

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»

*На правах рукописи*

Шипилова Елена Сергеевна

**Биполярное аффективное расстройство в позднем возрасте**

14.01.06 – Психиатрия

(медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Научный руководитель –

доктор медицинских наук

Наталья Михайловна Михайлова

Москва - 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава 1. Обзор литературы</b> .....	15
1.1 История развития концепции БАР.....	15
1.2 Распространённость БАР в позднем возрасте.....	19
1.3 Клинические проявления БАР у больных пожилого и старческого возраста.....	24
1.3.1 Депрессивные эпизоды в рамках БАР в позднем возрасте.....	24
1.3.2 Маниакальные эпизоды в рамках при БАР в позднем возрасте.....	28
1.3.3 Смешанные аффективные эпизоды в рамках БАР в позднем возрасте.....	31
1.4 Проблема когнитивных дисфункций при БАР в позднем возрасте.....	36
1.5 Терапия и поддерживающее лечение БАР в позднем возрасте.....	41
<b>Глава 2. Характеристика материала и методы исследования</b> .....	52
<b>Глава 3. Особенности течения биполярного аффективного расстройства в позднем возрасте</b> .....	58
3.1 Типы течения БАР в позднем возрасте.....	58
3.2 Изменение типа течения БАР у больных позднего возраста.....	62
3.3 Первые манифестные аффективные эпизоды у обследованных больных.....	65
3.4 Средняя длительность аффективных эпизодов у больных позднего возраста в зависимости от возраста начала заболевания.....	67
3.5 Средняя частота аффективных эпизодов в год в зависимости от возраста начала заболевания.....	68
3.6 Особенности доманифестного периода обследованных больных.....	70
3.7 Поведенческие нарушения, осложняющие течение БАР в позднем возрасте.....	73
3.8 Распространенность типов БАР у больных позднего возраста в соответствии с концепцией биполярного спектра.....	77
<b>Глава 4. Психопатологические особенности аффективных эпизодов БАР в позднем возрасте</b> .....	86

4.1 Депрессивные эпизоды в рамках БАР в позднем возрасте .....	88
4.1.1 Клинические особенности депрессивных эпизодов в позднем возрасте.....	88
4.1.2 Типы биполярной депрессии у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР.....	98
4.2 Гипоманиакальные и маниакальные эпизоды в рамках БАР.....	100
4.2.1 Клинические особенности гипоманиакальных и маниакальных эпизодов в позднем возрасте.....	100
4.2.2 Типы гипоманиакальных и маниакальных эпизодов у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР.....	108
4.3 Смешанные аффективные эпизоды в рамках БАР.....	110
4.3.1 Клинические особенности смешанных аффективных эпизодов в позднем возрасте.....	111
4.3.2 Типы смешанных аффективных эпизодов у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР.....	118
4.4 Психометрическая оценка аффективных эпизодов у обследованных больных.....	120
4.4.1 Психометрическая оценка различных типов биполярной депрессии у обследованных больных .....	122
4.4.2 Психометрическая оценка различных типов гипоманиакальных и маниакальных эпизодов у обследованных больных.....	125
4.4.3 Психометрическая оценка различных типов смешанных аффективных эпизодов у обследованных больных .....	126
4.5 Оценка уровня когнитивного функционирования у обследованных больных.....	129
4.5.1 Результаты нейропсихологического обследования больных (совместно с в.н.с., к.п.н. И.Ф.Рощиной) .....	131
4.6 Результаты проспективного наблюдения за обследованными больными...	138
<b>Глава 5. Клинико-иммунологический аспект изучения БАР в позднем возрасте (совместно с в.н.с., к.б.н. Л.В.Андросовой).....</b>	<b>147</b>

<b>Глава 6. Особенности терапии БАР у больных позднего возраста.....</b>	<b>166</b>
6.1 Купирующая терапия аффективных эпизодов.....	168
6.1.1 Лечение маниакальных эпизодов у больных позднего возраста.....	168
6.1.2 Лечение биполярной депрессии у больных позднего возраста .....	170
6.1.3 Лечение смешанных аффективных эпизодов у больных позднего возраста.....	172
6.2 Методы аугментации биполярной депрессии нейрометаболическими и нейропротективными препаратами.....	174
6.3 Длительное поддерживающее лечение БАР у больных позднего возраста.....	175
<b>Заключение.....</b>	<b>177</b>
<b>Выводы.....</b>	<b>197</b>
<b>Список сокращений и условных обозначений.....</b>	<b>201</b>
<b>Список использованной литературы.....</b>	<b>203</b>
<b>Приложения.....</b>	<b>231</b>

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования**

В связи с общим постарением населения наблюдается неуклонное увеличение численности контингента больных позднего возраста с диагнозом биполярного аффективного расстройства (БАР), начавшегося в первую половину жизни и рецидивирующего в период старения или впервые выявленного в позднем возрасте [Eagles J.M., Whalley L. J., 1985; Almeida O.P., Fenner S., 2002; Zung S. et al., 2009; Banga A. et al., 2013; Rouch I. et al., 2015; Rej S. et al., 2018]. Подобная тенденция начала отмечаться уже во второй половине XX века [Рохлина М. Л., 1965]. В настоящее время пациенты позднего возраста составляют до 25% от общего числа больных с БАР, госпитализированных в психиатрические стационары [Sajatovic M. et al., 2005, 2015; Сафарова Т.П. с соавт., 2013; Eyler L.T. et al., 2019]. Ожидается, что более 50% больных БАР к 2030 году будут находиться в пожилом и старческом возрасте [Rej S. et al., 2018].

Манифестация БАР в позднем возрасте или рецидивирование заболевания в период старения оказывает влияние на клиническую картину и течение БАР у пожилых больных. Во многих исследованиях, посвященных проблеме БАР у пожилых пациентов, внимание ученых направлено на изучение отдельных проявлений аффективных эпизодов БАР и течения заболевания в период старения [Рохлина М.Л., 1965, Андрусенко М.П., 1986; Пятницкий А.Н., 1986, 1990; Шахматов Н.Ф., 1996; Depp C.A., Jeste D. V., 2004; Kessing L.V., 2006, 2017; Prabhakar D., Balon R., 2010; Sajatovic M. et al., 2011, 2015; Safer D.J. et al., 2012; Авдеева Т.И., 2013; Dols A. et al., 2014; Яковлева О.Б., 2014], что приводит к необходимости проведения комплексного исследования БАР у больных позднего возраста. При развитии смешанных аффективных эпизодов у пожилых пациентов отмечен более высокий риск суицидальных тенденций, формирования континуальных форм течения и когнитивных дисфункций [Rise I.V. et al., 2016],

однако, клиническая картина смешанных аффективных состояний в позднем возрасте гораздо менее разработана, чем особенности депрессий и маний.

К особенностям течения БАР у больных позднего возраста, с одной стороны, относят тенденцию к увеличению продолжительности фаз, с другой - к увеличению частоты фазообразования и формированию континуальных форм течения [Sajatovic M. et al., 2014; Kessing L. V., Andersen P. K., 2017]. Остается актуальным вопрос об обратимости аффективных нарушений у пожилых больных. Для пациентов с биполярной депрессией считалось характерным сохранение резидуальных аффективных расстройств в период ремиссий [Пятницкий А.Н. с соавт., 1990; Андрусенко М.П., 2004], тем не менее, с появлением новых средств психофармакотерапии, существуют данные исследований, свидетельствующих о более частом формировании полных ремиссий у больных позднего возраста с БАР, чем представлялось ранее [Авдеева Т.И., 2013].

В последнее время внимание исследователей привлекают особенности когнитивного функционирования как в рамках аффективных фаз, так и в период ремиссии у больных пожилого и старческого возраста [Young R.C., 1997; Almeida O.P., Fenner S., 2002; Masouy A. et al., 2011; Azorin J.M. et al., 2012; Dols A. et al., 2016; Papazacharias A. et al., 2017]. С развитием нейронаук, включая нейропсихологическую оценку когнитивных функций и иммунологический мониторинг, актуализировалось изучение БАР у больных позднего возраста на современном методическом уровне [Nunes P.V. et al., 2007; Pasquali L. et al., 2010; Savitz J.B. et al., 2014; Forlenza O.V. et al., 2014, 2016; Kerr D.S. et al., 2016; Valiengo L. da C. et al., 2016; Wang J. et al., 2017; Coppola F. et al., 2018; Alves G.S. et al., 2019].

Лечение пожилых пациентов сопряжено с рядом трудностей, таких как снижение терапевтического ответа, увеличение риска истинной и ложной лекарственной резистентности, ухудшение переносимости психофармакотерапии [Gildengers A.G. et al., 2005; Иванец Н.Н. с соавт., 2011; Авдеева Т.И. с соавт., 2012; Shulman K.I. et al., 2019; Fotso S.J. et al., 2019; Сафарова Т.П. с соавт., 2019; Стал М. С., 2019; Dols A., Beekman A., 2020]. Несмотря на расширение возможностей терапии БАР за счет появления психофармакологических препаратов новых

поколений, до сих пор не разработаны персонализированные терапевтические подходы к лечению этого заболевания в позднем возрасте, мало изучены вопросы оптимизации психофармакотерапии аффективных эпизодов БАР и их профилактики. Специальное внимание уделяется вопросам коррекции когнитивной дисфункции у этих больных [McIntyre R.S., Yoon J., 2012; Yatham L.N. et al., 2013; Kessing L.V., Andersen P. K., 2017; Almeida O.P. et al., 2018; Alves G.S. et al., 2018] и изучению нейротрофического действия препаратов, применяемых для лечения БАР у больных позднего возраста [Nunes P.V. et al., 2007; Mendec C.T. et al., 2009; Ladeira R.V. et al., 2013].

Обобщение данных научных публикаций подтверждает актуальность проведения многоаспектного исследования БАР у больных позднего возраста, госпитализированных в психогериатрическое отделение.

