

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи

Столярова Анжелика Евгеньевна

**Гендерные особенности депрессий при биполярном аффективном
расстройстве**

14.01.06 – Психиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Тювина Нина Аркадьевна

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Этапы развития концепции биполярного аффективного расстройства	12
1.2 Трудности диагностики БАП.....	16
1.3 Эпидемиология и клинико-социальная значимость БАП	19
1.4 Течение и прогноз БАП.....	26
1.5 Особенности депрессивного синдрома в структуре БАП	31
1.6 Лечение депрессий при БАП	33
ГЛАВА 2. Клинический материал и методы исследования	43
2.1 Критерии включения и невключения больных в исследование	43
2.2 Основные методы исследования	44
2.3 Дизайн исследования	46
2.4. Социально-демографическая характеристика групп мужчин и женщин	50
ГЛАВА 3. Гендерные отличия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства	52
3.1 Основные показатели течения БАП у мужчин и женщин.....	52
3.2 Характеристика депрессивного эпизода у мужчин и женщин, страдающих БАП.....	58
3.3 Оценка интермиссии у мужчин и женщин с БАП.....	64
3.4 Оценка социального функционирования и качества жизни.....	66
ГЛАВА 4. Купирующая терапия депрессии у мужчин и женщин, страдающих биполярным аффективным расстройством	68
4.1 Оценка динамики и эффективности психофармакотерапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве у мужчин и женщин	69
4.2 Оценка риска развития инверсии аффекта на фоне использования антидепрессантов в схемах терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве у мужчин и женщин.....	74
Клиническая иллюстрация 1	78

Клиническая иллюстрация 2	86
Клиническая иллюстрация 3	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	118

ВВЕДЕНИЕ

По сведениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) средний уровень распространенности депрессий в начале XXI века по сравнению с 60-ми годами прошлого столетия (0,6%) составил 10,4%, то есть увеличился более чем в 17 раз. Около 300 млн человек в мире страдают депрессивными расстройствами [171]. В России заболеваемость составляет 3% населения [10]. При этом установлено, что у женщин депрессии встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин [34].

Депрессия считается одной из основных причин временной утраты трудоспособности и наносит существенный урон мировой экономике. По данным американского *Journal of Clinical Psychiatry* (2015), ежегодные экономические потери, связанные с клинической депрессией, выросли на 21% за 5 лет [88]. Предполагается, что в ближайшие 20 лет депрессия займет второе место среди причин инвалидности и смертности населения, уступая лишь ишемической болезни сердца [171].

Распространенность биполярного аффективного расстройства (БАР) составляет примерно 2% населения [32, 78]. Если учитывать весь спектр биполярных расстройств (БАР I и БАР II типов) и критерии диагностики современных классификаций (DSM-III-R и DSM-IV), показатель распространенности еще выше [67].

Выявление гипо- и маниакальных фаз имеет важное значение для постановки диагноза БАР, однако именно депрессивные эпизоды коррелируют с показателями качества жизни и вносят существенный вклад в бремя болезни. Это можно объяснить худшей переносимостью депрессивного состояния, большей длительностью и частотой рецидивов, более выраженной социальной дезадаптацией, высоким риском коморбидных соматических заболеваний и суицида [32, 48, 67, 138].

В настоящее время в психиатрии возросла актуальность гендерных исследований.

Установлено, что у мужчин имеется тенденция более раннего начала БАР, преобладание маниакальных эпизодов как в дебюте, так и в структуре заболевания, с чем связан более высокий уровень социальной дезадаптации. У женщин начало заболевания часто обусловлено изменениями менструально-генеративной функции и представлено депрессивной фазой [13, 36].

В структуре депрессивного синдрома при БАР чаще отмечается зимняя сезонность обострений, суточные колебания с ухудшением состояния в утренние часы, высокий суицидальный риск, двигательная заторможенность (особенно в рамках БАР I типа), тревожный аффект и коморбидные БАР панические атаки (особенно в рамках БАР II типа) [18, 36]. В то же время ряд авторов выделяет преобладание тоскливого аффекта в структуре депрессии при БАР [128].

Депрессия при БАР не всегда соответствует критериям депрессивного эпизода (F32) согласно МКБ-10 [30]. По мнению Аведисовой А.С. (2012), для БАР наиболее характерен вариант атипичной депрессии с инверсированными вегетативными симптомами (33,3%), который практически не встречается при рекуррентном течении (5,5%) [1].

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.

Однако понимание ключевых предикторов биполярности и особенностей течения депрессии при БАР у мужчин и женщин необходимо клиницисту для облегчения диагностического поиска, оценки рисков и прогноза течения заболевания, определения терапевтической тактики.

Подходы к лечению депрессий в рамках БАР значительно отличаются от терапии депрессивного синдрома в структуре других нозологий.

Ряд современных клинических рекомендаций исключает использование любых антидепрессантов (АД) в качестве препаратов первой линии, но при неэффективности терапии нормотимиками и атипичными нейрорептиками допускается применение отдельных антидепрессантов [21, 81, 87, 113, 172].

Таким образом, если необходимость использования антидепрессантов при рекуррентном депрессивном расстройстве не подвергается сомнению, то применение антидепрессантов у больных с БАР - один из наиболее дискуссионных вопросов [18].

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.

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.

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.

Внедрение результатов исследования

Исследованные в ходе исследования диагностические и терапевтические рекомендации используются в лечебной работе Клиники психиатрии имени С.С. Коркова 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).

Апробация работы

Основные результаты диссертации были представлены 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 VII 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.).

Диссертационная работы была апробирована на заседании 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.

Соответствие 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 психически 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.

Публикации 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. Тювина Н.А., **Столярова А.Е.**, Смирнова В.Н. Биполярное аффективное расстройство: гендерные особенности течения и терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2019. - Т. 119, №12. - С. 162-169.
3. Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Кренкель Г.Л., Ефремова Е.Н., **Столярова А.Е.** Атипичная депрессия при биполярном аффективном расстройстве:

клинический случай // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2020. - Т. 12, №6. - С. 144-150.

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

5. Тювина Н.А., **Столярова А.Е.** Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии у женщин и мужчин в рамках биполярного аффективного расстройства. 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. Тювина Н.А., **Столярова А.Е.**, Морозова В.Д., Вербицкая М.С. Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - Т. 13, №2. - С. 47-56.

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

Объем и структура диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этапы развития концепции биполярного аффективного расстройства

Одно из наиболее ранних упоминаний аффективных расстройств встречается в трудах древнеегипетских и древнегреческих ученых. В соответствии с гуморальной теорией Гиппократ (5 в. до н. э.) меланхолию связывали с избытком черной желчи и описывали как «угнетенное состояние души» [17]. Аретей из Кападокии (1-2 в. н. э.) отделял манию от отравления, опьянения, старческих заболеваний и френита. Встречается следующее его описание маниакального расстройства: «появляется веселое настроение, смех, страсть к забавам, играм (иногда, впрочем, раздражительность и беспричинная грусть); как правило, эти больные безопасны для окружающих; однако, в некоторых случаях у них обнаруживаются разрушительные наклонности, покушения на самоубийство и на убийство других» [14]. Помимо классического маниакального синдрома, Аретей выделил гневливую и онейроидную мании, эротоманию и дромоманию. Также, по его мнению, эта группа расстройств включала гипермнезию, слуховые галлюцинации и агорафобию. Он отмечал частое начало этого вида помешательства в юношеском возрасте с ухудшением весной, считал, что течение болезни прерывается паузами, независимыми от лечения. Именно Аретей, задолго до выделения маниакально-депрессивного психоза (МДП) в самостоятельную нозологию, заметил, что «мания часто наступает вслед за меланхолией, непосредственно примыкая к ней; таким образом, первая как бы является продолжением второй» [14].

В 1854 году, основываясь на своих клинических наблюдениях в госпитале Сальпетриер, парижский психиатр Жюль Байарже впервые представил свою концепцию «помешательства в двух формах», состоящего из чередующихся периодов возбуждения и депрессии. Жан-Пьер Фальре, который работал в том же институте, что и Ж. Байарже, и был учеником Жан-

Этьена Доминика Эскироля, утверждал, что несколькими годами ранее (1851) он выявил подобное расстройство, которое назвал циркулярным психозом [158].

На первый взгляд принципиальной разницы между взглядами ученых не было: они оба подчеркивали, что заболевание состоит из чередования периодов возбуждения и угнетения [16]. Однако Ж.-П. Фальре указывал на наличие длительных светлых промежутков («люцидных интервалов») между фазами аффективного заболевания, в то время как Ж. Байарже обращал внимание только на чередование фаз разной полярности [2].

В начале XX века Эмиль Крепелин указал, что определить четкие границы между различными аффективными расстройствами сложно, так как состояния могут смешиваться и быстро сменять друг друга. Он приводил примеры мании с заторможенностью или депрессии с ажитацией. Это явилось причиной того, чтобы объединить множество расстройств, которые раньше рассматривались по отдельности (депрессивные состояния, простую манию, циркулярный психоз), в одну большую категорию «маниакально-депрессивной болезни», которая по исходу существенно отличалась от изучаемой в то время Э. Крепелиным *dementia praecox* [90]. Э. Крепелин допускал существование «малых форм болезни» в «пределах темперамента», которые могли служить «рудиментом более тяжелых расстройств» или «без острых границ переходить в область личностной predisposition» [2, 86].

Важное значение также имело выделение Э. Крепелиным и его учеником В. Вейгандом «смешанных маниакально-депрессивных состояний», позволивших доказать единый патогенез аффективных расстройств и возможность перехода между полярными фазами. Эйген Блейлер (1920) также отмечал, что «чем больше удастся проследить жизнь больного, тем реже удаётся составить правильные серии из одних однородных приступов» [9]. Таким образом, можно предположить, что полярность, частота, продолжительность и тяжесть аффективных фаз могут модифицироваться в

течение заболевания, то есть возможен «дрейф» от псевдомонополярного течения к биполярному.

В 1957 году Карл Леонгард вернулся к идее Ж.-П. Фальре и Ж. Байярже о нозологической обособленности «циклоидного психоза». Он предложил разделить униполярные (протекающие только в виде приступов мании, меланхолии, депрессии или эйфории) и биполярные формы (со сменой состояний). По мнению К. Леонгарда, депрессия и эйфория характеризуются изменением только аффекта, в то время как меланхолия и мания сочетают в себе также идеаторные и моторные нарушения [2].

В дальнейшем эту дихотомическую концепцию использовал в своих работах Жюль Ангст, который в конце XX века выделил монополярное (рекуррентную депрессию) и биполярное (маниакально-депрессивное) расстройства [51].

Широкое распространение термин «биполярное аффективное расстройство» (БАР) получил в американской классификации DSM (начиная с III издания) и позже в МКБ (10-ое издание). Вместе с тем признано правомерным использованием обоих терминов - БАР и МДП [86]. Однако рядом авторов последний считается устаревшим и стигматизирующим, так как не всегда аффективные колебания сопровождаются острой психотической симптоматикой [16].

Последующее изучение аффективных расстройств сопровождалось уточнением их классификации и выделением типов и подтипов БАР.

В 1976 году американский психиатр Дэвид Даннер классифицировал БАР в зависимости от проявлений маниакального синдрома. Он выделил БАР I типа, протекающее с выраженными маниями, в том числе требующими госпитализации, и БАР II типа с «подъемами» меньшей степени, так называемыми «гипоманиями» [75, 127]. Последнее рядом авторов рассматривалось «клиническим мостом» между униполярным и биполярным расстройствами [2, 30, 41].

В DSM-V также включена «циклотимия», или «БАР III типа» по предложению некоторых авторов. Взгляд на место циклотиимии в классификации аффективных расстройств долгое время оставался неоднозначным. Э. Крепелин считал ее «циклотимическим темпераментом», своего рода предрасположенностью к развитию биполярного аффективного расстройства [43]. По мнению Ю.В. Каннабиха (1914), циклотиимия - непсихотическая форма маниакально-депрессивного расстройства [15]. П.Б. Ганнушкин (1933) относил циклотиимию к разновидности психопатий [12]. Последующее изучение этого вопроса выявило, что у 1/3 циклотиимных личностей происходит утяжеление аффективной симптоматики, то есть появление более выраженных гипо - или маниакальных фаз, в том числе сопровождающихся злоупотреблением психоактивных веществ (ПАВ) и алкоголя, противоправными действиями, и более длительных депрессивных эпизодов [30, 110].

Ж. Klerman (1987) предложил также включать в классификацию БАР мании, индуцированные антидепрессантами (БАР IV типа); униполярные, или рекуррентные, мании без депрессивных фаз (БАР V типа) [160].

Н. Akiskal (1999) дополнил расстройства биполярного спектра следующими рубриками: биполярное расстройство, демаскированное злоупотреблением алкоголем и ПАВ; депрессия у личности гипертимного типа; рекуррентная депрессия, сочетающаяся с дисфорической гипоманией; поздняя депрессия со смешанными чертами на фоне органического поражения центральной нервной системы (ЦНС), которая характерна для пожилых пациентов с соматическими и неврологическими заболеваниями [44].

В связи с тем, что в МКБ-10 используется преимущественно синдромальный подход к диагностике заболеваний, представленные критерии позволяют охарактеризовать статус пациента, этап его заболевания путем определения степени тяжести и сопутствующих симптомов, но исключают деление БАР по типам, а следовательно, терапевтическим тактикам и прогностической оценки [30]. Для БАР II типа, например, возможно

использование рубрики F31.8 «Другие биполярные расстройства», для униполярной мании - F 31.9 «БАР неуточненное» [24].

1.2 Трудности диагностики БАР

На данном этапе вопрос о БАР как самостоятельной нозологии считается разрешенным, однако остается актуальной проблема дифференциальной диагностики депрессивного синдрома в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) или БАР.

Клиническое сходство между этими нозологиями обнаруживается чаще, чем различия, что составляет диагностическую сложность. Ошибочный диагноз или задержка в его постановке приводит к неправильному лечению и серьезно ухудшает прогноз и течение заболевания [7, 154].

К тому же у пациентов с БАР наблюдается высокий риск суицида. Половина суицидальных попыток происходит в течение первых 2-3 лет болезни, что резко контрастирует с практически десятилетней задержкой правильной постановки диагноза и тактики лечения [68, 158].

По мнению F. Goodwin и K. Jamison (1990), «даже если различия между униполярным и биполярным расстройством имеют некоторую валидность в своих крайних точках, например, чередующиеся маниакальные и депрессивные эпизоды на одном полюсе и чистая депрессия без маниакальных или гипоманиакальных эпизодов на другом, тщательное наблюдение показало, что существует много пациентов, располагающихся между ними и принадлежащих к более широкому спектру аффективной болезни, чем это определяется критериями DSM» [86].

Статистика изменений диагноза у депрессивных больных с повторными госпитализациями свидетельствует о том, что спустя 35-40 лет динамического наблюдения пациентов у 50% лиц с депрессией будет выставлен диагноз БАР [32]. Так, в 20-ти летнем проспективном Цюрихском исследовании Жюля Ангста (2005), в котором участвовали 406 пациентов с большим депрессивным

эпизодом, у 1% в год происходила смена диагноза на БАР I типа, у 0,5% в год - на БАР II типа. При этом дальнейшее изменение диагноза БАР II на БАР I наблюдалось у 2% пациентов в год [52]. Это согласуется с данными R. Hirshfeld (2005) о том, что около 70% пациентов с БАР получают неверные диагнозы при первом обращении, треть больных ждут верного диагноза 10 лет и более, что также отражается на показателях распространенности заболевания в популяции [91]. Похожие результаты получены в исследовании Ghaemi et al. (2000) - период ожидания диагноза БАР составил 7,5 лет [84].

Современное отечественное исследование было проведено на базе Московского НИИ психиатрии и ГКПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина в период с 2008 по 2012 г.г. Среди обследованных 409 пациентов диагноз РДР был подтвержден у 242 пациентов (59,2%), остальным 167 (40,8%) был установлен диагноз БАР II (35,9%) или БАР I (4,9%). Среднее время до установления диагноза БАР у этих пациентов составило 15 лет [23].

В исследовании Л. М. Барденштейна, Я.М. Славгородского и соавтор. (2018) с участием 43 пациентов смена диагноза с РДР на БАР II типа в течение 5-7 лет наблюдения произошла у 100% [61].

Ключевым критерием дифференциальной диагностики БАР является наличие гипо- или маниакальных фаз в анамнезе заболевания. Частая ошибочная постановка диагноза «рекуррентного депрессивного расстройства» больным БАР связана с тем, что пациенты не оценивают гипоманиакальное или маниакальное состояние, как болезненное, поэтому не обращаются к врачу и не сообщают о перенесенном «подъеме настроения» при сборе анамнестических сведений [30]. Так, во французском исследовании EPIDEP (2001) был использован специально разработанный опросник для объективизации данных анамнеза, полученных от пациентов, в результате чего уровень распространенности БАР среди депрессивных больных увеличился вдвое - с 22 до 40% [46].

К тому же современный взгляд на диагностические критерии DSM подчеркивает их жесткость, что приводит к ошибочной диагностике

депрессии в рамках БАР как монополярной с последующей недостаточно адекватной терапией. Так, продолжительность и тяжесть мании или гипомании большинства пациентов с предположительным биполярным расстройством не соответствует строгим критериям, что требует пересмотра последних. Например, Н. Akiskal и соавт. (2001) считают, что для гипомании достаточно повышенной активности и социальной расторможенности (неразборчивой общительности) в качестве основных критериев [45]. При этом, по мнению ряда авторов, достаточная продолжительность для определения гипомании должна составлять 1-3 дня или 4 часа в сутки в пределах 4 дней [109].

Жюль Ангст (2003) с целью расширения диагностических критериев БАР предложил концепцию скрытой биполярности. Он считал важным учитывать не только установленные гипоманиакальные состояния, но и предикторы их развития. К ним могут относиться: ранний возраст первой депрессии, отягощенность БАР в семейном анамнезе, высокая частота возникновения депрессий, гипомания на фоне терапии антидепрессантом, реактивность и лабильность в течение депрессивного эпизода [55].

Похожие факторы, указывающие на диагноз депрессии в рамках БАР, были выделены рядом исследований [163, 168]. Они включали: а) отягощенную по БАР наследственность; б) раннее начало заболевания, связанное с депрессией; в) циклотимический темперамент; г) множественные рецидивы (например, ≥ 4 депрессивных эпизода в течение 10 лет); д) депрессии с выраженными возбуждением, гневом, бессонницей, раздражительностью, болтливостью, другими «смешанными» или гипоманиакальными чертами, или психотическими симптомами; е) клинические «обострения» во время лечения антидепрессантами; ж) суицидальные мысли и действия; з) злоупотребление психоактивными веществами.

По мнению Claire O'Donovan, Martin Alda (2021), при наличии раннего начала и аффективных расстройств в семейном анамнезе (особенно БАР),

любой депрессивный эпизод, даже в отсутствии гипо- и маниакальной фазы на протяжении жизни, должен рассматриваться как биполярный [127].

В 2015 году был предложен «индекс биполярности», который позволяет оценить вероятность БАР в баллах путем выявления 5 наиболее характерных признаков: 1) наличие смешанного, гипо- или маниакального эпизода; 2) возраст манифестации до 19-ти лет; 3) течение болезни с маниакальными эпизодами и эутимными промежутками; 4) положительный эффект терапии нормотимиками; 5) отягощенная БАР наследственность. Итоговый балл (при максимуме в 100 баллов за 5 критериев) описывает вероятность того, что данный случай является БАР [40].

В данный момент широкое распространение приобретают самоопросники и шкалы для выявления биполярного течения заболевания: опросник расстройства настроения (Mood Disorder Questionnaire - MDQ); шкала диагностики биполярного спектра (The Bipolar Spectrum Diagnostic Scale - BSDS); опросник гипомании (Hypomania Checklist-32 - HCL-32). Несмотря на достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности, они не могут быть рекомендованы для рутинного клинического использования и должны сочетаться с тщательным клинико-катамнестическим обследованием, чтобы улучшить выявляемость пациентов с БАР на ранних этапах и в то же время избежать гипердиагностики [26].

1.3 Эпидемиология и клинико-социальная значимость БАР

Биполярное аффективное расстройство встречается примерно у 2% населения [78]. По некоторым сведениям, показатель распространенности выше и составляет 6,4%, если учитывать весь спектр биполярных расстройств и критерии диагностики современных классификаций [67, 94].

Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин по одним данным составляет 1:1, по другим - 3:2 [30, 38]. Частота БАР I находится в диапазоне от 0,4 до 1,6%, а БАР II - от 0,5 до 1,9%, однако учет осложняется

отсутствием отдельных шифров для этих нозологий в МКБ-10 [4, 32, 33]. Риск развития заболевания в течение жизни оценивается в 5%, однако если брать во внимание расстройства «мягкого биполярного спектра», он выше и может достигать 12% [30, 53]. Географически или этнически обусловленных отличий в распространении заболевания в ходе исследований выявлено не было [30, 38].

Несмотря на то, что удельный вклад БАР в общее число депрессивных состояний не так велик, он связан с высоким риском социальной дезадаптации [30]. По данным MacQueen G. (2001), до 60% пациентов с БАР отмечают снижение качества жизни [114].

Среди пациентов с БАР в 2 раза выше уровень безработицы по сравнению с общей популяцией, он может достигать 57% в течение первых 6 месяцев и 75% - после 2 лет болезни. Продолжительность периода нетрудоспособности при БАР может составлять до 120 дней, а количество госпитализаций - до 3 раз/год, что сопоставимо с такими инвалидизирующими заболеваниями как шизофрения и органическое поражение ЦНС [5, 171]. Оценка показателя DALY - общее количество лет, потерянных вследствие преждевременной смертности (YLL) и инвалидности среди населения, введенного ВОЗ, показало, что на долю нервных и психических расстройств пришлось 28% DALY, потерянных вследствие неинфекционных заболеваний, из них 12% принадлежит РДР и БАР [11].

БАР оказывает влияние не только на трудовой статус, но и на семейное и социальное благополучие пациентов. Так, в семьях, где муж или жена страдают БАР, в 3 раза выше частота разводов по сравнению с контрольной группой психически здоровых людей [30, 114]. Биполярные пациенты составляют до 10% популяции заключенных, что можно объяснить высокой распространенностью зависимостей от ПАВ и рискованного поведения [16].

R. T. Joffe с соавт. (2004) показали, что 50% времени в году пациенты с БАР находятся в эутичном состоянии, 41% - в состоянии депрессии и только 9% - в состоянии мании [30, 93]. Однако, качество их жизни, социальное и

семейное функционирование, возможность самореализации нарушаются даже в эутичном периоде, что ряд авторов связывает со «странным», вызывающим и импульсивным поведением как в период аффективных подъёмов, так и в межприступный период [30, 117, 133]. К тому же до 50% пациентов с БАП не достигают полной ремиссии (интермиссии), а продолжают испытывать резидуальные симптомы [6, 28, 96]. По мнению T. Suppes et al. (2005), до 70% больных БАП не возвращаются к прежнему до начала заболевания уровню функционирования [154]. По результатам исследования, проведенного в амбулаторном звене психиатрической службы г. Санкт-Петербурга в 2017-2018 гг., риск развития резидуальных симптомов в ремиссии прямо пропорционален продолжительности заболевания и числу эпизодов БАП. Эти нарушения были представлены проблемами со сном, нарушениями аппетита, кратковременными колебаниями настроения, субъективной быстрой умственной истощаемостью, психологическими переживаниями ожидания наступления ухудшения. Такие пациенты отмечали трудности в выполнении своих профессиональных обязанностей даже в период ремиссии, а также получали понижение в должности из-за заболевания и чаще имели инвалидность по психическому расстройству [6].

По данным ВОЗ (2001), БАП находится на 6-ом месте среди причин инвалидизации [171].

Снижение уровня и качества жизни больных с БАП также обусловлено сопутствующими соматическими заболеваниями. Именно поэтому БАП является наиболее дорогостоящим психическим расстройством - до 70% расходов при лечении больных БАП приходится на коморбидные заболевания [101]. Это подтверждается данными исследования качества жизни (Health-related quality of life (HRQOL)), проведенного в США в 2010-2013 гг. с использованием шкал физического (PCS) и психического (MCS) здоровья SF-12 (The 12-item Short Form Survey). Среди мужчин и женщин был получен относительно низкий показатель по сравнению с общей популяцией, при этом

с более низким уровнем качества жизни коррелировало большее количество депрессивных фаз [72].

В исследовании, проведенном в США с 2010 по 2014 г.г., по данным 4411 больниц 45 штатов было обнаружено, что артериальная гипертензия (20,5%), бронхиальная астма (12,5%) и гипотиреозидизм (8,1%) - преобладающие соматические заболевания у биполярных пациентов [129].

Несмотря на то, что артериальная гипертензия была самой частой коморбидностью среди биполярных пациентов, этот показатель был ниже при сравнении с общей популяцией (28,5% в высокоразвитых странах и 31,5% в низко- и среднеразвитых странах по данным систематического исследования 2000-2010 г.г.) [129]. Это может быть объяснено тем, что некоторые психотропные препараты, например, трициклические антидепрессанты, вызывают снижение артериального давления, что может маскировать симптомы артериальной гипертензии во время рутинных медицинских осмотров. Помимо этого, обращаемость биполярных пациентов с повышением артериального давления может быть ниже в связи с психическими и поведенческими расстройствами, ассоциированными с основным заболеванием.

Бронхиальная астма и гипотиреозидизм у биполярных пациентов встречались в 2 раза чаще по сравнению с общей популяцией согласно Всемирному отчету по бронхиальной астме и докладу Общества эндокринологов соответственно [129].

Проведенные исследования также показали очевидную связь гипотиреозидизма с биполярным расстройством, особенно с маниакальным подъемом, смешанными состояниями, быстрыми циклами и худшей эффективностью антидепрессантов. Так, у пациентов с первым эпизодом смешанного характера чаще отмечается повышение тиреотропного гормона, чем при классической мании [107].

Общая распространенность мигрени при БАР составляет от 13% до 25,9% [115].

Относительно гендерных различий установлено, что мигрени и гипотиреозидизм в 3 раза чаще наблюдались у женщин. Также женщины с биполярным расстройством имели больший риск таких сопутствующих заболеваний, как бронхиальная астма, болезнь Крона и рассеянный склероз по сравнению с мужчинами [129].

