Schepis, T.S. Dose-related effects for the precipitation of psychopathology by opioid or tranquilizer/sedative nonmedical prescription use: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions / T.S. Schepis, J.K. Hakes // *J Addict Med*. – 2013. – Vol. 7. – P. 39–44.
473. Schepis, T.S. Non-medical prescription use increases the risk for the onset and recurrence of psychopathology: results from the national epidemiological survey on alcohol and related conditions / T.S. Schepis, J.K. Hakes // *Addiction*. – 2011. – Vol. 106. – P. 2146–2155.
474. Schmitt, A. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders / A. Schmitt, B. Malchow, A. Hasan // *Front Neurosci*. – 2014. – Vol. 8. – P. 19.
475. Schneider-Thoma, J. Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials / J. Schneider-Thoma, O. Efthimiou, M. Huhn // *Lancet Psychiatry*. – 2018. – Vol. 5 (8). – P. 653–663.

476. Schreuder, M.M. Childhood trauma and HPA axis functionality in offspring of bipolar parents / M.M. Schreuder, C.H. Vinkers, E. Mesman // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 74. – P. 316–323.
477. Schultze-Lutter, F. Can schizophrenia be predicted phenomenologically? Evolving psychosis, Different Stages, Different Treatments / F. Schultze-Lutter, S. Ruhrmann, J. Klosterkoetter. – London; New York, 2006. – P. 104–123.
478. Schwartz, T.L. Depression and Comorbid / T.L. Schwartz // *Psychiatric Illness*. Medscape. – 2011. – November 8. – URL: <http://www.medscape.org/viewarticle/752785>. (дата обращения 05.06.2021)
479. Scott, E.M. Distinguishing young people with emerging bipolar disorders from those with unipolar depression / E.M. Scott, D.F. Hermens, S.L. Naismith // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 144 (3). – P. 208–215.
480. Scott, J. Bipolar at-risk criteria: an examination of which clinical features have optimal utility for identifying youth at risk of early transition from depression to bipolar disorders / J. Scott, S. Marwaha, A. Ratheesh // *Schizophr Bull*. – 2017. – Vol. 43. – P. 737–744.
481. Scott, J. Exposure to obstetric complications and subsequent development of bipolar disorder: Systematic review / J. Scott, Y. McNeill, J. Cavanagh // *Br J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 189. – P. 3–11.
482. Scott, L.J. Brexanolone: first global approval / L.J. Scott // *Drugs*. – 2019. – Vol. 79 (7). – P. 779–783.
483. Selle, V. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium, and second-generation antipsychotics / V. Selle, S. Schalkwijk, G.H. Vázquez // *Pharmacopsychiatry*. – 2014. – Vol. 47 (2). – P. 43–52.
484. Severus, E. The impact of treatment decisions on the diagnosis of bipolar disorders / E. Severus, M. Bauer // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2014. – № 2. – P. 3.

485. Shabani, A. The Persian Bipolar Spectrum Diagnostic Scale and Mood Disorder Questionnaire in Screening the Patients with Bipolar Disorder / A. Shabani, L. Koochi-Habibi, M. Nojomi // *Archives of Iranian Medicine*. – 2009. – № 12 (1). – P. 41–47.
486. Sharma, V. DSM–V: modifying the postpartum-onset specifier to include hypomania / V. Sharma, V.K. Burt // *Arch Women’s Ment Health*. – 2011. – Vol. 1, № 14. – P. 67–69.
487. Shelton, R.C. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression / R.C. Shelton, S.M. Stahl // *J Clin Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65. – P. 1715–1719.
488. Shen, H. Analysis of misdiagnosis of bipolar disorder in an outpatient setting / H. Shen, L. Zhang, C. Xu // *Shanghai Arch Psychiatry*. – 2018. – Vol. 30 (2). – P. 93–101.
489. Sheehan, D.V. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 / D.V. Sheehan, Y. Lecrubier, K.H. Sheehan // *J Clin Psychiatry*. – 1998. – 59 (Suppl. 20). – P. 22–33.
490. Sigitova, E. Biological hypotheses and biomarkers of bipolar disorder / E. Sigitova, Z. Fisar, J. Hroudova // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2017. – Vol. 71. – P. 77–103.
491. Singh, M.K. Is there validity to the bipolar prodrome? / M.K. Singh // *J Clin Psychiatry*. – 2015. – Vol. 76. – P. e655–e656.
492. Skjelstad, D.V. Symptoms and signs of the initial prodrome of bipolar disorder: a systematic review / D.V. Skjelstad, U.F. Malt, A. Holte // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 126. – P. 1–13.
493. Smith, D.J. Borderline personality disorder characteristics in young adults with recurrent mood disorders: a comparison of bipolar and unipolar depression / D.J. Smith, W.J. Muir, D.H. Blackwood // *J Affect Disord*. – 2005. – Vol. 87 (1). – P. 17–23.
494. Smith, D.J. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression / D.J. Smith, E. Griffiths, M. Kelly // *The British Journal of Psychiatry*. – 2011. – № 199 (1). – P. 49–56.