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

Большинство современных исследований, посвященных проблеме БАР в позднем возрасте, направлены на изучение лишь отдельных проявлений заболевания без дифференциации в зависимости от манифестации заболевания собственно в позднем возрасте или рецидивирования во вторую половину жизни БАР, начавшегося в юношеском, молодом и зрелом возрасте. Недостаточно изучено течение БАР и варианты исхода в период старения. Мало разработанными остаются формы БАР, начавшиеся в позднем возрасте, в связи с чем интерес исследователей к ним все более растет [Yassa R. et al., 1988; Moorhead S. R., Young A. H., 2003; Sajatovic M. et al., 2005; Azorin J. M. et al., 2012; Manchia M. et al., 2017; Orhan M. et al., 2018; Salem A. et al., 2018, Singh N. et al., 2019; Shulman K.I. et al., 2019; Dols A., 2020].

В связи с этим представляется целесообразным изучение клинико-психопатологических особенностей БАР на современной популяции больных позднего возраста в сравнительном аспекте с учетом возраста манифестации заболевания.

**Целью** настоящей работы являлось изучение клинико-психопатологических особенностей аффективных эпизодов и течения БАР в периоде старения,

определение клинико-патогенетические корреляций БАР, анализ опыта терапии БАР у пациентов позднего возраста.

В соответствии с целью исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Определить частоту БАР с разным возрастом манифестации в гериатрическом контингенте госпитализированных больных
2. Изучить и проанализировать особенности течения БАР у пациентов позднего возраста в зависимости от возраста манифестации заболевания
3. Изучить и проанализировать клинико-психопатологические особенности аффективных эпизодов у больных позднего возраста с БАР.
4. Изучить и проанализировать клинико-патогенетические корреляции БАР у больных позднего возраста (частота когнитивной дисфункции, преморбидные личностные особенности, нейроиммунологические маркеры).
5. Изучить и проанализировать опыт применения купирующей терапии и поддерживающего лечения БАР и их оптимизации с учетом особенностей переносимости и терапевтического ответа у больных позднего возраста.

#### **Гипотеза исследования**

Поздний возраст больных при рецидивировании или манифестации БАР оказывает влияние на типологию течения БАР в позднем возрасте, частоту и клинико-психопатологические особенности аффективных эпизодов БАР (депрессий, маний и смешанных состояний), основные тенденции в формировании исходов заболевания и определяет дифференцированные подходы к оптимизации терапевтического и превентивного вмешательства.

#### **Научная новизна**

Впервые в исследование включена сплошная выборка пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в психогериатрическое отделение с диагнозом биполярного аффективного расстройства (БАР). Показано, что больные пожилого и старческого возраста составляют значительную долю (26,5%) среди всех пациентов, поступающих в психиатрический стационар с БАР. Это подтверждается схожими данными о распространенности БАР у больных позднего

возраста, полученными в различных исследованиях последних лет [Sajatovic M. et al., 2005, 2015; Aziz R. et al., 2006; Benninghoff J. et al., 2018; Eyler L.T. et al., 2019].

Впервые при исследовании БАР в позднем возрасте использован сравнительно-возрастной анализ для изучения особенностей проявлений заболевания с выделением трех групп в зависимости от возраста его манифестации – в молодом и зрелом возрасте (63,2%), в периоде 50-64 лет (27,6%) и в период старения (65 лет и старше; 9,2%). Схожий подход дифференциации БАР с ранним и поздним началом находит отражение во многих зарубежных исследованиях БАР последних лет, однако, пороговый возраст разграничения групп сравнения по возрасту манифестации БАР варьируется в пределах 50-65 лет [Oostervink F. et al., 2009; Gildengers A.G. et al., 2013; Dols A. et al., 2014, 2019, 2020; García-López A. et al., 2017; Besga A. et al., 2017; Chen P. et al., 2017, De Fazio P. et al., 2017; Rej S. et al., 2017; Shulman K.I. et al., 2019; Orhan M. et al., 2020; Sajatovic M. et al., 2020].

Распределение по возрасту манифестации заболевания и по возрасту на момент поступления в гериатрическое отделение клиники свидетельствует о так называемом «постарении» БАР в современных демографических условиях, которые определяются увеличением продолжительности жизни населения в мире. В отличие от других исследований, выявивших изменения течения БАР в позднем возрасте с формированием континуальных форм течения БАР, укорочения ремиссий, увеличения частоты неполных ремиссий [Иванец Н.Н. и соавт., 2011; Azorin J.M. et al., 2012; Авдеева Т.И., 2013], в настоящем исследовании установлена их взаимосвязь с возрастом манифестации заболевания в трех сравниваемых группах.

Выявленные клинико-психопатологические особенности биполярной депрессии (преобладание апатических и адинамических депрессий, тревожно-ипохондрических нарушений, фиксации на работе желудочно-кишечного тракта вплоть до развития ипохондрического нигилистического бреда Котара) и мании (благодушно-эйфоричный мориоподобный аффект, беспечность, дурашливость, расторможенность, гневливость, лабильность аффекта, низкая продуктивность, бесцельная суетливость в вечерние часы, идеи переоценки собственной личности и

прошлых заслуг) подтверждаются результатами других исследований БАП в позднем возрасте [Рохлина М.Л., 1965, Kessing L.V., 2006; Андрусенко М.П., 1986, 2004; Safer D.J. et al., 2012; Авдеева Т.И., 2013; Яковлева О.Б. 2014; Chen P. et al., 2017; García-López A. et al., 2017]. Как в настоящем исследовании, так и по данным работ других исследователей установлено более частое развитие смешанных аффективных эпизодов в период старения при БАП с ранним началом [Almeida O.P., Fenner S., 2002; Oostervink F. et al., 2009, Forester V. P. et al., 2015]. В отличие от других работ в настоящем исследовании была выявлена тенденция к увеличению доли смешанных аффективных эпизодов в качестве манифестных фаз по мере увеличения возраста манифестации заболевания.

Многими авторами подчеркивается суицидальный риск у больных БАП всех возрастных когорт [Hawton K. et al., 2005; González-Pinto A. et al., 2010; Bellivier F. et al., 2011; Schaffer A. et al., 2015; O'Rourke N. et al., 2017], и указывается тенденция к его увеличению в позднем возрасте [Aizenberg D. et al., 2006; Ciulla L. et al., 2014; Rise I.V. et al., 2016], однако исследования, посвященные этому, лимитированы. В настоящей работе выявлено увеличение суицидального риска в позднем возрасте у больных с началом заболевания до 50 лет при развитии в период старения тяжелых депрессивных и смешанных аффективных эпизодов, а также у пациентов с континуальным типом течения БАП в позднем возрасте.

Снижение уровня когнитивного функционирования и риск исхода в деменцию у больных БАП в периоде старения отмечен многими авторами [Barnes D. E. et al., 2006; Panza F. et al., 2008, 2010; Dols A. et al., 2016, 2018; Valiengo L. da C. et al., 2016; Papazacharias A. et al., 2017; Wang J. et al., 2017; Mao-Huang H. et al., 2019, Faustino P.R. et al., 2020], однако, в большинстве работ представлены результаты изучения лишь отдельных аспектов данной проблемы. В настоящем исследовании впервые проведена комплексная психопатологическая, психометрическая и нейропсихологическая оценка уровня когнитивного функционирования больных БАП и установлено, что риск ухудшения когнитивного функционирования у больных БАП в позднем возрасте проявляется различным образом при аффективных эпизодах разного полюса у больных с разным возрастом

начала заболевания. Вышеперечисленное диктует необходимость осуществления когнитивного мониторинга всех больных БАР позднего возраста.

Гипотеза о роли системного воспаления и нейропрогрессирования в патогенезе аффективных заболеваний и, в частности, БАР [Modabbernia A. et al., 2013; Munkholm K. et al., 2013, 2013; Barbosa I. G. et al., 2014; Bauer I.E. et al., 2017; Ключник Т.П. с соавт., 2018; Симонов А. Н. с соавт., 2020], была подтверждена в клинико-биологической части настоящего исследования. В отличие от других работ установлены различия уровней иммунологических маркеров (лейкоцитарной эластазы) в зависимости от возраста начала БАР.

Впервые показана интегративная значимость особенностей проявлений БАР в позднем возрасте для комплексного терапевтического вмешательства и организации ведения больных пожилого и старческого возраста с этим заболеванием.

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

Результаты проведенного исследования вносят вклад в развитие учения о биполярном аффективном расстройстве, в том числе в позднем возрасте. Сравнительный анализ БАР с манифестацией в позднем возрасте в сопоставлении с БАР с ранним началом и рецидивированием заболевания в позднем возрасте позволяет выявить прогностическую значимость возраста манифестации заболевания для особенностей фазно-аффективных расстройств в позднем возрасте (депрессий, маний и смешанных состояний) и основные отличительные тенденции в клинической динамике БАР в зависимости от возраста манифестации. Проведена оценка вклада развивающейся в позднем возрасте органической, в том числе церебральной патологии на течение и исходы БАР. Проанализирован опыт оптимизированного подхода к терапии и профилактике БАР у больных позднего возраста, разработанного с целью достижения более быстрого и устойчивого терапевтического ответа.

### **Методология исследования**

Для решения поставленных задач было проведено невыборочное обследование всех больных с диагнозом БАР, поступавших на лечение в гериатрические отделения клиники ФГБНУ НЦПЗ в 2014-2017 гг.

К критериям включения относился возраст 65 лет и старше на момент госпитализации; диагноз биполярного аффективного расстройства (F31 по МКБ-10).

К критериям не включения относился диагноз шизофрении или шизоаффективного расстройства (F20-F25 по МКБ-10), диагноз деменции или органического психического расстройства с когнитивным снижением (F00-F09 по МКБ-10), наличие тяжелой соматической и неврологической патологии в стадии декомпенсации.

В исследовании применялись клинико-психопатологический, клинико-динамический и психометрический методы, а также параклинические методы исследования (нейропсихологический и нейроиммунологический). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA для WindowsOS.

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

1. БАР может манифестировать в любом возрастном периоде, в том числе в периоде старения. В позднем возрасте выявляются все типы БАР, выделенные в международных классификациях (БАР-I и БАР-II в DSM-IV, DSM-5, ICD-11), а также большинство типов БАР в соответствии с концепцией биполярного спектра.

