

Данный обзор подготовлен по материалам Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (октябрь 2013 года, Барселона) участниками Образовательной программы ВПА «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании «Сервье» (East European Educational WPA — Servier Academy — "EEE WPA-Servier Academy") специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА

А. В. Павличенко

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА: АКЦЕНТ НА СМЕШАННЫЕ СОСТОЯНИЯ И ВОПРОСЫ ПРОГНОЗА (по материалам 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии)

А. В. Павличенко

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ДІАГНОСТИКИ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ: АКЦЕНТ НА ЗМІШАНІ СТАНИ І ПИТАННЯ ПРОГНОЗУ (за матеріалами 26-го Конгресу Європейської колегії нейропсихофармакології)

A. V. Pavlichenko

ADVANCES IN BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER: FOCUS ON MIXED STATES, PROGNOSIS AND MANAGEMENT (according to the proceedings of the 26th ECNP Congress)

Настоящая публикация представляет собой обзор материалов 26-го Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (5—9 октября 2013 г., Барселона, Испания), посвященных некоторым актуальным проблемам биполярного аффективного расстройства: 1) концепции смешанных состояний; 2) коморбидности и исходам биполярного аффективного расстройства (БАР).

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, смешанные состояния, коморбидность, Конгресс ECNP 2013

Ця публікація становить огляд матеріалів 26-го Конгресу Європейської колегії нейропсихофармакології (5—9 жовтня 2013 р., Барселона, Іспанія), присвячених деяким актуальним проблемам біполярного афективного розладу: 1) концепції змішаних станів; 2) коморбідності і виходам біполярного афективного розладу (БАР).

Ключові слова: біполярний афективний розлад, змішані стани, коморбідність, Конгрес ECNP 2013

This publication provides an overview of plenary symposia and poster sessions of the 26th European College of Neuropsychopharmacology (October 5—9 2013, Barcelona, Spain) concerning some important issues bipolar affective disorder and includes (1) the multidimensional perspective of bipolar mixed states; (2) outcomes and comorbidity.

Key words: bipolar affective disorder, mixed states, comorbidity, 2013 ECNP Congress

Актуальность вопросов диагностики и лечения биполярного аффективного расстройства (БАР) на современном этапе знаний определяется, в первую очередь, некоторым смещением акцентов исследователей в изучении БАР в связи с введением DSM-5, неудовлетворительными результатами лечения БАР и ростом коморбидных расстройств, которые утяжеляют прогноз и бремя заболевания в целом. Настоящая публикация представляет собой расширенный обзор и анализ основных докладов ведущих экспертов в области БАР и некоторых постерных сообщений, представленных на 26-м Конгрессе ECNP в Барселоне и посвященных важным аспектам проблемы БАР: 1) концепции смешанных состояний (Andrea Fagiolini, Allan Young, Michael Berk); 2) коморбидности и исходам (Roger McIntyre, Eduard Vieta, Guy Goodwin).

Смешанные биполярные состояния: эволюция концепции и современное состояние проблемы

Хотя БАР традиционно рассматривалось как эпизодическое состояние с четкими эпизодами мании, депрессии и эутимии, в настоящее время накапливается все больше данных о том, что это заболевание ассоциируется с хроническим течением и большинство эпизодов осложняется симптомами противоположного знака — даже в тех случаях, когда порог для диагностики смешанного биполярного состояния не достигается. Более того, для многих пациентов с БАР существование субсиндромальных симптомов противоположного полюса является скорее правилом, чем исключением.

© Павличенко А. В., 2014

Смешанные состояния, как неотъемлемая часть маниакально-депрессивного психоза, были выделены еще E. Kraepelin (*Kraepelin, 1899*), который описал шесть типов смешанных состояний, включая «депрессивную или тревожную манию», а самих пациентов характеризовал как «неистово тревожных», обладающих «высоким уровнем раздражительности и ажитации».

В DSM-III, так же как и в последующей версии американской классификации психических расстройств, был представлен категориальный подход к диагностике: для того, чтобы определить смешанный эпизод, в психическом состоянии пациента должны одновременно присутствовать не менее трех критериев мании и не менее 5 критериев депрессии, а само состояние должно продолжаться не менее недели и приводить к выраженному снижению социального функционирования (*DSM-IV, 1994*). Подобная концептуализация смешанных состояний неоднократно подвергалась критике разными исследователями. Помимо этого, предлагались альтернативные подходы к диагностике данных состояний (*Berner, 1983; Cassidy, 2000; Perugi, 1997*). В частности, вскоре после выхода DSM-III появились «Венские критерии» смешанных состояний, где последние описывались в рамках «эндогенорморфного циклотимического осевого синдрома» (*Berner, 1983*). Позже были разработаны так называемые «Pisa-San Diego» критерии, где смешанные состояния характеризовались «устойчивой нестабильностью различных аффективных симптомов разной полярности, которые часто сменяют друг друга без четкой закономерности», а для их диагностики было необходимо наличие не менее двух из пяти симптомов

