

**Столярова Анжелика Евгеньевна**

**Гендерные особенности депрессий при биполярном аффективном расстройстве**

14.01.06 – Психиатрия

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Тювина Нина Аркадьевна**

**Официальные оппоненты:**

**Аведисова Алла Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Отдел терапии психических и поведенческих расстройств, руководитель отдела

**Алешкина Галина Андреевна**, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии и наркологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится «16» декабря 2021 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.12 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «   » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета ДСУ 208.001.12  
доктор медицинских наук, профессор



**Зиновьева Ольга Евгеньевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Биполярное аффективное расстройство (или БАР) встречается примерно у 2% населения (Ferrari F.J. et al., 2011). Если брать во внимание весь спектр биполярных расстройств (БАР I и БАР II) и критерии диагностики современных классификаций (DSM-III-R и DSM-IV), показатель распространенности еще выше и достигает 6,4% (Clemente A.S. et al., 2015; Judd L.L. et al., 2003; Kessler R.C., 1997). В самом продолжительном проспективном исследовании на сегодняшний день, в котором приняли участие 406 пациентов с большим депрессивным эпизодом, у 1% в год происходила смена диагноза на БАР I, у 0,5% в год - на БАР II. При этом дальнейшее изменение диагноза БАР II на БАР I наблюдалось у 2% пациентов в год (Angst J. et al., 2005). Это согласуется с рядом других исследований (Мосолов С.Н. и др., 2014; Bardenshtein L.M. et al., 2016; Hirshfeld R.M. et al., 2005).

Несмотря на важность выявления гипо- и маниакальных фаз для определения БАР, именно депрессивные эпизоды вносят существенный вклад в бремя болезни и коррелируют с показателями качества жизни (Барденштейн Л.М. и др., 2018; Altshuler L.L. et al., 2006; Baldassano C.F. et al., 2005; Ritsner M., 2005).

Последние десятилетия в психиатрии возрос интерес к гендерным исследованиям психических расстройств. Установлено, что у мужчин БАР начинается раньше, при этом первой фазой у них чаще бывает маниакальная и в структуре заболевания преобладают именно маниакальные эпизоды, в связи с чем сохраняется относительно высокий уровень социальной дезадаптации. У женщин манифестация заболевания часто связана с менструально-генеративной функцией, периодами гормональной перестройки и представлена депрессивной фазой (Иванец Н.Н. и др., 2018; Тювина Н.А. и др., 2016; Romans S.E., 1992).

Депрессия в рамках БАР отличается более быстрым нарастанием симптоматики, отчетливой сезонностью (преимущественно в зимнее время) и выраженными суточными колебаниями состояния с ухудшением в утренние часы (Тювина Н.А. и др., 2016).

При этом депрессии в рамках БАР не всегда соответствуют критериям типичного депрессивного эпизода (F32) по МКБ-10. По мнению Аведисовой А.С. (2012), для биполярного расстройства наиболее характерен вариант атипичной депрессии с преобладанием инверсированных вегетативных симптомов (33,3%), который практически не встречается при рекуррентном течении (5,5%) (Аведисова А.С. и др., 2012). Также по сравнению с униполярными депрессиями при депрессиях в рамках БАР преобладает тревожный аффект, высокий уровень суицидальной активности, моторная заторможенность (при БАР I) и частое развитие панических атак (при БАР II) (Тювина Н.А. и др., 2016). В то же время ряд авторов выделяют преобладание тоскливого аффекта в клинической картине депрессии при БАР (Parker G. et al, 2013).

Подходы к терапии депрессий в структуре БАР существенно отличаются от лечения депрессивного синдрома в рамках других нозологий. Ряд современных клинических рекомендаций исключает использование любых антидепрессантов (АД) в качестве препаратов первой линии, но при неэффективности терапии антиконвульсантами, солями лития и атипичными нейролептиками допускается применение отдельных антидепрессантов (Мосолов С.Н. и др., 2013; Fountoulakis K.N. et al., 2005; Goodwin G.M. et al., 2016; López-Muñoz F., 2018; Yatham, L.N. et al., 2013).

Таким образом, если в случае рекуррентной депрессии необходимость использования АД не подвергается сомнению, то применение АД у больных с БАР по-прежнему является одним из наиболее дискуссионных вопросов.

#### **Степень разработанности темы исследования**

Имеющиеся на сегодняшний день данные позволяют получить представление о клинике и течении БАР, как нозологии, у мужчин и женщин, но не учитывают гендерные особенности именно депрессивных фаз. Знание основных предикторов биполярности и особенностей течения депрессии в рамках БАР у мужчин и женщин поможет клиницисту в правильной постановке диагноза, прогностической оценке заболевания и выборе терапевтической тактики.

### **Цель исследования**

Комплексное сравнительное изучение гендерных особенностей клиники и течения депрессивных фаз у больных биполярным аффективным расстройством для разработки подходов к лечению.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности течения БАР у мужчин и женщин.
2. Выделить клинические особенности депрессивного синдрома у женщин и мужчин, страдающих БАР.
3. Оценить уровни социальной адаптации в двух гендерных группах.
4. Определить подходы к лечению депрессии у больных БАР в соответствии с их гендерной принадлежностью.