2. Течение БАР у больных позднего возраста зависит от возраста манифестации и длительности заболевания. У больных с манифестацией БАР в первую половину жизни в периоде старения чаще отмечаются неблагоприятные формы течения БАР.

3. Аффективные эпизоды БАР у больных пожилого и старческого возраста имеют ряд клинико-психопатологических особенностей, обусловленных поздним возрастом.

4. Клинико-патогенетические корреляции при БАР в позднем возрасте касаются конституциональных особенностей, клинико-психопатологических отличий при раннем и позднем начале заболевания, наличия транзиторных когнитивных дисфункций во время аффективных эпизодов с риском исхода в когнитивное снижение, а также вклада иммунных факторов в патогенез и прогрессирование заболевания.

5. Особенности проявлений БАР в позднем возрасте имеют интегративную значимость для комплексного терапевтического вмешательства и организации ведения больных пожилого и старческого возраста с этим заболеванием.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность научных положений и выводов исследования обеспечивается тщательным изучением представленного материала, полученного на сплошной выборке госпитализированных пациентов позднего возраста с диагнозом БАР (n=163); сравнительно-возрастным дизайном исследования; адекватной и комплексной методикой обследования, включающей сочетание клинико-психопатологического, клинико-динамического, психометрического, нейропсихологического, нейроиммунологического и статистического методов, а также их соответствием поставленным задачам. Вышеперечисленное обеспечило возможность адекватного решения поставленных целей и задач и определило обоснованность результатов и следующих из них выводов.

**Основные положения диссертации** доложены на международных конференциях и конференциях с международным участием: Научная конференция молодых ученых, посвященная памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского (Москва, 2015) – устный доклад; WPA Inter Zonal Congress (3-6 of May, 2017, Vilnius) – постерный доклад, 4-я Костромская Всероссийская школа молодых ученых и специалистов в области психического здоровья (16-20 апреля, Кострома, 2018) – постерный доклад; Научная конференция молодых ученых, посвященная памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского (Москва, 2019) – устный доклад.

Основные результаты исследования достаточно полно отражены в 19 научных публикациях, 9 из них опубликованы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 8 из которых - в журналах, индексируемых в базе данных Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Научно-квалификационная работа изложена на 253 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 326 наименований (из них отечественных – 101, иностранных – 225). Приведено 33 таблицы, 8 рисунков, 3 клинических наблюдения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 История развития концепции БАР

Первые описания меланхолии и мании как психических расстройств принадлежат Гиппократу и его ученику Аретею Каппадокийскому, жившему в I веке н.э. [Marneros A., Angst J., 2000; Angst J., Marneros A., 2001; Mason B. L. et al., 2016]. Формирование первых завершенных концепций аффективного заболевания разнополюсной структуры произошло в XIX веке и принадлежит французской психиатрической школе. Так, Ж.-П. Falret (1854) впервые выделил две отдельные формы циркулярного аффективного психоза, а Ж. Baillarger (1854) дал описание сдвоенным маниакальным и депрессивным приступам в рамках циркулярного психоза как единого заболевания. Е. Kraepelin (1899) отграничил маниакально-депрессивный психоз (МДП) от раннего слабоумия, выделив МДП в качестве самостоятельного заболевания с фазным течением и отсутствием дефицитарных расстройств шизофренического типа. В соответствии с концепцией Е. Kraepelin к МДП относились как биполярные колебания настроения, так и монополярные рекуррентные депрессии. Циклотимия рассматривалась как преморбидный темперамент, на почве которого развивался МДП. Е. Kraepelin впервые описал, помимо маниакальных и депрессивных состояний, смешанные аффективные состояния, так называемые габитуальные формы МДП по О. Бумке (1913). Подобных взглядов придерживалось большинство психиатров XX века, в том числе такие видные отечественные ученые как П.Б. Ганнушкин (1903) и В.А. Гиляровский (1935).

Разделение всех аффективных психозов на монополярные и биполярные было предложено в середине XX века К. Leonhard (1957). Б.С. Беляевым выделено 5 форм аффективного психоза: монополярный депрессивный, монополярный маниакальный, биполярный с преобладанием депрессивной симптоматики,

биполярный с преобладанием маниакальной симптоматики и отчетливо биполярный типы [Беляев Б. С., 1989]. Широкое применение данный подход получил лишь в 1994 году после разработки синдромологической классификации МКБ-10 (1994)<sup>1</sup>, когда возник термин «биполярное аффективное расстройство» в современном его понимании. По определению МКБ-10 диагноз биполярного аффективного расстройства (БАР) ставится при наличии в структуре и течении аффективного заболевания, помимо депрессивных состояний, хотя бы одного маниакального, гипоманиакального или смешанного аффективного эпизода. В этом же году в соответствии с аналогичным подходом была создана DSM-IV (1994)<sup>2</sup>, где было выделено два типа БАР: I тип определялся наличием как минимум одного маниакального или смешанного аффективного состояния и одного депрессивного эпизода, II тип характеризовался преобладанием депрессивных состояний при наличии, по меньшей мере, одного эпизода гипомании в отсутствие развернутых маниакальных состояний [DSM-IV, 1994]. В современной классификации DSM-5 (2013)<sup>3</sup> сохраняется разделение аффективных расстройств на моно- и биполярные, однако исключены смешанные аффективные состояния как отдельный феномен в клинической систематике [DSM-5, 2013]. Вместо него введен феноменологический спецификатор «со смешанными чертами», который может применяться как к биполярному расстройству, так и к униполярной депрессии, что несколько расширяет диапазон диагностических критериев аффективных состояний [Mason B. L. et al., 2005; Vieta E., Valenti M., 2013; Koukopoulos A., Sani G., 2014; Verdolini N. et al., 2014].

---

<sup>1</sup> Международная статистическая классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / пер. с англ. / под ред. Ю.А. Нуллера, С.Ю. Циркина. - СПб.: АДИС. - 1994. - 302 с.

<sup>2</sup> Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV) American Psychiatric Association. – Washington, DC, 1994.

<sup>3</sup> Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. DSM-5™. American Psychiatric Association. – Washington, DC, 2013. – 947 p.

Одновременно с разделением единого аффективного психоза на биполярные и монополярные расстройства начала формироваться и распространяться концепция биполярного спектра с целью расширения диагностических критериев БАР и создания индивидуализированных подходов к ведению и терапии больных. В соответствии с концепцией биполярного спектра к этому ряду аффективных нарушений помимо биполярного расстройства отнесена также часть униполярных депрессий, дистимия, циклотимия и пограничное расстройство личности [Akiskal H. S. et al., 1999, 2006, 2007; Ghaemi S. N., Dalley S., 2015]. Одна из первых завершенных систематик расстройств биполярного спектра принадлежит G.L.Klerman (1981). Автором выделено 6 типов биполярных расстройств: БАР I – чередование депрессии и мании, БАР II – попеременная смена депрессии и гипомании, БАР III – депрессии, чередующиеся с гипоманиями или маниями, индуцированными приемом трициклических антидепрессантов, БАР IV – циклотимия, БАР V – наличие БАР у родственников больного, БАР VI – маниакальные состояния без депрессий [Klerman G. L., 1981].

Наибольшую известность из разнообразных вариантов систематик биполярного спектра получила классификация H.S. Akiskal (1999). По представлениям автора, биполярный спектр состоит из 6 типов вариативного сочетания разнополюсных аффективных состояний различной степени выраженности. К БАР I относится чередование развернутых маниакальных и депрессивных эпизодов, к БАР II автором отнесены повторяющиеся депрессивные эпизоды при наличии хотя бы одного гипоманиакального состояния в структуре заболевания, что, в целом, соответствует типологии БАР по классификации DSM. Помимо этого, выделен подтип БАР II S - депрессии в рамках циклотимии. Автором также описан БАР III, заключающийся в чередовании неглубоких депрессий с гипоманиями или же смешанными аффективными состояниями, обусловленными приемом антидепрессантов и БАР III S, обусловленный приемом наркотических психостимуляторов. К БАР IV относятся неоднократно повторяющиеся депрессивные состояния у личностей гипертимного склада [Akiskal H. S. et al., 1999, 2006]. В дальнейшем был описан БАР V – повторяющиеся

депрессивные эпизоды у больных, имеющих наследственную отягощенность БАР. В последние годы в контексте изучения БАР у пациентов позднего возраста особый интерес представляет БАР VI – вариант заболевания с манифестацией в позднем возрасте, представленный разнополюсными аффективными состояниями с признаками когнитивной дисфункции [Ng V. et al., 2008; Azorin J. M. et al., 2012]. По мере дальнейшего развития и обсуждения концепции расстройств биполярного спектра подтипы БАР постоянно менялись и, до сих пор не существует единой систематики расстройств биполярного спектра [Аведисова А.С., 2012].

Схожую с концепцией биполярного спектра тенденцию можно проследить в проекте 11-го пересмотра Международной статистической классификации болезней ICD-11<sup>4</sup>, вышедшей в 2018 году, но в настоящее время ещё не применяющейся на территории Российской Федерации. В ICD-11 биполярные и ассоциированные с ними расстройства выделены в отдельный блок расстройств настроения (6A6). Аналогично классификации DSM, БАР в этом блоке разделен на 2 типа. БАР I типа определяется как расстройство настроения, проявляющееся чередованием аффективных эпизодов разного полюса при наличии одного и более маниакального или смешанного аффективного эпизода в структуре заболевания. БАР II типа определяется наличием одного и более гипоманиакального эпизода и, как минимум, одного депрессивного эпизода. Обязательным для определения данного типа БАР в ICD-11 является отсутствие маниакальных и смешанных аффективных эпизодов в структуре заболевания. В отличие от предыдущих версий международной классификации болезней, помимо разделения БАР на I и II тип, в данный блок расстройств настроения внесена циклотимия (циклотимическое расстройство). Подобные изменения в общепринятой классификации привели к полемике среди ученых и клиницистов, вплоть до того, что появилась тенденция к разделению БАР I и БАР II на отдельные нозологические единицы [Malhi G.S. et al., 2019].