эмоциональной нестабильности. В проведенном позже исследовании, использующем данные критерии (Perugi et al., 1997), оказалось, что только 54 % первоначальной выборки пациентов соответствовали критериям DSM-IV для смешанных состояний («дисфорическая смешанная мания»), остальные же пациенты описывались в рамках «смешанных ажитированных психотических депрессивных состояний» с раздражительностью и скачкой идей (17,5 %) или в рамках «непродуктивных заторможенных маний» с нерешительностью и усталостью (26 %). Таким образом, при классическом («европейском») подходе смешанные состояния понимаются не просто как одновременное сосуществование противоположных аффективных симптомов, а как «экспансивно-раздражительная фаза» заболевания, внедряющаяся в депрессивный темперамент, или как меланхолические черты, внедряющиеся в гипертимный темперамент. Согласно так называемым «Duke» критериям (Cassidy et al., 2000), для диагностики смешанного биполярного эпизода необходимо наличие не менее двух из шести «дисфорических» симптомов (депрессивное настроение, ангедония, чувство вины, суицидальные мысли, усталость, тревога). В большом проспективном многонациональном исследовании (The Bridge Study), включающем 5635 пациентов с депрессивными состояниями, удалось выявить признаки «биполярности» в структуре многих депрессивных эпизодов (табл. 1) (Angst et al., 2012).

Таблица 1

Признаки «биполярности» у пациентов с большой депрессией: the BRIDGE study (Angst, 2011)

— Гипомания/мания среди родственников первой степени родства
— 2 и более аффективных эпизода в прошлом на высоте текущего депрессивного эпизода
— Возраст манифестации психиатрических симптомов менее 30 лет
— Текущий депрессивный эпизод продолжается менее 1 месяца
— Развитие маниакальных/гипоманиакальных эпизодов или лабильность настроения вследствие приема антидепрессантов
— Текущее смешанное состояние
— Психотические симптомы в структуре текущего депрессивного эпизода
— Сопутствующие маниакальные симптомы во время депрессии: раздражительность, ускорение мыслей, речевой напор
— Пограничное расстройство личности
— Злоупотребление ПАВ

Доля депрессивных симптомов в структуре маниакальных эпизодов в работах последних лет колеблется от 31 % (McElroy, 2008) до 37 % (Akiskal, 1998).

По-видимому, в настоящее время назрела насущная потребность в пересмотре критериев БАР в целом и смешанных состояний в частности, так как критерии DSM-IV и МКБ-10 во многом не отражают клиническую реальность. Данная задача во многом была реализована в DSM-5.

Основные изменения главы «Биполярные и родственные им состояния» в DSM-5 по сравнению с DSM-IV представлены в двух таблицах (табл. 2 и 3). Одним из признаков успеха предложенного в DSM-5 подхода может являться тот факт, что согласованность заключений различных исследователей в отношении диагноза «биполярное расстройство I типа» (данные полевых исследований) является одной из самых высоких среди всех психиатрических расстройств (Кappa = 0,56) и превышает аналогичный показатель для шизофрении (Кappa = 0,46), биполярного расстройства II типа (Кappa = 0,40) и депрессии (Кappa = 0,28) (Freedman et al., 2013).

Таблица 2

Основные изменения главы «Биполярные и родственные им расстройства» в DSM-5 по сравнению с DSM-IV

Отдельная глава для Биполярных и родственных им расстройств
Повышение активности/энергии добавлен к повышению настроения в качестве основного симптома (Критерий А)
Спецификатор «со смешанными симптомами» добавлен в критерии маниакального, гипоманиакального и депрессивного эпизода
Маниакальный эпизод со смешанными чертами заменяет «Смешанный эпизод»
Смена аффекта на фоне антидепрессивной терапии: Полноценный маниакальный/гипоманиакальный эпизод возникает на фоне приема антидепрессантов и сохраняется после их отмены, что достаточно для диагностики Маниакального/гипоманиакального эпизода
Спецификатор с «тревожным дистрессом» добавлен в критерии маниакального, гипоманиакального и депрессивного эпизода
Спецификатор «Уровень опасности совершения суицида» введен
Рубрика «Другие специфические биполярные и родственные расстройства» добавлена, которая вместе с рубрикой «Неспецифические биполярные и родственные расстройства» заменяет рубрику «Биполярные расстройства БДУ»

Таблица 3

Концепции чистых и смешанных аффективных состояний в DSM-IV-TR и DSM-5

DSM-IV-TR, эпизоды	Маниакальный	Смешанный	Депрессивный	
Основные симптомы	Повышенное настроение	Повышенное настроение + Депрессивное настроение или утрата интересов	Депрессивное настроение или утрата интересов	
Маниакальные	3 и более	3 и более	менее 3	
Депрессивные	менее 5	5 и более	5 и более	
DSM-5	Маниакальный	Маниакальный со смешанными чертами	Депрессивный со смешанными чертами	Депрессивный
Основные симптомы	Повышенное настроение + энергия		Депрессивное настроение/или утрата интересов	Депрессивное настроение/или утрата интересов
Маниакальные	3 и более	3 и более	3 и более	менее 3
Депрессивные	менее 5	3 и более	5 и более	5 и более