### **Научная новизна работы**

Впервые определены предикторы биполярности у мужчин и женщин, составляющие прогностическую значимость в своевременной постановке диагноза. Проведено целенаправленное клинико-психопатологическое изучение гендерных особенностей депрессий в структуре БАР. Изучены факторы, оказывающие влияние на уровень социальной адаптации и качества жизни. Разработаны рекомендации по терапии депрессивного синдрома в рамках БАР у мужчин и женщин. Показано, что включение в схему купирующей терапии антидепрессанта (в случае тяжелой депрессии, неэффективности применения препаратов 1-ой и 2-ой линии (то есть антиконвульсантов, солей лития, атипичных нейрорептиков и их комбинаций) увеличивает эффективность лечения депрессии в структуре БАР. Определено, что риск инверсии аффекта не различается у мужчин и женщин при БАР I типа, но достоверно выше у женщин при БАР II типа. Не получено достоверных различий риска возникновения инверсии аффекта при лечении антидепрессантами различных психофармакологических групп.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Выявленные маркеры биполярности у мужчин и женщин будут способствовать точности дифференциальной диагностики аффективных расстройств. Представленные подходы купирующей психофармакотерапии

повысят эффективность лечения депрессий в структуре БАР. Определенные в исследовании безопасность и эффективность применения антидепрессантов показывают возможность своевременного купирования депрессии при БАР. Результаты данного исследования имеют практическую и теоретическую значимость, так как могут быть использованы как клиницистами (врачами-психиатрами) в работе с пациентами с БАР, так и преподавателями медицинских ВУЗов в учебно-педагогическом процессе.

### **Методология и методы исследования**

В основу работы положен традиционный клинико-психопатологический метод, дополненный данными психометрических исследований, позволяющих объективизировать полученные данные. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью Statistica 10 и SAS JMP 11.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Маркеры биполярного течения отмечаются у пациентов с БАР до начала заболевания или на его ранних стадиях. Их знание определит правильную и своевременную постановку диагноза.
2. Депрессия при БАР имеет свои особенности в зависимости от гендерной принадлежности пациента.
3. Включение антидепрессанта в схему купирующей терапии должно быть обусловлено неэффективностью терапии антиконвульсантами, солями лития, атипичными нейрорептиками или их комбинацией, а также тяжестью депрессии.
4. Риск инверсии фазы имеет гендерные особенности: одинаков при БАР I типа, выше у женщин при БАР II типа.

### **Достоверность научных положений и выводов**

Высокая степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обусловлена использованием достаточного клинического материала, отбором пациентов с учетом разработанных критериев включения, применением адекватных методов исследования и высокоточных методов статистической обработки полученных данных с помощью пакета профессиональных программ статистического анализа.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены на ежегодной научно-практической конференции «Инновационные подходы в психофармакотерапии основных психических расстройств» кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, 27 апреля 2021 г.); на XVII Съезде психиатров России совместно с Международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации (WPA) «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (Санкт-Петербург, 15-18 мая 2021 г.). Диссертация апробирована на конференции кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол № 35 от «20» мая 2021 г.).

### **Личный вклад автора**

Вклад автора определяется выбором направления исследования, анализом и обобщением имеющихся литературных данных, постановкой целей и задач, разработкой дизайна исследования. Автором самостоятельно осуществлены отбор, клинико-психопатологическое и клинико-катамнестическое обследование пациентов. Автором создана и заполнена электронная база данных, проведена статистическая обработка с дальнейшим обобщением и анализом полученных результатов, подготовлены основные публикации по теме исследования.

### **Внедрение результатов исследования**

Исследованные в ходе исследования диагностические и терапевтические рекомендации используются в лечебной работе Клиники психиатрии имени С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Полученные данные используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени

Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Данная диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.06 «Психиатрия», которая представляет собой специальность клинической медицины, изучающую клинические, социально-психологические и биологические основы психических заболеваний, их клинические проявления, патогенез, лечение, профилактику и реабилитацию психических больных. Тема и результаты данной работы соотносятся с 4 пунктом областей исследований специальности 14.01.06 «Психиатрия», а именно клиника, диагностика, терапия расстройств и реабилитация психически больных.

### **Объем и структура работы**

Текст диссертации изложен на 136 страницах (основной текст - 115 страниц). Состоит из следующих разделов: введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, указателя использованной литературы из 174 источников, 39 из которых - отечественные, 159 - зарубежные. В тексте диссертации представлены 16 таблиц, 22 рисунка, 3 клинические иллюстрации с анализом.

### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ (список приведен в конце автореферата), из них 5 - в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика клинического материала и методов исследования**

Исследование проводилось с 2018 по 2021 г.г. амбулаторно и стационарно в Клинике психиатрии имени С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).



Согласно поставленным задачам *критерии включения* больных в исследование были следующими: текущий депрессивный в рамках БАР I типа (F31.3 - F31.5 по МКБ-10; 295.40-46 по DSM-V) и II типа (F31.8 по МКБ-10; 296.89 по DSM-V); подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании; возраст от 18 до 65 лет; соматическое благополучие пациента, отсутствие декомпенсированной патологии. *Критериями невключения* являлись: текущий депрессивный эпизод иной этиологии (реактивные депрессивные состояния, рекуррентное депрессивное расстройство (РДР), постпсихотические депрессии при шизофрении, депрессии органического и соматогенного генеза); отсутствие подписанного информированного добровольного согласия на участие в исследовании ввиду нежелания или неспособности пациента; возраст младше 18 лет или старше 65 лет; беременность, кормление грудью; декомпенсированная соматическая патология на момент проведения исследования.

В соответствии с критериями включения было обследовано 100 больных с депрессией в рамках БАР женского (50) и мужского (50) пола.

Все необходимые данные регистрировались в специально разработанной регистрационной карте обследования.

На первом этапе исследования были изучены сравнительные социально-демографические характеристики и клинико-психопатологические особенности исследуемых групп.

На втором этапе исследования была проведена сравнительная оценка особенностей течения заболевания (в том числе интермиссии), депрессивной фазы (текущего и предыдущих депрессивных эпизодов (при наличии) по данным выписных эпикризов) с определением маркеров депрессии в рамках БАР и ее влиянием на течение заболевания в целом.