---

4 International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 09/2020). [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

Принцип ряда современных классификаций базируется на переходе от категориального к дименсиональному подходу исследования аффективных состояний. В соответствии с данным подходом аффективное состояние рассматривается как континуум вариативного сочетания симптомов различной интенсивности. С целью валидации данного подхода была разработана и активно начала применяться мультидименсиональная шкала для оценки аффективных расстройств MAThys, имеющая 5 векторов, по которым оценивается интенсивность симптомов аффективного состояния: эмоциональная реактивность, мышление, психомоторная функция, мотивация и сенсорное восприятие [Henry C. et al., 2008, 2013]. Наибольшую актуальность она постепенно приобретает для оценки вклада отдельных симптомов в общей структуре аффективных расстройств биполярного спектра, однако, широкого применения не получила.

## **1.2 Распространённость БАР в позднем возрасте**

ВОЗ определяет поздний возраст пациентов достижением 60 лет и старше [World report on ageing and health. WHO, 2015]. В то же время исследователи расходятся в обозначении нижней границы позднего возраста начала БАР, варьируя её от 50 до 65 лет [P. Chen et al., 2017]. В одних работах к позднему возрасту начала БАР относят 50 лет и старше [Prabhakar D., Balon R., 2010; Montes J M. et al., 2013; Gildengers A. G. et al., 2013; Forester B.P. et al., 2015; García-López A. et al., 2017; Besga A. et al., 2017; O'Rourke N. et al., 2017; Lehmann S. W., 2017; Smilowitz S. et al., 2019; Orhan M. et al., 2020]. В других работах пороговым признаётся возраст начала позднего БАР 60 лет и старше [Aziz R. et al., 2006; Rej S. et al., 2018; Shulman K. I. et al., 2019]. В исследованиях последнего десятилетия пороговым возрастом начала позднего БАР считают 65 лет и старше [De Fazio P. et al., 2017; Vocchetta A. et al., 2017; Rej S. et al., 2017; Vasudev A. et al., 2018].

Общая распространённость БАР среди населения разновозрастных когорт составляет от 0,5% до 2% [Azorin J. M. et al., 2012; Мосолов С.Н. с соавт., 2013]. По данным эпидемиологических исследований, распространённость БАР в общей популяции старше 65 лет варьируется от 0,1% до 1% [Azorin J. M. et al., 2012, Aziz

R. et al., 2006; Trihn N., Forester B., 2007, Monczor M., 2010]. С середины XX века было отмечено «постарение» маниакально-депрессивного психоза вплоть до начала заболевания в позднем возрасте. В отечественной геронтопсихиатрической науке это впервые было отмечено М.Л. Рохлиной [Рохлина М.Л., 1965]. В исследовании О.Р. Almeida, Fenner S. указан рост числа больных с БАП старше 65 лет с 2% в 1980 году до 10% в 1998 году [Almeida O. P., Fenner S., 2002]. В настоящее время продолжает наблюдаться неуклонный рост распространенности БАП среди пациентов позднего возраста, что обусловлено общим постарением населения [Rouch I. et al., 2015]. Одна четверть больных БАП находится в пожилом или старческом возрасте [Benninghoff J., Brieger P., 2018]. Ожидается, что к 2030 году более 50% больных БАП будут находиться в возрасте 60 лет и старше [Rej S. et al., 2018].

В контингенте психиатрических клиник пациенты старше 60 лет составляют 25% от общего числа больных БАП [Sajatovic M. et al., 2005, 2015, Eyler L. T. et al., 2019]. От 5% до 21,3% пациентов, госпитализированных в геронтопсихиатрические отделения, имеют диагноз БАП [Young R. C. et al., 2004; Сафарова Т. П. с соавт., 2013].

Существует ряд гендерных различий в больных позднего возраста с БАП. У мужчин БАП манифестирует, как правило, в более раннем возрасте, чем у женщин [Arnold L. M., 2003]. Помимо этого, у мужчин чаще происходит манифестация заболевания с развития маниакального эпизода, в то время как у женщин заболевание чаще манифестирует развитием депрессивного состояния, и это соотношение сохраняется в дальнейшем на протяжении всего заболевания: более частое развитие маниакальных эпизодов у мужчин, а депрессивных – у женщин [Kawa I. et al., 2005; Nivoli A. M. et al., 2011, Тювина Н. А. с соавт., 2019]. Мужчины чаще прибегают к употреблению психоактивных веществ (алкоголь, бензодиазепиновые транквилизаторы) во время аффективных эпизодов с целью облегчения своего состояния [Kessing L. V., 2006]. Более чем у половины пациентов обоего пола БАП манифестирует депрессией, а средний интервал до

возникновения последующего маниакального состояния составляет около 15 лет [Shulman K. I. et al., 2006].

Для пациентов позднего возраста более характерно развитие БАР II типа с преобладанием в структуре заболевания депрессивных расстройств, чем для более молодых пациентов [García-López A. et al., 2017; Барденштейн Л.М. с соавт., 2018]. В 67% случаев биполярные депрессии у пожилых больных развиваются аутохтонно [Пятницкий А.Н., 1990]. В позднем возрасте БАР с преобладанием депрессивных расстройств чаще наблюдается у женщин (65,9%) [Kessing L.V., 2006], в то время как БАР I типа наблюдается с одинаковой частотой у женщин и мужчин [Grunze H., 2011].

Частота встречаемости маниакальных состояний в клинической практике по мере старения снижается. По данным A. Dols et al. [Dols A. et al., 2014], обследовавших 1519 пациентов психогериатрического стационара, маниакальные состояния в рамках БАР наблюдались у 6% обследованных пациентов, при этом среди всех обследованных больных БАР маниакальные эпизоды имели место в 44,2% случаев.

В периоде старения БАР может протекать как в виде рецидивирующих аффективных эпизодов, впервые возникших в молодом и зрелом возрасте, так и манифестировать в позднем возрасте. По результатам ряда исследований, на долю БАР, впервые возникших после 60 лет, приходится от 5% до 8% от общего количества пациентов с данной патологией [Zung S. et al., 2009; Banga A. et al., 2013]. Сходные данные были получены исследовательской группой O.P. Almeida, Fenner S., в течение 18 лет проводивших исследование течения БАР в позднем возрасте с ранним (с 15 до 45 лет) и поздним (старше 65 лет) началом и установивших, что на долю БАР с поздним началом приходится 8% случаев [Almeida O. P., Fenner S., 2002]. По результатам ряда работ, средний возраст манифестации БАР I типа среди пожилых пациентов составил 49 лет [Zung S. et al., 2009; Banga A. et al., 2013].

Существуют данные о гиподиагностике БАР на территории Российской Федерации в связи с преобладанием диагностики шизофрении при оценке

состояния больных с эндогенными психозами [Мучник П. Ю., Снедков Е.В., 2013]. У больных позднего возраста в качестве постоянной проблемы так же обсуждается гиподиагностика аффективных расстройств, в том числе биполярных депрессий [Авдеева Т.И. с соавт., 2012; Rise I.V. et al., 2016]. Отмечена также гиподиагностика гипоманий у пациентов с преобладанием депрессивных фаз в структуре заболевания, за счет чего в 40% случаев большого депрессивного расстройства может отмечаться скрытое БАР [Angst J., 2013]. За счет этого точная количественная оценка манифестных форм БАР в позднем возрасте затруднена в связи с тем, что пожилые пациенты позже обращаются за медицинской помощью, не рассматривая аффективные нарушения как психические заболевания в связи со склонностью давать психологическую трактовку своим переживаниям с изменённым фоном настроения. Известно, что пожилые пациенты чаще прибегают к самолечению, чем больные молодого и зрелого возраста. У больных позднего возраста с ранним началом БАР и последующим рецидивированием в течение жизни вплоть до периода старения диагноз в среднем устанавливается на 18,6 лет позже манифестации заболевания, в то время как при позднем начале БАР – на 3,3 года позже реального начала заболевания [Montes J. M. et al., 2013].

Помимо поздней обращаемости за медицинской помощью, диагностические трудности объясняются развитием у пожилых больных соматизированных «масок» депрессий, чаще всего сердечно-сосудистой и церебрально-сосудистой. Одной из наиболее типичных «масок» депрессий позднего возраста является снижение когнитивного функционирования с развитием псевдодементной депрессии [Михайлова Н.М., 2011]. Между тем, в позднем возрасте выше частота фазообразования, возрастает риск развития выраженных когнитивных нарушений, что обуславливает возрастающую потребность в психиатрической помощи [Young R. C. et al., 1997; Almeida O. P., Fenner S., 2002; Azorin J. M. et al., 2012; Alves G. S. et al., 2018, Тювина Н. А., Коробкова И. Г., 2016].

Многими авторами подчеркивается суицидальный риск у больных БАР всех возрастных когорт варьирующийся от 4,1% до 36,3% [Hawton K. et al., 2005; Aizenberg D. et al., 2006; Bellivier F. et al., 2011; Schaffer A. et al., 2015; Юрьева М.

Л., Мамчур А. И., 2015; Rise I.V. et al., 2016; O'Rourke N., 2017], от 15 до 20% пациентов с БАР совершают завершённые суициды [Колягин В. В., 2015; Юрьева М. Л., Мамчур А. И., 2015]. Особую группу риска составляют больные с рано начавшимся БАР II типа, для которого характерен переход к течению по типу «быстрого цикла» и утяжеление депрессивной симптоматики, а также пациенты со смешанными аффективными состояниями [Смулевич А. Б., 2003; Копейко Г. И., 2011, Ворсина О. П., Симуткин Г. Г., 2012; Тювина Н. А. и соавт., 2019]. Указывается тенденция к увеличению суицидального риска в позднем возрасте по мере утяжеления заболевания, а также присоединения характерного для этого возрастного периода фактора социальной эксклюзии и коморбидной соматической патологии, снижающих качество жизни пожилых пациентов [Aizenberg D. et al., 2006; Черепанова М. И., 2013, 2014; Ciulla L. et al., 2014; Rise I.V. et al., 2016; Зинчук М. С., Аведисова А. С. с соавт. 2018].