Как уже отмечалось, в DSM-5 вместо рубрики «смешанный эпизод» в критерии депрессивных и маниакальных эпизодов введен спецификатор «со смешанными чертами», который рекомендуется использовать при наличии не менее трех симптомов противоположного полюса (табл.4). В то же время, ряд важных симптомов, которые могут встречаться как при депрессиях, так и при маниях, не были включены в критерии смешанных биполярных состояний (тревога, ажитация, раздражительность, инсомния). В ряде работ было показано, что высокие показатели тревоги при маниакальных состояниях ассоциируются с депрессией, а тревога является основным симптомом смешанных маниакальных эпизодов (Swann et al., 1993, Akiskal et al., 1998). И хотя тревога входила в перечень «смешанных» биполярных симптомов в первой версии DSM-5, в окончательной редакции она представлена не была. То же самое можно сказать в отношении таких распространенных симптомов как возбуждение и раздражительность, которые не были включены в DSM-5 из-за их низкой специфичности. Возбуждение (ажитация) при маниакальных состояниях проявляется в виде целенаправленной активности, связанной с раздражительностью и нетерпением, а при депрессивных состояниях — в виде тягостного внутреннего напряжения, приводящего к повышенной нецеленаправленной двигательной активности (Cassidy et al., 2000).

Таблица 4

Новые спецификаторы для диагностики смешанных состояний в DSM-5

Большая депрессия с гипоманиакальными чертами	Мания (гипомания) с депрессивными чертами
<p>Доминирует депрессия, соблюдены критерии депрессивного эпизода и имеется не менее 3 критериев гипомании:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Повышенное настроение — Снижение потребности во сне — Целенаправленная активность — Повышенная энергия — Заметная гиперактивность — Чувство грандиозности — Ускоренная речь — Скачка идей 	<p>Доминирует мания (гипомания), соблюдены критерии маниакального (гипоманиакального эпизода) и имеется не менее 3 критериев депрессии:</p> <ul style="list-style-type: none"> — Дисфория или депрессивное настроение — Снижение интересов или удовольствия — Психомоторная заторможенность — Усталость или утрата энергии — Чувство никчемности или вины — Постоянные мысли о смерти

Раздражительность также является важным признаком смешанных маниакальных состояний. Так, в большом мультицентровом исследовании, включающем более 700 пациентов с БАР, изучалась симптоматика «маниакальных состояний с депрессивными чертами» (1 группа) и «маний без депрессивных черт» (2 группа) на основании онлайн отчетов самих пациентов (Cassidy et al., 2001). Было показано, что ощущение волнения (беспокойства) изолированно встречалось у 17 % и 9 % лиц, соответственно; ощущение взбудораженности (раздражительности) — в 8 и 37 % случаев соответственно. Совместно эти симптомы (волнение и раздражительность) наблюдались у 74 % больных 1 группы и 24 % больных 2 группы. Также были получены значительные различия между группами в отношении

«классических» депрессивных симптомов: депрессивное настроение (96 % и 47 %, соответственно), утрата интересов (68 % и 6 %, соответственно), снижение чувства удовольствия (63 % и 18 %, соответственно), низкая самооценка (73 % и 15 %, соответственно).

Классическая мания в клинической практике не является доминирующим вариантом маниакальных синдромов, в то время как смешанные состояния плохо распознаются практическими врачами. Наиболее важными симптомами, указывающими на манию с депрессивными чертами, являются депрессивное настроение и суицидальные мысли (Akiskal, 1998). При чистой мании соотношение между женщинами и мужчинами существенно не отличается (58 % и 42 %, соответственно), в то время как при смешанной мании значительно преобладают женщины (91 % и 9 %, соответственно).

Двухлетнее проспективное изучение пациентов, впервые в жизни госпитализированных по поводу БАР, показало, что наличие противоположных аффективных симптомов в структуре манифестных приступов ассоциируется с преобладанием депрессивных состояний (в том числе дистимии) в дальнейшем, а также большими показателями заболеваемости по сравнению с манифестными маниакальными эпизодами (30 недель и 3 недели пребывания в болезненном состоянии за 2 года наблюдений, соответственно) (Baldessarini et al., 2010, Tohen et al., 2003). Мания с депрессивными чертами связана с более низким, по сравнению с чистыми маниями, качеством жизни больных БАР: в частности, с такими ее показателями как неудовлетворенность жизнью в целом (63 % и 40 %, соответственно) и трудоустройство (89 % и 81 %, соответственно) (Azorin, 2009), а также с более выраженным суицидальным риском (58 % и 2 %, соответственно). Были выделены важные дифференциально-диагностические признаки смешанных биполярных маний (в сравнении с чистыми маниакальными состояниями): а) манифестный маниакальный эпизод чаще бывает смешанным и длится он дольше чистых маний; б) преобладание в преморбиде депрессивного, а не гипертизмического темперамента; в) частое возникновение в структуре приступов неконгруэнтных аффекту психотических симптомов; г) повышенный суицидальный риск; д) доминирование частичных, а не полных ремиссий между приступами (Perugi, 1997). Кроме того, предпринимались попытки описать обобщенный клинический профиль лиц со смешанными биполярными эпизодами. Были выделены следующие признаки: преимущественно женский пол; тенденция к формированию алкогольной зависимости; высокая вероятность иметь сопутствующие психические заболевания; преобладание в анамнезе и среди родственников больных смешанных и депрессивных, но не маниакальных, приступов; высокий суицидальный риск (Dell'Osso et al., 1993; Dilsaver et al., 1993).