На третьем этапе исследования была определена эффективность и безопасность (в отношении развития инверсии аффекта) различных схем купирующей психофармакотерапии депрессий у мужчин и женщин. Для лечения депрессий использовались различные психотропные препараты и их сочетания (по

усмотрению лечащего врача). В связи с чем мужчины и женщины были разделены на подгруппы принимавших АД и не принимавших АД для оценки эффективности проводимого лечения текущего депрессивного эпизода. Поскольку большинство пациентов за время исследования перенесли более одного эпизода депрессии и возможной инверсии аффекта на фоне приема антидепрессантов, был проведен анализ 149 и 168 депрессивных эпизодов у мужчин и женщин соответственно, в том числе катamnестически (по данным выписных эпикризов).

Для объективизации состояния и динамики психического состояния пациентов в исследовании были использованы следующие психометрические шкалы: MADRS, Q-LES-Q-SF, CGI, включающая CGI-S и CGI-I.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Общая социально-демографическая характеристика выборки представлена в **таблице 1**.

**Таблица 1** - Социально-демографические показатели

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Возраст на момент включения в исследование, (Me [25%; 75%]), годы	37,5 [29,5; 47,2]	33,0 [23,0; 50,2]
Семейный статус, n (%):		
• не вступал(а) в брак	19 (38,0%)	20 (40,0%)
• в браке	20 (40,0%)	18 (36,0%)
• в разводе	11 (22,0%)	12 (24,0%)
Образование, n (%):		
• среднее	0 (0,0%)	1 (2,0%)
• среднее профессиональное	6 (12,0%)	2 (4,0%)
• неоконченное высшее	8 (16,0%)	14 (28,0%)
• высшее	36 (72,0%)	33 (66,0%)
Трудовой статус, n (%):		
• работает/учится	29 (58,0%)	24 (48,0%)
• не работает/не учится	18 (36,0%)	19 (38,0%)
• пенсионер	3 (6,0%)	7 (14,0%)

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Гендерные отличия в клинической картине депрессии и течении БАР

У женщин отмечалась тенденция более позднего начала заболевания - в 22,5 [17,0; 28,0] и большая встречаемость БАР II типа (74% по сравнению с 60% у мужчин,  $p=0,137$ ). У мужчин возраст начала заболевания составил 21,0 [19,0; 29,0] и БАР I типа отмечался в 1,5 раза чаще (40% по сравнению с 26% у женщин,  $p=0,137$ ). Основные показатели течения заболевания представлены в **таблице 2**.

**Таблица 2** - Основные показатели течения заболевания

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Длительность заболевания на момент включения в исследование, (Me [25%; 75%]), годы	15,5 [4,3; 22,8]	9,5 [5,3; 18,8]
Возраст начала заболевания, (Me [25%; 75%]), годы	21,0 [19,0; 29,0]	22,5 [17,0; 28,0]
Тип БАР, n (%):		
• БАР I	20 (40,0%)	13 (26,0%)
• БАР II	30 (60,0%)	37 (74,0%)
Кол-во маниакальных эпизодов за весь период заболевания, n, (Me [25%; 75%])	4,0 [2,0; 6,0]	3,0 [2,0; 3,0]
Кол-во депрессивных эпизодов за весь период заболевания, n, (Me [25%; 75%])	5,5 [3,0; 14,25]	7,0 [4,0; 35,0]
• от 1 до 5, n (%) **	25 (50,0%)	15 (30,0%)
• от 6 до 10, n (%) **	6 (12,0%)	16 (32,0%)
• от 11 до 20, n (%) **	8 (16,0%)	1 (2,0%)
• более 21, n (%) **	11 (22,0%)	18 (36,0%)
Первая фаза, n (%) *		
• депрессия	30 (60,0%)	41 (82,0%)
• мания	20 (40,0%)	9 (18,0%)
От начала заболевания до первой мании прошло (M±m), годы	0,08 ± 7,05	3,50 ± 7,52
Кол-во депрессивных фаз до первой мании (M±m), эпизоды	1,08 ± 0,99	2,06 ± 3,3
*- $p < 0,05$ ; ** - $p < 0,01$		

У 46% мужчин и 48% женщин отмечалось наличие триггера в дебюте заболевания ( $p=0,842$ ). И мужчины, и женщины связывали первую фазу депрессии с наличием психотравмирующего события (26% и 22% соответственно,  $p=0,64$ ). У

18% женщин первый эпизод депрессии был связан с влиянием нейрогормональных факторов: менархе, роды, аборт, перименопауза, прием гормональной терапии ( $p < 0,05$ ).

По течению заболевания большая часть мужчин и женщин была отнесена к альтернирующему варианту (76% и 72% соответственно,  $p=0,649$ ). Однако обращает внимание, что у женщин достоверно чаще встречалось быстроциклическое течение (20% по сравнению с 6% у мужчин,  $p < 0,05$ ). В исследовании также получена тенденция склонности мужчин к континуальному течению (14% по сравнению с 8% у женщин), однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

У мужчин отмечалась тенденция более поздней обращаемости к психиатру - в 29,5 [23,0; 36,8] лет по сравнению с 25,0 [20,3; 33,0] лет у женщин ( $p=0,094$ ), то есть от начала заболевания в среднем прошло  $7,26 \pm 8,38$  и  $4,76 \pm 5,45$  лет соответственно.

Первое обращение к психиатру у подавляющего большинства пациентов с БАР было по поводу депрессии (98% мужчин и 92% женщин соответственно). Несмотря на отсутствие достоверных различий между мужчинами и женщинами по количеству пациентов обратившихся до первой (гипо)мании (40% и 48% соответственно,  $p=0,421$ ), можно предположить более длительную верификацию диагноза БАР у женщин. Это связано с тем, что у мужчин маниакальные фазы возникали значительно раньше по сравнению с женщинами и число их было больше, что имело диагностическую значимость.