По данным Kilbourne A., Cornelius J. (2004), показатели распространенности метаболических нарушений у пациентов с БАР выше и составляют: гиперлипидемия - 23%, избыточный вес - 31%, ожирение - до 32%, сахарный диабет - до 17%, что сопоставимо с данными в общей популяции [100]. При этом у женщин отмечается более высокий уровень риска абдоминального ожирения и диабета.

Помимо хронических заболеваний, у пациентов с депрессией в рамках БАР выше риск развития острых патологических состояний: инфаркта миокарда, инсульта, чем в сопоставимых по возрасту популяциях [112]. Предположительно это связано с более низким качеством жизни, снижением приверженности лечению вследствие снижения мотивации у таких больных, а также коморбидными психическими нарушениями. Среди последних наиболее частыми являются тревога, аддиктивные расстройства и расстройства личности [30, 42].

Риск возникновения тревожных расстройств у пациентов с БАР оценивается в 46,8% [25, 146]. Наиболее распространенными являются панические и фобические расстройства, менее - обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) [146].

Тревожные расстройства практически с одинаковой вероятностью могут возникать при БАР I и БАР II: 48,2 и 45,8% соответственно [174]. При этом у женщин тревога встречается в 1,42 раз чаще, чем у мужчин [143]. Однако Altshuler L.L. et al. (2010) показали у женщин повышенный уровень специфических фобий и ОКР, а не панического расстройства или социофобии [47].

Стоит отметить, что коморбидные тревожные расстройства (особенно панические атаки, фобии и ОКР) могут увеличить риск резистентности биполярного расстройства к лечению за счет неэффективности лечения непосредственно тревоги или появление нежелательных эффектов, в частности маний (гипоманий), индуцируемых назначением серотонинергических препаратов [169].

Наличие тревоги в структуре БАР коррелирует с дебютом в раннем возрасте, большей частотой госпитализаций, низким терапевтическим ответом на лечение нормотимиками, высоким риском злоупотребления ПАВ и алкоголя, суицидального поведения и, как следствие вышеперечисленного, ранней инвалидизацией [94, 120].

Относительно риска развития аддиктивного расстройства, у мужчин злоупотребления отмечаются в 3 раза, а у женщин - в 7 раз чаще, чем в общей популяции [98]. По данным исследования, злоупотребления ПАВ и алкоголем были обнаружены у 8,4% и 12,5% мужчин и 4,2% и 7,9% женщин соответственно [129]. У женщин с манией в дебюте БАР частота злоупотребления алкоголем или ПАВ была выше, чем у мужчин с БАР [152]. Также по сравнению с мужчинами без биполярности риск аддиктивного расстройства, особенно алкоголизма, выше у женщин с биполярностью. Эти данные могут свидетельствовать о том, что злоупотребление психоактивными веществами у женщин может рассматриваться как маркер биполярности [126].

Существует несколько точек зрения на взаимосвязь и взаимовлияние БАР и аддиктивных расстройств: с одной стороны, БАР может являться фактором риска и/или триггером для формирования зависимости, с другой - иметь общие этиопатогенетические механизмы со злоупотреблением алкоголя или ПАВ [30].

Почти у 30% пациентов с БАР диагностируют «пограничное расстройство личности» (ПРЛ). Существует значительная схожесть между симптомами ПРЛ и биполярностью, которые включают эмоциональную нестабильность, импульсный дисконтроль и когнитивную дисфункцию [145].

Расстройство пищевого поведения (РПП) относительно редко по сравнению с другими расстройствами встречается у пациентов с БАР: 0,1% мужчин и 0,6% женщин, но при этом обращает внимание, что у женщин в 11 раз выше риск его развития [129].

БАР сопряжен с высоким суицидальным риском - более 25% больных предпринимают суицидальную попытку в течение жизни [25, 30]. Частота парасуицидов достигает 25-50%, завершенных суицидов - 11-15% пациентов, что в 20 раз превышает среднее значение в популяции [59]. Метаанализ 6 исследований показал, что частота суицидальных попыток в течение жизни при РДР составляет 12%; при БАР I типа - 7%; при БАР II типа - 24% [137].

Предикторами высокого суицидального риска являются ранний возраст начала заболевания, злоупотребление ПАВ, аутоагрессивное поведение, предшествующие суицидальные действия, отягощенный самоубийствами семейный анамнез [59]. Было показано, что смешанный эпизод, часто наблюдаемый у молодых пациентов с БАР, также достоверно коррелирует с повышенным риском развития суицидальной активности [108].

Исследование Dilsaver S.C. et al. (2005), проведенное с участием 247 пациентов с БАР, показало, что женщины испытывали суицидальные мысли в 2 раза чаще, чем мужчины, и пытались покончить с собой в 3 раза чаще. И только у женщин удалось установить достоверную корреляцию между смешанными эпизодами и суицидальной активностью [73]. По данным исследования Nock M.K. (2008), среди пациентов с биполярным расстройством, предпринявших попытку суицида, действительно преобладают женщины. Однако, после возраста 17-ти лет этот показатель, особенно по числу завершенных суицидов, выше у мужчин [135].

Риск суицида особенно высок в первые дни после выписки из психиатрической больницы, что связано с отсутствием надлежащего последующего ухода [80].

На современном этапе развития медицины, помимо демографических и клинических факторов, важное значение приобрели биологические маркеры.

Есть данные, что пониженные уровни омега-3 жирных кислот имеют особое значение, поскольку коррелируют с более высоким риском самоубийства у пациентов с диагнозом тяжелой депрессии и БАР [92, 153]. Нарушение функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси также идентифицируется как значимый показатель риска суицида. Другим биологическим фактором, анализируемым в многочисленных исследованиях, является функционирование префронтальной коры, которая определяет импульсивно-агрессивное и суицидальное поведение как у взрослых, так и у подростков. В тестах, проводимых с помощью позитронно-эмиссионной томографии, была обнаружена взаимосвязь между суицидальными попытками, приводящими к смерти, и гипофункцией вентромедиальной и вентролатеральной областей префронтальной коры [125]. Генетические исследования, завершённые к настоящему времени, указывают на роль гена-переносчика серотонина SERT и серотониновых рецепторов HTR1A, HTR2A и HTR1B, а также промотора моноаминоксидазы в серотонинергической чувствительности ЦНС и, как следствие, в проявлении импульсивности и агрессивности в поведении [116].

Таким образом, в соответствии с результатами ряда исследований, пациенты с БАР в среднем теряют около 9 лет продолжительности жизни, 14 лет трудоспособности и 12 лет нормального здоровья [16, 30].

1.4 Течение и прогноз БАР

Биполярное аффективное расстройство - комплексное заболевание, которое представлено аффективными фазами разной полярности, то есть депрессиями и гипо(маниями), а также возможными периодами «полного здоровья» между фазами - интермиссиями. Последняя характеризуется эутичным («ровным») настроением, восстановлением социального функционирования и формированием критики к перенесенному эпизоду.

Вероятность рецидива эпизода депрессии или мании у женщин и мужчин составляет около 37% в течение первого года от манифестации заболевания, и увеличивается до 87% в течение последующих 5-ти лет [30, 97].

Есть несколько классификаций вариантов течения БАР в соответствии с чередованием фаз и наличием интермиссий между ними.

Ремиттирующий («классический») вариант был выделен и описан Э. Крепелиным. Для него характерно наличие эутимных промежутков между фазами разной полярности. В случае наличия сдвоенных фаз разной полярности с последующим наступлением интермиссии течение определяется как «альтернирующее» [16]. В обоих случаях, как правило, отмечается тенденция укорочения «светлых интервалов» и сохранения резидуальной симптоматики в межприступный период [70]. Так, интермиссия после первого аффективного эпизода может достигать 4,5 лет, в то время как в последующем не превышать 1 года [139]. Отсутствие эутимных промежутков и переход одной фазы в другую противоположной полярности характеризует континуальное течение [16, 30].

Клинические рекомендации Российского общества психиатров (РОП) рассматривают ремиттирующее течение в совокупности с альтернирующим (с эутимными промежутками), а также выделяют континуальное (без эутимных промежутков) и быстроциклическое [22, 30].

Последнее, в соответствии с критериями DSM-V, характеризуется развитием не менее 4-х аффективных фаз в течение 1 года, которые могут быть разделены между собой интермиссиями до 2-х месяцев. При этом каждый депрессивный эпизод должен длиться не менее 2-х недель, каждый маниакальный или смешанный - не менее 1-ой недели, каждый гипоманиакальный - не менее 4-х дней [30, 49]. Также встречаются ультра - и ультраультрабыстроциклические формы со сменой нескольких фаз в рамках одного месяца или дня соответственно [151].

Быстроциклическое течение чаще встречается у женщин с БАР II типа, ранним дебютом заболевания, коморбидным гипотиреозом, высокой

степенью тяжести депрессивных эпизодов, сопровождающихся высоким суицидальным риском и неконтролируемым приемом антидепрессантов [27, 30].

В последнее время особую актуальность приобрело изучение смешанных состояний, которые определяются сочетанием симптомов противоположного полюса. Для них характерны большая продолжительность и тяжесть по сравнению с депрессиями и маниями, а также сложность подбора терапии, высокий суицидальный риск [106].

В исследовании, проводимом на базе Московской психиатрической больницы №12 в 2011-2013 г.г., было определено, что среди 72 обследованных больных 32% соответствовали критерию «смешанного эпизода» [3]. Такое заключение было сделано на основании наличия как симптомов депрессивного полюса, так и чувства внутреннего напряжения (раздражительности), идеаторного ускорения, психомоторной ажитация [62]. Стоит отметить, что смешанные эпизоды являются разновидностью фазы наравне с депрессией и манией: 74% больных перенесли ≥ 1 смешанного эпизода в анамнезе.

Было выделено 3 варианта смешанных состояний или депрессий: ажитированная, со скачкой идей и гиперреактивная. Наиболее распространенным (52%) являлся вариант ажитированной депрессии, наименее (22%) - депрессии со скачкой идей. Гиперреактивная депрессия была наиболее характерна для пациентов с циклотимным темпераментом, депрессия со скачкой идей - с гипертимным. В возникновении ажитированной депрессии роль темперамента оказалась минимальна. Были отмечены некоторые особенности течения БАР в зависимости от варианта смешанного эпизода. Так, БАР, в течение которого наблюдалась ажитированная депрессия, чаще встречался у пациентов с дебютом заболевания в среднем возрасте, чередованием чистых маниакальных и смешанных ажитированных депрессий, отчетливыми периодами ремиссий. Депрессия со скачкой идей коррелировала с более поздним началом БАР, преобладанием гипоманиакальных эпизодов над депрессивными, формированием высокого качества ремиссии и адаптации

пациентов. Гиперреактивные депрессии чаще были представлены в структуре рано манифестирующего БАР, склонного к затяжному и континуальному течению аффективных фаз, со сменой смешанных состояний и маний (в начале заболевания) на чистые депрессии (на отдаленных этапах), с выраженной социальной дезадаптацией пациентов [3].

Точная диагностика смешанных состояний необходима для выбора адекватной терапевтической тактики. В таких случаях предпочтение необходимо отдавать стабилизаторам настроения, так как применение антидепрессантов может способствовать усилению маниакальной симптоматики, присутствующей в структуре смешанного депрессивного состояния [22, 62, 63].

Относительно гендерных особенностей течения БАР известно, что для мужчин характерен более ранний дебют заболевания по сравнению с женщинами. Начало заболевания в возрасте после 50-ти лет, напротив, встречается преимущественно у женщин [56].

Обращает внимание, что женщины раньше обращаются к психиатру, однако позднее получают правильный диагноз и соответственно лечение: вплоть до 11-ти лет по сравнению с 7-летней задержкой у мужчин [32, 56, 60]. Это может быть объяснено рядом факторов. У женщин достоверно чаще встречается БАР II типа и гипоманиакальные состояния длительное время не расцениваются пациентками, как болезненные, и не попадают в поле зрения специалиста. К тому же у женщин заболевание чаще начинается с депрессивной фазы, а период до первой мании составляет в среднем 3,5 года [32, 75, 124].

В течение болезни эта тенденция сохраняется: доля маниакальных эпизодов у мужчин больше, чем у женщин [30]. У женщин преобладают депрессивные фазы и смешанные состояния. Большой удельный вес депрессий может быть связан и с тем, что для женщин более характерно быстроциклическое течение БАР. Так, при метаанализе 10 исследований с участием 2057 пациентов с БАР быстроциклическое течение было обнаружено

у 24,2% пациентов [165]. При этом доли женщин и мужчин, соответственно, составляли 29,6% и 16,6%, то есть у женщин в 1,78 раза чаще встречались быстрые циклы. Однако частота цикличности (среднее число эпизодов в год) была одинаковой у мужчин и женщин. Ряд исследований связывают это с более частой обращаемостью женщин, чрезмерным использованием антидепрессантов без адекватного поддерживающего лечения, стабилизирующего настроение [86].

Другая точка зрения - это влияние половых гормонов и связь репродуктивных и эмоциональных циклов [50, 118]. У большей части женщин с БАР имеются нарушения менструального цикла, которые обнаруживаются еще до постановки диагноза [50]. Перименструальные изменения настроения регистрируются у 40-65% женщин с БАР, они являются предикторами более высокого риска послеродового рецидива и более тяжелого течения заболевания [33, 131, 148, 157]. По данным Rasgon et al. (2003), у женщин с БАР, принимавших пероральные контрацептивы (содержащие комбинированные синтетические эстрадиол и прогестерон), не отмечалось существенных колебаний настроения по сравнению с женщинами, не принимавшими пероральные контрацептивы. При этом с маниакально-депрессивной симптоматикой была связана лютеиновая фаза (преимущественно ранняя, то есть низкий уровень гормонов) и ухудшения чаще отмечались в первые 7 дней менструального цикла [136].

Риск рецидива БАР в послеродовом периоде оценивается в 35%, причем отмечается высокая частота рецидивов у женщин, которые не принимают поддерживающую терапию во время беременности [170].

Переход к менопаузе также часто характеризуется изменением частоты фаз у женщин с БАР, выражающимся в увеличении количества депрессивных и уменьшении маниакальных эпизодов [33, 119].

Более высокий уровень тестостерона во время депрессивного или смешанного эпизодов был связан с увеличением частоты маний и попыток самоубийства у пациентов с БАР, независимо от пола, а исходный уровень

тестостерона предсказывал будущее суицидальное поведение у женщин с депрессивным или смешанным эпизодом БАР [149].

Несмотря на то, что количество исследований взаимосвязи психических и гормональных циклов ограничено, можно предположить наличие гендерных различий, которые связаны не только с социальными, генетическими факторами, но и нейрогуморальными. Это имеет важное потенциальное терапевтическое и прогностическое значение.

1.5 Особенности депрессивного синдрома в структуре БАР

Определение нозологического статуса депрессии, то есть в рамках какого заболевания возникло аффективное расстройство, по-прежнему остается дискуссионным вопросом психиатрии. Это связано с тем, что до настоящего времени этиология депрессии до конца не ясна. Депрессивное состояние рассматривают как многофакторное, зависящее от биологических, психологических и социальных причин [30].

Клинические отличия депрессивного синдрома и течение заболевания в целом по-прежнему являются первостепенными в дифференциальной диагностике РДР и БАР.

По данным оригинального исследования Н.А. Тювиной и И.Г. Коробковой (2016), для расстройств биполярного спектра характерны более ранний возраст начала заболевания ($19,5 \pm 0,7$) по сравнению с РДР ($37,9 \pm 1,6$), наследственная отягощенность аффективными расстройствами, зависимостями и шизофренией у ближайших родственников, большая частота обострений, при этом меньшая продолжительность эпизодов [18, 30, 36]. К маркерам биполярного течения, по мнению Branislav Motovsky, Jan Pecenek (2013), следует также отнести высокий уровень психомоторной заторможенности: так, он отмечался у 83% пациентов с БАР и только у 52% пациентов с РДР, что подтверждается данными других исследований [64, 122].

Для депрессий в структуре БАР характерно эндореактивное начало. Причем ранние экстремальные стрессоры предсказывают раннее начало БАР, увеличение числа попыток суицида и коморбидные тревожные расстройства [26].

У пациентов с БАР отмечаются преимущественно осенне-зимние ухудшения состояния в отличие от классических весенне-осенних обострений при РДР [83]. Выраженные суточные колебания с улучшением в вечерние часы встречались при БАР I и РДР, в то время как при БАР II они были выражены в меньшей степени [36].

Можно предположить, что различия в течении депрессивного эпизода чаще обнаруживаются между пациентами с БАР I типа и РДР, в то время как БАР II типа занимает промежуточное положение. Так, в группе пациентов с БАР I типа преобладает гипертимный преморбид, с РДР - психастенический, в то время как с БАР II типа - гипертимный и психастенический [36].

Получены выраженные различия длительности фаз в структуре разных типов БАР. Так, по данным Национального института психического здоровья США, депрессии у пациентов с БАР I и II типов в целом занимают 30% и 52% соответственно от всей продолжительности заболевания [139].

Помимо различий в количественных характеристиках депрессивной фазы, есть и клинические особенности депрессий в рамках БАР разных типов. Так, пациентам с БАР I больше характерны жалобы на тревогу, в то время как пациентам с БАР II - на апатию. Несмотря на более высокий уровень психомоторной заторможенности, в группе БАР I значительно выше риск суицидальной активности. У пациентов с БАР II чаще встречаются сезонные колебания, соматические жалобы и развитие панических атак [30, 36].

В настоящее время возрос интерес к изучению атипичных депрессий, симптомы которой не соответствуют классической триаде. Аведисовой А.С. и соавт. (2012) было предложено 3 клинических варианта атипичной депрессии в зависимости от преобладания реактивности настроения, инверсии вегетативных симптомов или чувствительности к неприятию. Среди

биполярных больных чаще, чем в группе больных с РДР (5,5%), встречается атипичная депрессия именно с преобладанием инверсированных вегетативных симптомов (33,3%). Данный вариант предполагает гиперсомнию (до 16 часов/сутки, в том числе дневной сон), гиперфагию с повышением массы тела и ощущение тяжести в конечностях («свинцовый паралич») [1].

Относительно гендерных особенностей депрессивного синдрома, установлено, что для женщин более характерны суточные колебания настроения, тревога, суицидальные мысли, усталость и отсутствие чувства сна, повышение аппетита и прибавка массы тела; у мужчин чаще отмечаются тоскливый аффект, моторная заторможенность, соматические симптомы, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой систем, злоупотребление алкоголем и ПАВ [13, 30, 173].

Некоторые специалисты выделяют такое понятие, как «мужской депрессивный синдром», характеризующийся раздражительностью, внезапными приступами гнева, агрессией, что можно объяснить нежеланием делиться переживаниями и обращаться за помощью [167].

У женщин депрессия часто приводит к выраженному снижению работоспособности и социального функционирования, что может быть связано с преобладанием в структуре депрессии апатии и как следствие оказывать влияние на показатели работы, внешний вид, сексуальную сферу [29, 30].

1.6 Лечение депрессий при БАР

Тактика лечения пациентов с БАР должна определяться наличием двух противоположных по аффекту фаз в структуре одного заболевания. Подходы к терапии депрессий биполярного расстройства существенно отличаются от лечения депрессивного синдрома в рамках других нозологий [30].

Одной из главных целей при лечении депрессии при БАР наряду с быстрым купированием симптоматики, предотвращением суицидальных попыток, является осмотрительность в отношении появления симптомов противоположного полюса (гипо- или маниакальных).

К факторам риска инверсии аффекта следует отнести молодой возраст пациента, БАР I типа, короткую продолжительность эпизода, злоупотребление ПАВ, признаки смешанного состояния и подобный ответ на терапию антидепрессантами в анамнезе [5, 24, 37, 79, 127].

Можно выделить несколько основных подходов к лечению депрессии в структуре БАР. Так, эксперты Американской ассоциации психиатров считают препаратами выбора для лечения непсихотических «биполярных» депрессий соли лития и ламотриджин. Также одобрение Food and Drug Administration (FDA) США получили оланзапин (в сочетании с флуоксетином), кветиапин, луразидон, карипразин [76, 113, 134, 147, 162]. Дополнительное назначение антидепрессантов рекомендуется только при депрессии тяжёлой степени [82]. При этом предпочтительнее использовать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), что обусловлено меньшим риском возникновения инверсии аффекта [30]. По результатам мета-анализа данных клинических исследований, частота мании, индуцированной трициклическими антидепрессантами (ТЦА), СИОЗС и плацебо, составляет 11,2%, 3,7% и 4,2% соответственно [130].

В Канадских рекомендациях по терапии депрессии в рамках БАР I типа представлены аналогичные американскому подходы. В рамках БАР II типа в качестве препарата выбора при лечении депрессивной фазы рекомендован кветиапин. При его неэффективности допускается комбинированная терапия стабилизаторами настроения и антидепрессантами группы СИОЗС [81, 172].

В рекомендациях Британской ассоциации психофармакологов не исключается применение СИОЗС при депрессии любой степени тяжести с самого начала терапии, но в сочетании с солями лития, вальпроатом натрия, атипичными нейрорептиками [137]. При этом при лечении БАР II типа

возможна монотерапия антидепрессантом с использованием минимальных дозировок и тщательным динамическим наблюдением пациента [30, 87].

Большинство исследователей сходится во мнении, что назначение антидепрессантов биполярным больным существенно увеличивает вероятность возникновения симптомов противоположного полюса и развития неблагоприятных форм течения БАР (континуальной, быстроциклической) [30]. Самый высокий риск инверсии аффекта определен для ТЦА, он может составлять 30% [132]. В то же время ТЦА показали лучшую эффективность при лечении депрессии при БАР по сравнению с другими антидепрессантами [85].

В виду этого, по мнению ряда авторов, добавление антидепрессанта в схему купирующей терапии необходимо и имеет ряд преимуществ: ускоряет выход из депрессивного приступа, повышая приверженность и эффективность лечения, особенно при коморбидных тревожных, личностных расстройствах и неэффективности лечения нормотимиками и атипичными нейрореплетиками или их комбинацией [21, 30, 58].

Важно учитывать, что частота инверсии прямо пропорциональна дозировкам и длительности применения антидепрессантов [123]. После купирования депрессивного эпизода рекомендовано сократить прием антидепрессантов до 6-12 недель [140]. При быстроциклическом течении этот период не должен превышать 2-х недель. Если отмечается ухудшение состояния в процессе снижения дозировки или после отмены антидепрессанта допускается возобновление его приема в соответствие с предыдущим режимом дозирования [24].

Вопреки вышеприведенным выводам и более 60-летней истории терапии БАР, имеется ряд исследований с противоположными результатами относительно инверсии аффекта на фоне лечения антидепрессантами. Так, Жюль Ангст (1985) представил доказательства того, что риск возникновения мании был одинаковым для пациентов с БАР, не получавших лечение и получавших лечение различными препаратами, и составил 29% [54]. Coryell et

al. (2003) проспективно изучили 345 пациентов и не обнаружили никакой связи между приемом антидепрессантов и переходом от депрессии к мании [70]. Похожие результаты были получены в исследованиях Gijssman HJ et al., Carlson et al. [66, 85]. Таким образом, нельзя исключить в том числе аутохтонный характер возникновения гипо- или маниакальных фаз, который может завышать результаты в исследованиях лекарственно-индуцированных маний [37, 103]. При этом трудно отличить спонтанное переключение аффекта от связанного с лечением антидепрессантами, средние показатели которых сходны (13,8% против 15,3%) [164].

Фармакологические механизмы АД-индуцированной смены депрессивной фазы на маниакальную все еще являются предметом дискуссий. Значительная роль отдается холинергической системе, что также может объяснить высокий риск инверсии при использовании амитриптилина, имипрамина и кломипрамина [104].

Ряд авторов также связывают феномен инверсии аффекта преимущественно с женским полом и более легким течением депрессии [37, 54, 103].

Обращает внимание, что монотерапия антидепрессантами приводит к полноценной ремиссии только в 15-20% случаев, при этом в 20-25% отмечается рецидив в течение нескольких месяцев, даже при продолжении приема поддерживающей терапии АД в эутичный период [141]. В связи с этим терапию антидепрессантами следует сочетать с антиконвульсантами, солями лития и/или атипичными нейрорептиками [30].

Монотерапия нормотимиками показывает хорошую эффективность при депрессии легкой или умеренной степени выраженности у пациентов без суицидального риска [19]. Однако следует учитывать, что для развития тимоаналептического эффекта в таком случае требуется не менее 6-ти недель терапии [24]. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 195 пациентов с БАР I типа, получавших лечение ламотриджином, антидепрессивный эффект был выявлен на 7-ой неделе терапии [65]. Это

связано с механизмом действия ламотриджина - повышение концентрации серотонина, норадреналина и дофамина в синаптической щели происходит за счет ингибирования обратного захвата моноаминов и усилению моноаминергической нейротрансмиссии [142, 150]. Помимо этого, ламотриджин может оказаться эффективным при коморбидных депрессии тревожных расстройствах, ОКР, мигрени, фибромиалгии [8].

Несмотря на длительную историю применения солей лития при БАР, его положение в качестве препарата выбора при терапии депрессивной фазы остается спорным [87, 172]. Литий рекомендован в качестве поддерживающей терапии (особенно при БАР I типа), а также для снижения суицидального риска у больных БАР, что связано с его серотонинергическим влиянием [111, 172].

Эффективность монотерапии вальпроатом была несколько ниже по сравнению с пациентами, получавшими комбинированную терапию с антидепрессантом (33,3% и 45% соответственно) [23].

У 36 амбулаторных больных с депрессией в рамках БАР добавление нормотимика топирамата или антидепрессанта бупропиона к стабилизирующей терапии вальпроатом или литием способствовало редукции депрессивной симптоматики уже через 2 недели терапии [121].

Использование атипичных нейролептиков в схемах терапии депрессии при БАР рекомендовано при выраженных маниах, тревоге, суицидальных мыслях, идея самообвинения и самоуничтожения [30]. Так, монотерапия оланзапином показала высокую эффективность у пациентов с «биполярной» депрессией и выраженной тревогой [161].

Комбинация кветиапина с антидепрессантом оказалась достоверно более эффективной в сравнении с комбинацией лития с антидепрессантом по числу респондеров (88% и 50% соответственно) и по числу пациентов, которые достигли ремиссии (88% и 38% соответственно). При этом предшествующая этому монотерапия антидепрессантом оказалась неэффективной [74].