Анализ публикаций, посвященных динамическим аспектам смешанных биполярных состояний, позволил выделить некоторые их тенденции (по сравнению с «чистыми» аффективными синдромами):

1) Приступы смешанной структуры встречаются чаще, однако затяжные смешанные состояния — реже (Perugi et al., 1997);

2) Наличие смешанных эпизодов ассоциировано с тенденцией болезни к хроническому течению и худшему прогнозу (Valenti et al., 2011).

3) Пациенты со смешанными состояниями хуже отвечают на фармакотерапию, в том числе на препараты лития (Gonsales-Pinto et al., 2011; Swann, 2013). С другой же стороны, они чаще принимают антидепрессанты, особенно из группы СИОЗСиН (Valenti et al., 2011).

4) У лиц с эпизодами смешанной структуры время достижения ремиссии, как правило, дольше, а длительность ремиссии короче (Perugi et al., 1997; Tohen et al., 1990).

Сравнение клинических показателей двух групп пациентов с БАР (наличие или отсутствие симптомов другого полюса в клинике аффективных синдромов) показало, что их присутствие статистически чаще ассоциируется с такими характеристиками как более ранняя манифестация расстройства, травмы головы и суицидальные попытки в анамнезе (Swann et al., 2013). В других работах было показано, что смешанные состояния чаще встречаются у лиц, имеющих наследственную отягощенность по БАР, перенесших тяжелые и неоднократные психические травмы и злоупотребляющих различными психоактивными веществами (каннабиноиды, психостимуляторы, алкоголь, седативные средства). Оказалось, что развитие смешанных эпизодов чаще встречается у лиц с некоторыми неврологическими проблемами (эпилепсия, мигрень, черепно-мозговая травма, неспецифические изменения на ЭЭГ), а также бесконтрольно принимающих разные психотропные средства (антидепрессанты, бензодиазепины) (McElroy, 2008). В ходе детального изучения возраста дебюта болезни было обнаружено, что лица со смешанными биполярными состояниями раньше заболевают БАР (по сравнению с «чистыми» синдромами) — 25,9 и 30 лет соответственно (Valenti et al., 2011). Кроме того, депрессивные эпизоды с субсиндромальными маниакальными симптомами имеют тенденцию к более раннему началу по сравнению с простыми депрессиями (15 и 18 лет, соответственно) (Goldberg et al., 2009).

Клинические и прогностические аспекты БАР

Коморбидность

Биполярное аффективное расстройство — гетерогенное психическое заболевание, коморбидность при котором является скорее правилом, чем исключением. Наиболее частыми коморбидными соматическими болезнями при БАР являются мигрень, различные болевые синдромы, диабет, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, а среди психических расстройств преобладают расстройства личности, синдром дефицита внимания и двигательной активности, импульсивные расстройства, тревожные расстройства, пищевые расстройства и аддиктивные состояния (McIntyre et al., 2004).

Наличие коморбидных соматических расстройств при БАР ассоциируется с тенденцией болезни к хроническому течению, худшим прогнозом и большим бременем болезни в целом. В исследовании STEP-BD, включающем 4107 пациентов с БАР, было показано, что распространенность любых коморбидных состояний составляет 58,8 %. Кроме того, в нем были выделены независимые переменные, существование которых связано с высокой коморбидностью. К ним, в частности, относят злоупотребление ПАВ, курение, более 10 аффективных эпизодов в анамнезе, начало в детском возрасте и сопутствующее тревожное рас-

стройство. Эти данные позволяют сделать вывод, что коморбидные соматические состояния являются неотъемлемой характеристикой БАР (Magalhaes et al., 2012). БАР ассоциируется с более частым развитием метаболического синдрома (30—66 %), чем он наблюдается в общей популяции (23,7 %) (McIntyre et al., 2010). Кроме того, недавно было показано, что риск развития БАР увеличивается в 2,6 раза у тех больных сахарным диабетом 2 типа, которые не принимают или принимают нерегулярно оральные антидиабетические препараты (Wahlqvist et al., 2012). В то же время, прием метформина (сиофора, глюкофажа) снижает относительный риск (*hazard ratio*) развития БАР до 0,92, а синтетических гипогликемических средств класса *sulfonylurea* (глипизид, глибенез) до 1,08. Совместное же применение обоих препаратов снижает риск развития БАР более чем в два раза (до 0,4)!