Наследственная отягощенность была выявлена у 50% мужчин и 42% женщин ( $p > 0,05$ ) и представлена преимущественно расстройствами аддиктивного и аффективного (в том числе установленные диагнозы БАР, РДР, аффективных расстройств субклинического уровня, послеродовых, реактивных депрессий и депрессий позднего возраста) спектров, реже - шизофренией, тревожным и обсессивно-фобическим расстройствами. У мужчин в семейном анамнезе с одинаковой вероятностью (22%) встречались аффективные расстройства и злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами (ПАВ). У женщин

наблюдалось одинаковое соотношение аффективных, аддиктивных расстройств и шизофрении (по 12% соответственно). Статистически значимых отличий между группами мужчин и женщин выявлено не было ( $p > 0,05$ ).

В структуре преморбидных личностных особенностей у обследованных встречались психастенический, гипертимный, циклотимный и демонстративный варианты. При этом у мужчин чаще наблюдался психастенический преморбид (52% по сравнению с 28% женщин,  $p = 0,015$ ), у женщин - демонстративный (22% по сравнению с 4% мужчин,  $p < 0,05$ ).

Предшествующие психические расстройства в пубертате достоверно чаще встречались у мужчин (72% мужчин и 44% процентов женщин,  $p = 0,005$ ). Только у мужчин отмечалось начало употребления алкоголя и ПАВ в подростковом возрасте (20% и 0% соответственно,  $p < 0,05$ ), только у женщин - расстройства пищевого поведения (12% и 0% соответственно,  $p < 0,05$ ).

При оценке тяжести текущего депрессивного эпизода по шкале MADRS было установлено, что у женщин отмечалась тенденция меньшей тяжести депрессии - 28,0 [24,0; 28,0] баллов, по сравнению с мужчинами - 30,0 [24,5; 34,0] баллов, различия приближаются к границам статистической достоверности ( $p = 0,06$ ). У женщин преобладали депрессивные фазы умеренной степени тяжести (46% по сравнению с 22% у мужчин,  $p = 0,012$ ), в то время как у мужчин чаще диагностировали «тяжелый депрессивный эпизод» (52% по сравнению с 24% у женщин,  $p = 0,04$ ). Была установлена корреляционная взаимосвязь тяжести депрессии (баллов по шкале MADRS) у мужчин с идеями самообвинения ( $r = 0,31$ ), снижением либидо ( $r = 0,42$ ), снижением аппетита ( $r = 0,49$ ), укорочением продолжительности сна ( $r = 0,31$ ). Основные симптомы депрессивного эпизода у мужчин и женщин представлены в **таблице 3**.

**Таблица 3** - Основные характеристики депрессивного эпизода

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Продолжительность депрессивной фазы, дней, (Me [25%; 75%])	90,0 [60,0; 180,0]	90,0 [60,0; 165,0]

Тяжесть депрессии по шкале MADRS, баллы, (Me [25%; 75%])	30,0 [24,5; 34,0]	28,0 [24,0; 28,0]
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тяжелая степень, n (%) *</li> <li>• средняя степень, n (%) *</li> <li>• легкая степень, n (%)</li> <li>• субдепрессия, n (%)</li> </ul>	26 (52,0%) 11 (26,0%) 11 (22,0%) 2 (4,0%)	12 (24,0%) 23 (46,0%) 15 (30,0%) 0 (0,0%)
Преобладающий аффект, n (%):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• тревога</li> <li>• апатия *</li> <li>• тоска</li> </ul>	30 (60,0%) 12 (24,0%) 8 (16,0%)	25 (50,0%) 22 (44,0%) 3 (6,0%)
Идеаторная заторможенность, n (%)	20 (40,0%)	26 (52,0%)
Моторная заторможенность, n (%)	14 (28,0%)	18 (36,0%)
Идеи самообвинения, n (%)	14 (28,0%)	16 (32,0%)
Анестезия чувств, n (%) *	11 (22,0%)	5 (10,0%)
Раздражительность, n (%)	22 (44,0%)	22 (44,0%)
Плаксивость, n (%) **	10 (20,0%)	24 (48,0%)
Самоповреждения, n (%) *	0 (0,0%)	13 (26,0%)
Деперсонализационно-дерелизационный синдром, n (%) *	8 (16,0%)	3 (6,0%)
Дисморфофобический синдром, n (%) *	0 (0,0%)	5 (10,0%)
Ипохондрические включения, n (%)	5 (10,0%)	4 (8,0%)
Соматические жалобы, есть, n (%)	15 (30,0%)	13 (26,0%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• в том числе болевой синдром</li> </ul>	11 (22,0%)	7 (14,0%)
Нарушение сна, n (%):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• трудность засыпания *</li> <li>• ранние пробуждения</li> <li>• частые пробуждения</li> <li>• отсутствие чувства сна</li> <li>• гиперсомния</li> <li>• не нарушен</li> </ul>	12 (24,0%) 6 (12,0%) 10 (20,0%) 6 (12,0%) 11 (22,0%) 5 (10,0%)	5 (10,0%) 6 (12,0%) 20 (40,0%) 4 (8,0%) 12 (24,0%) 3 (6,0%)
Нарушение аппетита, n (%):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижен **</li> <li>• повышен</li> <li>• не нарушен</li> </ul>	38 (76,0%) 6 (12,0%) 6 (12,0%)	44 (88,0%) 3 (6,0%) 3 (6,0%)
Изменение массы тела, n (%):		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение</li> <li>• повышение</li> </ul>	9 (18,0%) 5 (10,0%)	7 (14,0%) 2 (4,0%)
Снижение либидо, n (%) **	28 (56,0%)	15 (30,0%)
Суицидальные мысли, есть или отрицает, n (%)	20 (40,0%)	18 (36,0%)
Суицидальные попытки, n (%) *	6 (12,0%)	12 (24,0%)