В рассмотренных алгоритмах лечения депрессии при БАР I кветиапин в высокой дозировке может рассматриваться как препарат первой линии, в то время как при БАР II кветиапин является альтернативным вариантом в случае неэффективности ламотриджина [21, 30].

Такие нейролептики, как zipрасидон, луразидон и оланзапин показаны для лечения смешанных депрессивных эпизодов, несмотря на невысокий уровень доказанной эффективности (3-4). В этих случаях возможно повышение вероятности и качества ремиссии посредством добавления в схему вальпроата натрия [159].

Таким образом, терапевтическая тактика врача при лечении депрессии в структуре БАР может выглядеть следующим образом (согласуется с проектом Клинических рекомендаций РОП по лечению БАР). Препаратами выбора при лечении депрессии легкой и средней тяжести в структуре БАР должны являться нормотимики (прежде всего ламотриджин) с дальнейшим увеличением дозы или добавлением второго нормотимика. В случае неэффективности возможно добавление антидепрессанта, преимущественно из группы СИОЗС, на короткий срок [38]. Комбинация стабилизаторов настроения и антидепрессанта сразу в начале терапии возможна при тяжелой выраженности депрессии и/или наличии суицидальных мыслей [21].

При неэффективности проводимой терапии, в том числе с использованием нескольких схем, пролонгированных депрессиях, нарастающей дезадаптации необходимо рассмотреть вопрос о проведении электросудорожной терапии (ЭСТ) или транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [21, 39].

Критерием эффективности купирующей терапии является достижение ремиссии и отсутствие признаков гипомании (по шкале HAM-D суммарный балл не должен превышать 7, по шкале MADRS - 12 баллов и по шкале YMRS - нет признаков мании) [38].

На современном этапе развития психиатрии все больший интерес специалистов вызывает изучение гендерных особенностей лечения депрессий.

Такие фармакокинетические факторы, как более низкая скорость почечного и печеночного клиренса, более высокий процент жировой ткани и в то же время меньшая масса тела, обуславливают более высокую эффективность антидепрессивной терапии у женщин за счет высокого уровня концентрации вещества и удлинения периода полувыведения лекарственных средств [30, 89].

Однако, по результатам некоторых исследований, гендерные отличия терапевтического ответа в том числе зависят от фармакологической группы препарата. Так, при лечении ТЦА у женщин отмечался более медленный ответ по сравнению с мужчинами, когда напротив - терапия СИОЗС способствовала более быстрому выходу из депрессии [102].

Похожие результаты были получены Davidson J. и соавт. (1986) - у женщин эффективность лечения ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) была выше по сравнению с ТЦА, у мужчин лучший ответ отмечался при терапии последними [71].

Сравнительное плацебоконтролируемое исследование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксина) и препаратов из группы СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, флувоксамин) не выявило в группе мужчин клинически значимых отличий в ответе на препараты, в то время как в группе женщин при лечении венлафаксином ответ наступал на 2-ой неделе по сравнению с 4-ой неделей при использовании СИОЗС [77].

Причинами таких различий могут быть несколько факторов. S. Kornstein и соавт. (2000) установили разницу в эффективности лечения сертралином (СИОЗС) и имипрамином (ТЦА) только у женщин в пременопаузе, в то время как у женщин в постменопаузе отличий выявлено не было [102]. Исходя из этого можно предположить влияние женских половых гормонов, в частности эстрогенов, на фармакодинамику антидепрессантов путем повышения серотонинергической активности и ингибирования действия ТЦА [30, 89].

Другой причиной гендерных отличий в ответе на разные группы антидепрессантов могут быть непосредственно симптомы в структуре депрессивного синдрома. У женщин чаще отмечается атипичная клиническая картина, что может объяснить лучшую эффективность СИОЗС и ИМАО [29, 89, 102].

Гендерные отличия наблюдаются не только в эффективности, но и в переносимости антидепрессантов: при использовании ТЦА у мужчин чаще наблюдаются такие побочные эффекты, как затруднение мочеиспускания, сексуальные дисфункции, а у женщин - тошнота. Нежелательные явления при применении СИОЗС у мужчин представлены диспепсией, сексуальной дисфункцией, учащённым мочеиспусканием; у женщин - тошнотой, головокружением [30].

В последние годы широкое применение при лечении депрессий нашёл антидепрессант агомелатин, агонист мелатониновых МТ1 и МТ2 и антагонист серотониновых 5-НТ2С рецепторов, обладающий отличным от остальных групп механизмом действия [95]. Дополнительными показаниями к назначению агомелатина являются нарушения циркадианных ритмов в виде проблем со сном, суточных колебаний состояния [20]. Результаты метаанализа (76 клинических исследований, 16389 пациентов) показали, что эффективность агомелатина сравнима с другими антидепрессантами и оказалась относительно высокой по сравнению с плацебо [99]. К тому же хорошая переносимость приводит к меньшему риску отказа от лечения в связи с развитием нежелательных явлений [156]. Отсутствие прибавки массы тела, излишней седации в дневное время, сексуальной дисфункции, делают агомелатин привлекательным в том числе для лечения депрессий у женщин, особенно в период климактерия и постменопаузы [30, 105].

Сравнительная оценка эффективности агомелатина при РДР и БАР обнаружила респондеров в обеих группах уже на второй неделе терапии, особенно в группе БАР (34,8% против 9,1%). Первичный ответ быстрее наступал у мужчин с депрессией в рамках БАР, особенно у пациентов с БАР I

типа, получавших дополнительно антиконвульсант (вальпроат натрия или ламотриджин). К концу терапии (8-ая неделя) доля респондеров составляла 90,9% в группе с РДР и 91,3% - в группе с БАР. Полной ремиссии удалось достичь у 65,2% пациентов с БАР и 54,5% с РДР [30, 35].

Относительно приверженности лечению и психотерапевтической работы с пациентами с БАР, для женщин большее значение имеет поддержка близких, поэтому имеет смысл вовлекать их в процесс терапии, в то время как для мужчин больше будет полезна групповая психотерапия [30, 105].

Хотя за последнее десятилетие число схем и препаратов лечения депрессии в рамках БАР возросло, однозначно существует потребность в новых методах, которые были бы эффективными и имели низкое бремя побочных эффектов. Одной из важнейших задач современной нейробиологии является открытие молекулярных механизмов патогенеза заболевания с целью поиска новых механизмов действия лекарственных средств (например, опосредованные с нейротрофическими факторами (нейротрофинов и BDNF), кортикотропин-рилизинг-гормоном и глюкокортикоидами, возбуждающими аминокислотами и NMDA-рецепторами (N-метил-D-аспартат), а также другими возможными мишенями (опиоидная система, интерлейкины, Р-субстанция, соматостатин, нейропептид Y, мелатонин, оксид азота и т. д.) [58, 113].

Интенсивная светотерапия и депривация сна являются вероятными способами лечения, которые требуют адекватного тестирования при БАР, о чем свидетельствуют сезонность с ухудшением в темное время года и суточные колебания состояния [155, 166]. Стимуляция блуждающего нерва одобрена FDA для лечения резистентных депрессий с доказательствами эффективности при БАР и РДР, однако и с некоторым риском вызвать манию [69, 144].

Таким образом, данные отечественных и зарубежных источников свидетельствуют о наличии многих неразрешенных вопросов, связанных с диагностикой и определением границ БАР, изучением гендерных

особенностей течения заболевания, его клинических проявлений, в частности депрессии, фармакокинетики и фармакодинамики лечения психотропными препаратами, их эффективности и переносимости [30].

ГЛАВА 2. Клинический материал и методы 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).

2.1 Критерии включения и невключения больных в исследование

Для участия в исследовании было отобрано 100 пациентов, 50 мужчин и 50 женщин, с БАР и текущим депрессивным эпизодом. Диагноз ставился в соответствии с критериями МКБ-10, а также DSM-V в виду наличия в нем деления БАР на I и II типы.

БАР I типа определялось наличием у пациента хотя бы одного развернутого маниакального эпизода или эпизода смешанного состояния, сопровождающегося выраженным ухудшением в функционировании, психотическими симптомами и/или необходимостью госпитализации для предотвращения вреда себе или другим. Диагноз БАР II типа требовал наличия хотя бы одного гипоманиакального эпизода, не сопровождающегося вышеперечисленными особенностями. Как при БАР I, так и II типа этиологией гипо- или маниакального, а также смешанного эпизодов не могли быть органическая патология, расстройство шизофренического спектра или употребление ПАВ.

В соответствии с поставленными задачами *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, 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.

2.2 Основные методы исследования

При первом осмотре и далее в динамике состояние больных оценивалось клинико-психопатологически и клинико-катамнестическими методами. С целью объективизации полученных результатов были использованы психометрические шкалы: для оценки степени тяжести депрессии - шкала Монтгомери-Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), для оценки качества жизни и уровня социального функционирования - шкала Q-LES-Q-SF (Scoring the quality of life enjoyment and satisfaction questionnaire), а также шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), состоящая из оценки общего клинического впечатления (CGI-Severity, CGI-S) и динамики состояния (CGI-Improvement, CGI-I).

Все необходимые данные регистрировались в специально разработанной регистрационной карте обследования:

1. диагноз в соответствии с критериями и шифрами МКБ-10 и DSM-V;

2. общие социально-демографические характеристики, такие как пол, возраст, уровень образования, семейный и трудовой статусы;
3. данные анамнеза жизни, в том числе отягощенная наследственность, детский и подростковый периоды, перенесенные и хронические заболевания;
4. данные анамнеза заболевания: возраст начала заболевания, триггеры (при их наличии), продолжительность и основные клинические характеристики (в том числе симптомы) депрессивной фазы, количественные и качественные характеристики интермиссий (в том числе отсутствие резидуальной симптоматики), лечение раннее (названия препаратов, их дозы, наличие/отсутствие побочных эффектов, результат);
5. психический, соматический, неврологический статусы на момент включения в исследование;
6. результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, консультаций врачей-специалистов при необходимости;
7. лечение, которое пациент получал во время исследования (названия препаратов, их дозы, наличие/отсутствие побочных эффектов);
8. баллы по психометрическим шкалам в динамике.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

Для отображения качественных показателей использовались абсолютные и относительные величины (доля, выраженная в %). Количественные показатели были представлены с помощью медианы (Me) и квартилей (Me [25%; 75%]), в связи с тем, что большинство из них не отвечало закону нормального распределения в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова. Для количественных показателей, которые соответствовали последнему, использовался показатель среднего значения и среднеквадратичного стандартного отклонения.

Сравнение количественных показателей в двух независимых группах осуществлялось с помощью р-уровня, параметрического критерия t-

Стьюдента, непараметрического критерия Манна-Уитни. Для сравнение качественных показателей использовались критерий Хи-квадрата Пирсона (при малом объеме выборки - с поправкой Йетса и критерием Фишера), определение отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Вывод о корреляции между количественными показателями был сделан в соответствии со значением коэффициента корреляции Спирмена (r -коэффициент), качественными - коэффициента контингенции Пирсона (ϕ -коэффициент).

При использовании статистических методов уровень достоверности определялся достаточным при значении вероятности ошибки $p < 0,05$.

2.3 Дизайн исследования

В соответствии с вышеизложенными критериями включения было обследовано 100 больных с диагнозом депрессия в рамках БАР, среди них 50 женщин и 50 мужчин.

На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ социально-демографических характеристик и клинико-психопатологических особенностей групп мужчин и женщин.

На втором этапе исследования были проанализированы и в дальнейшем сравнены между собой особенности 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 были определены эффективность различных схем купирующей психофармакотерапии депрессий, а также риск развития инверсии аффекта у мужчин и женщин.

В **таблице 1** представлены психотропные препараты и их сочетания (по усмотрению лечащего врача), использованные для лечения депрессий у пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1 - Схемы лечения депрессивного эпизода

Комбинации	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
• АД	3 (6%)	2 (4%)
• НЛ	1 (2%)	3 (6%)
• НТ	6 (12%)	6 (12%)
• АД+НЛ	3 (6%)	6 (12%)
• АД+НТ*	27 (54%)	17 (34%)
• НТ+НЛ	4 (8%)	8 (16%)
• АД+НЛ+НТ	6 (12%)	8 (16%)

АД - антидепрессанты; НЛ - нейролептики; НТ - нормотимики
* - $p < 0,05$

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, солей лития, атипичных нейролептиков и их комбинации), начало приема пациентом АД до поступления в стационар с положительным эффектом.

Для оценки эффективности проводимого лечения текущего депрессивного эпизода мужчины и женщины были разделены на подгруппы принимавших АД и не принимавших АД.

В связи с тем, что большая часть пациентов перенесла более одного депрессивного эпизода 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).

Было определено количество назначений препаратов у мужчин и женщин, в том числе катamnестически (по данным выписных эпикризов). Пациенты получали в минимальных или средних терапевтических дозах антидепрессанты различных групп (ТЦА, СИОЗС, СИОЗСН, ИМАО, АИОЗС, НаССА, мелатонинергический антидепрессант агомелатин), нормотимики - антиконвульсанты (НТ), соли лития, атипичные нейролептики (НЛ) (таблица 2).

Таблица 2 - Препараты и дозы в исследовании

Препарат	Дозы	Кол-во назначений	
		Мужчины	Женщины
АНТИДЕПРЕССАНТЫ			
СИОЗС:			
флуоксетин	20-40	10 (6,7%)	11 (6,5%)
пароксетин	20-40	10 (6,7%)	11 (6,5%)
эсциталопрам/циталопрам	10-20/20-40	10 (6,7%)	10 (5,6%)
сертралин	50-100	8 (5,4%)	13 (7,7%)
флувоксамин	50-100	10 (6,7%)	10 (5,6%)
СИОЗСН:			
венлафаксин	75-150	15 (10%)	12 (7,1%)
дулоксетин *	30-90	9 (6%)	3 (1,7%)
ТЦА:			
амитриптилин	25-100	19 (13%)	23 (13,7%)
кломипрамин	50-150	15 (10%)	20 (11,9%)
имипрамин	100-200	1 (0,7%)	4 (2,4%)
мапротилин	25-150	1 (0,7%)	1 (0,7%)
пилофезин	50-100	1 (0,7%)	9 (5,4%)

ИМАО:			
пирлиндол	100-200	2 (1,3%)	6 (3,6%)
АИОЗС:			
тразадон	50-150	3 (2%)	2 (1,2%)
НаССА:			
миртазапин	15-60	10 (8%)	3 (1,8%)
миансерин	30-60	1 (0,7%)	2 (1,2%)
Мелатонинэргические:			
агомелатин	25-50	7 (4,7%)	5 (3%)
НОРМОТИМИКИ			
вальпроевая кислота	300-1200	20 (40%)	19 (38%)
соли лития *	300-1200	10 (20%)	1 (2%)
карбамазепин *	200-400	2 (4%)	12 (24%)
ламотриджин *	50-200	16 (32%)	4 (8%)
НЕЙРОЛЕПТИКИ			
кветиапин	100-400	7 (14%)	13 (26%)
оланзапин *	5-15	3 (6%)	11 (22%)
арипипразол	5-15	1 (2%)	0 (0%)
*- $p < 0,05$			

План обследования пациентов предполагал оценку их состояния до начала психофармакотерапии и 4 последующих осмотра в процессе лечения в конце 1-ой, 2-ой, 4-ой и 6-ой недель терапии (или при выписке из стационара) (таблица 3).

Таблица 3 - План осмотров больных на протяжении исследования

Метод исследования	Поступление	НЕДЕЛИ			
		1ая	2ая	4ая	6ая
Регистрационная карта	+				

Клинико-психопатологическое обследование	+	+	+	+	+
MADRS	+	+	+	+	+
CGI-S	+	+	+	+	+
CGI-I	+	+	+	+	+
Q-LES-Q-SF	+				

2.4. Социально-демографическая характеристика групп мужчин и женщин

В таблице 4 представлена социально-демографическая характеристика групп мужчин и женщин.

Таблица 4 - 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%)

На момент включения в исследование возраст женщин составил 33,0 [23,0; 50,2] года, возраст мужчин - 37,5 [29,5; 47,2] лет ($p=0,32$).

Сравнительное клинико-катамнестическое обследование пациентов не выявило статистически значимых различий между группами мужчин и женщин в социально-демографических показателях. Среди мужчин и женщин преобладали холостые (38% и 40% соответственно, $p=0,838$) и находящиеся в браке (40% и 36% соответственно, $p=0,681$). Большинство мужчин и женщин имели высшее образование (72% и 66% соответственно, $p=0,656$).

Работающих мужчин было незначительно больше, чем женщин (58% по сравнению с 48%, $p=0,317$). Последних больше отмечалось в числе пенсионеров (14% по сравнению с 6%, $p>0,05$) вследствие более раннего ухода на пенсию.

ГЛАВА 3. Гендерные отличия в клинической картине депрессии и течения биполярного аффективного расстройства

3.1 Основные показатели течения БАР у мужчин и женщин

В результате сравнительного исследования групп мужчин и женщин, страдающих БАР, были получены данные, показывающие, что клинические особенности депрессии и течения БАР имеют как общие черты, так и определённые гендерные различия (таблица 5).

У женщин отмечалась тенденция более позднего начала заболевания - в 22,5 [17,0; 28,0] года по сравнению с 21 [19,0; 29,0] годом у мужчин ($p=0,644$). Вероятность БАР I была выше у мужчин (40% по сравнению с 26% женщин), а БАР II - у женщин (74% по сравнению с 60% мужчин), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p=0,137$).

Таблица 5 - 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, (Me [25%; 75%])	4,0 [2,0; 6,0]	3,0 [2,0; 3,0]
Кол-во депрессивных эпизодов за весь период заболевания, (Me [25%; 75%])	5,50 [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%)
*- $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$		

По течению заболевания большая часть мужчин и женщин отнесена к альтернирующему варианту (76% и 72% соответственно, $p=0,649$) (рисунки 1 и 2). При этом у женщин достоверно чаще отмечалось быстроциклическое течение (20% по сравнению с 6% мужчин, ОШ: 3,9; 95% ДИ (1,1-15,2), $p < 0,05$). Мужчины были более склонны к континуальному течению (14% по сравнению с 8% мужчин), однако различия не достигли границ статистической значимости ($p > 0,05$).

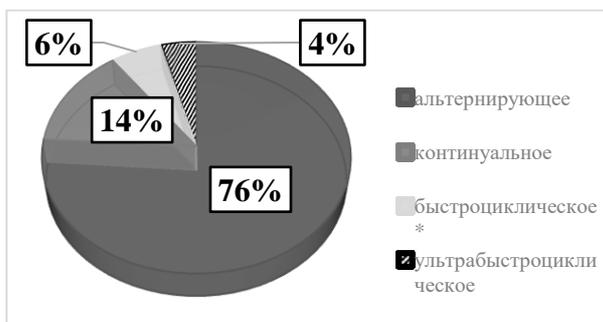


Рисунок 1 - Варианты течения БАР у мужчин, n (%)

Рисунок 2 - Варианты течения БАР у женщин, n (%)

*- $p < 0,05$

У женщин достоверно чаще, чем у мужчин, первая фаза была депрессивной (82% по сравнению с 60%, ОШ: 3,0; 95% ДИ (1,2-7,6), $p < 0,05$).

При этом до первой мании (или гипомании) проходило больше лет и случалось больше депрессивных эпизодов по сравнению с мужчинами (таблица 5).

У 46% мужчин и 48% женщин отмечается наличие триггера в дебюте заболевания ($p=0,842$) (рисунки 3 и 4). И мужчины, и женщины связывали первую фазу депрессии с наличием психотравмирующего события (26% и 22% соответственно, $p=0,64$). У мужчин чаще триггером являлось употребление психоактивных веществ (ПАВ) - 14% по сравнению с 4%, однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p>0,05$). У 18% женщин первый эпизод депрессии был связан с влиянием нейрогормональных факторов: менархе, роды, аборт, перименопауза, прием гормональной терапии ($p<0,05$).

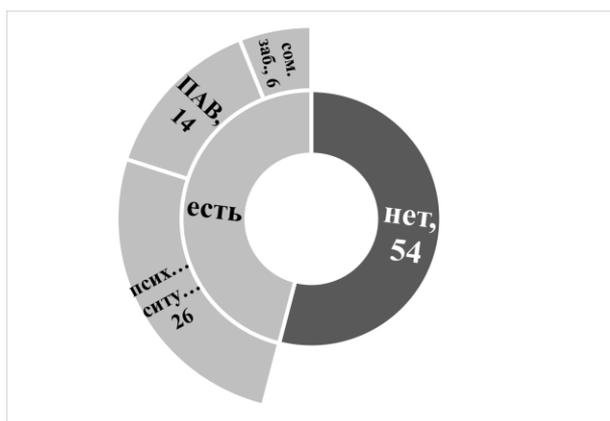


Рисунок 3 - Наличие триггера заболевания у мужчин, n (%)

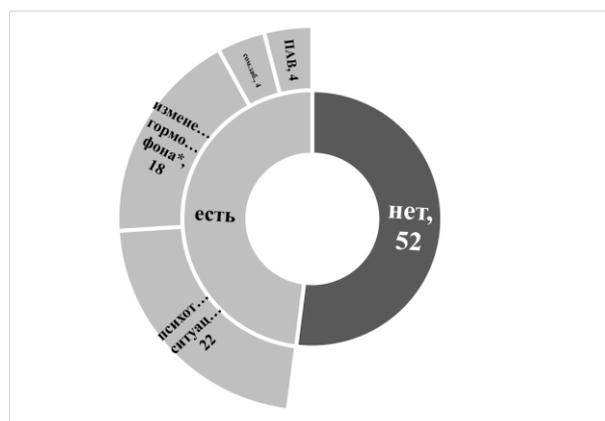


Рисунок 4 - Наличие триггера заболевания у женщин, n (%)

*- $p < 0,05$

Возраст мужчин при первом обращении составил 29,5 [23,0; 36,8] лет, женщин - 25,0 [20,3; 33,0] лет, то есть от начала заболевания в среднем прошло $7,26 \pm 8,38$ лет и $4,76 \pm 5,45$ лет соответственно ($p=0,266$), в связи с чем можно предположить более позднюю обращаемость мужчин за помощью к психиатру, хотя различия не достигали уровня статистической значимости ($p=0,094$) (таблица 6).

Таблица 6 - Первое обращение к психиатру

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Первое обращение по поводу, n (%)		
• депрессии	49 (98,0%) ***	46 (92,00%) ***
• мании	1 (2,00%)	4 (8,00%)
Возраст обращения к психиатру, (Ме [25%; 75%]), годы	29,5 [23,0; 36,8]	25,0 [20,3; 33,0]
От начала заболевания до обращения к психиатру, (M±m), годы	7,26 ± 8,38	4,76 ± 5,45
Обращение до первой мании, n (%)	20 (40,0%)	24 (48,0%)
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
***- $p < 0,001$		

Первое обращение к психиатру у подавляющего большинства пациентов с БАР было по поводу депрессии (98% и 92% соответственно), хотя у мужчин достоверно чаще заболевание начиналось с маниакальной фазы (40% по сравнению с 18% женщин) (ОШ: 3,0; 95% ДИ (1,2-7,6), $p=0,016$). 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 можно объяснить тем, что у мужчин маниакальные фазы возникали значительно раньше по сравнению с женщинами и число их было больше, что имело диагностическую значимость (таблица 5).

Наследственная отягощенность психическими заболеваниями была выявлена у 50% мужчин и 42% женщин ($p=0,423$) 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, тревожными и обсессивно-фобическими расстройствами (рисунки 5 и 6).



Рисунок 5 - Наследственная отягощенность у мужчин, n (%)



Рисунок 6 - Наследственная отягощенность у женщин, n (%)

У мужчин в семейном анамнезе с одинаковой вероятностью (22%) встречались аффективные расстройства и злоупотребления алкоголем и 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 (рисунки 7 и 8). При этом у мужчин чаще наблюдался психастенический преморбид (52% по сравнению с 28% женщин, ОШ: 2,8; 95% ДИ (1,2-6,4), $p < 0,015$), у женщин - демонстративный (22% по сравнению с 4% мужчин, ОШ: 6,8; 95% ДИ (1,4-32,4), $p < 0,05$).

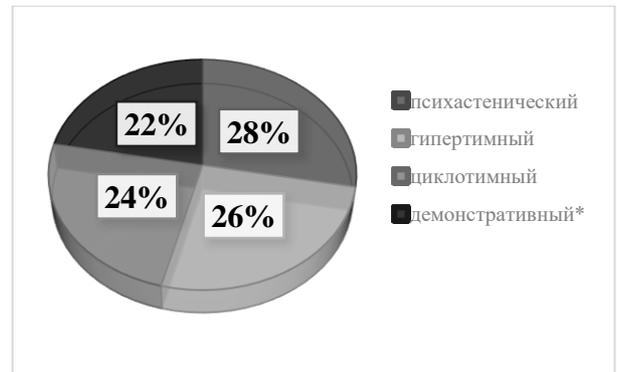
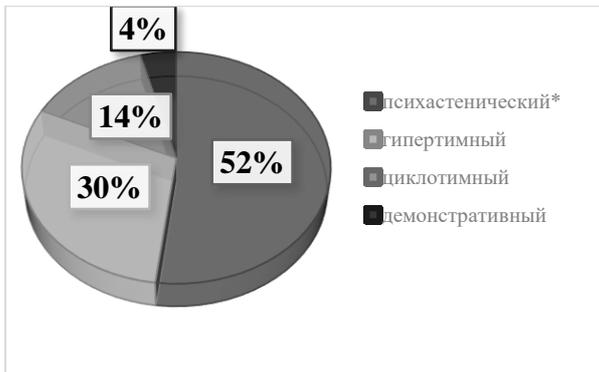


Рисунок 7 - Распределение мужчин по преморбидным личностным особенностям, n (%)

Рисунок 8 - Распределение женщин по преморбидным личностным особенностям, n (%)

*- $p < 0,05$

Психические расстройства в пубертате достоверно чаще встречались у мужчин (72% мужчин и 44% женщин, ОШ: 3,6; 95% ДИ (1,6-8,4), $p=0,005$) (рисунок 9).