495. Smith, K.A. Lithium and suicide in mood disorders: updated meta-review on the scientific literature / K.A. Smith, A. Cipriani // *Bipolar Disord.* – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 575–586.
496. Soares, O.T. Reliability and validity of a Brazilian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) compared to the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) / O.T. Soares, D.H. Moreno, E.C. De Moura // *Revista Brasileira de Psiquiatria.* – 2010. – №32 (4). – P. 416–423.
497. Solmi, M. Lamotrigine compared to placebo and other agents with antidepressant activity in patients with unipolar and bipolar depression: comprehensive meta-analysis of efficacy and safety outcomes in short-term trials / M. Solmi, N. Veronese, L. Zaninoto // *CNS Spectr.* – 2016. – Vol. 21 (5). – P. 403–418.
498. Song, J. Suicidal behavior during lithium and valproate treatment: a within-individual 8-year prospective study of 50,000 patients with bipolar disorder / J. Song, A. Sjolander, E. Joas // *Am J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 174 (8). – P. 795–802.
499. Spence, R. Measuring life events and their association with clinical disorder: a protocol for development of an online approach / R. Spence, A. Bunn, S. Nunn // *JMIR Res Protoc.* – 2015. – Vol. 4. – P. e83.
500. Spinhoven, P. Positive and negative life events and personality traits in predicting course of depression and anxiety / P. Spinhoven, B.M. Elzinga, J.G. Hovens // *Acta Psychiatr Scand.* – 2011. – Vol. 124. – P. 462–473.
501. Spinney, L. European Brain Policy Forum 2009: depression and the European society / L. Spinney // *Eur Psychiatry.* – 2009. – № 24. – P. 550–555.
502. Staudt-Hansen, P. Increasing mortality gap for patients diagnosed with bipolar disorder: nationwide study with 20 years of follow-up / P. Staudt-Hansen, M. Frahm-Laurson, S. Grøntved // *Bipolar Disord.* – 2019. – Vol. 21 (3). – P. 270–275.
503. Stensland, M.D. Diagnosis of unipolar depression following initial identification of bipolar disorder: common and costly misdiagnosis / M.D. Stensland, J.F. Schultz, J.R. Frytak // *J Clin Psychiatry.* – 2008. – Vol. 69 (5). – P. 749–758.
504. Stokes, P.R.A. Bipolar disorder and addictions: the elephant in the room / P.R.A. Stokes, N.J. Kalk, A.H. Young // *Br J Psychiatry.* – 2017. – Vol. 211 (3). – P. 132–134.