Особые формы течения БАР усугубляют прогноз заболевания у больных разновозрастных когорт. Континуальное течение БАР в течение всей жизни пациентов, в частности, в юношеском и молодом возрасте ассоциировано с высоким уровнем социально-трудовой дезадаптации, аутоагрессивного и суицидального поведения [Симуткин Г. Г., 2010; Каледа В.Г., Зяблов В.А., 2020]. Наиболее неблагоприятный вариант течения БАР по типу «быстрого цикла» характерен для больных с ранним началом заболевания, наследственной отягощенностью алкогольной зависимостью, шизофренией и депрессией, а также для лиц с преобладанием преморбидных личностных особенностей эмоционально неустойчивого и импульсивного типа [Зражевская И. А., 2010, 2010]. В позднем возрасте наблюдается рост вероятности развития затяжных аффективных эпизодов и хронификации процесса с переходом к континуальному типу течения заболевания и течению по типу «быстрого цикла», что ухудшает прогноз заболевания [Young R. C. et al., 1997; Almeida O. P., Fenner S., 2002; Azorin J. M. et al., 2012].

В настоящее время формируется тенденция к рассмотрению психических расстройств, в том числе, БАР, как мультисистемного заболевания [Незнанов Н. Г.

с соавт., 2020]. Известна коморбидность аффективных заболеваний в позднем возрасте с массивной соматической отягощённостью, прежде всего, в виде сердечно-сосудистой патологии, заболеваний органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, метаболического синдрома и диабета 2 типа; коморбидные соматические заболевания и их сочетание рассматривается как одна из причин сокращения продолжительности жизни пожилых больных с аффективными заболеваниями по сравнению с общей популяцией [Авдеева Т. И. с соавт., 2012; Гаврилова С.И., 2006; Ряховский В.В., 2009, 2011; Rise I. V. et al., 2016; Петрова Н.Н., 2016; Almeida O. P. et al., 2018; Петрова Н. Н., Ашенбреннер Ю. В., 2018; Счастный Е. Д. с соавт., 2018]. При начале БАР в возрасте до 60 лет отмечается более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [Almeida O. P. et al., 2018]. При манифестации в позднем возрасте этим же коллективом авторов отмечены более часто встречающиеся у больных инсульты и нейродегенеративные заболевания [Almeida O. P. et al., 2018]. При этом больные с БАР реже и позже обращаются за профильной медицинской помощью как по причине недостаточной критики к сопутствующей соматической патологии, так и по причине стигматизации психического заболевания [Nielsen R. E. et al., 2019].

### **1.3 Клинические проявления БАР у больных пожилого и старческого возраста**

#### **1.3.1. Депрессивные эпизоды в рамках БАР в позднем возрасте**

Клинико-психопатологические особенности депрессий позднего возраста в рамках циркулярного аффективного заболевания описаны уже Е. Краепелин (1923). К основным из них отнесены преобладание депрессий, тенденция к хронификации болезненных проявлений, сокращение и урежение интермиссий. При описании клинической картины депрессии в позднем возрасте большинством авторов первой половины XX века делается акцент на более частом, чем у пациентов молодого и среднего возраста, развитии ипохондрической и депрессивно-бредовой симптоматики [Бумке О., 1913, Гиляровский В. А., 1954].

В более поздних работах большинством авторов, описывающих синдромальную структуру депрессивных фаз у пожилых больных, в качестве ведущих аффективных нарушений указывается тревога, апатия, адинамия и фиксация на соматовегетативном компоненте депрессии и нарушениях сна, преходящее ухудшение когнитивного функционирования [Шумский Н. Г., Морозова Т. Н., 1967; Пятницкий А.Н., 1986, 1990; Шахматов Н.Ф., 1996; Концевой В. А. с соавт., 1997; Смулевич А. Б., 2000; Краснов В. Н., 2011; Тиганов А.С., 2013]. Помимо ипохондрической фиксации на соматовегетативных нарушениях и телесных сенсациях, не связанных с сопутствующими соматическими заболеваниями, депрессия во вторую половину жизни ухудшает течение и прогноз реально существующей коморбидной соматической патологии, в частности, ишемической болезни сердца [Полищук Ю. И. с соавт., 2012; Лебедева Е. В., Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г. с соавт., 2017, 2018]. В эталонном для своего времени исследовании М.Л. Рохлиной (1965) детально описаны характерные для позднего возраста стереотипно протекающие «ноющие» и «жалующиеся» депрессии с массивной ипохондрической симптоматикой, а также «стертые», «матовые» депрессии, характеризующиеся преимущественно апато-адинамической симптоматикой и блеклостью аффекта [Рохлина М. Л., 1965]. По данным А.Н. Пятницкого и соавт. [Пятницкий А. Н., 1990], у пациентов инволюционного (45-59 лет) и пожилого (60-69 лет) возраста среди всех обследованных пациентов с биполярной депрессией преобладали адинамические (51,2% и 33% соответственно) и тревожные (33,9% и 31,3% соответственно) депрессии. Несколько реже встречались тоскливые, ипохондрические депрессии, депрессивно-бредовые состояния и депрессии с навязчивостями и диффузной паранойяльностью, в рамках которых также большой удельный вес принадлежал аффекту тревоги. У больных старше 70 лет не наблюдалось сенестопатических депрессий и депрессивно-бредовых состояний в отличие от более молодых возрастных когорт. В то же время в старческом возрасте чаще встречались простые тоскливые депрессии (32,5% в старческом против 1,8% в инволюционном и 16,3% в пожилом возрасте). В качестве общей черты отмечается, что с увеличением

возраста в период старения депрессивная симптоматика приобретает размытый, незавершенный характер с преобладанием астено-анергических и адинамических явлений [Яковлева О.Б., 2014].

Бредовые расстройства в рамках биполярной депрессии позднего возраста, как правило, представлены специфической возрастной тематикой – от бредовых идей малого размаха, в том числе идей ущерба, обнищания, наказания до масштабного нигилистического и меланхолического бреда Котара [Шумский Н.Г., Морозова Т. Н., 1967; Яковлева О.Б., 2014]. Ранее считалось, что по мере старения, на фоне снижения интенсивности депрессивных симптомов и нарастания черт психоорганического снижения становятся менее выраженными и бредовые идеи [Штернберг Э. Я., Шумский Н. Г., 1959]. По более современным данным, полученным L.V. Kessing (2006), в позднем возрасте чаще возникают тяжелые депрессивные состояния с психотическими симптомами по сравнению с более молодыми возрастными когортами - 32% против 17% соответственно [Kessing L. V., 2006].

Биполярная депрессия может начинаться в молодом возрасте и рецидивировать в течение всей жизни пациента или же манифестировать непосредственно в позднем возрасте. При манифестации заболевания в периоде инволюции в структуре аффективных фаз преобладает тревожно-ипохондрическая симптоматика с ажитацией, тревожными вербигерациями, депрессивными идеями отношения, осуждения или гибели при сравнительно малой выраженности идеаторной и моторной заторможенности [Штернберг Э.Я., 1977]. В целом, для больных с манифестацией БАР в позднем возрасте характерно преобладание в клинической картине заболевания депрессивных расстройств. У больных позднего возраста с ранним началом БАР чаще возникают депрессивные эпизоды, чем у них же в более молодом возрасте [García-López A. et al., 2017]. По мере старения заболевание чаще манифестирует развитием «простых» тоскливых и апато-адинамических депрессий с соответствующей сенильной окраской аффекта, близкой к дисфории - ворчливо-брюзжащими тенденциями с неприятием перемен

и новой окружающей обстановки, обостренным чувством несправедливости, идеями ущерба и обнищания [Штернберг Э.Я., 1977; Шахматов Н.Ф.; 1996].

При изучении течения биполярной депрессии в позднем возрасте показано увеличение частоты фазообразования с возрастом [Kessing L.V., Andersen P. K., 2017]. Так, по данным А.Н. Пятницкого и соавт. [Пятницкий А.Н., 1990], средняя частота фазообразования, независимо от возраста манифестации заболевания, у пациентов 45-59 лет составила 1,36 фаз в год, 60-69 лет - 1,74 фаз в год, 70 лет и старше - 1,9 фаз в год, что превышает аналогичные показатели у больных молодого и среднего возраста. Обнаружено, что частота фазообразования также растет по мере увеличения возраста манифестации заболевания. При манифестации биполярной депрессии в 45-59 лет средняя частота фаз насчитывает 1,4 фазы в год, с началом заболевания в возрасте 60-69 лет этот показатель вырастает до 2,35 фазы в год, а при первичном развитии аффективных фаз в 70 лет и старше их частота фаз составляет 2,25 фазы в год. По мере увеличения возраста больных отмечается нарастание выраженности атипичных депрессивных фаз, увеличение их продолжительности и степени тяжести [Шахматов Н.Ф., 1990].

А.Н. Пятницким и соавт. [Пятницкий А.Н., 1990] обозначена тенденция к сохранению резидуальных аффективных расстройств в период интермиссий. Резидуальные аффективные расстройства у лиц позднего возраста с БАР, начавшимся в молодости, наблюдались в 57,8% случаев, в то время как у больных с манифестацией биполярной депрессией в позднем возрасте данный показатель составил 64,9%. Неполная обратимость аффективных расстройств в фазах сопровождается нечёткой очерченностью границ депрессивных фаз, тенденцией к континуальному характеру течения заболевания и является одним из проявлений неблагоприятного исхода БАР в позднем возрасте [Шахматов Н.Ф., 1996]. В то же время в недавней работе Т.И. Авдеевой не обнаружено влияния фактора позднего возраста на качество интермиссий. По данным автора, при биполярной депрессии у 91,5% обследованных больных наблюдались так называемые «чистые» ремиссии [Иванец Н. Н. с соавт., 2011].