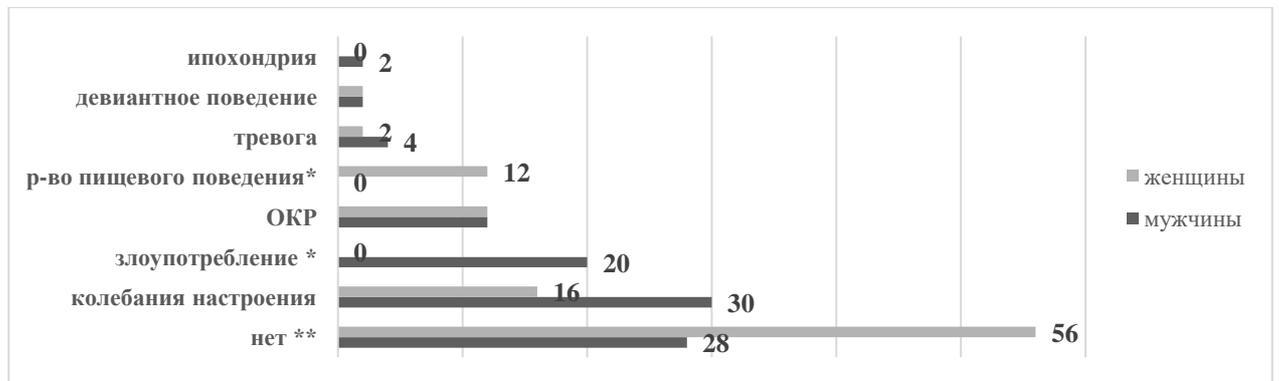


Рисунок 9 - Психические расстройства в пубертате, n (%)

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$

Достоверных различий в наличии подростковых аффективных колебаний (30% мужчин и 16% женщин, $p > 0,05$) и ОКР (по 12% мужчин и женщин, $p > 0,05$) выявлено не было. У мужчин отмечались злоупотребления алкоголем и ПАВ (20% и 0% соответственно, $p < 0,05$), у женщин - расстройства пищевого поведения (12% и 0% соответственно, $p < 0,05$).

3.2 Характеристика депрессивного эпизода у мужчин и женщин, страдающих БАП

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, ОШ: 3,0; 95% ДИ (1,3-7,2), $p=0,012$), в то время как у мужчин чаще диагностировали «тяжелый депрессивный эпизод» (52% по сравнению с 24% у женщин, ОШ: 3,4; 95% ДИ (1,4-8,0), $p=0,04$) (рисунки 10 и 11).

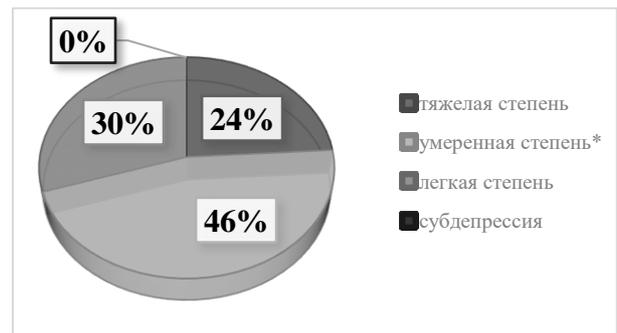
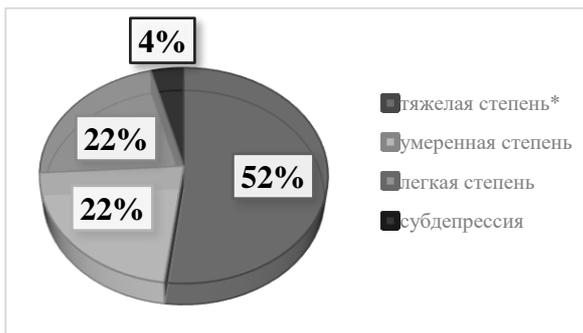


Рисунок 10 - Степень тяжести депрессии у мужчин, n (%)

Рисунок 11 - Степень тяжести депрессии у женщин, n (%)

*- $p < 0,05$

Установлена корреляционная взаимосвязь тяжести депрессии (количество 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 ($r=0,31$).

Продолжительность депрессивного эпизода не отличалась у мужчин и женщин и составила 90,0 [60,0; 180,0] и 90,0 [60,0; 165,0] дней соответственно ($p>0,05$).

При общем преобладающем аффекте тревоги (более 50%) у женщин достоверно чаще встречалась апатия (44% по сравнению с 24% у мужчин, ОШ: 2,4; 95% ДИ (1,1-5,9), $p=0,035$). У мужчин чаще отмечалась тоска (16% по сравнению с 6% женщин), однако различия не достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Соотношение депрессий по преобладающему аффекту в группах мужчин и женщин показано на **рисунках 12 и 13**.

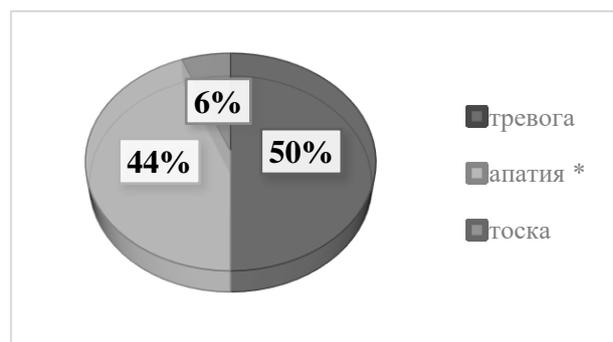
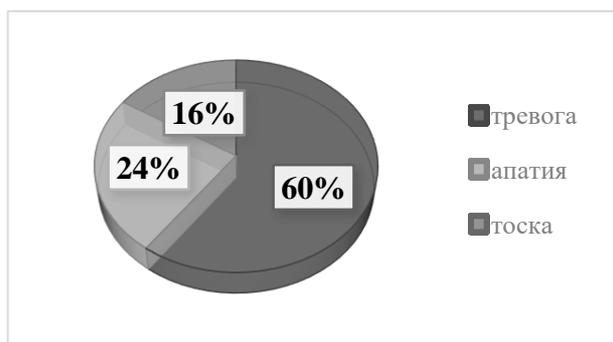


Рисунок 12 - Распределение мужчин по преобладающему аффекту депрессии, n (%)

Рисунок 13 - Распределение женщин по преобладающему аффекту депрессии, n (%)

*- $p < 0,05$

В клинической картине депрессии в обеих группах практически с одинаковой вероятностью встречались идеаторная заторможенность, раздражительность. Для трети мужчин и женщин были характерны моторная заторможенность, идеи самообвинения, соматические жалобы (**таблица 7**).

Таблица 7 - Основные характеристики депрессивного эпизода

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

Тяжесть депрессии по шкале MADRS, (Me [25%; 75%]), баллы	30,0 [24,5; 34,0]	28,0 [24,0; 28,0]
<ul style="list-style-type: none"> • тяжелая степень, n (%) * • средняя степень, n (%) * • легкая степень, n (%) • субдепрессия, n (%) 	<p>26 (52,0%)</p> <p>11 (22,0%)</p> <p>11 (22,0%)</p> <p>2 (4,0%)</p>	<p>12 (24,0%)</p> <p>23 (46,0%)</p> <p>15 (30,0%)</p> <p>0 (0,0%)</p>
Преобладающий аффект, n (%):		
<ul style="list-style-type: none"> • тревога • апатия * • тоска 	<p>30 (60,0%)</p> <p>12 (24,0%)</p> <p>8 (16,0%)</p>	<p>25 (50,0%)</p> <p>22 (44,0%)</p> <p>3 (6,0%)</p>
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"> • в том числе болевой синдром 	11 (22,0%)	7 (14,0%)
Нарушение сна, n (%):		
<ul style="list-style-type: none"> • трудность засыпания * • ранние пробуждения • частые пробуждения • отсутствие чувства сна 	<p>12 (24,0%)</p> <p>6 (12,0%)</p> <p>10 (20,0%)</p> <p>6 (12,0%)</p>	<p>5 (10,0%)</p> <p>6 (12,0%)</p> <p>20 (40,0%)</p> <p>4 (8,0%)</p>

<ul style="list-style-type: none"> • гиперсомния • не нарушен 	11 (22,0%) 5 (10,0%)	12 (24,0%) 3 (6,0%)
Нарушение аппетита, n (%): <ul style="list-style-type: none"> • снижен ** • повышен • не нарушен 	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"> • снижение • повышение 	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 (%) <ul style="list-style-type: none"> • нет • осень-зима * • весна-лето 	27 (54,0%) 19 (38,0%) 4 (8,0%)	34 (68,0%) 9 (18,0%) 7 (14,0%)
Суточные колебания, n (%) <ul style="list-style-type: none"> • нет *** • утром хуже * • вечером хуже 	21 (42,0%) 21 (42,0%) 8 (16,0%)	38 (76,0%) 9 (18,0%) 3 (6,0%)
Атипичное течение, n (%)	5 (10,0%)	5 (10,0%)
*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$		

У мужчин достоверно чаще присутствовали анестезия чувств (28% по сравнению с 10% у женщин, ОШ: 3,5; 95% ДИ (1,2-10,6), $p=0,042$), деперсонализационно-дереализационный синдром (24% по сравнению с 6% у женщин, ОШ: 4,9; 95% ДИ (1,3-18,8), $p < 0,05$), снижение либидо (56% по сравнению с 30% у женщин ОШ: 3,0; 95% ДИ (1,3-6,8), $p=0,009$). Для них

были более характерны суточные и сезонные колебания настроения. Так, у мужчин чаще депрессии возникали в осенне-зимний период (38% по сравнению с 18% у женщин, ОШ: 2,8; 95% ДИ (1,1-7,0), $p=0,046$) и сопровождались ухудшением состояния в утренние часы (42% по сравнению с 18% у женщин, ОШ: 3,3; 95% ДИ (1,3-8,2), $p=0,009$).

Снижение аппетита было характерно для большинства пациентов, но достоверно чаще для женщин (88% по сравнению с 66% у мужчин, ОШ: 3,7; 95% ДИ (1,4-10,6), $p=0,009$). Самоповреждения и дисморфофобический синдром встречались только у женщин в 26% и 10% случаев соответственно ($p < 0,05$). 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 ($\phi=0,54$).

В обеих группах больных нарушения сна характеризовались трудностью засыпания, укорочением его продолжительности с частыми и ранними пробуждениями, отсутствием чувства сна, а также гиперсомнией. У мужчин достоверно чаще встречалась трудность засыпания (28% по сравнению с 10% у женщин, ОШ: 3,5; 95% ДИ (1,6-10,6), $p=0,042$). Структура наблюдаемых нарушений сна в группах мужчин и женщин представлена на **рисунке 14**.

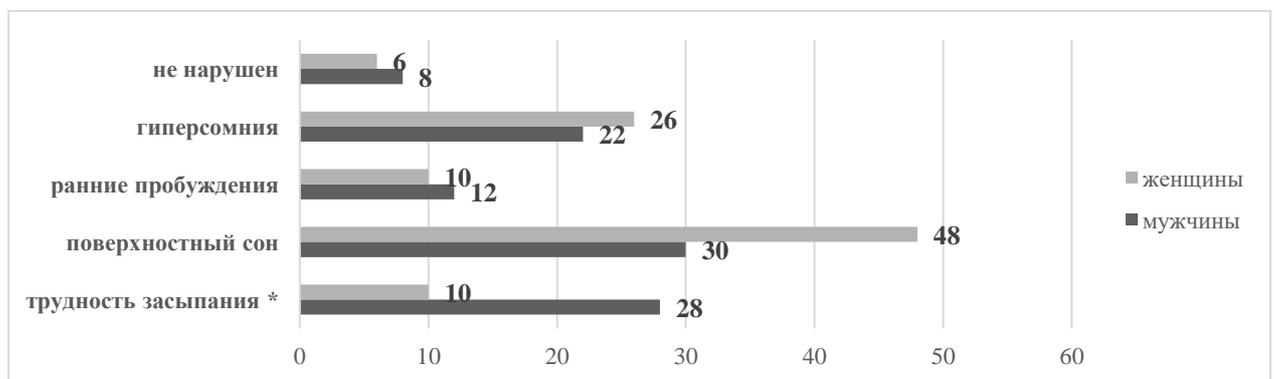


Рисунок 14 - Нарушения сна, n (%)

*- $p < 0,05$

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 БАП ($\phi=0,33$) и меньшей степенью тяжести по MADRS ($r= - 0,3$).

Были получены достоверные различия в суицидальной активности у мужчин и женщин с БАП. Несмотря на отсутствие различий между группами в количестве пациентов с суицидальными мыслями (40% мужчин и 36% женщин, $p=0,681$), суицидальные попытки в анамнезе чаще встречались у женщин (28% по сравнению с 10% у мужчин, ОШ: 3,5; 95% ДИ (1,6-10,6), $p < 0,05$), в том числе демонстративного характера.

Что касается коморбидных депрессии психических нарушений, то у мужчин чаще в структуре депрессии отмечались панические атаки (26% по сравнению с 8% женщин, ОШ: 4,0; 95% ДИ (1,2-13,4), $p < 0,05$), а расстройство пищевого поведения отмечалось только у женщин (12%, $p < 0,05$) (таблица 8).

Таблица 8 - Коморбидные психические расстройства

Расстройство	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Панические атаки, n (%) *	12 (24,0%)	4 (8,0%)
Злоупотребление алкоголем, n (%)	14 (28,0%)	9 (18,0%)
Злоупотребление ПАВ, n (%)	5 (10,0%)	3 (6,0%)
ОКР, n (%)	5 (10,0%)	6 (12,0%)
Расстройство пищевого поведения, n (%) *	0 (0,0%)	6 (12,0%)
*- $p < 0,05$		

Обращает внимание высокая отягощенность обменно-эндокринными и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов обоих полов. У мужчин достоверно чаще встречались заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (22% по сравнению с 6% у женщин, ОШ: 4,4; 95% ДИ (1,1-17,0), $p < 0,05$) (таблица 9).

Таблица 9 - Коморбидные соматические заболевания

Расстройство	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Обменно-эндокринные, n (%)	4 (8,0%)	7 (14,0%)
Сердечно-сосудистые, n (%)	6 (12,0%)	5 (10,0%)
ЖКТ, n (%) *	11 (22,0%)	3 (6,0%)
Мочеполовой системы, n (%)	2 (4,0%)	1 (2,0%)
Кожные, n (%)	2 (4,0%)	1 (2,0%)
Аутоиммунные, n (%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)
Легочные, n (%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)
*- $p < 0,05$		

3.3 Оценка интермиссии у мужчин и женщин с БАР

Гендерные отличия в характере течения заболевания оценивались в том числе по длительности интермиссии с учетом катамнестических данных пациентов.

Приверженность поддерживающей терапии нормотимиками, солями лития и атипичными нейролептиками наблюдалась у 64% мужчин и 68% женщин ($p=0,673$) (таблица 10).

Таблица 10 - Показатели продолжительности и качества интермиссии

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Приверженность поддерживающему лечению, n (%)	32 (64%)	34 (68%)
Продолжительность первой интермиссии, (Me [25%; 75%]), годы	2,0 [0,5; 5,0]	1,0 [0,5; 4,0]
Средняя продолжительность интермиссии, (Me [25%; 75%]), годы	1,75 [0,5; 3,0]	1,0 [0,5; 2,0]
Продолжительность последней интермиссии перед текущей госпитализацией, (Me [25%; 75%]), годы	1,0 [0,5; 2,0]	0,5 [0,3; 1,0]
Изменение продолжительности интермиссии, укорочение, n (%) пациентов *	11 (22,0%)	21 (42,0%)
Отсутствие «полного здоровья» в межприступный период, n (%) пациентов	16 (32,0%)	15 (30,0%)
*-p < 0,05		

Несмотря на отсутствие достоверных различий, у женщин отмечалась тенденция более короткой продолжительности интермиссии по сравнению с мужчинами. К тому же у женщин достоверно чаще наблюдалось укорочение интермиссии - в 42% случаев по сравнению с 22% у мужчин (ОШ: 2,6; 95% ДИ (1,0-6,1), p=0,033).

По данным исследования, 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.

3.4 Оценка социального функционирования и качества жизни

Для оценки качества жизни использовалась шкала оценки удовлетворенности жизнью Q-LES-Q-SF, представляющая собой опросник по различным сферам жизнедеятельности и функционирования (физическое здоровье, семья, социальная активность, досуг, быт, работа, экономический статус, отношение к лечению). Достоверных различий между группами мужчин и женщин не было выявлено ($p=0,28$): у мужчин балл составил 42,0 [36,0; 46,8], у женщин - 41,0 [37,3; 43,8], что условно соответствует среднему уровню социального функционирования (**таблица 11**).

Более высокий уровень социальной адаптации у мужчин (количество баллов по шкале Q-LES-Q-SF) коррелировал с гипертимными чертами характера ($r=0,31$), более поздним возрастом начала заболевания ($r=0,29$).

Таблица 11 - Оценка качества жизни

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Оценка качества жизни по шкале Q-LES-Q-SF, (Me [25%; 75%]), баллы	42,0 [36,0; 46,8]	41,0 [37,3; 43,8]
Частые смены партнеров/разводы в анамнезе, n (%) *	21 (42,0%)	12 (24,0%)
Количество дней нетрудоспособности в году, (Me [25%; 75%]), дней	30,0 [14,0; 60,0]	30,0 [21,0; 60,0]
Частые смены работ в анамнезе, n (%)	17 (34,0%)	17 (34,0%)
Уволен по состоянию, n (%)	12 (24,0%)	9 (18,0%)
Инвалидность, n (%)	2 (4,0%)	1 (2,0%)
*- $p < 0,05$		

Мужчины достоверно чаще разводились и меняли партнеров (46% по сравнению с 24% женщин, ОШ: 2,3; 95% ДИ (1,1-5,4), $p=0,022$). Это

коррелировало с гипертимным преморбидом ($\varphi=0,3$) и злоупотреблениями ПАВ в анамнезе ($\varphi=0,3$). У женщин была выявлена взаимосвязь частоты разводов/расставаний с БАР I ($\varphi=0,41$) и атипичным течением депрессии ($\varphi=0,3$).

Мужчины чаще увольнялись с работы по причине болезни по сравнению с женщинами, но различия статистически не достоверны ($p>0,05$). Однако у мужчин была определена корреляционная взаимосвязь между увольнением из-за состояния здоровья, циклотимным преморбидом ($\varphi=0,31$) и наличием расстройств в пубертате ($\varphi=0,4$).

ГЛАВА 4. Купирующая терапия депрессии у мужчин и женщин, страдающих биполярным аффективным расстройством

Одной из главных целей лечения депрессии при БАР, наряду с быстрым купированием симптоматики, предотвращением суицидальных попыток, является уменьшение риска инверсии фазы. Назначение антидепрессантов может быть ассоциировано с увеличением этого риска и, как следствие, укорочением ремиссии и развитием неблагоприятных форм течения (континуальной, быстроциклической).

Несмотря на то, что основным механизмом АД-индуцированной мании считается антихолинергический эффект, присущий ТЦА, нельзя исключать роль других нейромедиаторных систем (катехоламинергических, серотонинергических и дофаминергических) и, следовательно, вероятность инверсии аффекта на фоне приема антидепрессантов других групп.

Среди отечественных и зарубежных авторов имеется точка зрения, что включение АД в схему купирующей терапии необходимо в ряде случаев и имеет преимущества: ускоряет процесс выхода из депрессивной фазы, повышает эффективность лечения, особенно при коморбидных тревожных и личностных расстройствах. При этом предпочтение в большинстве случаев отдается препаратам из группы СИОЗС, в связи с меньшим риском появления симптомов противоположного полюса.

Гендерные особенности терапии депрессии при БАР остаются практически неизученными. Имеющиеся данные, как правило, отражают общие особенности фармакокинетики у мужчин и женщин, но не учитывают клинические, нейрогуморальные, социальные аспекты депрессий в структуре БАР.

4.1 Оценка динамики и эффективности психофармакотерапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве у мужчин и женщин

Для оценки эффективности проводимого лечения мужчины и женщины были разделены на подгруппы: принимавших АД и не принимавших АД.

Исходный балл по шкале MADRS в подгруппах мужчин и женщин, не принимавших АД, составил 24 [21,0; 29,0] у мужчин и 26 [24,0; 32,0] у женщин ($p=0,148$); принимавших АД - 32 [26,0; 38,0] и 28 [24,0; 28,0] соответственно ($p=0,004$) (таблица 12). Таким образом, в подгруппах не принимавших АД не получено достоверных различий между мужчинами и женщинами, в подгруппах, принимавших АД, тяжелая депрессия достоверно чаще регистрировалась у мужчин по сравнению с женщинами ($p < 0,05$).

Таблица 12 - Подгруппы для оценки эффективности лечения

Показатель	Мужчины (N=50)	Женщины (N=50)
Без использования АД n (%)	11 (22%)	17 (34%)
• тяжелой степени	3 (6%)	7 (14%)
• средней степени	2 (4%)	4 (8%)
• легкой степени	6 (12%)	6 (12%)
MADRS, (Me [25%; 75%]), баллы	24 [21,0; 29,0]	26 [24,0; 32,0]
С использованием АД n (%)	39 (78%)	33 (66%)
• тяжелой степени *	23 (46%)	5 (10%)
• средней степени *	9 (18%)	19 (38%)
• легкой степени	7 (14%)	9 (18%)
MADRS, (Me [25%; 75%]), баллы **	32 [26,0; 38,0]	28 [24,0; 28,0]
*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$		

Основаниями к назначению АД являлись: тяжесть депрессии, отсутствие положительной динамики или ухудшение состояния на фоне терапии нормотимиками, солями лития, атипичными нейролептиками или их комбинацией, начало приема пациентом АД до поступления в стационар с положительным эффектом.

Динамика тяжести депрессии с учетом баллов по шкале MADRS в группах мужчин и женщин представлена на **рисунках 15 и 16**.

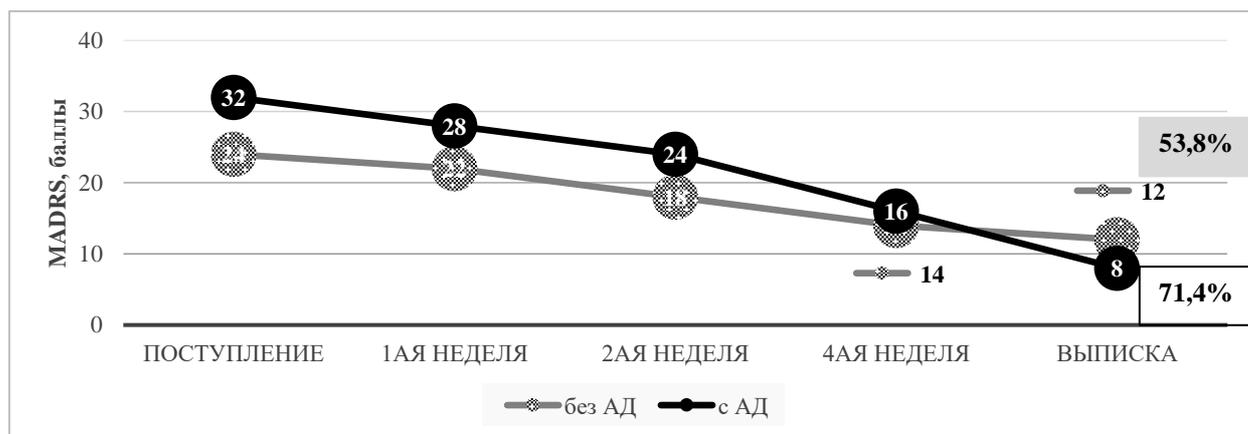


Рисунок 15 - Динамика состояния по шкале MADRS у мужчин

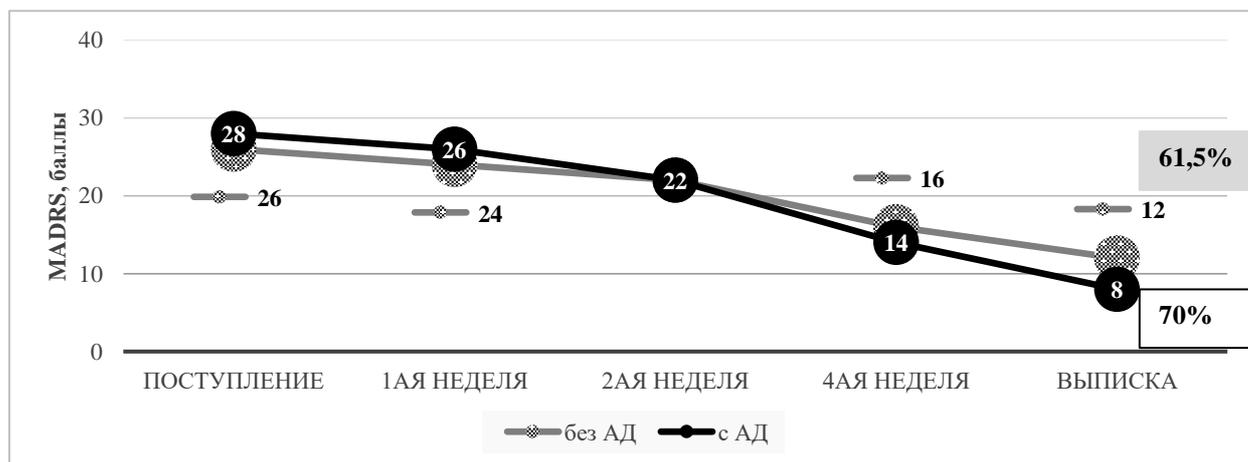


Рисунок 16 - Динамика состояния по шкале MADRS у женщин

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 ($p < 0,001$).

Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I. «Очень» и «значительного улучшения» удалось достичь в 82,1% случаев в подгруппе получавших АД, что на 45,7% больше, чем в подгруппе не получавших АД, различия статистически значимы ($p < 0,05$) (рисунок 17).

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 ($p=0,007$) (рисунок 18).