505. Strakowski, S.M. The co-occurrence of bipolar and substance use disorders / S.M. Strakowski, M.P. DelBello // *Clin Psychol Rev.* – 2000. – Vol. 20. – P. 191–206.
506. Suppes, T. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients / T. Suppes, G.S. Leverich, P.E. Keck // *Affect Disord.* – 2001. – Vol. 1–3, № 67. – P. 45–59.
507. Sutterland, A.L. Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis / A.L. Sutterland, G. Fond, A. Kuin // *Acta Psychiatr Scand.* – 2015. – Vol. 132. – P. 161–179.
508. Suzuki, M. Does early response predict subsequent remission in bipolar depression treated with repeated sleep deprivation combined with light therapy and lithium? / M. Suzuki, S. Dallaspezia, C. Locatelli // *J Affect Disord.* – 2018. – Vol. 229 (3). – P. 371–376.
509. Swann, A.C. Interactions between bipolar disorder and antisocial personality disorder in trait impulsivity and severity of illness / A.C. Swann, M. Lijffijt, S.D. Lane // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 6, № 121. – P. 453–461.
510. Tamayo, J.M. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: systematic review and meta-analysis / J.M. Tamayo, Jr.C.A. Zarate, E. Vieta // *Int J Neuropsychopharmacol.* – 2010. – Vol. 13 (6). – P. 813–832.
511. Tarsy, D. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handbook of clinical neurology* / D. Tarsy, C. Lungu, R.J. Baldessarini. – Edinburgh: Elsevier Press, 2010. – P. 601–616.
512. Taylor, D.M. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis / D.M Taylor, V. Cornelius, L. Smith // *Acta Psychiatr Scand.* – 2014. – Vol. 130 (6). – P. 452–469.
513. *Textbook of suicide assessment and management*/editors / R.I. Simon, R.E. Hales. – 2nd ed. – Washington, DC: American Psychiatric Press, 2012.
514. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines* / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 1992.

515. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Diagnostic criteria for research / World Health Organization. – Geneva: World Health Organization, 1993. – Text : direct.
516. Thies-Flechtner, K. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders: data from a randomized prospective trial / K. Thies-Flechtner, B. Müller-Oerlinghausen, W. Seibert// *Pharmacopsychiatry*. – 1996. – Vol. 29 (3). – P. 103–107.
517. Tiihonen, J. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalization due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study / J. Tiihonen, K. Wahlbeck, J. Lönnqvist // *BMJ*. – 2006. – Vol. 333 (7561). – P. 224–229.
518. Tijssen, M.J. Risk factors predicting onset and persistence of subthreshold expression of bipolar psychopathology among youth from the community / M.J. Tijssen, J. Van Os, H.U. Wittchen // *Acta Psychiatr Scand*. – 2010. – Vol. 122. – P. 255–266.
519. Tohen, M. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression / M. Tohen, E. Vieta, J. Calabrese// *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60(11). – P. 1079–1088.
520. Tohen, M. European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication (EMBLEM) Advisory Board. Baseline characteristics and outcomes in patients with first episode or multiple episodes of acute mania / M. Tohen, E. Vieta, A. Gonzalez-Pinto // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (3). – P. 255–261.
521. Tondo, L. Antisuicidal effects in mood disorders: are they unique to lithium? / L. Tondo, R.J. Baldessarini // *Pharmacopsychiatry*. – 2018. – Vol. 51 (5). – P. 177–188.
522. Tondo, L. Bipolar disorders following initial depression: modeling predictive clinical factors / L. Tondo, C. Visioli, A. Preti // *J Affect Disord*. – 2014. –Vol. 167(10). – P. 44–49.
523. Tondo, L. Characteristics of depressive and bipolar patients with mixed features / L. Tondo, G.H. Vázquez, M. Pinna // *Acta Psychiatr Scand*. – 2018. – Vol. 138 (3). –P. 243–252.