Анализ причин смерти при медицинских заболеваниях за десятилетие (1999—2009) показал, что уровень смертности при БАР, включая суициды, вырос за этот период на 69,2 %, что было значительно выше, чем аналогичный показатель для рекуррентных депрессивных расстройств и заболеваний аффективного спектра в целом (Polednak, 2013). В другой работе было показано, что уровень смертности при БАР I типа (331 на 100 000) был в 3 раза выше, чем в популяции в целом, и он на зависел от того, принимали ли пациенты психотропные средства (кроме ТЦА) или нет (Khan et al., 2013). Смертность от кардиологических заболеваний у пациентов с БАР (обоих типов) почти в два раза выше, чем в популяции (Weiner et al., 2011). В более раннем исследовании, которое продолжалось более 50 лет, сравнивались исходы и показатель смертности лиц с БАР, получающих лечение (1 группа) во время обострений болезни (длительность терапии до полугода) и не получающих психотропных средств (2 группа) (Angst, 1998). Были получены достоверные различия между группами по уровню смертности (73 % и 52 %, соответственно), по количеству завершивших суицидов (13 % и 5 %), а также по числу выздоровевших пациентов, которое определялось как отсутствие обострений в течение 5 лет (20 % и 13 %, различия недостоверны). Изученные группы не отличались между собой по таким показателям как тенденция болезни к хроническому течению (15 % и 16 %) и средним показателям Шкалы общей оценки GAS (60 % в обеих группах).

Структура аффективных приступов

В DSM-IV, так же как и в МКБ-10, установлен достаточно высокий порог для диагностики БАР. В результате, субсиндромальные аффективные состояния, с которыми постоянно сталкиваются в своей работе различные специалисты сферы психического здоровья, не получили должного освещения в специальной литературе. В то же время, в настоящее время становится все более и более очевидным, что подпороговые (субклинические) аффективные состояния являются одним из частых вариантов БАР. Так, в ходе натуралистического проспективного изучения около 300 больных с БАР на протяжении 18 месяцев были получены следующие данные относительно частоты встречаемости различных аффективных эпизодов (De Dios et al., 2010): субсиндромальные депрессивные симптомы (35 %), депрессивные эпизоды (24 %), гипоманиакальные эпизоды (16 %), субсиндромальные гипоманиакальные

симптомы (9 %), маниакальные эпизоды (4 %), смешанные эпизоды (7 %), субсиндромальные смешанные симптомы (5 %). С другой стороны, подпороговые аффективные симптомы, главным образом депрессивные, которые наблюдаются почти у половины лиц с БАР после разрешения аффективного приступа, ассоциируются с функциональным снижением в нескольких сферах (работа, домашние обязанности, семейная жизнь, отношение с друзьями). Было показано, что общий уровень снижения функционирования при БАР без депрессивных симптомов (0—12 баллов, согласно Опроснику депрессивных симптомов IDS-C) колеблется в пределах 20—40 %; при БАР с субсиндромальными симптомами (13—27 баллов по IDS-C) оно достигает 60—80 %, а при депрессивном эпизоде (28—62 по IDS-C) превышает 80 %. Кроме того, у пациентов с субсиндромальными симптомами значительно чаще, чем у лиц без депрессивных симптомов, отмечаются нарушения в таких сферах функционирования, как работа и семейная жизнь (Altshuler et al., 2006).

Одним из альтернативных способов изучения психических расстройств в целом и БАР в частности является привлечение современных технологий: еженедельное отправление пациентам коротких sms-сообщений или электронных писем с просьбой самостоятельно оценить состояние и отметить имеющиеся симптомы. Результаты, полученные в ходе подобного проспективного исследования больных с БАР, которое продолжалось 36 недель, в целом не отличались от данных, полученных в ходе традиционных, преимущественно ретроспективных, исследований (Vopp, 2010). Оказалось, что депрессивные синдромы занимают 47,7 %, смешанные — 8,8 %, а маниакальные — 7,0 % всего времени. При этом на протяжении 36,5 % времени пациенты не обнаруживали отчетливых аффективных расстройств (субсиндромальные симптомы здесь не оценивались). Кроме того, лица с БАР I чаще, чем лица с БАР II находятся в депрессивном состоянии.