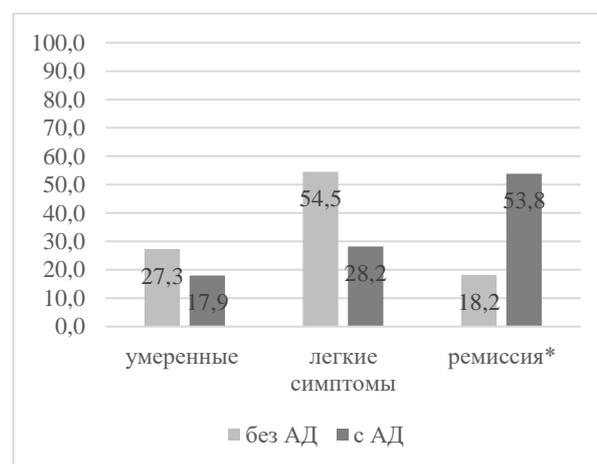
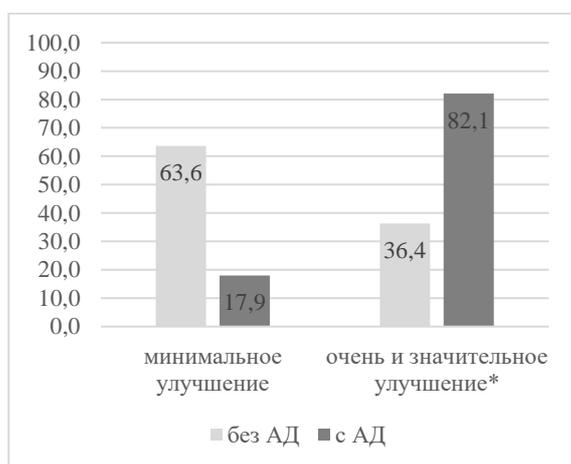


Рисунок 17 - Оценка состояния по шкале CGI-I у мужчин в конце 6-ой недели терапии

Рисунок 18 - Оценка состояния по шкале CGI-S у мужчин в конце 6-ой недели терапии

В подгруппах женщин достоверной разницы по баллам MADRS изначально не отмечалось ($p=0,588$). Редукция баллов по шкале MADRS (в %) в конце лечения составила: у пациентов, получавших АД - 70%, не получавших АД - 61,5%, различия статистически значимы ($p=0,005$) (рисунок 16).

«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 ($p < 0,05$) (рисунок 19).

В подгруппе пациентов, получавших АД, отмечался самый высокий процент достижения ремиссии - 63,6% по сравнению с 29,4% в подгруппе не получавших АД ($p < 0,05$) (рисунок 20).

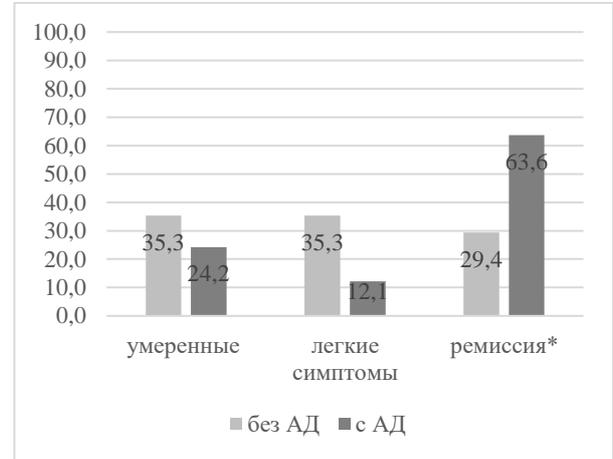
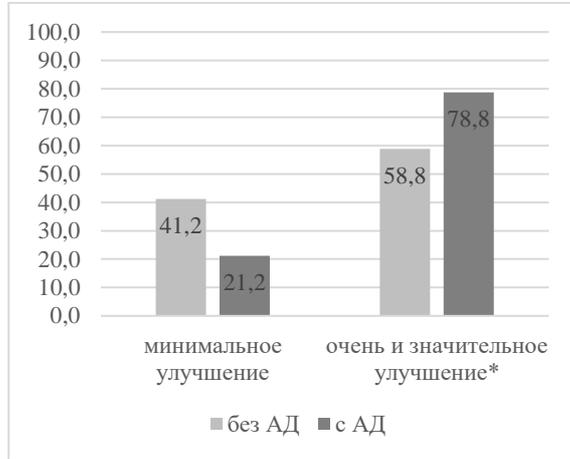


Рисунок 19 - Оценка состояния по шкале CGI-I у женщин в конце 6-ой недели терапии

Рисунок 20 - Оценка состояния по шкале CGI-S у женщин в конце 6-ой недели терапии

При сравнении динамики и эффективности лечения подгрупп мужчин и женщин между собой были получены следующие данные (таблица 13).

Таблица 13 - Оценка динамики лечения по подгруппам

Показатель	Мужчины	Женщины	Уровень p
Степень тяжести депрессии по шкале Монтгомери-Асберг MADRS (Me [25%; 75%]), баллы			
<i>Без использования АД</i>			
<i>В начале лечения</i>	24,0 [21,0; 29,0]	26,0 [24,0; 32,0]	p=0,148
<i>Спустя 1 неделю *</i>	22,0 [18,0; 25,0]	24,0 [20,0; 28,0]	p=0,041
<i>Спустя 2 недели *</i>	18,0 [14,0; 19,0]	22,0 [16,0; 24,0]	p=0,019
<i>Спустя 4 недели</i>	14,0 [12,0; 14,0]	16,0 [12,0; 18,0]	p=0,085
<i>Спустя 6 недель (или при выписке)</i>	12,0 [10,0; 12,0]	12,0 [10,0; 14,0]	p=0,546

<i>С использованием АД</i>			
<i>В начале лечения **</i>	32,0 [26,0; 38,0]	28,0 [24,0; 28,0]	p=0,004
<i>Спустя 1 неделю **</i>	28,0 [25,0; 34,0]	26,0 [24,0; 26,0]	p=0,001
<i>Спустя 2 недели **</i>	24,0 [22,0; 26,0]	22,0 [20,0; 24,0]	p=0,011
<i>Спустя 4 недели **</i>	16,0 [14,0; 21,0]	14,0 [12,0; 18,0]	p=0,008
<i>Спустя 6 недель (или при выписке) **</i>	12,0 [8,0; 14,0]	8,0 [6,0; 10,0]	p=0,049
Оценка степени тяжести по шкале клинического впечатления CGI-S (Me [25%; 75%]), баллы			
<i>Без использования АД</i>			
<i>В начале лечения</i>	5,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	p=0,051
<i>Спустя 6 недель (или при выписке)</i>	3,0 [3,0; 3,5]	3,0 [2,0; 4,0]	p=0,94
<i>С использованием АД</i>			
<i>В начале лечения</i>	5,0 [5,0; 6,0]	5,0 [5,0; 6,0]	p=0,443
<i>Спустя 6 недель (или при выписке)</i>	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	p=0,674
Оценка эффективности лечения по шкале клинического улучшения CGI-I (Me [25%; 75%]), баллы			
<i>Без использования АД</i>			
<i>Спустя 2 недели</i>	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	p=0,074
<i>Спустя 4 недели</i>	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	p=0,289
<i>Спустя 6 недель (или при выписке)</i>	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	p=0,569
<i>С использованием АД</i>			
<i>Спустя 2 недели</i>	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [4,0; 4,0]	p=0,206
<i>Спустя 4 недели</i>	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	p=0,194
<i>Спустя 6 недель (или при выписке)</i>	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]	p=0,99

*- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$

Таким образом, в подгруппах не принимавших АД не получено достоверных различий в тяжести депрессии изначально (однако у женщин отмечалась тенденция наличия более тяжелых депрессий в этой подгруппе: CGI-S у мужчин - 5,0 [4,0; 5,0]; у женщин - 5,0 [5,0; 6,0], $p=0,051$). При оценке эффективности лечения в динамике баллы по шкале MADRS в конце 1-ой и 2-ой недели были ниже у мужчин ($p=0,041$ и $p=0,019$ соответственно), что может свидетельствовать о более раннем ответе на терапию. В конце 6-ой недели (или при выписке) достоверных различий между подгруппами мужчин и женщин не было получено.

В подгруппах пациентов, получавших АД, при лечении депрессивного эпизода, 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.

4.2 Оценка риска развития инверсии аффекта на фоне использования антидепрессантов в схемах терапии депрессии при биполярном аффективном расстройстве у мужчин и женщин

Был проведен анализ 149 и 168 депрессивных эпизодов у мужчин и женщин соответственно, в том числе катamnестически (по данным выписных эпикризов). В 89,3% случаев у мужчин и 86,3% - у женщин при лечении текущего депрессивного эпизода использовались антидепрессанты ($p=0,425$).

Антидепрессанты были объединены в соответствии с механизмом действия в следующие группы (**таблица 14**).

Таблица 14 - Группы препаратов в исследовании (количество назначений)

Препараты	Кол-во курсов	
	мужчины	женщины
СИОЗС, n (%)	48 (32,2%)	55 (37,9%)
ТЦА, n (%)	38 (25,5%)	57 (39,3%)
СИОЗСН, n (%)*	24 (16,1%)	15 (10,3%)
НаССА, n (%)	11 (7,4%)	5 (3,4%)
Мелатонинэргические, n (%)	7 (5,4%)	5 (3,4%)
ИМАО, n (%)	2 (1,3%)	6 (4,1%)
АИОЗС, n (%)	3 (2%)	2 (1,3%)
*-p < 0,05		

ТЦА чаще назначались мужчинам, СИОЗС - женщинам, хотя различия не достигли уровня статистической значимости. СИОЗСН достоверно чаще ($p < 0,05$) применялись у мужчин.

Транзиторные симптомы противоположного полюса в анамнезе наблюдались в 15,8% случаев использования АД у мужчин и в 22,0% - у женщин ($p=0,795$) (таблица 15).

Таблица 15 - Инверсия аффекта в % случаев (депрессивных эпизодов)

Показатель	Мужчины		Женщины	
	БАР I	БАР II	БАР I	БАР II
	N=67	N=82	N=36	N=132
Использование АД в анамнезе, n (%) эпизодов	56 (83,6%)	77 (93,9%)	25 (69,4%)	120 (90,9%)
	133 (89,3%)		145 (86,3%)	
Лекарственная инверсия аффекта, n (%) эпизодов	15 (26,8%)	6 (7,8%) *	5 (20%)	27 (22,5%)
	21 из 133 (15,8%)		32 из 145 (22,0%)	

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 аффекта отмечалась в 26,8% случаев у мужчин и в 20% - у женщин ($p>0,05$). При БАР II вероятность инверсии аффекта была достоверно выше у женщин (7,8% по сравнению с 22,5% у женщин, ОШ: 0,3; 95% ДИ (0,1-0,7), $p=0,008$).

На фоне терапии СИОЗС смена фазы наблюдалась в 16,7% случаев у мужчин и в 21,8% - у женщин ($p=0,529$), ТЦА - в 21% у мужчин и в 28% - у женщин ($p=0,203$), СИОЗСН - в 16,7% у мужчин и в 12,5% у женщин ($p>0,05$). В группах пациентов, принимавших другие антидепрессанты (НаССА, мелатонинэргический антидепрессант агомелатин, ИМАО, АИОЗС), было недостаточное количество наблюдений (**таблица 16**).

Таблица 16 - Инверсия аффекта на фоне приема антидепрессантов различных групп в % случаев (депрессивных эпизодов)

Показатель	Мужчины	Женщины
СИОЗС, n (%)	8 из 48 (16,7%)	12 из 55 (21,8%)
Пароксетин	2 из 10 (20%)	3 из 11 (27,3%)
Эсциталопрам/ Циталопрам	3 из 10 (30%)	1 из 10 (10%)
Сертралин	2 из 8 (25%)	5 из 13 (38,5%)
Флувоксамин	0 из 10 (0%)	2 из 11 (18,2%)
Флуоксетин	1 из 10 (10%)	1 из 10 (10%)
ТЦА, n (%)	8 из 38 (21%)	16 из 57 (28%)
Амитриптилин	5 из 19 (26,3%)	9 из 23 (39%)
Кломипрамин	3 из 15 (20%)	4 из 20 (20%)
Мапротилин	0 из 1 (0%)	1 из 1 (100%)
Пипофезин	0 из 2 (0%)	2 из 9 (22,2%)
Имипрамин	0 из 1 (0%)	0 из 4 (0%)

СИОЗСН, n (%)	4 из 24 (16,7%)	2 из 16 (12,5%)
Венлафаксин (от 75мг/сут)	3 из 15 (20%)	2 из 15 (13,3%)
Дулоксетин	1 из 9 (11,1%)	0 из 1 (0%)
Мелатонинэрг., n (%)	1 из 7 (14,3%)	2 из 5 (20%)
Агомелатин	1 из 7 (14,3%)	1 из 5 (20%)

На рисунках 21 и 22 представлены случаи инверсии аффекта при использовании отдельных препаратов. Следуя правилу Парето, можно определить, что 80% (гипо)маний у мужчин произошли при использовании эсциталопрама, амитриптилина, сертралина, пароксетина, венлафаксина, кломипрамина, в то время как у женщин - сертралина, амитриптилина, пароксетина, кломипрамина.

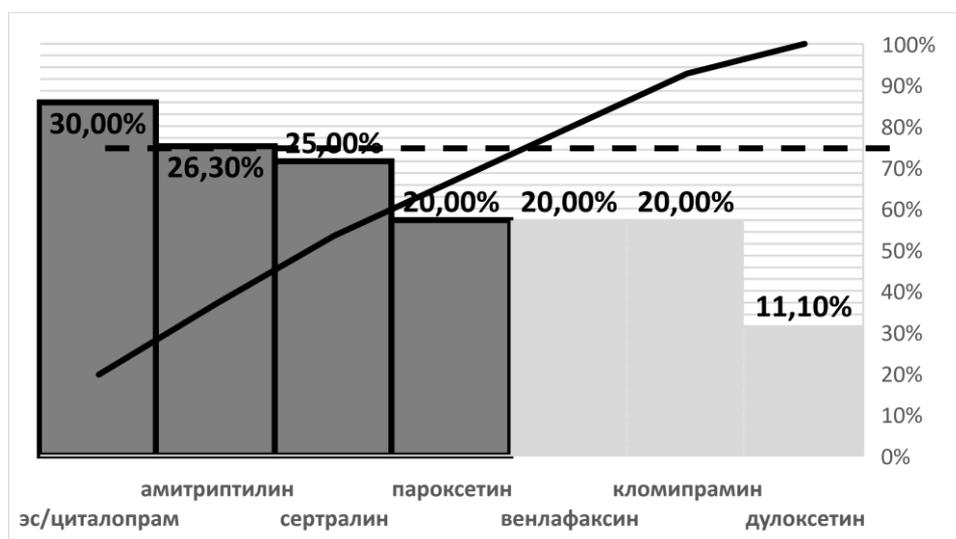


Рисунок 21 - Инверсия аффекта в зависимости от используемого антидепрессанта у мужчин

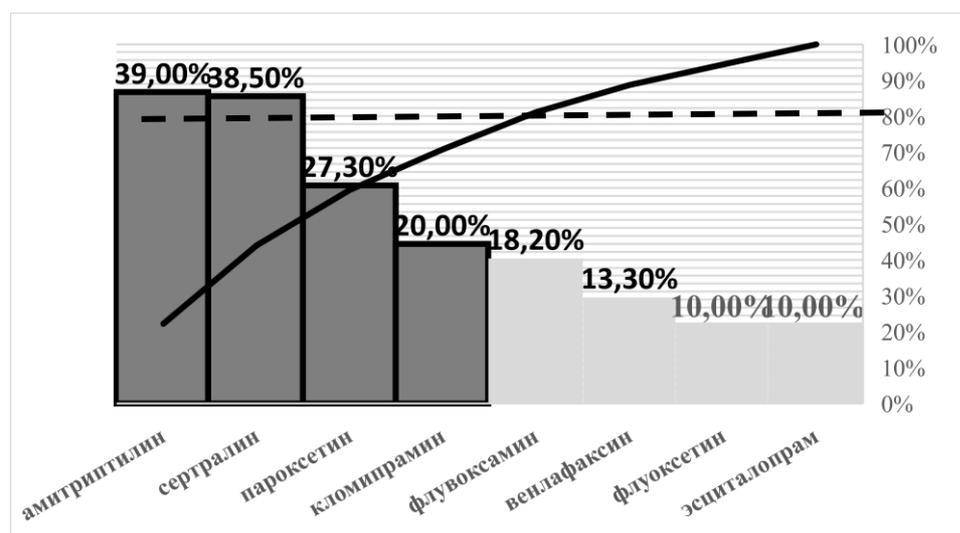


Рисунок 22 - Инверсия аффекта в зависимости от используемого антидепрессанта у женщин

Далее представлены клинические иллюстрации особенностей течения депрессии, заболевания в целом и проводимого лечения у мужчин (№1, №2) и женщин (№3).

Клиническая иллюстрация 1

Больной А., 47 лет, не работает.

Анамнез (собран со слов больного и его матери): Относительно наследственности известно, что прабабка по отцовской линии страдала «нервным заболеванием», избегала контактов с людьми, умерла в молодом возрасте. Бабка по материнской линии дважды лежала в психиатрической клинике по поводу депрессий на фоне семейных неурядиц. Матери 74 года; по характеру активная, целеустремленная, привыкла отстаивать свою позицию и добиваться справедливости; работала инженером, в настоящее время на пенсии; страдает гипертонической болезнью. Отцу 74 года; по характеру более мягкий, спокойный, сдержанный; также работал инженером, в настоящее время на пенсии; страдает гипертонической болезнью. Родная сестра младше на 3 года; по характеру активная, деятельная; работает преподавателем

математики; разведена, живет отдельно от родителей вместе с сыном. Родился от нормально протекавшей беременности. Роды быстрые в срок. В возрасте 2-х недель перенес двустороннюю пневмонию. Раннее развитие без особенностей. Детский сад не посещал, часто болел респираторными заболеваниями. В возрасте 5-ти лет во время игры во дворе упал, ударился головой, после чего в течение 2-х дней лечился в стационаре по поводу сотрясения мозга. В школу пошел в 7 лет. Учился хорошо. По характеру был активным, общительным, дружелюбным, в компании занимал позицию лидера. В свободное от учебы время занимался спортом, ходил зимой - в лыжные, а летом - в байдарочные походы. Примерно с 14-ти лет изменился по характеру: стал более замкнутым, стеснительным. Возвращаясь из школы, много времени лежал, не делал уроки, не выходил на прогулки. В течение 2-х недель находился на стационарном лечении в терапевтическом отделении городской больницы, проводилась общеукрепляющая терапия. После окончания школы по рекомендации родителей поступил в институт по специальности «геология». Поначалу учился на «отлично», проявлял заметный интерес к выбранной специальности. Однако на 2-м курсе постепенно стал пропускать занятия, из-за чего не был отчислен только благодаря протекции отца. После окончания ВУЗа служил в армии, часто случались конфликты с сослуживцами, нередко вступал с ними в драки. Вернувшись из армии (20 лет), без видимой причины «совсем слег». Целыми днями лежал, много спал, говорил, что сильно устал, что ему «нужно отдышаться» несмотря на то, что объективно ничем не занимался. Такое состояние продолжалось в течение месяца, разрешилось самостоятельно. Устроился по специальности, успешно работал. Периодически знакомился с девушками, но серьезных отношений не заводил. В 1999 году (27 лет) после возвращения из командировки с Севера состояние вновь ухудшилось: снизилось настроение, был подавлен, тревожен, почти не выходил из дома, залеживался в постели, в течение длительного времени (около 6-ти месяцев) не мог найти работу, испытывал чувство собственной неполноценности,

невостребованности. За медицинской помощью не обращался, состояние разрешилось самостоятельно. С того же времени стал периодически употреблять алкоголь в компаниях друзей и коллег по работе. В 2005 году (33 года) в пьяной драке получил травму головы с потерей сознания. За стационарной помощью не обращался, перенес «на ногах». В 2007- 2008 г.г. (35-36 лет) был необычно бодрым и энергичным, все успевал, много работал, зарабатывал много денег, собирался покупать машину. На работе познакомился с девушкой, которая находилась в разводе и имела ребенка от первого брака, начали встречаться, вместе выпивали по вечерам после работы. На фоне употребления алкоголя становился «буйным», чрезвычайно подвижным, вспыльчивым, легко раздражался. Во время экономического кризиса 2008 года и больного, и его девушку уволили по сокращению штата. Примерно в это же время девушка заболела онкологическим заболеванием и через полгода умерла. После этого (март 2008 года) был подавлен, винил себя в смерти девушки. Несмотря на свое состояние, смог устроиться на работу геологом, где проработал практически до декабря 2008 года. За 10 дней до новогодних праздников взял отпуск и все это время, а также официальные январские выходные дни лежал в кровати, практически не выходил из дома, много спал, с трудом мог заставить себя чем-либо заниматься, беспокоили боли в ногах. Не мог общаться с людьми, считал, что ничего не добился в жизни и добиться уже никогда не сможет. Будущее представлялось мрачным и малоперспективным. Винил родителей за то, что те неправильно его воспитали. После окончания праздников уволился с работы. Состояние продолжало ухудшаться. Появилась тревога. С трудом мог находиться в местах скопления людей, становилось неуютно, страшно, «хотелось спрятаться, скрыться, залезть под стол и не вылезать». Дома лежал в кровати в позе эмбриона, укрывшись с головой одеялом. Родители пытались «расшевелить» сына, заставляли его выходить на прогулки хотя бы вокруг дома. За медицинской помощью не обращался. Спустя полгода состояние постепенно улучшилось. Снова устроился на работу. В 2011 году (39 лет)

после сокращения на работе и смерти бабушки вновь снизилось настроение, стал подавленным, испытывал внутреннее напряжение, тревогу, слабость в конечностях, «даже не мог поднять руку», очень быстро уставал от незначительной активности, постоянно прокручивал в голове воспоминания о смерти бывшей девушки, винил себя в случившемся. В начале 2012 года (40 лет) по настоянию матери обратился к психотерапевту в районную поликлинику, была рекомендована госпитализация в психиатрический стационар, прием миртазапина, однако, от госпитализации отказался, назначенную терапию не принимал. С июля 2012 года не работал. В ноябре 2012 года (40 лет) в течение 10-ти дней находился на стационарном лечении в Клинике неврозов, принимал кломипрамин до 50 мг/сут, карбамазепин до 200 мг/сут, трифлуоперазин до 10 мг/сут с улучшением: уменьшилась тревога, меньше прокручивал мысли о ситуациях из прошлого, стал чуть бодрее, однако, в целом все же оставался малоактивным, с трудом заставлял себя чем-либо заниматься, испытывал физическую слабость. Дома продолжил прием поддерживающей терапии, однако, состояние не изменилось. В связи с сохраняющимися жалобами в феврале 2014 года впервые обратился в Клинику психиатрии им. С.С. Корсакова, был проконсультирован и госпитализирован в 1ОПО. Был выписан с улучшением, принимал поддерживающую терапию флуоксетином до 40 мг/сут, карбамазепином до 200 мг/сут. Чувствовал себя хорошо, нашел новую работу, успешно справлялся с нагрузкой. В июле 2014 года поехал в командировку на Камчатку. В связи с графиком полевых работ нарушил прием препаратов, в компании коллег практически ежедневно употреблял алкоголь. На этом фоне стал активным, подвижным, говорливым. Увлеченно собирал фото- и видеоархив о своих буднях. В состоянии алкогольного опьянения был агрессивен, конфликтовал с коллегами. После возвращения домой состояние сохранялось прежним, продолжил ежедневно злоупотреблять алкоголем, так как он усиливал ощущение, что «может абсолютно все». Состояние было «одновременно приятным и пугающим»: появился страх, что может совершить какой-нибудь противоправный

поступок. В сентябре 2014 года повторно обратился за помощью в клинику им. С.С. Корсакова. Получал терапию галоперидолом до 10 мг/сут, кветиапином до 100 мг/сут, карбамазепином до 200 мг/сут, литием до 600 мг/сут. Стал спокойнее, но залеживался утром, с трудом заставлял себя чем-то заниматься. При присоединении антидепрессивной терапии (флуоксетин до 40 мг/сут) и снижении лития до 300 мг/сут состояние нормализовалось. Был выписан с улучшением. С середины января 2015 года состояние вновь ухудшилось - снизилось настроение, стал хуже спать, с трудом давались повседневные дела. Амбулаторно обратился за помощью в клинику им. С.С. Корсакова, были назначены вальпроат натрия до 600 мг/сут, флупентиксол до 1 мг/сут с улучшением. Самостоятельно отменил препараты, начал употреблять алкоголь. Стал деятельным, раздражительным. В марте 2015 года повторно обратился за помощью в клинику психиатрии им. С.С. Корсакова, где была подобрана терапия вальпроатом натрия до 1200 мг/сут и кветиапином до 400 мг/сут. Впоследствии неоднократно госпитализировался в клинику по поводу снижения настроения и для коррекции схемы терапии, выраженность и длительность аффективных фаз, преимущественно депрессий, увеличилась. Находился на поддерживающем лечении вальпроатом натрия до 900 мг/сут, кветиапином до 50 мг/сут. Более полугода работал в Южной Америке геологом. Прекратил прием препаратов, резко снизилось настроение, не мог заставить себя работать. После возвращения осенью 2017 года самостоятельно начал принимать дулоксетин - появилась раздражительность, «суетливость», отменил препарат. Через 1 месяц обратился за помощью в клинику им. С.С. Корсакова с жалобами на снижение активности, настроения, работоспособности, чрезмерную сонливость. Во время последней госпитализации в связи с континуальным течением, нестойким эффектом проводимого лечения, активным желанием пациента были проведены 5 сеансов ЭСТ. Отмечал улучшение состояния - стабилизировалось настроение, «мысли стали ясными», появились планы относительно работы. После выписки принимал поддерживающую терапию вальпроатом натрия до 1000

мг/сут, кветиапином до 100 мг/сут. Возникли проблемы с трудоустройством - после прохождения собеседований не получал положительного отклика работодателей. В январе 2020 года обратился за помощью в связи с колебаниями настроения, трудностью концентрации, повышенной утомляемостью. Был госпитализирован.

Соматический статус: Нормостенического телосложения, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, нормальной окраски. Отеков нет. Периферические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. В легких дыхание везикулярное, ЧДД - 14/мин, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов не обнаружено. АД - 135/85 мм.рт.ст., ЧСС - 90 ударов/мин. Живот не напряжен, безболезненный. Печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в пределах нормы.

Неврологический статус: Глазные щели, зрачки D=S. Фотореакция прямая и содружественная сохранены. Лицо симметрично. Глоточный рефлекс живой. Язык по средней линии. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Сухожильные рефлексы D=S. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет корректно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальной и очаговой симптоматики не обнаружено.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи: показатели в пределах нормальных значений.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный, тахикардия. Некоторое уменьшение зубца Т в грудных отведениях.