524. Tondo, L. Clinical responses to antidepressants among 1036 acutely depressed patients with bipolar or unipolar major affective disorders / L. Tondo, R.J. Baldessarini, G.H. Vázquez // *Acta Psychiatr Scand.* – 2013. – Vol. 127(5). – P. 355–364.
525. Tondo, L. Concise guide to understanding suicide: epidemiology pathophysiology and prevention. Reduction of suicidal behavior in bipolar disorder patients during long-term treatment with lithium / L. Tondo, R.J. Baldessarini. – Cambridge: Cambridge University Press, 2014. – P. 217–228.
526. Tondo, L. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients / L. Tondo, R.J. Baldessarini, J. Hennen // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59(8). – P. 405–414.
527. Tondo, L. Mania associated with antidepressant-treatment: comprehensive meta-analytic review / L. Tondo, G.H. Vázquez, R.J. Baldessarini // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 121 (6). – P. 404–414.
528. Tondo, L. Reduced suicide risk with long-term lithium treatment in major affective illness: meta-analysis / L. Tondo, J. Hennen, R.J. Baldessarini // *Acta Psychiatr Scand.* – 2001. – Vol. 104 (3). – P. 163–172.
529. Tondo, L. Suicidal status during antidepressant treatment in 789 Sardinian patients with major affective disorder / L. Tondo, B. Lepri, R.J. Baldessarini // *Acta Psychiatr Scand.* – 2008. – Vol. 118 (2). – P. 106–115.
530. Tondo, L. Suicide attempts in bipolar disorders: comprehensive review of 101 reports / L. Tondo, M. Pompili, A. Forte // *Acta Psychiatr Scand.* – 2016. – Vol. 133 (3). – P. 174–186.
531. Tondo, L. Suicide attempts in major affective disorder patients with comorbid substance use disorders / L. Tondo, R.J. Baldessarini, J. Hennen // *J Clin Psychiatry.* – 1999. – Vol. 60 (2). – P. 63–69.
532. Tondo, L. The bipolar book: history, neurobiology, and treatment: Chapt 37. Suicide in bipolar disorder / L. Tondo, R.J. Baldessarini. – New York: Oxford University Press, 2015. – P. 509–528. – Text : direct.
533. Toohey, M.J. Irritability characteristics and parameters in an international sample / M.J. Toohey // *J Affect Disord.* – 2019. – Vol. 263. – P.558–567.

534. Trede, K. Manic-depressive illness: evolution in Kraepelin's textbook, 1883–1926 / K. Trede, P. Salvatore, C. Baethge // *Harv Rev Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13 (3). – P. 155–178.
535. Tsai, S.Y. Risk factors for early cardiovascular mortality in patients with bipolar disorder / S.Y. Tsai, C.H. Lee, P.H. Chen // *Psychiatry Clin Neurosci*. – 2017. – Vol. 71 (10). – P. 716–724.
536. Tseng, P.T. Light therapy in the treatment of patients with bipolar depression: meta-analytic study / P.T. Tseng, Y.W. Chen, K.Y. Tu // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 26 (6). – P. 1037–1047.
537. Tsuchiya, K.J. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review / K.J. Tsuchiya, M. Byrne, P.B. Mortensen // *Bipolar Disord*. – 2003. – Vol. 5. – P. 231–242.
538. Twiss, J. Validation of the Mood Disorder Questionnaire for screening for bipolar disorder in a UK sample / J. Twiss, S. Jones, I. Anderson // *Journal of Affective Disorders*. – 2008. – № 110 (1–2). – P. 180–184.
539. Uher, R. Gene-environment interactions in severe mental illness / R. Uher // *Front Psychiatry*. – 2014. – Vol. 5. – P.48.
540. Undurraga, J. Bipolar depression: clinical correlates of receiving antidepressants / J. Undurraga, R.J. Baldessarini, M. Valenti // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 139 (1). – P. 89–93.
541. Upthegrove, R. Adverse childhood events and psychosis in bipolar affective disorder / R. Upthegrove, C. Chard, L. Jones // *Br J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 206. – P. 191–197.
542. Van Dam, N.T. Childhood maltreatment, altered limbic neurobiology, and substance use relapse severity via trauma-specific reductions in limbic gray matter volume / N.T. Van Dam, K. Rando, M.N. Potenza // *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71. – P. 917–925.
543. Van Laar, M. Does cannabis use predict the first incidence of mood and anxiety disorders in the adult population? / M. Van Laar, S. Van Dorsselaer, K. Monshouwer // *Addiction*. – 2007. – Vol. 102. – P. 1251–1260.