Сезонность депрессивных фаз, n (%)		
• нет	27 (54,0%)	34 (68,0%)
• осень-зима *	19 (38,0%)	9 (18,0%)
• весна-лето	4 (8,0%)	7 (14,0%)
Суточные колебания, n (%)		
• нет ***	21 (42,0%)	38 (76,0%)
• утром хуже *	21 (42,0%)	9 (18,0%)
• вечером хуже	8 (16,0%)	3 (6,0%)
Атипичное течение	5 (10,0%)	5 (10,0%)
*- $p < 0,05$ ; **- $p < 0,01$ ; ***- $p < 0,001$		

В клинической картине депрессии в обеих группах практически с одинаковой вероятностью встречались тревога (60% у мужчин и 50% у женщин,  $p=0,315$ ), идеаторная заторможенность (40% и 52%,  $p=0,229$ ), раздражительность (44%,  $p=1,00$ ). Для трети мужчин и женщин были характерны моторная заторможенность (28% и 36%,  $p=0,392$ ) и идеи самообвинения (28% и 32%,  $p=0,663$ ).

У женщин в структуре депрессии достоверно чаще чем у мужчин отмечались: апатия (44% по сравнению с 24%,  $p=0,035$ ), плаксивость (48% по сравнению с 20%,  $p=0,004$ ), самоповреждения (26% по сравнению с 0%,  $p < 0,05$ ), дисморфофобический синдром (10% по сравнению с 0%,  $p < 0,05$ ), снижение аппетита (88% по сравнению с 76%,  $p=0,009$ ).

При этом была определена статистическая связь между самоповреждениями у женщин и БАР II ( $\phi=0,35$ ), психическими расстройствами в пубертате ( $\phi=0,49$ ), злоупотреблениями ПАВ в депрессивной фазе ( $\phi=0,31$ ), континуальным течением заболевания ( $\phi=0,33$ ) и суицидальными попытками в анамнезе ( $\phi=0,54$ ).

У мужчин достоверно чаще присутствовали анестезия чувств (22% по сравнению с 10% у женщин,  $p < 0,05$ ), деперсонализационно-дереализационный синдром (16% по сравнению с 6%,  $p < 0,05$ ), снижение либидо (56% по сравнению с 30%,  $p=0,009$ ), трудность засыпания (24% по сравнению с 10%,  $p=0,042$ ). Для них также были более характерны суточные колебания с ухудшением в утренние часы (42% по сравнению с 18%,  $p=0,009$ ) и осенне-зимняя сезонность депрессии (38% по сравнению с 18%,  $p=0,046$ ).

У мужчин и женщин с равной частотой (10%) депрессия носила атипичный характер (в соответствии с критериями DSM-V, требующими обязательное наличие реактивности настроения и по крайней мере двух из следующих симптомов: повышенный аппетит и/или увеличение массы тела, гиперсомния, свинцовый паралич, сенситивность). Были установлены следующие корреляционные взаимосвязи атипичного течения: у женщин - с большей продолжительностью депрессивного эпизода ( $r=0,3$ ), у мужчин - с быстроциклическим вариантом БАР ( $\phi=0,33$ ) и меньшей степенью тяжести по MADRS ( $r= -0,3$ ).

Были получены достоверные различия в суицидальной активности у мужчин и женщин с БАР. Несмотря на то, что суицидальные мысли практически с равной вероятностью отмечались у мужчин (40%) и женщин (36%) ( $p=0,681$ ), суицидальные попытки в анамнезе в 2 раза чаще встречались у женщин (24% по сравнению с 12%,  $p=0,05$ ).

Что касается коморбидных депрессии психических нарушений, то у мужчин чаще встречались панические атаки (24% по сравнению с 8%,  $p < 0,05$ ), а расстройство пищевого поведения отмечалось только у женщин (12%,  $p < 0,05$ ), в том числе демонстративного характера.

Обращает внимание высокая отягощенность обменно-эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями у обоих полов. У мужчин достоверно чаще встречались заболевания ЖКТ (22% по сравнению с 16%,  $p < 0,05$ ).

У женщин (42%) чаще, чем у мужчин (22%) наблюдалось укорочение интермиссии ( $p=0,033$ ). Продолжительность первой интермиссии у мужчин составила 2,0 [0,5; 5,0] лет, у женщин - 1,0 [0,5; 4,0] лет ( $p=0,065$ ); средняя продолжительность интермиссии - 1,75 [0,5; 3,0] лет - у мужчин и 1,0 [0,5; 2,0] лет - у женщин ( $p=0,452$ ). Последняя интермиссия перед текущей госпитализацией у мужчин продолжалась в течение 1,0 [0,5; 2,0] лет, у женщин - 0,5 [0,3; 1,0] лет ( $p=0,219$ ). Таким образом, можно отметить тенденцию к сокращению длительности интермиссии в обеих группах. 32% мужчин и 30% женщин ( $p=0,331$ ) не считали себя «полностью здоровыми» в межприступный период и отмечали такие



резидуальные симптомы, как эпизодические нарушения сна, колебания настроения, повышенную утомляемость.

Достоверных различий между группами мужчин и женщин в оценке качества жизни по шкале Q-LES-Q-SF не выявлено: у мужчин балл составил 42,0 [36,0; 46,8]; у женщин - 41,0 [37,3; 43,8] ( $p > 0,05$ ), что условно соответствует среднему уровню социального функционирования. Однако более высокий уровень социальной адаптации (баллы по шкале Q-LES-Q-SF) у мужчин коррелировал с гипертимными чертами характера ( $r=0,31$ ), более поздним возрастом начала заболевания ( $r=0,29$ ). У женщин достоверных корреляций выявлено не было.