Рентгенография органов грудной клетки: В легких видимых очаговых и инфильтративных теней не обнаружено. Корни структурны, не расширены. Реберно-диафрагмальные синусы без особенностей. Сердечная тень обычной конфигурации.

ЭЭГ: Легкие диффузные изменения электрической активности головного мозга в виде дезорганизации основного ритма.

Психический статус при поступлении: Сидит, ссутулившись, не меняя положения тела на стуле. Выражение лица мрачное. Говорит тихо, медленно. На вопросы отвечает кратко, по существу. Объясняет, что «голова не думает». Жалуется на «апатию, бессилие». В такие моменты отмечает тягу к алкоголю. С утра просыпается разбитым. Винит себя, что не смог «в очередной раз» пройти собеседование на работу. Говорит: «Уже не помню, когда чувствовал себя здоровым». Переживает, что состояние может «ухудшиться сильнее». Обманы восприятия, суицидальные мысли отрицает. Просит о помощи.

Психометрическая оценка (при поступлении): MADRS – 38 б., CGI-S – 5 б.

Экспериментально-психологическое обследование: Отмечается интеллектуальная сохранность больного, критическое отношение к своему состоянию и к процессу обследования. Данных о нарушениях мышления не выявлено. На первый план выступают личностные особенности испытуемого: болезненный самоанализ, чувство несчастья, острое переживание неудач с направленным на себя негативным аффектом, повышенное чувство вины, пассивности у личности депрессивного типа.

Получал **терапию** - вальпроат натрия до 600мг/сут, литий до 600мг/сут, кветиапин 50 мг на ночь. Первое время в отделении был подавлен, замкнут, много времени проводил в пределах кровати. Отмечал колебания настроения в течение дня со «светлыми промежутками продолжительностью около 2-х часов». Жаловался на «проблемы с памятью, концентрацией», на беседе с врачом брал с собой тетрадь, в которую записывал «все необходимое». На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: стал активнее, общительнее, однако сохраняется жалоба на невыраженные колебания настроения, сильную утомляемость. Соматически оставался стабильным. Психометрические показатели в динамике: MADRS (1-2-4-6 неделя терапии) – 34-26-18-12 б.; CGI-I (в конце 1-ой недели терапии) – 3 б.; CGI-S (в конце

лечения) – 3 б., CGI-I (в конце лечения) – 3 б. Выписан на поддерживающей терапии вальпроатом натрия 600мг/сут, литием 600 мг/сут, кветиапином 50 мг/сут.

Заключение: Биполярное аффективное расстройство I типа, текущий эпизод умеренной депрессии (F31.3 по МКБ-10, 296.52 по DSM-V).

Комментарий:

Заболевание развилось у гипотимной личности, отягощенной эндогенной патологией наследственностью у родственников первой линии (в том числе аффективным расстройством со стороны отца). Начало заболевания следует отнести к возрасту 14-ти лет, когда пациент изменился по характеру, стал залеживался в кровати, был малоактивным. В дальнейшем можно предположить возникновение у него гипоманиакальных фаз, когда во время учебы в ВУЗе становился активным, легко справлялся с нагрузками, с последующим аффективным снижением.

В возрасте 27-ми лет возник первый продолжительный депрессивный эпизод (около 6-ти месяцев), клиническая картина которого определялась преимущественно тревогой и впоследствии апатией, разрешился самостоятельно. Этот период был ассоциирован с началом регулярного чрезмерного употребления алкоголя.

Обращает внимание достаточно длительный последующий период ремиссии - около 7 лет, в который больной не отмечает выраженных аффективных колебаний, а только проблему злоупотребления.

С возраста 35-ти лет произошло утяжеление болезни в виде учащения фаз и усиления их выраженности. Периоды длительного сниженного настроения с чувством вины, снижением социального функционирования и работоспособности сменялись периодами ремиссии, в которые пациент чувствовал себя полностью здоровым, возвращался к работе.

Первое обращение к специалисту можно расценить как позднее, спустя 26 лет, что связано с непониманием сути проблемы и нежеланием пациента. На фоне принимаемой терапии антидепрессантами в комбинации с

нормотимиками произошла инверсия аффекта и первый выраженный маниакальный эпизод, потребовавший госпитализации.

Дальнейшее лечение проводилось высокими дозами стабилизаторов настроения (антиконвульсантами, литием, кветиапином), однако пациент не был привержен терапии, прекращал прием лекарств и продолжал употребление алкоголя, самостоятельно принимал антидепрессант, который вновь привел к инверсии аффекта.

Можно предположить, что вышеперечисленные факторы привели к переходу течения БАР в континуальное с отсутствием периодов полного благополучия и преобладанием депрессивных фаз, что сопровождалось выраженной дезадаптацией пациента.

В связи с континуальным течением, нестойким эффектом проводимого лечения, активным желанием пациента были проведены 5 сеансов ЭСТ, после которых пациент отмечал улучшение и стабилизацию состояния, однако с сохранением резидуальной симптоматики - невыраженных колебаний настроения, трудности концентрации, повышенной утомляемости.

Клиническая иллюстрация 2

Больной А., 52 года, бизнесмен.

Анамнез (со слов пациента и его сына): Матери больного 73 года, в настоящее время на пенсии. Имеет высшее экономическое образование, работала инженером-экономистом на заводе. По характеру мягкая, доброжелательная, отзывчивая. С 20 лет страдает биполярным аффективным расстройством ремиттирующего течения (по 3 месяца - депрессии, по 8 месяцев - гипомании, есть периоды ровного состояния), регулярно наблюдается у психиатра, принимает поддерживающую терапию. Отцу 77 лет. Имеет среднее техническое образование. Работал заместителем директора завода. По характеру целеустремленный, упрямый. У пациента с родителями с детства теплые, доверительные отношения. Сын пациента (27 лет) - по

характеру жизнерадостный, коммуникабельный, предприимчивый, в беседе с врачом громко говорит, улыбается, шутит. Обращался к психиатру в связи с эпизодом, когда был обеспокоен своим здоровьем, многократно обследовался у врачей разных специальностей. Больной родился от первой и единственной беременности, роды в срок без патологии. В младенчестве часто и подолгу плакал, был беспокойным. От сверстников в развитии не отставал. Был гиперактивным - трудно было усидеть на месте. До 7 лет воспитывался бабкой по материнской линии, детский сад не посещал, так как не было необходимости. Болел ОРВИ, перенес ветряную оспу и краснуху без осложнений. В школу пошел в 7 лет. Учился хорошо, быстро схватывал материал. Отдавал предпочтение гуманитарным предметам. Непродолжительное время занимался волейболом, но интерес быстро пропал. В школьные годы появилось нескольких близких друзей, с которыми общается до сих пор. По характеру всегда был открытым, жизнерадостным, общительным, настойчивым, легко добивался поставленных целей. Закончив общеобразовательную школу, по настоянию родителей поступил в МГТУ им. Баумана на факультет радиоэлектроники. Учиться было не интересно. Часто пропускал занятия, но сессии сдавал в срок - мог подготовиться за 3 дня, знал, с кем можно договориться о зачете. В армии не служил в связи с прохождением военной кафедры в ВУЗе. Вел здоровый образ жизни, не пил и не курил, активно занимался спортом - посещал спортивный зал, регулярно выполнял силовые тренировки, стремился быть в хорошей форме. В возрасте 23 лет в 1991 году женился на своей однокласснице. Отношения с супругой сложились теплые, доверительные. Через два года после заключения брака (1993год) родился сын. Закончив университет, по протекции отца первое время работал инженером в Центральном конструкторском бюро. Через полтора года по собственному желанию уволился из-за низкой зарплаты. Совместно с другом организовал подпольную студию звуко- и видеозаписи. Имел несколько точек продаж аудио и видеокассет в метро и крупных магазинах, этот бизнес приносил высокий доход на протяжении 10 лет. После

закрытия точек по продаже кассет, организовал другой бизнес - создал аптечную сеть, в дальнейшем занимался строительством и торговлей автозапчастями. Был предприимчивым, не боялся рисковать, неоднократно начинал новый бизнес с нуля, привлекал нужных людей в свое дело. Впервые колебания настроения отметил в возрасте 28-ми лет, когда появились эпизоды сниженного настроения длительностью до 3-х дней, сопровождающиеся выраженной тошнотой по утрам, из-за чего не мог ходить на работу. Обследовался у гастроэнтерологов, патологии не выявлено. В 1998 году (30 лет) после ДТП, в котором ночью на трассе сбил нетрезвого пешехода, снизилось настроение, стал подавлен, потерял интерес к работе, приходилось заставлять себя заниматься делами. За помощью не обращался, через месяц состояние изменилось - стал чрезмерно активен, деятелен, настроение было «на высоте», «работа шла полным ходом», было много идей и сил для их воплощения. В дальнейшем на протяжении 15 лет постоянно наблюдались подобные перемены в состоянии: в течение 3-4 недель отмечалось сниженное настроение, подавленность, не ходил на работу, не общался с друзьями, к вечеру всегда чувствовал себя лучше. Это состояние резко сменялось приподнятым настроением - на протяжении 1,5-2 недель активно работал, занимался домашними делами, был полон идей, все горело в руках, обзаводился новыми полезными знакомствами. Спал по 3-4 часа и чувствовал себя бодрым. После чего на протяжении месяца настроение оставалось ровным, «на душе было спокойно». Затем весь цикл повторялся снова. К врачам не обращался, справлялся самостоятельно. В 2014 году (46 года) совместно со школьными друзьями открыл автосервис, в котором взял на себя обязанности менеджера. Предложил выгодную концепцию развития, бизнес стал приносить высокие доходы. Во время периодов «спада» на работу не ходил, жил на прибыль от своей доли в бизнесе. В периоды подъема предлагал много новых идей. С 2014 года родственники стали отмечать, что в периоды повышенного настроения становился нетерпимым - считал свои решения единственно верными, из-за чего часто возникали конфликты с компаньонами.

Легко расставался с деньгами, не имел никаких накоплений, покупал недвижимость, спонтанно мог купить себе новый дорогой автомобиль. Много путешествовал с семьей и коллегами, увлекался дайвингом и горными лыжами. В периоды подъема настроения стал в компании друзей употреблять алкоголь - до 3 бутылок вина, в состоянии опьянения быстро засыпал, наутро не опохмелялся. Перестал заниматься спортом. Начал курить. В 2015 году (в возрасте 47 лет) отметил, что периоды спада и подъема удлинились и стали продолжаться примерно по месяцу, значительно сократились периоды ровного настроения. При смене фазы подъема на фазу депрессии испытывал раздражительность, становился осторожнее за рулем. В депрессии лежал на диване, чувствовал себя тунейдцем, не мог понять почему он не может заставить себя встать. Не ходил на работу. Становилось легче в 4 часа дня - тогда появлялся аппетит, вечером выходил гулять с собакой. Случайно, не проспав ночь, обнаружил способ, как можно быстро выйти из депрессии: не спал на протяжении суток, после чего настроение резко становилось приподнятым, возвращался к активной работе. Устав от постоянных качелей, в частном порядке обратился за помощью к психиатру. Был поставлен диагноз «Биполярное аффективное расстройство», назначена терапия литием до 600мг/сут. Быстрых эффектов от лечения не отмечал, поэтому лекарства не принимал регулярно. Колебания настроения сохранялись с прежней периодичностью - каждая фаза длилась по месяцу, периоды ровного настроения продолжали сокращаться, а в 2018 году полностью исчезли. По словам родственников, они знали по календарю, когда сменится очередная фаза. В июле 2018 года (в возрасте 50 лет) впервые обратился за помощью в Клинику психиатрии имени С.С. Корсакова, был рекомендован постоянный прием вальпроата натрия 1000 мг/сут. Назначенную терапию принимал регулярно. Фазы сохранялись с той же периодичностью - 1 фаза в месяц. В декабре 2018 года более выражено, чем обычно, снизилось настроение - перестал ходить на работу, залеживался в постели, смотрел телевизор. Неоднократно пробовал не спать на протяжении суток, но из депрессии выйти

не удавалось. В январе 2019 года все было в тягость, чувствовал разбитость, через силу присутствовал на дне рождения жены, с нетерпением ждал окончания новогодних праздников, после чего повторно обратился за помощью и был госпитализирован. Находился в клинике с января по март 2019 года. Проводилась терапия вальпроатом натрия до 1500 мг/сут, ламотриджином до 75 мг/сут. Был выписан с улучшением. Поддерживающую терапию принимал регулярно, на полгода полностью отказался от приема алкоголя. Отмечал, что фазы укоротились и сменялись каждую неделю. В апреле 2019 года (51 год) в состоянии приподнятого настроения из-за конфликта с компаньонами, вопреки увещаниям жены и сына, продал долю в автосервисе. Впоследствии сожалел о совершенном поступке. Открыл новый автосервис совместно с сыном, в настоящее время работу практически не посещает, меньше участвует в развитии бизнеса. В мае 2019 года по рекомендации лечащего врача прекратил прием ламотриджина, к вальпроату натрия 1000 мг/сут был добавлен литий до 600 мг/сут. Колебания настроения вернулись к прежнему ритму - 1 фаза в месяц, но в состоянии подъемов не чувствовал привычной активности. Отошел от дел, так как лишился прежней предприимчивости и увлеченности. Перестал совершать необдуманные поступки, не делал ненужных покупок. Возобновил употребление алкоголя - пил практически ежедневно по 2 бокала вина, несмотря на запреты врачей. Весной 2020 года на протяжении полутора месяцев находился в депрессии, «практически не вставал с кровати», «даже малейшая просьба казалась невыполнимой», много спал в течение дня. К вечеру чувствовал себя лучше. Обратился за помощью к лечащему врачу, к поддерживающей терапии вальпроатом натрия и литием был назначен флуоксетин до 40 мг без эффекта. Пробовал выйти из депрессии самостоятельно - не спал на протяжении 3 суток подряд, без эффекта. 10 августа почувствовал себя лучше, резкого «скачка» не отмечал. Вернулся к работе. На протяжении 20 дней был бодр, активен. С 30 августа отметил постепенное снижение настроения, 1 сентября сообщил сыну,

что не выйдет на работу, не мог подняться с дивана. Обратился за помощью в Клинику психиатрии имени С.С. Корсакова.

Соматический статус: Нормостенического телосложения, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, нормальной окраски. Отеков нет. Периферические узлы не увеличены, при пальпации безболезненные. В легких дыхание везикулярное, ЧДД - 14/мин, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов не обнаружено. АД - 135/85 мм.рт.ст., ЧСС - 86 ударов/мин. Живот не напряжен, безболезненный. Печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в пределах нормы.

Неврологический статус: Глазные щели, зрачки D=S. Фотореакция прямая и содружественная сохранены. Лицо симметрично. Глоточный рефлекс живой. Язык по средней линии. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Сухожильные рефлексы D=S. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет корректно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальной и очаговой симптоматики не обнаружено.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи: показатели в пределах нормальных значений.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. Нерезко выраженные изменения миокарда.

Рентгенография органов грудной клетки: В легких видимых очаговых и инфильтративных теней не обнаружено. Корни структурны, не расширены. Реберно-диафрагмальные синусы без особенностей. Сердечная тень обычной конфигурации.

ЭЭГ: Патологической активности электрической активности головного мозга не обнаружено.

Психический статус при поступлении: С улыбкой заходит в кабинет для беседы. Общается дружелюбно, охотно делится переживаниями.

Жалуется на апатию, вялость, безразличие, нежелание что-либо делать. Настроение «больше плохое, чем хорошее», на вопрос, в чем плохое, отвечает – «в том, что нет хорошего». Отмечает, что мысли «медленно, сложно текут». Сообщает, что по утрам подолгу залеживается в постели, ничего не хочется делать. К вечеру состояние улучшается, повышается аппетит, появляются желания. Острой психотической симптоматики, суицидальных мыслей не обнаруживает. Ищет помощи, просит подобрать ему лечение.

Психометрическая оценка (при поступлении): MADRS – 30 б., CGI-S – 6 б.

Экспериментально-психологическое обследование: На первый план при обследовании выступают признаки депрессии у личности циклотимного типа. В структуре депрессии преобладают недостаток побуждений и активности, снижение общей продуктивности, чувство социальной отгороженности, неудовлетворенность собой, тревога в отношении будущего, чувство вины, раздражительность, утомляемость. Экспериментально-психологическое обследование не выявляет снижение отдельных психических функций, а именно памяти и внимания. Больной интеллектуально сохранен, критичен к своему состоянию и процессу обследования. Признаков нарушения мышления по эндогенному типу не выявлено.

В отделении получал **терапию** - литий до 600 мг/сут, ламотриджин до 200 мг/сут., венлафаксин 75 мг/сут. На протяжении 2-х недель сохранялись жалобы на физическую слабость, быструю утомляемость. После добавления венлафаксина стал активнее, общительнее, начал больше гулять в саду, считал, сколько км за день прошел. Отмечал, что меньше выражена вялость с утра, не залеживается в постели. Улучшился аппетит. Продолжительность сна 7-8 часов. Соматически оставался стабильным. Психометрические показатели в динамике: MADRS (1-2-4-6 неделя терапии) – 30-26-16-6 б.; CGI-I (в конце 1-ой недели терапии) – 2 б.; CGI-S (в конце лечения) – 1 б., CGI-I (в конце лечения) – 1 б. Выписан на поддерживающей терапии литием 600 мг/сут, ламотриджином 200 мг/сут.

Заключение: Биполярное аффективное расстройство II типа, текущий эпизод умеренной депрессии без соматических симптомов (F31.8 по МКБ-10, 296.89 по DSM-V).

Комментарий:

Заболевание развилось у личности с гипертимными чертами, отягощенной по эндогенной аффективной патологии наследственностью у родственников первой линии (мать больного страдает БАР). Начало заболевания следует отнести к возрасту 28-ми лет, когда впервые появились неглубокие кратковременные, длительностью до 3-х дней, периоды пониженного настроения с преобладанием апатии и соматическими симптомами.

В возрасте 30-ти лет на фоне психотравмирующей ситуации возник первый очерченный депрессивный эпизод, клиническая картина которого определялась быстрым нарастанием аффективных расстройств, сохранением психологически понятной связи клинических проявлений депрессии с содержанием психотравмы, преобладанием аффекта тоски.

Первый эпизод можно расценить как эндореактивный, так как поначалу существовала связь с психотравмой по времени и по звучанию в клинической картине. Впоследствии присоединились стигмы эндогенной депрессии - симптомы тоски, суточные колебания настроения, утрата связи с первоначальной психотравмирующей ситуацией. Манифестный депрессивный эпизод через месяц подвергся спонтанной инверсии с развитием гипоманиакального состояния, течение заболевания стало аутохтонным. В дальнейшем на протяжении 15-ти лет (с 30 до 45 лет) отмечались короткие депрессивные фазы, с постепенным видоизменением клинической картины в виде нарастающего преобладания апато-адинамических расстройств над симптомами классической эндогенной депрессии, с гиперсомнией, что позволяет говорить об атипичном характере депрессивного синдрома. Гипоманиакальные фазы характеризовались классической маниакальной триадой - повышенным настроением, ускорением

ассоциативных процессов, чрезмерным стремлением к деятельности, повышением работоспособности. Аффективные фазы развивались аутохтонно и имели тенденцию к спонтанному разрешению с периодами интермиссий. Наличие более 4 аффективных фаз в течение одного года позволяет говорить о быстроциклическом течении БАР по альтернирующему варианту (сдвоенные фазы разной полярности и интермиссия).

С возраста 45 лет отмечалось утяжеление болезни в виде сокращения и последующего исчезновения полноценных интермиссий («постоянные качели»), появления в клинической картине смешанных аффективных состояний, что заставило пациента впервые обратиться за медицинской помощью.

В качестве возможных факторов, влияющих на динамику течения заболевания у данного пациента, можно отметить регулярное употребление алкоголя и депривацию сна, что по данным литературы может либо увеличивать амплитуду фаз, либо приводить к повышению риска установления течения типа *continua*. Быстрые циклы, смешанные аффективные состояния являются типичными фазовыми проявлениями при континуальном течении БАР, свидетельствующем о неблагоприятном прогнозе.

Несмотря на регулярный прием нормотимической терапии пациент не чувствовал себя «полностью здоровым», что потребовало кратковременного добавления в схему антидепрессанта (сначала флуоксетина из группы СИОЗС, без эффекта, в последующем - венлафаксина из группы СИОЗСН, с положительным эффектом), который был отменен сразу после наступления улучшения. Дальнейшая поддерживающая терапия рекомендована комбинацией солей лития и ламотриджином в средних терапевтических дозировках.

Клиническая иллюстрация 3

Больная М., 24 года, студентка.

Анамнез (собран со слов больной и ее матери): Мать больной, 64 года, вспыльчивая, часто раздражается «по пустякам», периодически злоупотребляет алкоголем, в состоянии опьянения «заговаривается» - не всегда понимает, где находится, путает факты; пенсионер. У отца 65-ти лет, отмечаются длительные периоды сниженного настроения; по характеру добрый, терпеливый, разнорабочий на стройке. У младшего брата больной в возрасте 10 лет был судорожный припадок во время сна, продолжительностью несколько минут с мочеиспусканием, у специалиста не наблюдается. Родители и брат проживают в г. Серпухов, отношения в семье напряженные, обсуждать проблемы не принято. Больная родилась от первой из двух беременностей матери, роды в срок без патологии. В возрасте 3-х лет часто и подолгу плакала, разговаривала во сне, часто снились кошмары. От сверстников в развитии не отставала. Быстро адаптировалась в коллективе, любила подвижные игры, громко разговаривала и смеялась, за что получала замечания от окружающих людей. До 7 лет воспитывалась бабушкой по отцовской линии, детский сад не посещала, так как не было необходимости. В школу пошла в 7 лет. Училась на «хорошо» и «отлично», прилежно относилась к выполнению домашнего задания, практически никогда не опаздывала на уроки. Отдавала предпочтение гуманитарным предметам. В школьные годы появилась одна близкая подруга, с которой общается до сих пор. По характеру всегда была общительной, ранимой (долго помнит обиды), вспыльчивой (легко раздражается «по пустякам», старается себя сдерживать). Менструации с 14 лет, цикл установился сразу, последний год нерегулярный, ПМС не выражен, у гинеколога не наблюдается. В 8 классе (14 лет) на уроке обществознания узнала, что такое «депрессия» и ее основные признаки, впоследствии обнаружила их у себя - было длительно сниженное настроение, спала с частыми пробуждениями ночью, снились кошмарные сновидения, появились

мысли о смерти. Однажды, стоя на балконе, перегнулась через ограждения и свесилась вниз, «прыгнуть не решилась». В этот период снизился аппетит, еда казалась безвкусной, в результате чего за два месяца похудела на 5 кг. С родителями переживаниями не делилась, продолжала исправно посещать занятия и выполнять домашние задания. Данное состояние длилось около 3 месяцев, впоследствии нормализовались настроение и сон, появился аппетит. Однако нравилась себе после похудения, начала постоянно взвешиваться, боялась вновь поправиться. Могла не есть несколько дней, после чего переела и вызвала рвоту. В 10-11 классе (16-17 лет) состояние было стабильным - не следила за весом, много времени уделяла учебе, готовилась к поступлению в ВУЗ. После окончания школы поступила на искусствоведческий факультет СПбГИК, переехала в Санкт-Петербург. Учеба нравилась, относилась к ней чрезмерно ответственно, «жила в постоянном страхе отчисления» несмотря на то, что преподаватели были довольны ее работой на занятиях. К зачетам и экзаменам готовилась тщательно, могла «лечь спать только под утро, если не была уверена, что все выучила наизусть». После первой сессии зимой 2012 года (18 лет) вновь снизилось настроение, повысился аппетит («заедала стресс»), в результате чего набрала 4 кг, перестала нравиться себе в зеркале, «наказывала себя» - наносила лезвием порезы на запястьях. Стали беспокоить выраженные головные боли, из-за которых не могла заснуть. Обратилась за помощью к неврологу, был проведен ряд лабораторных и инструментальных обследований (в том числе МРТ головного мозга), патологии выявлено не было. Было рекомендовано обратиться на консультацию к психиатру. Не последовала рекомендации, так как считала, что самостоятельно справится с состоянием. Связывала ухудшение с «чрезмерными нагрузками» по учебе, взяла академический отпуск. Переехала жить обратно к родителям. Летом 2012 года состояние улучшилось - стала активна, появилось много планов на будущее, могла спать по 4 часа и не чувствовать усталости. Подобное состояние продлилось около 1 месяца. Осенью 2012 года отказалась возвращаться для продолжения

обучения в Санкт-Петербург, вновь поступила на 1 курс искусствоведческого факультета в РГГУ г. Москва. Проживала в общежитии. Сохранялись невыраженные колебания настроения - «на несколько дней становилось грустно, потом настроение возвращалось в норму», сон и аппетит не нарушались. Боялась повторения выраженного ухудшения состояния, в связи с чем обратилась к психотерапевту, занималась гештальт - терапией на протяжении полугода. Самостоятельно изучала специализированную литературу по психологии, здоровому образу жизни. В интернете нашла способ «чистки печени» с помощью голодания и овощных соков, периодически прибегала к нему. Однажды, следуя этому способу и не позавтракав, в метро по пути на учебу потеряла сознание, сотрудник метро оказал первую помощь, после сразу поехала на учебу. На протяжении 3-х лет (19-22 лет) была довольна своим состоянием, весом, внешностью, колебаний настроения не отмечала. Зимой 2017 года (23 года) вновь появились колебания настроения, когда периоды сниженного настроения (2-3 недели практически не выходила из комнаты общежития, пропускала учебу в ВУЗе, лежала, ощущала выраженную слабость, отказывалась от встреч с друзьями, переедала и вызывала рвоту, изредка наносила порезы на запястьях) сменялись периодами «приподнятого настроения» (1-2 недели становилась «говорливой», звонила малознакомым и приглашала их на встречу, громко смеялась, строила много планов, легко справлялась с учебой). На протяжении 2-х лет (23 - 24 года) практически отмечала «ровное настроение» преимущественно летом, продолжительностью не более 2 месяцев. На фоне «хорошего состояния» в августе 2018 года трудоустроилась в музей младшим научным сотрудником по выбранной специальности, работа нравилась. В сентябре 2018 года вновь снизилось настроение, переживала, что не справится с работой. Обратилась за помощью в клинику.