При наличии целого ряда расхождений во взглядах исследователей на особенности биполярной депрессии в позднем возрасте, высказывается мнение о том, что клиническая картина и течение аффективных эпизодов при БАР не имеет существенных различий в период старения от проявлений заболеваний в молодом возрасте [Depp С. А. et al., 2004]. Сохраняются разногласия в представлениях об исходах биполярной депрессии в позднем возрасте.

Описанные выше различия в клинической картине, течении и исходах депрессивных состояний в рамках БАР у пожилых больных рассматриваются некоторыми авторами как следствие применения современных лекарственных препаратов и новых терапевтических стратегий в лечении данного расстройства в позднем возрасте. Убедительных доказательств этому не представлено, в связи с чем эта гипотеза нуждается в проверке, а дальнейшее изучение депрессивных состояний в рамках БАР в позднем возрасте остаётся неизменно актуальным.

### **1.3.2 Маниакальные эпизоды в рамках БАР в позднем возрасте**

В позднем возрасте маниакальные состояния в рамках БАР встречаются реже по сравнению с депрессивными эпизодами. По данным ряда клинических исследований, от 4,6% до 7% больных поступают в геронтопсихиатрические стационары по поводу маниакальных эпизодов в рамках БАР [Benedetti А. et al., 2008; Dols А. et al., 2014; Chen P. et al., 2017], при этом в 10% этих случаев маниакальные состояния впервые развиваются в возрасте старше 50 лет [Benedetti А. et al., 2008; Monzor М., 2010]. Маниакальные симптомы в структуре маний у больных позднего возраста с началом БАР в первую половину жизни и последующим рецидивированием вплоть до позднего возраста более интенсивны, чем у больных с поздней манифестацией заболевания [Depp С. А., Jeste V., 2004, Lavretsky Н., Sajatovic М., 2013].

Клиническая картина маниакальных состояний у пожилых больных имеет больше специфических возрастных особенностей, не наблюдающихся у пациентов молодого возраста. В рамках маниакальных эпизодов в позднем возрасте описаны такие специфические для данного возраста проявления гипертимного аффекта как

беспечность, благодушие, дурашливость, нередко гневливость и раздражительность. Моторный компонент аффективной триады также имеет особый характер и может проявляться бесцельной двигательной суетливостью [Калын Я.Б., 2014]. Мания у таких больных, как правило, малопродуктивна, имеет сходство с психоорганическим расстройством [Шахматов, 1996]. В позднем возрасте в рамках маниакальных состояний проявляются также такие атипичные черты как лабильность аффекта, слабодушные реакции, сенесто-ипохондрический синдром, бредовые идеи ущерба малого размаха, что придает данным состояниям оттенок смешанного аффективного состояния [Иванец Н. Н. с соавт., 2011].

В исследовании М.П. Андрусенко (1986) были выделены три типа маниакальных состояний, характерных для аффективной патологии позднего возраста: веселая мания, гневливая мания и сенильноподобная мания, а также мания с экспансивным фантастическим бредом, свойственная сугубо для шизофренического процесса [Андрусенко М.П., 1986, 1986]. При развитии веселой или простой мании у больных на фоне приподнятого настроения идеаторное возбуждение преобладает над двигательным, при этом отмечена обстоятельность, ригидность мышления, персеверативность речевых оборотов, гипермнезия на события прошлого в сочетании с забывчивостью на текущие события. Идеи особых возможностей и переоценка своих заслуг у таких больных, как правило, обращены в прошлое. Специфической чертой, придающей психическому состоянию псевдопаралитический оттенок, является практически полное отсутствие критики к состоянию, не соответствующее слабой интенсивности собственно маниакального аффекта. При гневливой мании также отмечено преобладание идеаторного возбуждения над двигательным, вспышки злобы и нетерпеливости на фоне диффузной раздражительности и ворчливости с последующими слабодушными реакциями со слезливостью. В рамках данного вида мании нередки бредовые идеи ущерба в сочетании с экспансивными идеями переоценки личности и элементами сутяжно-кверулянтного поведения. При сенильноподобном типе мании стойкий благодушно-эйфоричный аффект с мориоподобной окраской и нелепыми, дурашливыми поступками выступает в сочетании с общей

пассивностью, периодически возникавшими в вечерние часы эпизодами суетливости, напоминающими состояния спутанности у больных деменцией. Автором отмечены нарушения когнитивного функционирования на высоте маниакального состояния не только с проявлениями отвлекаемости и несобранности внимания, но и с элементами неточной ориентировки во времени, трудностями датировки и нарушениями счета, значительно реже – с элементами дезориентировки в месте нахождения. Если в период инволюции было отмечено преобладание веселых маний, что составило 36,5%, то по мере старения чаще развивались гневливые мании: у больных 60-69 лет подобные состояния были выявлены у 36,4% обследованных пациентов, а у больных 70 лет и старше - в 46,4% случаев. Сенильноподобный тип мании наблюдался только у лиц старше 70 лет [Андрусенко М.П., 1986, 1986].

Сходные данные были получены в более позднем исследовании D.J. Safer et al. (2012), где достаточно подробно описаны возрастные отличия клинической картины маниакальных симптомов в разновозрастных когортах пациентов [Safer D. J. et al., 2012]. По результатам данной работы, у молодых пациентов среди маниакальных симптомов превалирует агрессия, раздражительность, потеря контроля над гневом, в то время как у пожилых больных в большей степени проявляется симптоматика, близкая к «лобным» симптомам, таким как расторможенность, гиперсексуальность, переоценка своей личности, идеи грандиозности.

По данным L.V. Kessing (2006), проводивших сплошное исследование госпитализированных пациентов с БАП с 1994 по 2002 год, по мере увеличения возраста больных частота маниакальных состояний с психотическими симптомами снижается, составляя 35,4%. Этот показатель несколько ниже такового при сравнении с более молодыми участниками исследования, у которых данные состояния наблюдались в 42,6% случаев [Kessing L. V., 2006].

Таким образом, в настоящее время сохраняются разногласия в представлениях и расхождения в результатах работ большинства современных исследователей, занимающихся проблемой маниакальных состояний в рамках БАП

в позднем возрасте. Большинство исследований последних лет направлено преимущественно на изучение эффективности новых методов терапии или же параклинического обследования пожилых пациентов с БАР, затрагивая лишь отдельные психопатологические особенности клинической картины, течения и исходов заболевания в позднем возрасте. В свете вышеперечисленного представляется актуальным проведение исследований, направленных на изучение психопатологических особенностей маниакальных состояний в рамках БАР у больных позднего возраста в современной популяции.

### **1.3.3 Смешанные аффективные эпизоды в рамках БАР в позднем возрасте**

Формирование первых представлений о смешанных аффективных состояниях относятся к концу XVIII – началу XX столетия: “*melancholia moria*”, “*melancholia enthusiastica*” А.С.Lorry (1765) и W.Cullen (1777) [Аведисова А. С., Воробьев Р. В., 2013; Koukouroulos A., Koukouroulos A., 1999], «экстатическая меланхолия» «яростно-неистовая меланхолия», «эротическая меланхолия» и «скачущая меланхолия» J.Heinroth (1818), «сварливая депрессия», «сварливая экзальтация», «депрессия с экзальтацией и дурашливостью» J. Guislain (1838), “конгломерат маниакальных и депрессивных симптомов” W. Griesinger (1845), «переход от возбуждения к депрессии» J. Falret (1854), «неопределенные временные состояния сочетания противоположных симптомов депрессии и мании» R. Kraft-Ebing (1897), «ажитированная меланхолия» С. Wernicke (1906), «габитуальные формы циркулярного психоза» О. Bumke (1913).

Первая завершенная концепция смешанных аффективных состояний, основанная на вариативном сочетании симптомов маниакальной и депрессивной триады, принадлежит Е. Краепелин (1899) и W. Weygand (1899). Е. Краепелин выделил 6 типов смешанных аффективных состояний: тревожно-депрессивную манию, возбужденную депрессию, манию с идеаторной бедностью, маниакальный ступор, депрессию с речевым напором и заторможенную манию. Данная типология вызвала полемику, но нашла поддержку в работах Е. Bleuler (1920) и В.А. Гиляровского (1954), придававших особое значение гневливой мании и

ажитированной меланхолии в представлении о смешанном аффекте. В то же время, эта концепция вызвала критику со стороны К. Jaspers (1923) и К. Schneider (1936). Оба они настаивали на шизофреническом характере данной патологии, считая нецелесообразным разделение идеаторного, моторного и тимического компонента аффективной триады и их комбинирования, и рассматривали смешанные аффективные состояния только как быструю смену полюса аффекта. E. Stransky (1911) в своей типологии разделил смешанные аффективные состояния на маниакальный и депрессивный типы - по характеру превалирующего аффекта, а также на симультанный и сукцессивный варианты - по механизму формирования аффективной фазы.

В дальнейшем проблема смешанных аффективных состояний оставалась предметом научных дискуссий, как и в начале XX столетия. Смешанные аффективные состояния были включены во все международные классификации психических заболеваний, однако их положение в систематике менялось от одного пересмотра к другому. Во второй половине XX века было разработано несколько альтернативных критериев смешанных аффективных состояний. Наиболее известные из них – это так называемые Венские критерии, получившие своё название от места проведения их обсуждения. Венские критерии требуют наличия от одного до трех симптомов противоположного аффективного полюса для диагностики смешанного аффективного состояния [Berner P. et al., 1983]. Цинциннатские критерии предполагают наличие минимум трех признаков противоположного полюса [McElroy S. L. et al., 1995; Cassidy F. et al., 2000], а согласно Пизанским критериям в структуре смешанной аффективной фазы считается необходимым наличие не менее двух симптомов депрессии и мании [Perugi G. et al., 2001]. В одной из работ A.C. Swann et al. предложено использовать в качестве критериев смешанных аффективных состояний наличие двух или трех симптомов противоположной аффективной фазы [Swann A.C. et al., 2013].