544. Van Meter, A.R. Bipolar prodrome: meta-analysis of symptom prevalence prior to initial or recurrent mood episodes / A.R. Van Meter, C. Burke, E.A. Youngstrom // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2016. – Vol. 55(7). – P. 543–555.
545. Van Meter, A.R. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder / A.R. Van Meter, A.L. Moreira, E.A. Youngstrom // *J Clin Psychiatry*. – 2019. – Vol. 80 (3). – 10.4088/JCP.18r12180.
546. Van Meter, A.R. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder / A.R. Van Meter, A.L. Moreira, E.A. Youngstrom // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 72. – P. 1250–1256.
547. Van Zaane, J. Screening for bipolar disorders in patients with alcohol or substance use disorders: Performance of the Mood Disorder Questionnaire / J. Van Zaane, B. Van den Berg, S. Draisma // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2012. – №124. – P. 235–241.
548. Vancampfort, D. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: meta-analysis of prevalence rates and moderators / D.Vancampfort, K. Vansteelandt, C.U. Correll // *Am J Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170 (3). – P. 265–274.
549. Vázquez, G.H. Comparison of antidepressant responses in patients with bipolar vs. unipolar depression: meta-analytic review / G.H. Vázquez, L. Tondo, R.J. Baldessarini // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Vol. 44 (1). – P. 21–26.
550. Vázquez, G.H. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression / G.H. Vázquez, J. Holtzman, L. Tondo // *J Affect Disord*. – 2015. – Vol. 183 (9). – P. 258–262.
551. Vázquez, G.H. Overview of antidepressant treatment of bipolar depression / G.H. Vázquez, L. Tondo, J. Undurraga // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2013. – Vol. 16 (7). – P. 673–1685.
552. Vázquez, G.H. Pharmacological treatment of bipolar depression / G.H. Vázquez, L. Tondo, J. Undurraga // *Adv Psychiatr Treatment*. – 2014. – Vol. 20 (1). – P. 193–201.
553. Vázquez, G.H. Potential novel treatments for bipolar depression: ketamine, fatty acids, anti-inflammatory agents, and probiotics / G.H. Vázquez, S. Camino, L. Tondo // *CNS Neurol Disord Drug Targets*. – 2017a. – Vol. 16 (8). – P. 858–869.
554. Vázquez, G.H. Screening for bipolar disorders in Spanish-speaking populations: Sensitivity and specificity of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale – Spanish Version /

G.H. Vázquez, E. Romero, F. Fabregues // *Comprehensive Psychiatry*. – 2010. – № 51. – P. 552–556.

555. Vázquez, G.H. The treatment of bipolar disorder: integrative treatment strategies and future directions: Chapt 17. Psychiatric comorbidity in bipolar disorder: treatment implications: anxiety syndromes and substance abuse / G.H. Vázquez, A. Forte, S. Camino. – New York: Oxford University Press, 2017b. – P. 225–254. – Text : direct.

556. Verdolini, N. Traumatic events in childhood and their association with psychiatric illness in the adult / N. Verdolini, L. Attademo, M. Agius // *Psychiatr Danub*. – 2015. – Vol. 27, № 1. – P. S60–S70.

557. Vieira, D.C. Mood disorders and prospective suicidality in young adults: a population-based cohort study / D.C. Vieira // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2018. – Vol. 137. – P. 109–115.

558. Vieta, E. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: The 32 item hypomania symptom check list (HCL-32) / E. Vieta, J. Sánchez-Moreno, A. Bulbena ; EDHIPO (hypomania detection study) group // *Journal of Affective Disorders*. – 2007. – Vol. 101 (3). – P. 43–55.

559. Viguera, A.C. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of men and women / A.C. Viguera, R.J. Baldessarini, L. Tondo // *Bipolar Disord*. – 2001. – Vol. 5, № 3. – P. 245–252.

560. Viktorin, A. Risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer / A. Viktorin, P. Lichtenstein, M.E. Thase // *Am J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171 (10). – P. 1067–1073.

561. Vöhringer, P.A. Discriminating between bipolar disorder and major depressive disorder / P.A. Vöhringer, R.H. Perlis // *Psychiatr Clin N Am*. – 2016. – Vol. 39 (1). – P. 1–10.