Прогностические показатели

В последние годы не ослабевает поиск признаков, которые могли бы быть связаны с повышенным риском развития БАР. Чтобы проверить корреляцию между высоким IQ в школе и развитием БАР в последующем, были проанализированы данные об успеваемости всех шведских подростков в возрасте 15—16 за десятилетний период (1988 по 1997) и уровнем госпитализаций в связи с БАР молодых людей в возрасте от 17 до 31 года, с учетом поправки на внешние факторы (социально-экономические факторы, уровень образования родителей и др.). Оказалось, что мужчины, имеющие в школе отличные отметки, имеют повышенный в 4,37 раза риск развития БАР в дальнейшем. С другой стороны, лица обоих полов, которые хуже всего учатся в школе, также обладают повышенным в 2,07 раза риском развития БАР (MacCabe et al., 2010).

Утверждение психиатров прошлого о том, что существуют личностные особенности, предрасполагающие к развитию БАР, в настоящее время не получает однозначного подтверждения. Сложность изучаемой проблемы заключается в том, что, помимо чисто психологических характеристик личности, здесь следует учитывать и географическое положение страны (возможно, и другие показатели): то, что может считаться нормальным темпераментом в одних странах,

в других может быть признаком, предрасполагающим к БАР. Одним из факторов, предрасполагающим к БАР, является наличие гипертимного характера (Akiskal et al., 1999). Однако, валидизация в Болгарии известного Самоопросника аффективных черт характера (TEMPS-A) показала, что, по сравнению со здоровыми, у пациентов с БАР и рекуррентной депрессией были значительно более распространены депрессивный, циклотимный и тревожный характеры, в то время как гипертимный темперамент чаще встречался у здоровых (Marinova et al., 2013). Был сделан вывод, что наличие у жителей Болгарии гипертимного характера, с одной стороны, делает диагноз любого аффективного расстройства в будущем маловероятным и, с другой, значительно снижает риск развития суицидального поведения.

Еще одним важным прогностическим показателем развития БАР является длительность нелеченной болезни (ДНБ), которая определяется как период времени между первым аффективным эпизодом и началом адекватного фармакологического лечения. В ходе натуралистического пятилетнего катамнестического исследования, включающего 320 пациентов с БАР, было показано, что есть прямая корреляция между ДНБ, с одной стороны, и худшим прогнозом и числом завершённых суицидов, с другой. Так, лица, у которых ДНБ была более двух лет, достоверно чаще, чем те, у кого ДНБ составляла менее двух лет, совершали суицидальные попытки (24,2 % и 12,3 %, соответственно); у них было больше число суицидальных попыток в пересчете на одного больного (0,4 и 0,17, соответственно), и чаще встречались депрессивные состояния в прошлом (Altamura et al., 2010).

Существующие алгоритмы терапии БАР подразумевают общие подходы для всех пациентов, игнорируя при этом многие клинические, патофизиологические и возрастные особенности лиц с БАР. В тоже время, для того, чтобы разработать план фармакологического и психосоциального лечения конкретного пациента, нужно принимать во внимание и периодически оценивать межприступные показатели, важнейшими из которых являются патологическая эмоциональная реактивность, сон и нарушение циркадных ритмов, а также уровень когнитивного снижения (табл. 5).

Было показано, что эутичные пациенты с БАР обладают повышенной чувствительностью по отношению к эмоциональным стимулам и неспособны распределять их по степени важности в конкретный период времени. Есть мнение, что патология социально-эмоциональной регуляции является важнейшей характеристикой БАР (Leboyer et al., 2010). Кроме того, недавно были обнаружены гены (CLOCK, ARNTL), работа которых крайне важна для регуляции сна и циркадных систем, имеющих, в свою очередь, также непосредственное отношение к БАР (Mansour et al., 2009). Известно, что у эутичных пациентов БАР длительность ночного сна часто варьирует. Для них также характерна нестабильность циркадного ритма, сниженный или замедленный пик мелатонина и слабая связь циркадной системы с факторами внешней среды (Mansour et al., 2005). Таким образом, нарушения сна и циркадных ритмов следует особенно внимательно оценивать на разных этапах течения БАР и, в случае необходимости, корректировать для предотвращения рецидива заболевания.

Таблица 5

Оценка и психосоциальная терапия важнейших межприступных показателей (по LeBoyer, 2010)

Показатели	Инструменты оценки	Лечение
Патологическая эмоциональная реактивность	Шкала аффективной лабильности Показатель интенсивности аффекта Опросник травмы	Когнитивная поведенческая терапия
Сон и нарушения циркадных ритмов	Дневник сна Питтсбургский показатель качества сна Актиметрия	Психообразование Межличностная и социальная терапия ритмов
Когнитивное снижение	Нейропсихологическая оценка	Когнитивный тренинг