Соматический статус: Нормостенического телосложения, нормального питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, нормальной окраски. Отеков нет. Периферические узлы не увеличены, при

пальпации безболезненные. В легких дыхание везикулярное, ЧДД - 16/мин, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов не обнаружено. АД - 110/60 мм.рт.ст., ЧСС - 82 ударов/мин. Живот не напряжен, безболезненный. Печень не выступает за край реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих стороны. Физиологические отправления в пределах нормы.

Неврологический статус: Глазные щели, зрачки D=S. Фотореакция прямая и содружественная сохранены. Лицо симметрично. Глоточный рефлекс живой. Язык по средней линии. Мышечный тонус не изменен. Парезов нет. Сухожильные рефлексы D=S. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет корректно. В позе Ромберга устойчив. Менингеальной и очаговой симптоматики не обнаружено.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи: показатели в пределах нормальных значений.

ЭКГ: Ритм синусовый, правильный. Нерезко выраженные изменения миокарда.

Рентгенография органов грудной клетки: В легких видимых очаговых и инфильтративных теней не обнаружено. Корни структурны, не расширены. Реберно-диафрагмальные синусы без особенностей. Сердечная тень обычной конфигурации.

ЭЭГ: умеренные диффузные изменения электрической активности головного мозга в виде замедления и дезорганизации альфа-ритма, наличия медленноволновой низкоамплитудной активности в покое и при физических нагрузках.

Психический статус при поступлении: Выражение лица печальное. Говорит тихо. На вопросы отвечает в плане заданного, подробно - не нуждается в уточняющих вопросах. Часто «вздыхает», объясняя это тем, что «тяжело» и «жалко себя». Считает, что впервые «пребывала в состоянии грусти» в возрасте 14 лет, в этот же период отмечала суицидальные мысли -

«хотелось что-то с собой сделать, возможно больше из интереса». «Однажды перевесившись через перила, поняла, что никогда не сможет прыгнуть вниз». Ухудшение состояния сопровождается «пассивностью, отсутствием интереса ко всему». В эти периоды «не нравится себе в зеркале, не фотографируется, часто заедает грусть и потом специально вызывает рвоту, чтобы не потолстеть». «В порыве злости на себя наносит порезы на запястьях», последний раз - зимой 2018 года. Повышенное настроение описывает как «яркое, деятельное, когда от смеха в прямом смысле катается по полу», мало спит. Считает, что длительные промежутки стабильного состояния были связаны «проработкой детских травм у психотерапевта», «здоровым образом жизни». Затрудняется определить, что ухудшает ее состояние. Долго не хотела обращаться к врачу, однако «не хочет потерять работу», поэтому «решилась».

Психометрическая оценка (при поступлении): MADRS – 26 б., CGI-S – 5 б.

Экспериментально-психологическое обследование: Данные обследования указывают на отсутствие у больной нарушений мыслительной деятельности. Результаты выполнения графических заданий в методике Равена соответствуют нижней границе нормативных показателей для здоровых лиц аналогичного больной возраста и образования. На первый план при обследовании выступили изменения мотивационной сферы пациентки: так, она лучше выполняет сложные задания, чем самые простые. Личностные особенности обследуемой определяются наличием дисгармоничного сочетания замкнутости, интравертированности, своеобразия восприятия, понимания событий и необычного реагирования на них, демонстративными тенденциями в поведении. На этом фоне у больной могут возникать психогенные неприятные телесные ощущения, так как повышенный уровень тревоги эффективно не устраняется. В период обследования в состоянии больной преобладает повышенный уровень возбуждения, признаков существенного снижения настроения не выявлено.

Получала **терапию** - карбамазепином до 600 мг/сут с постепенным увеличением дозировки, кветиапином 50 мг на ночь. Первое время в отделении больная была подавленной, раздражительной. Говорила, что чувствует себя «плохо», «настроение не очень хорошее, постоянно ощущала неуверенность в себе». Жаловалась на «перепады настроения», раздражительность, ночной сон с трудностью засыпания. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось: нормализовался ночной сон, стала спокойнее, фон настроения ближе к ровному. В отделении время проводила уединенно, к общению с другими больными не стремилась. Выходила на прогулки в сад клиники. Соматически оставалась стабильной. Психометрические показатели в динамике: MADRS (1-2-4-6 неделя терапии) – 26-24-18-12 б.; CGI-I (в конце 1-ой недели терапии) – 4 б.; CGI-S (в конце лечения) – 3 б., CGI-I (в конце лечения) – 2 б. Выписана на поддерживающей терапии карбамазепином 600 мг/сут, кветиапином 25 мг/сут.

Заключение: Биполярное аффективное расстройство II типа, текущий эпизод умеренной депрессии (F31.8 по МКБ-10, 296.89 по DSM-V).

Комментарий:

Заболевание развилось у личности с демонстративными чертами, отягощенной эндогенной патологией наследственностью у родственников первой линии (мать больного страдает злоупотреблением алкоголя, отец - аффективными колебаниями). Начало заболевания следует отнести к возрасту 14-ти лет, когда впервые снизилось настроение, сочетающееся с расстройством сна и пищевого поведения, суицидальными мыслями. Дебют заболевания совпал по возрасту со временем становления менструальной функции.

В возрасте 18-ти лет на фоне психотравмирующей ситуации (первая сессия в ВУЗе) возник следующий очерченный депрессивный эпизод продолжительностью 6 месяцев, клиническая картина которого определялась апатией, расстройством аппетита, дисморфофобическим синдромом, самоповреждениями, соматическими проявлениями в виде головных болей.

Его спонтанное разрешение, сопровождающееся возникновением симптомов противоположного полюса (повышенным настроением, чрезмерным стремлением к деятельности, сокращением продолжительности ночного сна), можно расценить как первый гипоманиакальный эпизод.

Далее следовала интермиссия продолжительностью около 3-х лет, когда больная не отмечала колебаний настроения, была довольна своей внешностью и весом.

С возраста 23-х лет отмечалось утяжеление болезни в виде учащения фаз сниженного и повышенного настроения. Наличие более 4 аффективных фаз в течение одного года позволяет говорить о быстроциклическом течении БАР. Периоды сниженного настроения продолжали сопровождаться апатией, расстройством аппетита и пищевого поведения, а также самоповреждениями, снижением социальной активности и трудоспособности. Именно они вносили основной вклад в бремя болезни и влияли на качество жизни пациентки.

Ввиду отсутствия купирующей и поддерживающей терапии до поступления, препаратом первой линии был выбран антиконвульсант (карбамазепин) с достаточно быстрым наращиванием дозировки. На фоне его приема пациентка отметила улучшение состояния, активности, особенно после 4-ой недели терапии. Карбамазепин рекомендован в качестве дальнейшего поддерживающего лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема своевременной диагностики биполярного аффективного расстройства и назначения адекватной психофармакотерапии является одной из основных в рамках данной нозологии. Знание особенностей течения депрессивной фазы, особенно до первого гипо- или маниакального эпизода, а также заболевания в целом с учетом гендерной принадлежности, может помочь в выборе адекватной тактики ведения пациента уже при его первом обращении к специалисту.

Проведенный анализ литературных источников показал, что имеется ряд разрозненных, иногда противоречивых данных об отдельных характеристиках клиники и течения БАР. Для расстройств биполярного спектра характерны ранняя манифестация и наличие триггера в дебюте заболевания, наследственная отягощенность аффективными расстройствами, болезнями зависимости и шизофренией у ближайших родственников, большая частота, но меньшая продолжительность эпизодов, выраженная психомоторная заторможенность, осенне-зимнее ухудшение состояния.

Имеющиеся на сегодняшний день гендерные исследования дают общее представление о депрессивном синдроме, но не о депрессии в структуре БАР. В рамках депрессивного синдрома у женщин чаще встречались усталость и отсутствие чувства сна, повышение аппетита и прибавка массы тела, суточные колебания настроения, тревога, суицидальные мысли; у мужчин - тоскливый аффект, моторная заторможенность, соматические симптомы, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной и мочеполовой системы, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами.

В настоящее время специалисты не выработали единой концепции как купирующего, так и поддерживающего лечения биполярного аффективного расстройства. Краеугольным камнем является назначение антидепрессантов, которое с одной стороны ускоряет выход из депрессии и повышает приверженность и эффективность лечения, с другой - увеличивает риск

инверсии аффекта и, как следствие, становления неблагоприятных (быстроциклической или континуальной) форм течения.

Предложенные варианты использования определенных групп антидепрессантов (предпочтительнее СИОЗС или СИОЗСН) или меньших дозировок, а также короткий курс приема АД и отмена сразу после наступления улучшения также являются дискуссионными и не дают однозначного понимания терапевтических схем.

Имеющиеся данные о гендерных особенностях лечения депрессии, как правило, основаны на общем представлении о фармакокинетических механизмах и переносимости без учета принадлежности депрессии к какой-либо нозологии.

Настоящее исследование было направлено на определение маркеров биполярного течения, которые позволят повысить качество диагностики и эффективность купирующей терапии депрессии, проводимой у мужчин и женщин.

В соответствии с поставленными задачами *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, 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 диагнозом депрессия в рамках БАР, из них 50 пациентов женского и 50 мужского пола.

Все необходимые данные регистрировались в специально разработанной регистрационной карте обследования: диагноз в соответствии с критериями МКБ-10 и DSM-V; социально-демографические характеристики; анамнез жизни; анамнез заболевания; психический, соматический, неврологический статусы на момент включения в исследование; результаты лабораторных и инструментальных методов обследования, консультаций врачей-специалистов при необходимости; лечение, которое пациент получал во время исследования (названия препаратов, их дозы, наличие/отсутствие побочных эффектов); баллы по психометрическим шкалам в динамике.

На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ социально-демографических характеристик и клинико-психопатологических особенностей групп мужчин и женщин.

На втором этапе исследования были проанализированы и в дальнейшем сравнены между собой особенности 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 были определены эффективность различных схем купирующей психофармакотерапии депрессий, а также риск развития инверсии аффекта у мужчин и женщин. Терапия депрессий включенных в исследование пациентов проводилась лечащим врачом. Были использованы различные психотропные препараты и их сочетания. 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.

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 связи с тем, что большая часть пациентов перенесла более одного депрессивного эпизода и возможной инверсии аффекта на фоне приема антидепрессантов, был проведен анализ 149 и 168 депрессивных эпизодов у мужчин и женщин соответственно, в том числе катамнестически (по данным выписных эпикризов).

Для объективизации состояния и динамики психического состояния пациентов в исследовании были использованы следующие стандартизированные 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.

Группы достоверно не различались по возрасту и полу. На момент включения в исследование возраст женщин составил 33,0 [23,0; 50,2] года, продолжительность заболевания - 9,5 [5,3; 18,8] лет, у мужчин - 37,5 [29,5; 47,2] лет ($p=0,320$) и 15,5 [4,3; 22,8] лет ($p=0,644$) соответственно.

Сравнительное клинико-катамнестическое обследование пациентов не выявило статистически значимых различий между группами мужчин и женщин в социально-демографических показателях. Среди мужчин и женщин практически с равной вероятностью встречались женатые (40% и 36% соответственно, $p=0,681$) и холостые (38% и 40% соответственно, $p=0,838$). Большинство мужчин и женщин имели высшее образование (72% и 66% соответственно, $p=0,656$). Работающих мужчин было незначительно больше, чем женщин (58% по сравнению с 48%, $p=0,317$), последних больше отмечалось в числе пенсионеров (14% по сравнению с 6%, $p>0,05$) вследствие

более раннего ухода на пенсию. Полученные различия недостоверны, что свидетельствует об отсутствии выраженных отличий в социальной адаптации.

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, $p=0,137$).

46% мужчин и 48% женщин определяли триггер 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 отмечалось влияние 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 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 ($p > 0,05$).

Количество маниакальных эпизодов на момент обследования у мужчин составило 4,0 [2,0; 6,0], у женщин - 3,0 [2,0; 3,0] ($p > 0,05$). Определена тенденция большего количества депрессивных эпизодов у женщин: 7,0 [4,0; 35,0] по сравнению с 5,50 [3,0; 14,25] у мужчин ($p=0,08$).

Мужчины предположительно позже обращались 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 проходило $7,26 \pm 8,38$ лет и $4,76 \pm 5,45$ лет соответственно.

Первое обращение к психиатру у подавляющего большинства пациентов с БАР было по поводу депрессии (98% и 92% соответственно). Несмотря на то, что у 40% мужчин достоверно чаще заболевание начиналось с

маниакальной фазы (по сравнению с 18% женщин, $p=0,016$). При этом у них проходило $0,08 \pm 7,05$ лет до первой верифицированной гипо(мании). У женщин этот период составил $3,50 \pm 7,52$ ($p=0,17$), что может свидетельствовать о большей продолжительности отсутствия у них точного диагноза.

Таким образом, ряд таких особенностей, как дебют заболевания с маниакальной фазы, выраженные подъемы в рамках БАР I, меньший период до первой (гипо)мании в случае начала БАР с депрессивной фазы облегчает диагностический поиск.

У женщин постановка диагноза БАР осложнена более частым течением по типу БАР II, началом с депрессивной фазы, длительным периодом до первой (гипо)мании.

Наследственная отягощенность психическими расстройствами была выявлена у 50% мужчин и 42% женщин ($p=0,423$) 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, тревожными и обсессивно-фобическими расстройствами. У мужчин в семейном анамнезе с одинаковой вероятностью (22%) встречались аффективные расстройства и злоупотребления алкоголем и 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, $p < 0,05$).

Можно предположить большую тяжесть депрессии у мужчин. Не было получено достоверных различий между группами по шкале MADRS: 28,0 [24,0; 28,0] баллов - у женщин, 30,0 [24,5; 34,0] баллов - у мужчин ($p=0,06$). Однако при распределении по группам у женщин преобладали депрессивные фазы умеренной степени тяжести (46% по сравнению с 22% у женщин, $p=0,012$), в то время как у мужчин чаще диагностировали «тяжелый депрессивный эпизод» (52% по сравнению с 24%, $p=0,04$).

Была установлена корреляционная взаимосвязь тяжести депрессии (количество 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 ($r=0,31$).

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% соответственно, $p=0,229$), раздражительность (по 44%, $p=1,00$). Для трети мужчин и женщин были характерны моторная заторможенность (28% и 36% соответственно, $p=0,392$) и идеи самообвинения (28% и 32% соответственно, $p=0,663$).

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

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% у женщин, $p < 0,05$), снижение либидо (56% по сравнению с 30% у женщин, $p=0,009$), трудность засыпания (24% по сравнению с 10% у женщин, $p=0,042$). Для них также были более характерны суточные колебания с ухудшением в утренние часы (42% по сравнению с 18% у женщин, $p=0,009$) и осенне-зимняя сезонность депрессии (38% по сравнению с 18% у женщин, $p=0,046$).

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 ($r=0,3$) и частой сменой мест работы ($\phi=0,32$), у мужчин - с быстроциклическим вариантом БАП ($\phi=0,33$) и меньшей степенью тяжести по MADRS ($r= - 0,3$).

Были получены достоверные различия в суицидальной активности у мужчин и женщин с БАП. Несмотря на то, что суицидальные мысли практически с равной вероятностью встречались 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%, $p < 0,05$), в том числе демонстративного характера.

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

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

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 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% у женщин, $p < 0,05$). 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 у мужчин определена корреляционная взаимосвязь между увольнением из-за состояния здоровья, циклотимным преморбидом ($\phi=0,31$) и наличием расстройств в пубертате ($\phi=0,4$).

Исходный балл по шкале MADRS в подгруппах мужчин и женщин, не принимавших АД, составил 24 [21,0; 29,0] у мужчин и 26 [24,0; 32,0] у женщин ($p=0,148$); принимавших АД - 32 [26,0; 38,0] и 28 [24,0; 28,0] соответственно ($p=0,004$).

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 ($p < 0,001$). Эти результаты подтверждаются динамикой показателей по шкалам CGI-S и CGI-I. «Очень» и «значительного улучшения» удалось достичь в 82,1% случаев в подгруппе получавших АД, что на 45,7% больше, чем в подгруппе не получавших АД, различия статистически значимы ($p < 0,05$). 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 ($p=0,005$). «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 ($p < 0,05$). Таким образом, и у мужчин, и у женщин, получавших лечение АД,

отмечалась тенденция более быстрого выхода из депрессии по сравнению с подгруппами не получавших АД.

Сравнение подгрупп мужчин и женщин, получавших АД, между собой, показало, что 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, в том числе катамнестически (по данным выписных эпикризов), 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% у мужчин, $p=0,008$).

Не было получено достоверных различий инверсии аффекта на фоне терапии антидепрессантами разных групп. Так, при терапии СИОЗС смена фазы наблюдалась в 16,7% случаев у мужчин и в 21,8% - у женщин, ТЦА - в 21% у мужчин и в 28% - у женщин, 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 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 ремиссии и ее влияния на социальную, семейную, трудовую адаптацию и качество жизни.

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

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
- НаССА – норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
- НЛ – нейролептик
- НТ – нормотимик
- ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПАВ – психоактивные вещества
- ПРЛ – пограничное расстройство личности
- РДР – рекуррентное депрессивное расстройство
- СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
- СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (антидепрессанты «двойного действия»)
- ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция
- ТЦА – трициклические антидепрессанты
- ЦНС – центральная нервная система
- ЭКГ – электрокардиография (электрокардиограмма)
- ЭЭГ – электроэнцефалография (электроэнцефалограмма)
- ЭСТ – электросудорожная терапия

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,

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А.С. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве / А.С. Аведисова, М.П. Марачев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - Т. 112, № 3. - С. 18-23.
2. Аведисова, А.С. Маниакально-депрессивный психоз – биполярное расстройство – аффективный спектр: смена парадигм / А.С. Аведисова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2012. - Т. 112, № 11. - С. 21-28.
3. Аведисова, А.С. Эволюция концепции смешанных состояний в клинике биполярного аффективного расстройства / А.С. Аведисова, Р.В. Воробьев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2013. - Т. 113, № 6. - С. 4-10.
4. Акжигитов, Р.Г. К вопросу о диагностике расстройств биполярного спектра / Р.Г. Акжигитов, А.Ю. Яковлев // Обозрение психиатрии и мед психологии. - 2011. - Т. 1. - С. 41-45.
5. Александров, А.А. Биполярное аффективное расстройство: диагностика, клиника, течение, бремя болезни // Медицинские новости. - 2008. - № 12. - С. 7-12.
6. Ашенбреннер, Ю.В. Резидуальные симптомы и социальное функционирование у пациентов с биполярным аффективным расстройством в ремиссии / Ю.В., Ашенбреннер, Е.М. Чумаков, Н.Н. Петрова // Неврологический вестник. - 2019. - Т. 51, № 2. - С. 66-71.
7. Барденштейн, Л.М. Биполярное аффективное расстройство II типа / Барденштейн Л.М., Осипова Н.Н., Славгородский Я.М. [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2018. - Т. 24, № 3. - С. 157-162.
8. Беккер, Р.А. Ламотриджин в лечении эпилепсии и расстройств биполярного спектра: две основные терапевтические мишени / Р.А. Беккер,

Ю.В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2018. - Т. 28, № 2. - С. 36-49.

9. Блейлер, Е. Руководство по психиатрии (1920) / Е. Блейлер. - М.: Издательство независимой психиатрической ассоциации, 1993. - 538 с.

10. Вельтищев, Д.Ю. Аффективная модель стрессовых расстройств: психическая травма, ядерный аффект и депрессивный спектр / Д.Ю. Вельтищев // Социальная и клиническая психиатрия. - 2006. - Т. 16, № 3. - С. 104-108.

11. Всемирная психиатрическая ассоциация. Образовательная программа по депрессивным расстройствам (редакция 2008 г.) / под ред. В.Н. Краснова. - Москва, 2010. - 1 т.

12. Ганнушкин, П.Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика / П.Б. Ганнушкин. - М. «Север», 1933.

13. Иванец, Н.Н. Особенности депрессивных расстройств у женщин и мужчин / Н.Н.Иванец, Н.А. Тювина, Е.О. Воронина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - Т. 118, № 11. - С. 15-19

14. Каннабих, Ю.В. История психиатрии. Репринтное издание / Ю.В. Каннабих - Москва: ЦТР МГП ВОС, 1994. - 528 с.

15. Каннабих, Ю.В. Циклотимия, ее симптоматология и течение / Ю.В. Каннабих - М.: Печатня С.И. Яковлева, 1914. - 418 с.

16. Колягин, В.В. Биполярное аффективное расстройство / В.В. Колягин. - Иркутск: РИО ИГМАПО - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2017. - 190 с.

17. Корнетов, Н.А. Исторические тенденции и современные исследования невербального поведения депрессивных расстройств / Н.А. Корнетов, А.В. Ермаков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2000. - № 2. - С. 62-67.

18. Коробкова, И.Г. Терапия депрессий при биполярном аффективном расстройстве: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.06 / Коробкова Ирина Григорьевна. - Москва, 2017. - 132 с.

19. Костюкова, Е.Г. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике депрессии при биполярном расстройстве / Е.Г. Костюкова, С.Н. Мосолов // Социальная и клиническая психиатрия. - 2003. - Т. 13, № 4. - С. 106-114.

20. Медведев, В.Э. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с цирканнуальными ритмами / В.Э. Медведев, В.И. Фролова, А.Ю. Тер-Израелян [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. - 2018. - Т. 20, № 5. - С. 38-43.

21. Мосолов, С.Н. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства / С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, А.В. Ушкалова [и др.] // Современная терапия психических расстройств. - 2013. - Т. 4. - С. 31-39.

22. Мосолов, С.Н. Биполярное аффективное расстройство. Диагностика и терапия / С.Н. Мосолов - М: МЕДпресс-информ, 2008. - 384 с.

23. 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 [и др.] // Современная терапия психических расстройств. - 2014. - Т. 2. - С. 2-12.

24. Мосолов, С.Н. Клиника и терапия биполярной депрессии / С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, А.В. Ушкалова. - М.: АМА-ПРЕСС, 2009. - 48 с.

25. Петрова, Н.Н. К вопросу о коморбидности биполярных аффективных и тревожных расстройств / Н.Н. Петрова // Социальная и клиническая психиатрия. - 2016. - Т. 26, № 2. - С. 106-110.

26. Симуткин, Г.Г. Особые паттерны течения аффективных расстройств / Г.Г. Симуткин. - Томск: Издательство Томского университета, 2010. - 416 с.

27. Смулевич, А.Б. Депрессии и коморбидные расстройства / А.Б. Смулевич. - М., 1997. - 154 с.

28. Смулевич, А.Б. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.В. Романов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2014. - Т. 114, № 3. - С. 4-13.

29. Степанов, И.Л. Гендерные особенности структуры депрессивного состояния и социального функционирования больных рекуррентным депрессивным и биполярным аффективным расстройствами / И.Л. Степанов, Е.К. Горячева // Социальная и клиническая психиатрия. - 2012. - Т. 22, № 1. - С. 38-43.

30. Тювина, Н.А. 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.

31. Тювина, Н.А. Биполярное аффективное расстройство: особенности течения и поддерживающая фармакотерапия / Н.А. Тювина, В.Н. Смирнова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2013. - Т. 5, № 1. - С. 87-95.

32. Тювина, Н.А. Гендерные различия в клинической картине депрессии и течении биполярного аффективного расстройства / Н.А. Тювина, А.Е. Столярова, В.Д. Морозова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - Т. 13, №2. - С. 47-56.

33. Тювина, Н.А. Депрессии у женщин, манифестирующие в период климактерия / Н.А. Тювина, В.В. Балабанова, Е.О. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. - 2017. - Т. 117, № 3. - С. 22-27.

34. Тювина, Н.А. Депрессия у женщин / Н.А. Тювина - М.: Сервье, 2006. - 32 с.

35. Тювина, Н.А. Сравнительная оценка эффективности вальдоксана (агомелатин) при рекуррентной депрессии и биполярном аффективном

расстройстве / Н.А. Тювина, В.Н. Смирнова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - Т. 11, № 2. - С. 53-60.

36. 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. - Т. 8, № 1. - С. 22-28.

37. Тювина, Н.А. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве / Н.А. Тювина, И.Г. Коробкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016. - Т. 8, № 2. - С. 36-43.

38. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Биполярного аффективного расстройства у взрослых (проект) [Электронный ресурс] / С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, Э.Э. Цукарзи // РОП. - 2013. - Режим доступа: <https://psychiatr.ru/news/183>.

39. Цукарзи, Э.Э. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при терапевтически резистентных депрессиях / Э.Э. Цукарзи, С.А. Ильин, С.Н. Мосолов // Современная терапия психических расстройств. - 2015. - № 4. - С. 25-32.

40. Aiken, C.B. The Bipolarity Index: a clinician-rated measure of diagnostic confidence / C.B. Aiken, R.H. Weisler, G.S. Sachs // J Affect Disord. - 2015. - Vol. 177. - P. 59-64.

41. Akiskal, H.S. Agitated «unipolar» depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy / H.S. Akiskal, F. Benazzi, G. Perugi [et al.] // J Affect Dis. - 2005. - Vol. 85, № 3. P. 245-258.

42. Akiskal, H.S. Bipolar Psychopharmacotherapy: Caring for the Patient / H.S. Akiskal, M. Tohen. - New York: John Wiley & Sons, 2006.

43. Akiskal, H.S. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin / H.S. Akiskal // J Affect Dis. - 2001. - Vol. 62. - P. 17-31.