Мужчины достоверно чаще разводились и меняли партнеров (42 % по сравнению с 24%,  $p < 0,05$ ). Это коррелировало с гипертимным преморбидом ( $\phi=0,3$ ) и злоупотреблениями ПАВ в анамнезе ( $\phi=0,3$ ). У женщин была выявлена взаимосвязь частоты разводов/расставаний с БАР I ( $\phi=0,41$ ) и атипичным течением депрессии ( $\phi=0,3$ ). Мужчины чаще увольнялись с работы по причине болезни по сравнению с женщинами, однако различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). Также была определена корреляционная взаимосвязь увольнения из-за состояния у мужчин и циклотимного преморбида ( $\phi=0,31$ ), наличием расстройств в пубертате ( $\phi=0,4$ ).

#### Купирующая терапия депрессии у мужчин и женщин с БАР

Исходные баллы по шкале MADRS в подгруппах мужчин и женщин, не принимавших АД и принимавших АД, представлены в таблице 4.

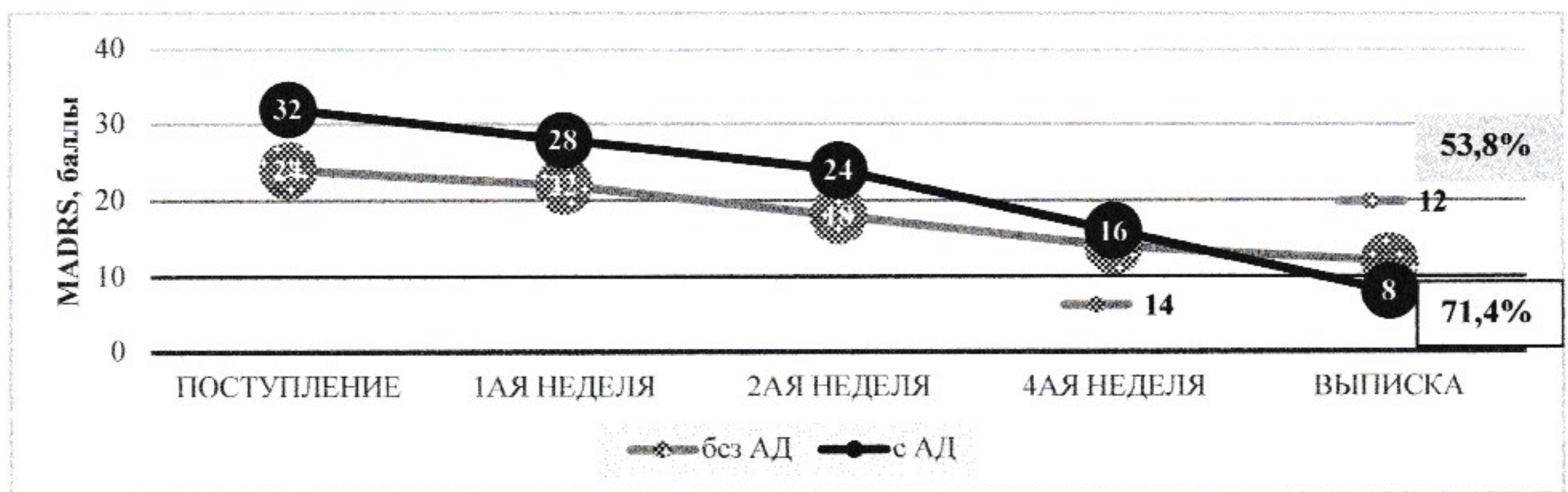
Таблица 4 - Подгруппы для оценки эффективности лечения

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Без использования АД MADRS **	11 (22%) 24 [21,0; 29,0]	17 (34%) 26 [24,0; 32,0]
С использованием АД MADRS	39 (78%) 32 [26,0; 38,0]	33 (66%) 28 [24,0; 28,0]
*- $p < 0,05$ ; **- $p < 0,01$		

Основаниями к назначению АД в качестве купирующей терапии являлись: тяжесть депрессии, отсутствие положительной динамики или ухудшение

состояния на фоне приема терапии 1-ой и 2-ой линии (антиконвульсантов, лития, атипичных нейролептиков и их комбинации), начало приема пациентом АД до поступления в стационар с положительным эффектом.

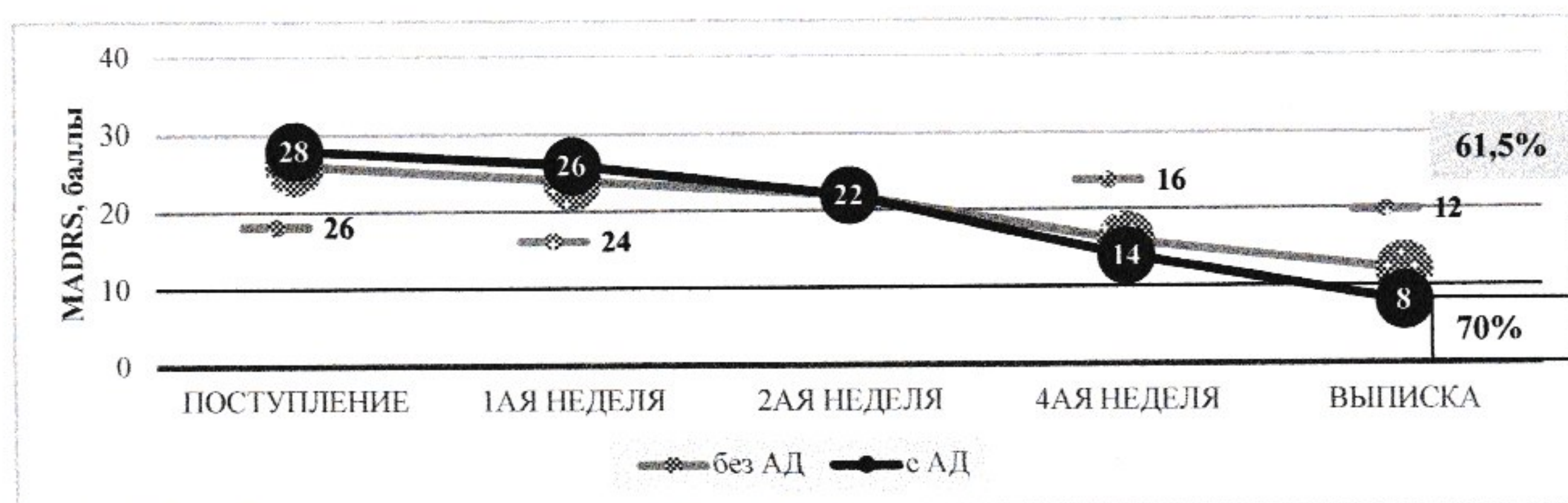
В подгруппе мужчин, получавших АД, изначально балл по MADRS был выше по сравнению с подгруппой, не получавших АД ( $p=0,007$ ). Редукция (в %) депрессивной симптоматики по MADRS в конце стационарного лечения в подгруппе мужчин, получавших АД, составила 71,4%, в подгруппе не получавших АД - 53,8%, различия статистически значимы ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1** - Динамика состояния по шкале MADRS у мужчин