Известно, что частота повторных приступов при БАР увеличивается в зависимости от числа предшествующих эпизодов болезни. Так, в одном большом исследовании, включающем всех больных с БАР (1106 больных), госпитализированных в Дании за пятилетний период (1994—1996), было показано, что риск обострений, приводящих к госпитализации, увеличивается в зависимости от числа предыдущих аффективных приступов для обеих полов. Кроме того, для мужчин, которые были стационарированы в первый раз в связи с маниакальным (гипоманиакальным) эпизодом, риск обострения был значительно выше, чем для мужчин, которые впервые наблюдались в больнице по поводу депрессивного состояния. Для них риск рецидива увеличивался с 7,2 % (после второго аффективного эпизода по сравнению с первым) до 38,5 % для пациентов с 13 и более аффективными приступами в анамнезе. Женщины также чаще повторно лечились в больницах в тех случаях, когда первый приступ болезни был маниакальным, хотя у них эта разница не была такой значительной. Риск рецидива БАР значительно снижался в зависимости от возраста, когда развился первый эпизод (чем ниже возраст, тем выше вероятность рецидива) и увеличивался в зависимости от числа госпитализаций и предшествующих эпизодов: в 1,039 раза была выше вероятность обострения после второго эпизода болезни и в 2,38 раза, если их было больше 13. Кроме того, использование антидепрессантов из группы СИОЗС, которые стали активно использоваться именно в этот период, существенно не повлияли на динамику болезни (Kessing et al., 2004).

Можно выделить основные изменения концепции биполярного аффективного расстройства на современном этапе.

Во-первых, все большее и большее место в работах последних лет занимает изучение смешанных биполярных эпизодов и субсиндромальных состояний, которые, с одной стороны, значительно утяжеляют прогноз заболевания, а, с другой, плохо диагностируются практическими врачами. Последнее обстоятельство в немалой степени связано с тем, что ни в DSM-IV, ни в МКБ-10 они не представлены (субсиндромальные состояния) или порог их диагностики слишком высок (смешанные эпизоды). По-видимому, введение в DSM-5 нового спецификатора «со смешанными чертами»

будет способствовать распознаванию конкретного и очень распространенного синдрома, который следует более активно изучать в клинических исследованиях и разрабатывать подходы к его лечению. Кроме того, это может привести к тому, что практические врачи станут лучше оценивать симптомы противоположного знака и ставить правильный диагноз заболевания.

Во-вторых, становится очевидным, что результаты изучения различных аспектов БАР без учета коморбидных состояний (соматических и психических) во многом не соответствуют клинической реальности и не могут быть перенесены на большую часть пациентов, так как коморбидность при БАР превышает 50 %. Кроме того, высокая частота наличия у лиц с БАР метаболического синдрома, значительное снижение риска развития БАР у больных сахарным диабетом, принимающих гипогликемические препараты, а также высокие показатели смертности при БАР свидетельствуют о том, что соматические факторы вносят существенный вклад в патогенез заболевания.

В-третьих, в будущем, по-видимому, важное место в диагностике БАР должно занять изучение различных показателей межприступного периода, в частности, особенностей когнитивного снижения, нарушений сна и эмоциональной реактивности пациентов. Коррекция этих показателей может привести не только к снижению частоты приступов, но и к улучшению исходов заболевания в целом. Данные о негенетических факторах, увеличивающих риск развития БАР (отличная успеваемость в школе, определенные личностные особенности, гендерные и географические характеристики), в настоящее время являются противоречивыми, хотя в совокупности они могут иметь некоторую диагностическую ценность.

В-четвертых, так как в последние годы наблюдается повсеместное сокращение числа психиатрических коек, а уровень стигматизации психических расстройств остается высоким, то для привлечения пациентов с БАР к исследованиям и мониторинга их состояния, по-видимому, надо все больше и больше привлекать современные информационные технологии. Успешные результаты их использования, полученные, правда, лишь в единичных исследованиях, позволяют рекомендовать их к широкому использованию.

И, наконец, несмотря на очевидные успехи в диагностике БАР, лечение этого распространенного психического расстройства не может быть признано удовлетворительным. По мнению ведущего современного эксперта в области БАР профессора Виеты из Барселоны (Vieta, 2013), для существенного улучшения прогноза и лечения лиц с БАР перед психиатрией стоят следующие актуальные задачи: 1) разработка классификации психических расстройств, основанной на патофизиологии; 2) развитие технологий для профилактики, диагностики и управления психическими расстройствами; 3) возможность предсказать эффект лечения (биомаркеры/стадии); 4) изменение системы представлений о развитии лекарственных препаратов; 5) психообразовательная работа о важности правильного образа жизни; 6) приоритетность исследований в области психического здоровья и помощи.