Одновременно в период разработки Венских, Цинциннатских и Пизанских критериев смешанных аффективных состояний была предложена триполярная модель аффективных состояний P. Berner [Berner P. et al., 1987]. В качестве третьего

полюса автор рассматривал дисфорические расстройства. Триполярная модель получила дальнейшее развитие в работах исследовательской группы S.L. McElroy et al. Согласно гипотезе исследователей дисфорическая мания и ажитированная депрессия представляют собой третий полюс аффективных расстройств [Mc Elroy S. L. et al., 1995].

В последние годы вновь начал расти интерес ученых к смешанным аффективным состояниям, предпринимались многочисленные попытки систематизировать сведения о данной патологии, однако, до сих пор отсутствуют единые диагностические критерии возникает масса новых определений и классификаций. Акцент на тревоге, ажитации и дисфории в структуре смешанных аффективных состояниях прослеживается в большинстве научных работ. В исследованиях А. Koukopoulos и А. Koukopoulos [Koukopoulos A., Koukopoulos A., 1999] и F. Cassidy et al. [Cassidy F. et al., 1998; 2008; 2010] и данные расстройства рассматриваются в качестве «ядерных» симптомов смешанных аффективных состояний. В работах G. Bertschy et al. дисфория описана как наиболее частое проявление смешанного аффективного состояния, наблюдавшееся у 73,3% обследованных пациентов со смешанными аффективными состояниями в рамках БАР с преобладанием мании [Bertschy G. et al., 2008]. G.Tavormina выделяет 3 формы смешанных аффективных состояний: циклотимию с преобладанием раздражительности, смешанную дисфорию и ажитированную депрессию [Tavormina G., 2013].

В типологии Г.П. Пантелеевой и О.О. Сосюкало смешанные аффективные состояния в зависимости от преобладающего полюса аффективных расстройств разделены на пять синдромальных вариантов маниакального типа и два - депрессивного типа [Сосюкало О.О., 1987]. К маниакальным вариантам отнесены заторможенная мания, ассоциативно-замедленная мания, дисфориоподобная мания, ипохондрическая и астеническая мания. Два синдромальных варианта депрессивного типа включают гипердинамическую и ассоциативно-ускоренную депрессию [Сосюкало О.О., 1987; Пантелеева Г.П., 2012]. Т.И. Дикой описан особый вариант смешанных аффективных состояний, развивающийся в качестве

непродолжительных, в пределах двух недель, эпизодов у больных с затяжной полиморфной депрессией в рамках БАР [Дикая Т.И., 2004]. В исследовании Р.В. Воробьева [Воробьев Р.В., 2014, 2014] рассмотрены те же типы смешанных маний: дисфорическая, заторможенная, астеническая и ипохондрическая мания. А.С. Аведисова и Р.В. Воробьев [Аведисова А. С., Воробьев Р. В., 2014] выделили также три клинических варианта смешанных депрессивных состояний: ажитированную депрессию, депрессию со скачкой идей и гиперреактивную депрессию.

В современных зарубежных научных работах определение смешанного аффективного эпизода по-прежнему варьируется: «раздражительность со снижением потребности во сне и скачкой идей», «аффективный синдром с идеаторной ускоренностью и суицидальными мыслями», «псевдо-униполярная депрессия», «ажитированная депрессия со скачкой идей и повышенной целенаправленной деятельностью» [Benazzi F. et al., 2004, 2004, 2009; Akiskal H.S. et al., 2005; Sani G. et al., 2014].

По данным различных исследований, смешанные аффективные состояния возникают у пациентов различных половозрастных когорт с частотой от 30% до 37% [González-Pinto A. et al., 2007; Azorin J. M. et al., 2009; Baldessarini R. J. et al., 2010; Павличенко А. В., 2014]. Смешанные аффективные состояния всегда признавались особенностью МДП, а впоследствии БАР у больных позднего возраста. Ранние исследования свидетельствовали о том, что с возрастом растет частота возникновения смешанных аффективных состояний [Kraepelin E., 1921; Spar J. E. et al., 1979]. Многими авторами отмечено, что у пожилых пациентов с ранним началом БАР и последующим рецидивированием заболевания вплоть до позднего возраста более часто возникают смешанные аффективные состояния и течение заболевания по типу «быстрого цикла» [Almeida O. P., Fenner S., 2002; Goldberg J. F. et al., 2009; Oostervink F. et al., 2009; Forester V. P. et al., 2015]. По данным M. Sajatovic et al. [Sajatovic M. et al., 2011] у 11 % обследованных больных позднего возраста с предполагаемым диагнозом маниакального состояния в рамках БАР (среднегрупповой показатель по шкале мании Янга (YMRS) > 18 баллов) отмечались сопутствующие депрессивные расстройства различной степени

выраженности (среднегрупповой показатель по шкале депрессии Гамильтона (HAM-D-17) > 20 баллов). Тем не менее, в ряде работ посвященных БАР в позднем возрасте, в частности, по данным С.А. Дерр et al. [Дерр С. А., 2005], не выявлено существенных различий в распространенности и типе течения смешанных аффективных состояний среди молодых и пожилых пациентов. Отмечается, что смешанные аффективные состояния чаще возникают у женщин, что составляет 69-70% наблюдений [Azorin J. M. et al., 2009; Benazzi F., 2002].

В структуре смешанных аффективных состояний из депрессивных симптомов преобладают тревога, сенесто-ипохондрические расстройства в сочетании с алгическим синдромом, апатия, ангедония, идеи несостоятельности и идеи ущерба в виде тревожных опасений, явления когнитивной слабости. Маниакальные симптомы в смешанных состояниях позднего возраста представлены, как правило, идеаторным ускорением, рассеянностью, отвлекаемостью, раздражительностью, гневливостью, враждебностью, психопатоподобными расстройствами, идеями грандиозности. Несколько реже наблюдается двигательное возбуждение, что в сочетании с отсутствием критичного отношения к состоянию ведет к повышенному риску травматизации больных [Benazzi F., 2002; Azorin J. M. et al., 2009; Sajatovic M. et al., 2011]. В исследовании F. Benazzi et al. [Benazzi F, 2002] у 43,9% (n=159) в структуре депрессивных фаз наблюдалось три и более симптома противоположного аффективного полюса, из них в 83,6% случаев отмечалась раздражительность, в 91,1% - идеаторное ускорение вплоть до скачки идей, в 89,3% - повышенная отвлекаемость, рассеянность, в 33,3% - многоречивость, в 46,5% наблюдений - психомоторное возбуждение.

При наличии черт смешанного аффекта у пациентов растет риск формирования континуальных форм течения заболевания, течения по типу «быстрых циклов», психопатоподобных нарушений, в частности, злоупотребления алкоголем и транквилизаторами бензодиазепинового ряда во время аффективных эпизодов [Swann A.C. et al., 2007, 2013; Azorin J. M. et al., 2012].

Практически всеми авторами, описывающими смешанные аффективные состояния, указывается высокий суицидальный риск среди пациентов всех возрастных когорт с данной патологией за счет сочетания депрессивного аффекта с моторной ускоренностью и импульсивностью [Смулевич А.Б., 2003; Goldberg J.F. et al., 2007; González-Pinto A. et al., 2007; M'Bailara K. et al., 2007; Azorin J. M. et al., 2012; Swann A. C. et al., 2008; Valenti M. et al., 2011; Копейко Г.И., 2011, Ворсина О.П., Симуткин Г. Г., 2012; Васильева С. Н. с соавт., 2018]. По данным К. М'Вайлара et al., 19% пациентов предпринимали суицидальные попытки во время смешанной аффективной фазы [M'Bailara K. et al., 2007]. В позднем возрасте, а также при наличии сопутствующей выраженной соматической патологии, ухудшающей качество жизни пациента, суицидальный риск значительно возрастает [Rise I.V. et al., 2016].

Несмотря на достаточно высокую распространенность смешанных аффективных состояний в позднем возрасте, лишь небольшое число современных работ направлено на изучение клинико-психопатологических особенностей этих аффективных нарушений у лиц пожилого и старческого возраста. До настоящего времени не разработана единая типология смешанных аффективных состояний в позднем возрасте. Большая часть исследований посвящена лишь отдельным аспектам данной проблемы, в частности, методам параклинического обследования в этих случаях, а также попыткам разработки терапевтических стратегий по ведению таких больных, что имеет большую практическую значимость, однако эти исследования не привели к утверждению общепринятых стандартов.

#### **1.4 Проблема когнитивных дисфункций в позднем возрасте при БАР**

У больных позднего возраста наличие аффективной патологии разного полюса увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений: как транзиторных в виде «псевдодеменции» в рамках депрессивных, маниакальных и смешанных аффективных состояний, так и относительно устойчивых, свидетельствующих о наличии органического поражения мозга (прежде всего, сосудистого генеза) или о манифестации нейродегенеративного заболевания.

Возникновение когнитивной дисфункции в значительной степени ухудшает качество жизни больных и приводит к выраженной в разной степени социальной дезадаптации.

Когнитивные нарушения обнаруживаются примерно у 30% больных БАР старше 60 лет [Tsai S. I. et al., 2007]. По данным ряда клинических исследований [Kessing L. V., Andersen P. K., 2004; Lebert L. V. et al., 2008], в позднем возрасте с увеличением числа аффективных фаз в рамках БАР риск развития деменции увеличивается на 6%. В результате исследования исходов депрессивных состояний у пожилых пациентов установлена роль апатических депрессий, впервые возникших в позднем возрасте, как предиктора деменции [Захарова К. В., Аведисова А. С., Самотаева И.С., 2018]. По результатам исследования J. M. Azorin et al., более выраженное ухудшение когнитивных функций возникает при развитии смешанных аффективных состояний в рамках БАР, особенно при ажитированной депрессии [Azorin J. M. et al., 2012]. У больных с манифестацией БАР в позднем возрасте наблюдается тенденция к увеличению продолжительности аффективных эпизодов и возникновению когнитивных дисфункций, не обусловленных нейродегенеративным процессом [Young R. C. et al., 1997; Almeida O. P. Fenner S., 2002; Azorin J. M. et al., 2012; Alves G. S. et al., 2018]. При БАР II типа указываются более выраженные когнитивные нарушения, за исключением зрительной и речевой памяти, которые более выражены при БАР I типа [Bora E. et al., 2011].