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I. В подгруппе получавших АД к концу 6-ой недели отмечалась самая высокая частота достижения ремиссии - 53,8% пациентов, по сравнению с 18,2% в подгруппе, не получавших АД ( $p=0,007$ ).

В подгруппах женщин не было получено достоверных различий по шкале MADRS между подгруппами получавших и не получавших АД ( $p=0,588$ ). Редукция баллов по шкале MADRS в конце лечения составила: у пациентов, получавших АД - 70%, не получавших АД - 61,5%, различия статистически значимы ( $p=0,005$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2** - Динамика состояния по шкале MADRS у женщин

«Очень» и «значительного улучшения» удалось достичь в 78,8% случаев в подгруппе женщин, принимавших АД, что на 20% больше, чем в подгруппе не получавших АД ( $p < 0,05$ ). В подгруппе пациентов, получавших АД, отмечался самый высокий процент достижения ремиссии - 63,6% по сравнению с 29,4% в подгруппе не получавших АД ( $p < 0,05$ ).

При сравнении подгрупп мужчин и женщин, получавших АД, между собой, изначально у мужчин степень тяжести депрессии по шкале MADRS была выше ( $p=0,004$ ). С этим связано наличие достоверных отличий между подгруппами мужчин и женщин в динамике - у женщин баллы по шкале MADRS, в том числе спустя 6 недель терапии, ниже, чем у мужчин. Достоверных различий по шкалам CGI-S и CGI-I получено не было. В виду этого сложно сделать вывод о различия в эффективности проводимой терапии с учетом гендерной принадлежности.

Проведенный анализ 149 и 168 депрессивных эпизодов у мужчин и женщин соответственно показал, что в 89,3% случаев у мужчин и 86,3% - у женщин при лечении текущего депрессивного эпизода использовались антидепрессанты ( $p=0,425$ ). Транзиторные симптомы противоположного полюса на фоне приема АД в анамнезе наблюдались в 15,8% случаев у мужчин и в 22,0% - у женщин ( $p=0,795$ ). С учетом типа БАР из числа эпизодов с использованием антидепрессантов инверсия отмечалась в 24,7% случаев при БАР I, в 16,8% - при БАР II ( $p=0,126$ ). При БАР I инверсия отмечалась в 26,8% случаев у мужчин и в 20,0% - у женщин ( $p > 0,05$ ). При БАР II вероятность инверсии аффекта была достоверно выше у женщин (22,5% по сравнению с 7,8%,  $p=0,008$ ). Не было получено достоверных

различий инверсии аффекта на фоне терапии антидепрессантами разных групп. Так, при терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) смена фазы наблюдалась в 16,7% случаев у мужчин и в 21,8% - у женщин, трициклическими антидепрессантами (ТЦА) - в 21% у мужчин и в 28% - у женщин, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) - в 16,7% у мужчин и в 12,5% у женщин ( $p > 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. В течении БАР имеются как общие особенности, так и определённые отличия у мужчин и женщин.

1.1. И для мужчин, и для женщин характерен ранний возраст начала заболевания, наследственная отягощенность преимущественно аффективными и аддиктивными расстройствами и шизофренией, высокая частота эндореактивного начала первой фазы заболевания, альтернирующее течение.

1.2. У мужчин заболевание чаще по сравнению с женщинами начинается с маниакальной фазы, имеются предшествующие заболеванию расстройства в пубертате (в том числе начало употребления алкоголя и ПАВ), большее количество маниакальных фаз.

1.3. Для женщин предиктором аффективных колебаний может служить расстройство пищевого поведения, начавшееся в подростковом возрасте, характерны дебют заболевания с депрессивной фазы, более продолжительный период до первой (гипо)мании, что усложняет своевременную постановку диагноза, а также быстроциклическое течение и большее количество депрессивных фаз по сравнению с мужчинами.

2. В клинической картине депрессивной фазы в рамках БАР отмечаются как общие характерные симптомы, так и определенные различия у мужчин и женщин.

2.1. И для мужчин, и для женщин характерен довольно высокий уровень ассоциативной и двигательной заторможенности, наличие идей самообвинения, раздражительность, суицидальные мысли; более чем у половины пациентов

ведущим аффектом в структуре депрессии является тревога; примерно с равной частотой встречается атипичная депрессия.

2.2. У женщин чаще отмечаются апатия со снижением волевого компонента, плаксивость, самоповреждения, снижение аппетита, дисморфофобические включения и расстройства пищевого поведения; в 2 раза выше риск суицидальных попыток, в том числе демонстративного характера.