Бібліографія

1. Akiskal HS Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN) // *J Affect Disord.* — 1998 Sep; 50(2–3): 175–86.
2. Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV // *Psychiatr Clin North Am.* — 1999 Sep; 22(3): 517–34, vii
3. Altamura AC et al. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* — 2010 Aug; 260(5): 385–91
4. Altshuler LL et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study // *J Clin Psychiatry.* — 2006 Oct; 67(10): 1551–60.
5. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder // *J Affect Disord.* — 1998 Sep; 50(2–3): 143–51
6. Angst J. et al. Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5,635 patients with DSM-IV major depressive episodes // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* — 2012 Feb; 262(1): 3–11.
7. Azorin JM Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months—European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication // *BMC Psychiatry.* — 2009 Jun 7; 9: 33.
8. Baldessarini et al. Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder // *J Affect Disord.* — 2010 Oct; 126(1–2): 299–302.
9. Berner P, Simhandi *Psychiatr Clin (Basel)* 1983, 16: 245–253/
10. Berk M et al. Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls // *Med J Aust.* — 2007 Oct 1; 187(7 Suppl): S11–4.
11. Bopp JM et al. The longitudinal course of bipolar disorder as revealed through weekly text messaging: a feasibility study // *Bipolar Disord.* — 2010 May; 12(3): 327–34.
12. Cassidy F et al. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode // *Psychol Med.* — 2000 Mar; 30(2): 403–11
13. Cassidy F et al. A prospective study of inter-episode consistency of manic and mixed subtypes of bipolar disorder // *J Affect Disord.* — 2001 Dec; 67(1–3): 181–5.
14. De Dios et al. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study // *J Affect Disord.* — 2010 Sep; 125(1–3): 74–81
15. Dell'Osso et al. Psychotic and nonpsychotic bipolar mixed states: comparisons with manic and schizoaffective disorders // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* — 1993; 243(2): 75–81.
16. Dilsaver SC et al. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate // *J Psychiatry Neurosci.* — 1993 Mar; 18(2): 61–6.
17. Freedman R et al. The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns // *Am J Psychiatry.* — 2013 Jan 1; 170(1).
18. Goldberg et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD // *Am J Psychiatry.* — 2009 Feb; 166(2): 173–81.
19. Gonzales-Pinto et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain // *J Clin Psychiatry.* — 2011 May; 72(5): 671–6.
20. Kapczinski F et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* — 2009 Nov 13; 33(8): 1366–71.
21. Kessing LV et al. Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994–1999 // *Br J Psychiatry.* — 2004 Nov; 185: 372–7.
22. Khan A. et al. Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder participating in psychopharmacology clinical trials // *JAMA Psychiatry.* — 2013 Oct 1; 70(10): 1091–9.
23. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte* / E. Kraepelin. 6 Aufl. — Leipzig : I. A. Barth, 1899.
24. Leboyer et al. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention // *J Clin Psychiatry.* — 2010 Dec; 71(12): 1689–95
25. MacCabe et al. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study // *Br J Psychiatry.* — 2010 Feb; 196(2): 109–15.
26. Magalhaes et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder // *Acta Psychiatr Scand.* — 2012 Apr; 125(4): 303–8.
27. Mansour et al. Circadian phase variation in bipolar I disorder // *Chronobiol Int.* — 2005; 22(3): 571–84.
28. Mansour et al. Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia // *Bipolar Disord.* — 2009 Nov; 11(7): 701–10.
29. Marinova P. Is hyperthymic temperament an alarming sign / P. Marinova; L. G. Hranov // 2013 ECNP Congress. Poster P2. d.017.
30. McElroy. Understanding the complexity of bipolar mixed episodes // *J Clin Psychiatry.* — 2008 Feb; 69(2): e06.
31. McIntyre RS et al. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection // *Hum Psychopharmacol.* — 2004 Aug; 19(6): 369–86.
32. McIntyre RS et al. Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective // *J Affect Disord.* — 2010 Nov; 126(3): 366–87.
33. Polednak AP. Trends in bipolar disorder or depression as a cause of death on death certificates of US residents, 1999–2009 // *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* — 2013 Jul; 48(7): 1153–60.
34. Perugi et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases // *J Affect Disord.* — 1997 May; 43(3): 169–80.
35. Swann et al. Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression // *J Affect Disord.* — 1993 Jun; 28(2): 81–9.
36. Swann et al. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis // *Am J Psychiatry.* — 2013 Jan 1; 170(1): 31–42.
37. Tohen et al. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis // *Arch Gen Psychiatry.* — 1990 Dec; 47(12): 1106–11.
38. Tohen et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence // *Am J Psychiatry.* — 2003 Dec; 160(12): 2099–107.
39. Valenti et al. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients // *Bipolar Disord.* — 2011 Mar; 13(2): 145–54.
40. Vieta E. *Bipolar Disorder in Clinical Practice*. 3rd Ed CMG London
41. Wahlqvist et al. Increased risk of affective disorders in type 2 diabetes is minimized by sulfonylurea and metformin combination: a population-based cohort study // *BMC Med.* — 2012 Nov 29; 10: 150.
42. Weiner M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder // *Ann Clin Psychiatry.* — 2011 Feb; 23(1): 40–7.

Надійшла до редакції 17.12.2013 р.

ПАВЛИЧЕНКО Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет Н. И. Пирогова», г. Москва; e-mail: apavlichenko76@gmail.com

PAVLICHENKO Alexey Viktorovich, MD, PhD, Assistant Professor of Department of psychiatry and medical psychology of the N. I. Pirogov Russian National research Medical University, Moscow; e-mail: apavlichenko76@gmail.com