44. Akiskal, H.S. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV / H.S. Akiskal, O. Pinto // *Psychiatr Clin North Am.* - 1999. - Vol. 22 (3). - P. 517-534.
45. Akiskal, H.S. Toward a refined phenomenology of mania: combining clinician-assessment and self-report in the French EPIMAN study / H.S. Akiskal, E.G. Hantouche, M.L. Bourgeois [et al.] // *J Affect Disord.* - 2001. - Vol. 67 (1-3). - P. 89-96.
46. Allilaire, J.F. Frequence et aspects cliniques du trouble bipolaire II dans une etude multicentrique francaise: EPIDEP / J.F. Allilaire, E.G. Hantouche, D. Sechter [et al.] // *Encephale.* - 2001. - Vol. 27. - P. 149-158.
47. Altshuler, L.L. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network / L.L. Altshuler, R.W. Kupka, G. Hellemann [et al.] // *Am J Psychiat.* - 2010. - Vol. 167. - P. 708-715.
48. Altshuler, L.L. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study / L.L. Altshuler, R.M. Post, D.O. Black [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry.* - 2006. - Vol. 67 (10). - P. 1551-1560.
49. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th Edition / APA. - American Psychiatric Publishing, 1994.
50. Andrea Gogos Luke, J. Sex differences in schizophrenia, bipolar disorder, and post- traumatic stress disorder: Are gonadal hormones the link? / J. Andrea Gogos Luke, Ney Kim L. Felmingham // *Br J Pharmacol.* - 2019. - Vol. 176 (21). - P. 4119-4135.
51. Angst, J. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth / J. Angst, A. Marneros // *Journal of Affective Disorders.* - 2001. - Vol. 67 (1-3). - P. 3-19.

52. Angst, J. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: results of a long-term prospective study of hospital admissions / J. Angst, R. Sellaro, H.H. Stassen [et al.] // *J Affect Disord.* - 2005. - Vol. 84 (2-3). - P. 149-157.
53. Angst, J. Diagnostic issues in bipolar disorder / J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi [et al.] // *Europ. Neuropsychopharm.* - 2003. - Vol. 13. - P. 43-50.
54. Angst, J. Switch from depression to mania: a record study over decades between 1920 and 1982 / J. Angst // *Psychopathology.* - 1985. - Vol. 18. - P. 140-154.
55. Angst, J. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: Epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania / J. Angst, A. Gamma, F. Benazzi [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* - 2003. - Vol. 73 (1-2). - P. 133-146.
56. Arnold, L.M. Gender differences in bipolar disorder / L.M. Arnold // *Psychiatr Clin N Am.* - 2003. - Vol. 26 (3). - P. 595-620.
57. Baldassano, C.F. Gender differences in bipolar disorder: Retrospective data from the first 500 STEP-BD participants / C.F. Baldassano, L.B. Marangell, L. Gyulai [et al.] // *Bipolar Disord.* - 2005. - Vol. 7. - P. 465-470.
58. Baldessarini, R.J. Bipolar depression: a major unsolved challenge / R.J. Baldessarini, G.H. Vázquez, L. Tondo // *Int J Bipolar Disord.* - 2020. - Vol. 8 (1). - P. 1.
59. Baldessarini, R.J. Suicidal risk factors in major affective disorders / R.J. Baldessarini, L. Tondo, N. Pinna [et al.] // *Br J Psychiatry.* - 2019. - Vol. 215 (4). - P. 621-626.
60. Baldessarini, R.J. Treatment delays in bipolar disorders. [Letter] / R.J. Baldessarini, L. Tondo, J. Hennen // *Am J Psychiatry.* - 1999. - Vol. 156. - P. 811-812.
61. Bardenshtein, L.M. Early recognition of bipolar depression / L.M. Bardenshtein, Ya.M. Slavgorodsky, N.I. Beglyankin [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology.* - 2016. - T. 19, № S1. - C. 21-22.

62. Benazzi, F. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression) / F. Benazzi, A. Koukopoulos, H.S. Akiskal // *Eur Psychiatry*. - 2004. - Vol. 19. - P. 85-90.

63. Bottlender, R. Mixed depressive features predict maniform switch during treatment of depression in bipolar I disorder / R. Bottlender, T. Sato, N. Kleindienst [et al.] // *J Affect Disord*. - 2004. - Vol. 78. - P. 149-152.

64. Bowden, C.L. A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression / C.L. Bowden // *Journal of Affective Disorders*. - 2005. - Vol. 84 (2-3). - P. 117-125.

65. Calabrese, J.R. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group / J.R. Calabrese, C.L. Bowden, G.S. Sachs [et al.] // *J Clin Psychiatry*. - 1999. - Vol. 60 (2). - P. 79-88.

66. Carlson, G.A. Antidepressant-associated switches from depression to mania in severe bipolar disorder / G.A. Carlson, S.J. Finch, L.J. Fochtman [et al.] // *Bipolar Disord*. - 2007. - Vol. 9. - P. 851-859.

67. Clemente, A.S. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature / A.S. Clemente, B.S. Diniz, R. Nicolato [et al.] // *Brazilian Journal of Psychiatry*. - 2015. - Vol. 37 (2). - P. 155-161.

68. Concise guide to understanding suicide: epidemiology pathophysiology and prevention / S.H. Koslow, P. Ruiz, C.B. Nemeroff. - Cambridge: Cambridge University Press, 2014. - P.217-228.

69. Conway, C.R. Chronic vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in treatment-resistant major depression / C.R. Conway, A. Kumar, W. Xiong [et al.] // *J Clin Psychiatry*. - 2018. - Vol. 79 (5). - P. 52-59.

70. Coryell, W. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders / W. Coryell, J. Endicott, J.D. Maser [et al.] // *Am J Psychiatry*. - 1995. - Vol. 152. - P. 385-390.

71. Davidson, J. Forms of atypical depression and their response to antidepressant drugs / J. Davidson, S. Pelton // *Psychiatry Research*. - 1986. - Vol. 17. - P. 87-95.

72. de la Cruz, M. Syl D. Gender Differences in Health-Related Quality of Life in Patients with Bipolar Disorder / M. Syl D. de la Cruz, Z. Lai, D.E. Goodrich [et al.] // *Arch Womens Ment Health*. - 2013. - Vol. 16 (4). - P. 317-323.

73. Dilsaver, S.C. Gender, suicidality and bipolar mixed states in adolescents / S.C. Dilsaver, F. Benazzi, Z. Rihmer [et al.] // *J. Affect. Disord*. - 2005. - Vol. 87 (1). - P. 11-16.

74. Doree, J.P. Quetiapine augmentation of treatment-resistant depression: a comparison with lithium / J.P. Doree, J. Des Rosiers, V. Lew [et al.] // *Curr Med Res Opin*. - 2007. - Vol. 23 (2). - P. 333-341.

75. Dunner, D.L. The course of development of Mania in patients with recurrent depression / D.L. Dunner, J.L. Fleiss, R.R. Fieve // *American journal of psychiatry*. - 1976. - Vol. 133 (8). - P. 905-908

76. Earley, W. Cariprazine treatment of bipolar depression: randomized double-blind placebo-controlled, phase-3 study / W. Earley, M.V. Burgess, L. Rekedá [et al.] // *Am J Psychiatry*. - 2019. - Vol. 176 (6). - P. 439-448.

77. Entsuah, R. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo / R. Entsuah, H. Huang, M.E. Thase // *J Clin Psychiatry*. - 2001. - Vol. 62. - P. 869-877.

78. Ferrari, A.J. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder / A.J. Ferrari, A.J. Baxter, H.A. Whiteford // *J Affect Disord*. - 2011. - Vol. 134. - P. 1-13.

79. Fornaro, M. Incidence, prevalence and clinical correlates of antidepressant-emergent mania in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis / M. Fornaro, A. Anastasia, S. Novello [et al.] // *Bipolar Disord*. - 2018. - Vol. 20 (3). - P. 195-227.

80. Forte, A. Suicidal risk following hospital discharge: review / A. Forte, A. Buscaioni, A. Fiorillo [et al.] // *Harv Rev Psychiatry*. - 2019. - Vol. 27 (4). - P. 209-216.

81. Fountoulakis, K.N. Treatment guidelines for bipolar disorder: A critical review / K.N. Fountoulakis, E. Vieta, J. Sanchez-Moreno [et al.] // *J Affect Disord*. - 2005. - Vol. 86. - P. 1-10.

82. Frances, A.J. The expert consensus guidelines for treating depression in bipolar disorder / A.J. Frances, D.A. Kahn, D. Carpenter [et al.] // *J Clin Psychiatry*. - 1998. - Vol. 9 (4). - P. 73-79.

83. Geoffroy, P.A. Bipolar disorder with seasonal pattern: clinical characteristics and gender influences / P.A. Geoffroy, F. Bellivier, J. Scott [et al.] // *Chronobiol Int*. - 2013. - Vol. 30 (9). - P. 1101-1107.

84. Ghaemi, S.N. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: A naturalistic study / S.N. Ghaemi, E.E. Boiman, F.K. Goodwin, // *J Clin Psychiatry*. - 2000. - Vol. 61. - P. 804-808.

85. Gijsman, H.J. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials / H.J. Gijsman, J.R. Geddes, J.M. Rendell [et al.] // *Am J Psychiatry*. - 2004. - Vol. 161 (9). - P. 1537-1547.

86. Goodwin, F.K. Manic Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression. - 2nd ed. / Goodwin F.K., Jamison K.R. - New York: Oxford University Press, 2007.

87. Goodwin, G.M. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology / G.M. Goodwin [et al.] // *Journal of psychopharmacology*. - 2016. - Vol. 30 (6). - P. 495-553.

88. Greenberg, P.E. The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010) / P.E. Greenberg, A.A. Fournier, T. Sisitsky [et al.] // *Clin Psychiatry*. - 2015. - Vol. 76 (2). - P. 155-162.

89. Hamilton, J.A. *Psychopharmacology and Women: Sex, Gender and Hormones* / J.A. Hamilton, M.F. Jensvold [et al.]. - American Psychiatric Press, 1996.
90. Healy, D. *Mania: A Short History of Bipolar Disorder* / D. Healy. - Johns Hopkins University Press, 2011.
91. 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. Holt [et al.] // *The Journal of the American Board of Family Medicine*. - 2005. - Vol. 18 (4). - P. 233-239.
92. Huan, M. Suicide attempt and n-3 fatty acid levels in red blood cells: a case control study in China / M. Huan, K. Hamazaki, Y. Sun [et al.] // *Biol. Psychiatry*. - 2004. - Vol. 56 (7). - P. 490-496.
93. Joffe, R.T. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar 1 or bipolar 2 disorders / R.T. Joffe, G.M. MacQueen, M. Marriott [et al.] // *Bipolar Disord.* - 2004. - Vol. 6. - P. 62-66.
94. Judd, L.L. Prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases / L.L. Judd, H.S. Akiskal // *J. Affect. Dis.* - 2003. - № 73. - P. 123-131.
95. Kasper, S. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control / S. Kasper, E. Corruble, A. Hale // *Int Clin Psychopharmacol.* - 2013. - Vol. 28. - P. 12-19.
96. Kaya, E. Residual symptoms in bipolar disorder: The effect of the last episode after remission / E. Kaya, O. Aydemir, D. Selcuki // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. - 2007. - Vol. 31 (7). - P. 1387-1392.
97. Kessing, L.V. Recurrence in affective disorder II. Effect of age and gender / L.V. Kessing // *Br J Psychiatry*. - 1998. - Vol. 172. - P. 29-34.
98. Kessler, R.C. Lifetime cooccurrence of DSM-III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey /

R.C. Kessler, R.M. Crum, L.A. Warner [et al.] // Arch Gen Psychiatry. - 1997. - Vol. 54 (4). - P. 313-321.

99. Khoo, A.L Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants / A.L. Khoo, H.J. Zhou, M. Teng [et al] // CNS drugs. - 2015. - Vol. 29 (8). - P. 695-712.

100. Kilbourne, A. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder / A. Kilbourne, J. Cornelius, X. Han [et al.] // Bipolar Disord. - 2004. - Vol. 6. - P. 368-373.

101. Kleinman, L. Costs of bipolar disorder / L. Kleinman, A. Lowin, E. Flood [et al.] // Pharmacoeconomics. - 2003. - Vol. 21 (9). - P. 601-622.

102. Kornstein, S.G. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression / S.G. Kornstein, A.F. Schatzberg, M.E. Thase [et al.] // Am J Psychiatry. - 2000. - Vol. 157. - P. 1445-1452.

103. Koszewska, I. Antidepressant-Induced Mood Conversions in Bipolar Disorder: A Retrospective Study of Tricyclic versus Non-Tricyclic Antidepressant Drugs / I. Koszewska, J.K. Rybakowski // Neuropsychobiology. - 2009. - Vol. 59 (1). - P. 12-6.

104. Koszewska, I. Transition from the depressive stage to the manic stage during the treatment with antidepressive drugs / I. Koszewska, S. Pużyński // Psychiatr Pol. - 1991. - Vol. 25. - P. 76-82.

105. Kriegshauser, K. Gender differences in subjective experience and treatment of bipolar disorder / K. Kriegshauser, M. Sajatovic, J.H. Jenkins [et al.] // J Nerv Ment Dis. - 2010. - Vol. 198 (5). - P. 370-372.

106. Kupfer, D.J. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry / D.J. Kupfer, E. Frank, V.J. Grochocinski [et al.] // J Clin Psychiatry. - 2002. - Vol. 63 (2). - P. 120-125.

107. Kupka, R.W. Rapid and non-rapid cycling bipolar disorder: A meta-analysis of clinical studies / R.W. Kupka, D.A. Luckenbaugh, R.M. Post [et al.] // J Clin Psychiatry. - 2003. - Vol. 64. - P. 1483-1494.

108. Leibenluft, E. Researching the pathophysiology of pediatric bipolar disorder / E. Leibenluft, D.S. Charney, D. Pine // *Soc. Biol. Psychiatry.* - 2003. - Vol. 53. - P. 1009-1020.

109. Leibenluft, E. Severe Mood Dysregulation, Irritability, and the Diagnostic Boundaries of Bipolar Disorder in Youths / E. Leibenluft // *Am J Psychiatry.* - 2011. - Vol. 168. - P. 129-142.

110. Levitt, A.J. The prevalence of cyclothymia in borderline personality disorder / A.J. Levitt, R.T. Joffe, J. Ennis [et al.] // *J Clin Psychiatry.* - 1990. - Vol. 51. - P. 335-339.

111. Lewitzka, U. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence-a narrative review / U. Lewitzka, E. Severus, R. Bauer [et al.] // *Int J Bipolar Disord.* - 2015. - Vol. 3 (1). - P. 32.

112. Lin, H-C. Increased risk of developing stroke among patients with bipolar disorder after an acute mood episode: A six-year follow-up study / H-C. Lin, S-Y. Tsai, H-C. Lee // *Journal of Affective Disorders.* - 2007. - Vol. 100 (1-3). - P. 49-54.

113. López-Muñoz, F. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder / F. López-Muñoz, W.W. Shen, P. D'Ocon [et al.] // *Int J Mol Sci.* - 2018. - Vol. 19 (7). - P. 2143.

114. MacQueen, G.M. A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder / G.M. MacQueen, L.T. Young, R.T. Joffe // *Acta Psychiatr Scand.* - 2001. - Vol. 103 (3). - P. 163-170.

115. Mahmood, T. Prevalence of migraine in bipolar disorder / T. Mahmood, S. Roman, T. Silverstone // *J Affect Disord.* - 1999. - Vol. 52. - P. 239-241.

116. Manuck, S.B. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity / S.B. Manuck, J.D. Flory, R.E. Ferrell [et al.] // *Psychiatry Res.* - 2000. - Vol. 95 (1). - P. 9-23.

117. Marneros, A. The overlap of affective and schizophrenic spectra. / A. Marneros, H.S. Akiskal - Cambridge University Press, 2007.

118. Marsh, W.K. Increased frequency of depressive episodes during the menopausal transition in women with bipolar disorder: Preliminary report / W.K. Marsh, A. Templeton, T.A. Ketter [et al.] // *J Psychiatr Res.* - 2008. - Vol. 42. - P. 247-251.

119. Marsh, W.K. Symptom severity of bipolar disorder during the menopausal transition / W.K. Marsh, B. Gershenson, A.J. Rothschild // *International Journal of Bipolar Disorders.* - 2015. - Vol. 3 (1). - P. 17.

120. Masi, G. Anxiety disorders in children and adolescents with bipolar disorder: a neglected comorbidity / G. Masi, C. Toni, G. Perugi [et al.] // *Can J Psychiatry.* - 2001. - Vol. 46. - P. 797-802.

121. McIntyre, R.S. Topiramate versus bupropion SR when added to mood-stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study / R.S. McIntyre, D.A. Mancini, S. McCann [et al.] // *Bipolar Disord.* - 2002. - Vol. 4 (3). - P. 207-213.

122. Motovsky, B. Psychopathological characteristics of bipolar and unipolar depression - potential indicators of bipolarity / B. Motovsky, J. Pecenak // *Psychiatr Danub.* - 2013. - Vol. 25 (1). - P. 34-39.

123. Nemeroff, C. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder / C. Nemeroff // *J. Affect. Disord.* - 2000. - Vol. 59 (1). - P. 39-56.

124. Nivoli, A.M. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity / A.M. Nivoli, I. Pacchiarotti, A.R. Rosa [et al.] // *J Affect Disord.* - 2011. - Vol. 133 (3). - P. 443-449.

125. Oquendo, M.A. Positron emission tomography of regional brain metabolic responses to a serotonergic challenge and lethality of suicide attempts in major depression / M.A. Oquendo, G.P. Placidi, K.M. Malone [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2003. - Vol. 60 (1). - P. 14-22.

126. Parial, S. Bipolar disorder in women / S. Parial // *Indian J Psychiatry.* - 2015. - Vol. 57 (2). - P. 252-263.

127. Parker, G. Categorical differentiation of the unipolar and bipolar disorders / G. Parker, M.J. Spoelma, G. Tavella [et al.] // *Psychiatry Res.* - 2021. - Vol. 297.

128. Parker, G. Discriminating melancholic and non-melancholic depression by prototypic clinical features / G. Parker, S. McCraw, B. Blanch [et al.] // *J Affect Disord.* - 2013. - Vol. 144 (3). - P. 199-207.

129. Patel, R. Gender Differences and Comorbidities in US Adults with Bipolar Disorder / R. Patel, S. Virani, H. Saeed [et al.] // *Brain sciences.* - 2018. - Vol. 8 (9). - P. 168.

130. Peet, M. Induction of mania with serotonin reuptake inhibitors / M. Peet // *J Clin Psychopharmacol.* - 1996. - Vol. 16. - P. 425-427

131. Perich, T.A. Clinical characteristics of women with reproductive cycle-associated bipolar disorder symptoms / T.A. Perich, G. Roberts, A. Frankland [et al.] // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* - 2017. - Vol. 51 (2). - P. 161-167.

132. Prien, R.F. Lithium carbonate and imipramine in the prevention of affective episodes / R.F. Prien, C.J. Klett, E.M. Caffey // *Arch Gen Psychiatry.* - 1973. - Vol. 29. - P. 420-425.

133. Psychoeducation manual for bipolar disorder / E. Vieta, F. Colom. - Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

134. 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.

135. Rajewska-Rager, A. Risk factors for suicide among children and youths with bipolar spectrum and early bipolar disorder / A. Rajewska-Rager, P. Sibilski, N. Lepczyńska // *Psychiatr Pol.* - 2015. - Vol. 49 (3). - P. 477-488.

136. Rasgon, N. L. Menstrual cycle related mood changes in women with bipolar disorder / N.L. Rasgon, M. Bauer, T. Glenn [et al.] // *Bipolar Disorders.* - 2003. - Vol. 5 (1). - P. 48-52.

137. Rihmer, Z. Suicide risk in mood disorders / Z. Rihmer // *Curr. Opin. Psychiatry.* - 2007. - Vol. 20. - P. 17-22.

138. Ritsner, M. Validity of an abbreviated Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire (Q-LES-Q-18) for schizophrenia, schizoaffective, and mood disorder patients / M. Ritsner, R. Kurs, A. Gibel [et al.] // *Qual Life Res.* - 2005. - Vol. 14 (7). - P. 1693-1703.

139. Roy-Byrne, P. The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH / P. Roy-Byrne, R.M. Post, T.W. Uhde [et al.] // *Acta. Psychiatr. Scand.* - 1985. - Vol. 317. - P. 1-34.

140. Sachs, G. Antidepressants may be useless in bipolar depression / G. Sachs - 21st ECNP Congress, Barcelona, Spain, 30 Aug.-3 Sept., 2008

141. Sachs, G.S. The treatment of bipolar depression / G.S. Sachs, C.L. Koslov, S.N. Ghaemi // *Bipolar Disord Munksgaard.* - 2000. - Vol. 2. - P. 256-260.

142. Sagud, M. The effect of lamotrigine on platelet serotonin concentration in patients with bipolar depression / M. Sagud, N. Pivac, M. Mustapic [et al.] // *Psychopharmacology.* - 2008. - Vol. 197 (4). - P. 683-685.

143. Sala, R. Course of comorbid anxiety disorders among adults with bipolar disorder in the US population / R. Sala, B. Goldstein, C. Morcillo [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* - 2012. - Vol. 46. - P. 865-872.

144. 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 [et al.] // *Bipolar Disord.* - 2017. - Vol. 19 (1). - P. 60-64.

145. Sasson, Y. Bipolar comorbidity: From diagnostic dilemmas to therapeutic challenge / Y. Sasson, M. Chopra, E. Harrari [et al.] // *Int J Neuropsychopharmacol.* - 2003. - Vol. 6. - P. 139-144.

146. Saunders, E.F. Clinical features of bipolar disorder comorbid with anxiety disorders differ between men and women / E.F. Saunders, K.D. Fitzgerald, P. Zhang [et al.] // *Depress Anxiety.* - 2012. - Vol. 29 (8). - P. 739-46.

147. 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 [et al.] // *Pharmacopsychiatry*. - 2014. - Vol. 47 (2). - P. 43-52.

148. Sharma, V. A prospective study of diagnostic conversion of major depressive disorder to bipolar disorder in pregnancy and postpartum / V. Sharma, B. Xie, M.K. Campbell [et al.] // *Bipolar Disorders*. - 2014. - Vol. 16 (1). - P. 16-21.

149. Sher, L. Association of testosterone levels and future suicide attempts in females with bipolar disorder / L. Sher, M.F. Grunebaum, G.M. Sullivan [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. - 2014. - Vol. 166. - P. 98-102.

150. Southam, E. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats / E. Southam // *Eur J Pharmacol*. - 1998. - № 358. - P. 19-24.

151. Stahl, S.M. *Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. / S. M. Stahl. - Cambridge University Press, 2000.

152. Strakowski, S.M. Comorbidity in mania at first hospitalization / S.M. Strakowski, M. Tohen, A.L. Stoll [et al.] // *Am J Psychiatry*. - 1992. - Vol. 149. - P. 554-556.

153. Sublette, M.E. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk / M.E. Sublette, J.R. Hibbeln, H. Galfalvy [et al.] // *Am. J. Psychiatry*. - 2006. - Vol. 163. - P. 1100-1102.

154. Suppes, T. Challenges in the management of bipolar depression / T. Suppes, D.I. Kelly, J.M. Perla // *J Clin Psychiatry*. - 2005. - Vol. 66 (5). - P. 11-16.

155. 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 [et al.] // *J Affect Disord*. - 2018. - Vol. 229 (3). - P. 371-376.

156. Taylor, D. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies / D. Taylor, A. Sparshatt, S. Varma [et al.] // *BMJ*. - 2014. - Vol. 348.

157. Teatero, M.L. Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder / M.L. Teatero, D. Mazmanian, V. Sharma // *Bipolar Disorders*. - 2014. - Vol. 16 (1). - P. 22-36.

158. *The Bipolar Book: History, Neurobiology, and Treatment* / A. Yildiz, P. Ruiz, C. Nemeroff. - New York: Oxford University Press, 2015.

159. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and longterm treatment of mixed states in bipolar disorder / H. Grunze, E. Vieta, G. M. Goodwin [et al.]. - *The world journal of biological psychiatry*, 2017.

160. Tischler, G.L. *Diagnosis and classification in psychiatry: A critical appraisal of DSM-III* / G.L. Tischler. - New York: Cambridge University Press, 1987.

161. Tohen, M. Effect of comorbid anxiety on treatment response in bipolar depression / M. Tohen, J.R. Calabrese, E. Vieta [et al.] // *J. Affect. Dis.* 2007. - Vol. 104. - P. 137-146.

162. Tohen, M. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar depression / M. Tohen, E. Vieta, J. Calabrese [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. - 2003. - Vol. 60. - P. 1079-1088.

163. Tondo, L. Bipolar disorders following initial depression: modeling predictive clinical factors / L. Tondo, C. Visioli, A. Preti [et al.] // *J Affect Disord*. - 2014. - Vol. 167. - P. 44-49.

164. Tondo, L. Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review / L. Tondo, G. Vázquez, R.J. Baldessarini // *Acta Psychiatr Scand*. - 2010. - Vol. 121 (6). - P. 404-414.

165. Tondo, L. Rapid Cycling in Women and Men With Bipolar Manic-Depressive Disorders / L. Tondo, R. J. Baldessarini // *Am J Psychiatry*. - 1998. - Vol. 155 (10). - P. - 1434-1436.

166. 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 [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2016. - Vol. 26 (6). - P. 1037-1047.

167. Van Pragg, H. Serotonin dysfunction and aggression control / H. Van Pragg // *Psychol Med.* - 1996. - Vol. 21. - P. 15-19.

168. Vöhringer, P.A. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder / P.A. Vöhringer, R.H. Perlis // *Psychiatr Clin North Am.* - 2016. - Vol. 39 (1). P. 1-10.

169. Vrazquez, G.H. Co-occurrence of anxiety and bipolar disorders: clinical and therapeutic overview / G.H. Vrazquez, R.J. Baldessarini, L. Tondo // *Depression Anxiety.* 2014. - Vol. 31. - P. 196-206.

170. Wesseloo, R. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis / R. Wesseloo, A.M. Kamperman, T. Munk-Olsen [et al.] // *American Journal of Psychiatry.* - 2015. - Vol. 173 (2). - P. 117-127.

171. World Health Organization (WHO). *The World Health Report 2001; Mental Health: New Understanding, New Hope* / WHO. — Geneva, Switzerland, 2001.

172. Yatham, L.N. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013 / L.N. Yatham, S.H. Kennedy, S.V. Parikh [et al.] // *Bipolar Disord.* - 2013. - Vol. 15(1). - P. 1-44.

173. Young, M. Gender differences in the clinical features of unipolar major depressive disorders / M. Young, W. Scheftner, J. Fawcett [et al.] // *J Nerv Ment Dis.* - 1990. - Vol. 178. - P. 200-203.

174. Zimmermann, P. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity / P. Zimmermann, T. Bruckl, A. Nocon [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 2009. - Vol. 66. - P. 1341-1352.