2.3. У мужчин в структуру депрессии чаще включаются анестезия чувств, деперсонализация-дереализация, снижение либидо, трудности при засыпании, панические атаки; характерны суточные колебания состояния с ухудшением в утренние часы и сезонность депрессивных фаз (осенне-зимнее время).

3. Уровень социального функционирования и качества жизни определяется особенностями клиники и течения БАР.

3.1. У мужчин и женщин нет существенных различий по шкале качества жизни и социального функционирования, в том числе и в относительных показателях социальной и трудовой адаптации (увольнения из-за состояния здоровья, частые смены мест работы).

3.2. У мужчин факторами, снижающими качество жизни, являются более частые смены партнеров и разводы в анамнезе, увольнения с работы из-за патологического состояния, что коррелирует с циклотимным преморбидом, предшествующими расстройствами в подростковом возрасте и злоупотреблением ПАВ.

3.3. У женщин снижение качества жизни коррелирует с атипичным течением депрессивной фазы и БАР I.

4. Включение антидепрессанта в схему купирующей терапии должно быть обусловлено неэффективностью терапии антиконвульсантами, солями лития, атипичными нейролептиками или их комбинацией, а также тяжестью депрессии, как у мужчин, так и у женщин.

4.1. Риск инверсии аффекта при БАР I одинаков у мужчин и женщин, при БАР II - выше у женщин по сравнению с мужчинами; значимо не различается при применении различных групп антидепрессантов (СИОЗС, СИОЗСН или ТЦА).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременной постановки диагноза БАР (в том числе до первой (гипо)мании) и выбора оптимальной терапевтической тактики рекомендуется учитывать следующие маркеры: наличие первой депрессивной фазы в раннем возрасте, наследственной отягощенности аффективными, аддиктивными расстройствами и шизофренией, предшествующих расстройств в пубертате (злоупотребление алкоголем и ПАВ - у мужчин, расстройство пищевого поведения у женщин), эндореактивного начала заболевания.

2. Следует учитывать гендерные особенности клиники и течения заболевания для своевременной диагностики и назначения адекватной купирующей и поддерживающей терапии.

3. Относительная невысокая приверженность (менее 70% у мужчин и женщин) приему поддерживающей терапии и тенденция к сокращению интермиссии (особенно у женщин) требует улучшения комплаенса «врач-пациент», в том числе разъяснительной работы врача о прогностической важности полноценной длительной интермиссии и ее влияния на социальную, семейную, трудовую адаптацию и качество жизни.

4. Добавление антидепрессанта должно быть обусловлено неэффективностью терапии антиконвульсантами, литием, атипичными нейрорептиками или их комбинацией, а также тяжестью депрессии; требует динамического контроля за состоянием пациента с целью выявления симптомов противоположного полюса и своевременной отмены антидепрессантов.

**Перспективы дальнейшей разработки темы** определяются изучением купирующей и поддерживающей терапии при БАР у мужчин и женщин в целях улучшения качества интермиссии, снижения частоты рецидивов, профилактики неблагоприятных (быстроциклической и континуальной) форм течения.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Столярова А. Е.** Гендерные особенности депрессии у больных биполярным расстройством //В кн.: Актуальные проблемы психиатрии и наркологии в

современных условиях: материалы конгресса Всероссийской научно-практической конференции «I Кандинские чтения», посвященной 170-летию со дня рождения В.Х. Кандинского. Чита: РИЦ ЧГМА, 2019. С. 140-142.

2. **Столярова А.Е.** Биполярное аффективное расстройство: гендерные особенности течения и терапии / Н.А. Тювина, А.Е. Столярова, В.Н. Смирнова // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** 2019. Т. 119, № 12. С. 162-169 [Scopus].

3. **Столярова А.Е.** Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве: клинический случай / М.С. Вербицкая, Н.А. Тювина, Г.Л. Кренкель, Е.Н. Ефремова, А.Е. Столярова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2020. Т. 12, № 6. С. 144-150 [Scopus].

4. **Столярова А.Е.** Атипичная депрессия: критерии выделения, систематика, подходы к терапии / Н.А. Тювина, М.С. Вербицкая, А.Е. Столярова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2020. Т. 12, № 2. С. 98-103 [Scopus].

5. **Столярова А.Е.** Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии у женщин и мужчин в рамках биполярного аффективного расстройства / Н.А. Тювина, А.Е. Столярова // В кн.: 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. СПб.: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2021. С. 96-97.

6. **Столярова А.Е.** Гендерные отличия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства / Н.А. Тювина, А.Е. Столярова, В.Д. Морозова, М.С. Вербицкая // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2021. Т. 13, № 2. С. 47-56 [Scopus].

7. **Столярова А.Е.** Сравнительное исследование терапии депрессии у женщин и мужчин, страдающих биполярным аффективным расстройством / Н.А. Тювина, А.Е. Столярова, В.В. Балабанова, К.М. Бунькова, Е.Н. Ефремова // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** 2021. Т. 13, № 3. С. 59-66 [Scopus].

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – антидепрессант

БАР – биполярное аффективное расстройство

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ПАВ – психоактивные вещества

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты «двойного действия»)

ТЦА – трициклические антидепрессанты

CGI (Clinical Global Impression Scale) – шкала общего клинического впечатления

CGI-I (Clinical Global Impression Scale – Improvement) – субшкала улучшения состояния шкалы общего клинического впечатления

CGI-S (Clinical Global Impression Scale – Severity) – субшкала тяжести состояния шкалы общего клинического впечатления

DSM (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) – Руководство по диагностике и статистике психических расстройств

MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) – шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии

Q-LES-Q-SF (Scoring the quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire) – опросник для оценки качества жизни и уровня социального функционирования,