562. Waleprakhon, P. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: The Mood Disorder Questionnaire Thai version /

- P. Waleeprakhon, P. Ittasakul, M. Lotrakul // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2014. – № 10. – P. 1497–1502.
563. Wang, H.R. The validity of the Mood Disorder Questionnaire for screening bipolar disorder: a meta-analysis / H.R. Wang, Y.S. Woo, H.S. Ahn // *Depression and Anxiety*. – 2015. – № 32. – P. 527–538.
564. Wasserman, D. European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention / D. Wasserman, Z. Rihmer, D. Rujescu // *Eur Psychiatry*. – 2012. – Vol. 27 (2). – P. 129–141.
565. Watson, S. Childhood trauma in bipolar disorder / S. Watson, P. Gallagher, D. Dougall // *Aust N Z J Psychiatry*. – 2014. – Vol. 48. – P. 564–570.
566. Weber Rouget, B. Screening for bipolar disorders using a French version of the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) / B. Weber Rouget, N. Gervasoni, V. Dubuis // *Journal of Affective Disorders*. – 2005. – № 88. – P. 103–108.
567. Webster, J.P. The effect of *Toxoplasma gondii* on animal behavior: playing cat and mouse / J.P. Webster // *Schizophr Bull*. – 2007. – Vol. 33. – P. 752–756.
568. Weissman, M.M. Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey / M.M. Weissman, J.K. Myers // *Arch Gen Psychiatry*. – 1978. – Vol. 35. – P. 1304–1311.
569. Widge, A.S. Closing the loop on deep brain stimulation for treatment-resistant depression / A.S. Widge, Jr.D.A. Malone, D.D. Dougherty // *Front Neurosci*. – 2018. – Vol. 12 (3). – P. 1–9.
570. Wilde, A. A meta-analysis of the risk of major affective disorder in relatives of individuals affected by major depressive disorder or bipolar disorder / A. Wilde, H.N. Chan, B. Rahman // *Affect Disord*. – 2014. – № 158. – P. 37–47.
571. Wilkinson, S.T. A new generation of antidepressants: update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate / GABA neurotransmitter systems / S.T. Wilkinson, G. Sanacora // *Drug Discov Today*. – 2019. – Vol. 24 (2). – P. 606–615.
572. Wilkinson, S.T. Effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: systematic review and individual participant data meta-analysis / S.T.

- Wilkinson, E.D. Ballard, M.H. Bloch // *Am J Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175 (2). – P.150–158.
573. Wittchen, H.U. Size and burden of mental disorders in Europe- a critical review and appraisal of 27 studies / H.U. Wittchen, F. Jacobi // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2005. – № 15. – P. 357–376.
574. Wium-Andersen, I.K. Personalized medicine in psychiatry / I.K. Wium-Andersen, M. Vinberg, L.V. Kessing // *Nord. J. Psychiatry*. – 2017. – Vol. 71. – P. 12–19.
575. Wu, S.I. Relative risk of acute myocardial infarction in people with schizophrenia and bipolar disorder: population-based cohort study / S.I. Wu, S.C. Chen, S.I. Liu // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10 (8). – P. e013463.
576. Yagmur, F. May *Toxoplasma gondii* increase suicide attempt-preliminary results in Turkish subjects? / F. Yagmur, S. Yazar, H.O. Temel // *Forensic Sci Int*. – 2010. – Vol. 199. – P. 15–17.
577. Yang, H.C. Evaluation of Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in Patients with Mood Disorders: A Multicenter Trial across China / H.C. Yang, T.B. Liu, H. Rong // *PLoS ONE*. – 2014. – № 9 (4). – P. e91895.
578. Yang, H.C. Validity of the 32-item Hypomania Checklist (HCL-32) in a clinical sample with mood disorders in China / H.C. Yang, C.M. Yuan, T.B. Liu // *BMC Psychiatry*. – 2011. – № 11 (84). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-84>.
579. Yatham, L.N. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder / L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh // *Bipolar Disord*. – 2018. – Vol. 20 (2). – P. 97–170.
580. Yerevanian, B.I. Bipolar pharmacotherapy and suicidal behavior: lithium, divalproex and carbamazepine / B.I. Yerevanian, R.J. Koek, J. Mintz // *J Affect Disord*. – 2007. – Vol. 103 (1–3). – P. 23–28.
581. Yildiz, A. *The Bipolar Book. History, Neurobiology, and Treatment* / A. Yildiz, P. Ruiz, C. Nemeroff. – New York: Oxford University Press, 2015. – 710 p. – Text : direct.
582. Yong, R.C. Mania in late life: focus on age at onset / R.C. Yong, G.L. Klerman // *Am J Psychiatry*. – 1992. – № 149. – P. 867–876.

583. Young, R.C. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity / R.C. Young, J.T. Biggs, V.E. Ziegler // *Br J Psychiatry*. – 1978. – № 133. – P. 429.
584. Youngstrom, E. Comparing diagnostic checklists for pediatric bipolar disorder in academic and community mental health settings / E. Youngstrom, O. Meyers, C. Demete // *Bipolar Disord*. – 2005. – Vol. 7. – P. 507–517.
585. Youngstrom, E.A. Comparing the diagnostic accuracy of six potential screening instruments for bipolar disorder in youths aged 5 to 17 years / E.A. Youngstrom, R.L. Findling, J.R. Calabrese // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. – 2004. – Vol. 43. – P. 847–858.
586. Youngstrom, E.A. Developing a 10-item mania scale from the Parent General Behavior Inventory for children and adolescents / E.A. Youngstrom, T.W. Frazier, C. Demeter // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69. – P. 831–839.
587. Youngstrom, E.A. Discriminative validity of parent report of hypomanic and depressive symptoms on the General Behavior Inventory / E.A. Youngstrom, R.L. Findling, C.K. Danielson // *Psychol Assess*. – 2001. – Vol. 13. – P. 267–276.
588. Yung, A.R. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia / A.R. Yung, L.J. Phillips, P.D. McGorry // *Br J Psychiatry*. – 1998. – Vol. 172. – P. 14–20.
589. Zalsman, G. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review / G. Zalsman, K. Hawton, D. Wasserman // *Lancet Psychiatry*. – 2016. – Vol. 3 (7). – P. 646–659.
590. Zaratiegui, R.M. Sensitivity and specificity of the mood disorder questionnaire and the bipolar spectrum diagnostic scale in Argentinean patients with mood disorders / R.M. Zaratiegui, G.H. Vázquez, L.S. Lorenzo // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – № 132. – P. 445–449.
591. Zimmerman, M. Is bipolar disorder overdiagnosed? / M. Zimmerman, C.J. Ruggero, I. Chelminski // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (6). – P. 935–940.
592. Zimmerman, M. Performance of the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale in psychiatric outpatients / M. Zimmerman, J.N. Galione, I. Chelminski // *Bipolar Disorders*. – 2010. – № 12. – P. 528–538.

593. Zimmerman, M. Performance of the Mood Disorders Questionnaire in a psychiatric outpatient setting / M. Zimmerman, J. Galione, C.J. Ruggero // *Bipolar Disorders*. – 2009. – № 11 (7). – P. 759–765.
594. Zimmerman, M. Screening for Bipolar Disorder and Finding Borderline Personality Disorder / M. Zimmerman, J.N. Galione, C.J. Ruggero // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2010. – № 71 (9). – P. 1212–1217.
595. Zimmerman, M. Screening for bipolar disorder with the Mood Disorder Questionnaire: a review / M. Zimmerman, J.N. Galione // *Harv Rev Psychiatry*. – 2011. – № 19. – P. 219–228.
596. Zimmerman, M. Sustained unemployment in psychiatric outpatients with bipolar disorder: frequency and association with demographic variables and comorbid disorders / M. Zimmerman, J.N. Galione, I. Chelminski // *Bipolar Disord.* – 2010. – Vol. 12 (7). – P. 720–726.
597. Zimmerman, M. The relationship between borderline personality disorder and bipolar disorder / M. Zimmerman, T.A. Morgan // *Dialogues Clin Neurosci.* – 2013. – Vol. 15 (2). – P. 155–169.