Данные по сопоставлению частоты развития и степени выраженности когнитивных дисфункций у больных с БАР в зависимости от возраста начала заболевания разнятся. По результатам ряда научных работ когнитивная дисфункция у больных с поздним манифестом БАР носит более выраженный и стойкий характер, чем у больных с манифестацией заболевания в молодом или зрелом возрасте и рецидивированием данного расстройства в позднем возрасте [Schouws S.N. et al., 2009; Sajatovic M., 2015]. По данным другого исследования, в качестве факторов риска формирования когнитивных дисфункций при БАР рассматривается раннее начало заболевания, а также БАР I типа, отсутствие

образования, тяжело протекающие сопутствующие соматические заболевания [Belvederi Murri M. et al., 2019]

С давних пор отмечен тропизм БАР и сосудистого поражения головного мозга у больных позднего возрасте, особенно при преобладании в течении заболевания затяжных депрессивных фаз вплоть до исхода в когнитивное снижение до степени деменции [Barnes D. E. et al., 2006; Panza F. et al., 2008, 2010; Baba H. et al., 2016, Valiengo L. da C. et al., 2016; Diniz B. S. et al., 2017, Dols A. et al. 2018]. В ряде случаев клиническая картина подобных нарушений в структуре аффективного эпизода может напоминать симптоматику лобно-височной деменции [Ng B. et al., 2008; Masouy A. et al., 2011; Dols A. et al., 2016; Baez S. et al., 2017; Papazacharias A. et al., 2017]. Помимо этого, существуют работы, направленные на изучение тропности БАР в позднем возрасте с таким нейродегенеративными заболеваниями, как аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) [Wang J. et al., 2017] и болезнь Паркинсона [Mao-Huang H. et al., 2019, Faustino P. R. et al., 2020].

Изучение общности патогенетических основ этих заболеваний и риска исхода БАР в деменцию различного генеза привело к формированию отдельного направления исследований. Со второй половины XX века развивается направление изучения расстройств настроения генетическими методами. Еще в трудах М.Л.Рохлиной (1987) указана наследственная отягощенность МДП аффективными и шизофреническими психозами у родственников, растущая вдвое при поздней манифестации заболевания. Несмотря на то, что пик заболеваемости БАР приходится на возрастной период 18-30 лет, в течение всей жизни растет кумулятивный риск манифестации заболеваний биполярного спектра, в том числе по мере увеличения наследственной отягощенности среди родственников пробандов [Merikangas K. R. et al., 2011]. Тем не менее, по более свежим данным, при поздней манифестации наследственная отягощенность меньше, чем у больных с ранним началом БАР, что подтверждается данными ряда прочих исследований последних лет [Croakin P. E. et al., 2017; Kalmann J. L. et al., 2019].

С развитием нейронаук возрос интерес ученых к нейробиологическим и генетическим механизмам возникновения когнитивных дисфункций при БАР у пациентов пожилого и старческого возраста, особенно в случае поздней манифестации заболевания в связи с тем, что по своей структуре эти дисфункции имеют сходство с когнитивными нарушениями при деменции различной этиологии [Lan, MJ, 2014; Rubino E. et al., 2017; Alves G. S. et al., 2018]. Предполагается, что когнитивные нарушения у пожилых пациентов с БАР имеют особый механизм формирования, отличающийся от патогенеза деменции [Valiengo L. da C. et al., 2016]. В частности, в исследовании Kerr D.S. et al. проводилось исследование уровня APOE $\epsilon$ 4 аллеля у больных БАР и не было выявлено взаимосвязи данного биомаркера болезни Альцгеймера с развитием когнитивных дисфункций у больных БАР [Kerr D. S. et al., 2016]. Исследовательской группой O.V. Forlenza et al. проводилось исследование концентрации биомаркеров болезни Альцгеймера ( $\beta$ -амилоида, общего (T-тау) и фосфорилированного (P-тау) тау-белка) в спинномозговой жидкости пациентов с БАР при наличии у них когнитивных нарушений в структуре аффективных эпизодов. По результатам данной работы было установлено, что концентрации данных биомаркеров у больных с БАР не отличались от показателей у здоровых представителей контрольной группы [Forvenza O. V. et al., 2016].

Ряд исследований осуществляется с целью выявления биомаркеров БАР у больных позднего возраста в зависимости от возраста манифестации заболевания, в частности, индикаторов системного воспаления, таких как С-реактивный белок. В частности, по данным A.Wium et al., повышение С-реактивного белка более характерно для БАР с поздним началом [Wium A. et al., 2016]. В то же время, в работе N. Singh et al. не было выявлено различий в уровне показателей оксидативного стресса у больных БАР в зависимости от возраста начала заболевания [Singh N. et al., 2019].

Также активно исследуется наличие структурных и функциональных изменений в головном мозге при БАР с помощью разнообразных нейровизуализационных методик: магнитно-резонансной томографии (МРТ),

позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозы. В исследовании В. Сао et al. была установлена взаимосвязь между нарушениями речевой памяти и уменьшением размеров гиппокампа на отсроченных стадиях заболевания – у больных, перенесших десять и более маниакальных состояний в рамках БАР или, по меньшей мере, однократно госпитализированных в психиатрический стационар в связи с острым маниакальным или депрессивным состоянием [Сао В. et al., 2016]. Схожие результаты были получены в более раннем исследовании С. Wijerante et al., аналогичным образом выявивших уменьшение объема гиппокампа и амигдалы у пациентов позднего возраста с БАР по данным МРТ. Была установлена взаимосвязь между степенью уменьшения данных областей головного мозга и степенью тяжести заболевания и продолжительности аффективных состояний [Wijerante С, 2013]. По данным С. Abe et al. было выявлено уменьшение толщины коры больших полушарий головного мозга при БАР I и II типа, наиболее выраженное в лобных и височных зонах, передней части поясной извилины и медиальной затылочной коры [Abe С. et al., 2016]. В работе G.S.Alves et al. были выявлены различия в строении вещества мозга в зависимости от возраста манифестации заболевания. Так, по данным этой группы исследователей, БАР с манифестацией в позднем возрасте связано с более интенсивным формированием микроструктурных изменений белого вещества мозга, локализованных в своде мозга, передней таламической лучистости, задней части поясной извилины, внутренней капсулы и валиках мозолистого тела [Alves G. S. et al., 2018]. По результатам работы А.С. Altamura et al., проводившим ПЭТ больным БАР, было установлено нарушение кортиколимбического метаболизма глюкозы при БАР, что выражалось в гипоактивации префронтальной коры и гиперактивации передних лимбических зон [Altamura А. С. et al., 2013]. Исследовательской группой J.V. Savitz et al. проводилось изучение микроструктурных изменений коры головного мозга больных с БАР посмертно. По результатам данной работы была выявлена атрофия дендритов и уменьшение количества глиальных клеток преимущественно в медиальной префронтальной коре головного мозга [Savitz J.V. et al., 2014].

В более частом фазообразовании и рецидивировании аффективных эпизодов при БАР у больных позднего возраста прослеживается взаимосвязь с нейропрогрессированием за счет активации хронического системного воспаления, оксидативного стресса и глутаматной эксцитотоксичности [Besga A. et al., 2017; Haroon E., Miller A. H., 2017; Haroon E. et al., 2017]. Ряд исследований посвящен иммунологическим механизмам формирования когнитивных нарушений при БАР в позднем возрасте, обусловленным провоспалительной гиперактивностью клеток микроглии головного мозга. В частности, по результатам, полученным исследовательской группой I.G. Barbosa et al., при БАР отмечается повышение уровня провоспалительных цитокинов, что приводит к дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, уменьшению объема и гипоактивации лобной коры головного мозга [Barbosa I.G. et al., 2014]. Эмпирические данные поддерживают концепцию системного воспаления при БАР [Bauer I. E. et al., 2017], по результатам ряда исследований установлено, что при БАР отмечается увеличение фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$ , растворимого рецептора 1 типа TNF- $\alpha$ , интерлейкинов IL-4, IL-6, IL-10, антагониста рецептора IL-1 в периферической крови обследованных пациентов [Modabbernia A., 2013; Munkholm K., Vinberg M, Kessing L. V., 2013; Munkholm K., Bräuner J. V. et al., 2013, Rowland T. et al., 2018]. Установлено, что более частое фазообразование при БАР коррелирует с «иммунологическим старением» [Rizzo L.V. et al., 2018]. Существуют предположения о роли стабилизаторов настроения (соли лития, вальпроевая кислота) в уменьшении воспалительного процесса у пациентов с БАР, постоянно получающих поддерживающее лечение. Так, на лабораторных моделях было установлено уменьшение уровня фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  и интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-6 при применении нормотимиков [Shao L. et al., 2006; de Souza R. T. et al., 2014].

### **1.5 Терапия и поддерживающее лечение БАР в позднем возрасте**

Хотя больные БАР в позднем возрасте представляют всё увеличивающийся сегмент потребителей терапевтической помощи, стандарты её оказания не

разработаны. Персонализированных терапевтических рекомендаций по ведению пациентов пожилого и старческого возраста с БАР в настоящее время не существует. База доказательных рекомендаций по купирующей и поддерживающей терапии БАР у пожилых больных в настоящее время находится в стадии разработки. Анализ 34 руководств по терапии БАР из 19 стран показал отсутствие специальных разделов рекомендаций для позднего возраста [Dols A. et al., 2016]. Стратегии терапевтического вмешательства обнаруживают сходство с рекомендациями для лечения БАР в молодом возрасте. Тактические приёмы в отношении выбора препаратов и их доз определяются предосторожностью в отношении соматической коморбидности и побочных эффектов [Dols A. et al., 2016]. Тем не менее, в последние десятилетия осуществляются масштабные многоцентровые исследования, нацеленные на изучение эффективности и безопасности стабилизаторов настроения (солей лития и вальпроатов) у пациентов позднего возраста, а также режиму их дозирования у данной возрастной когорты.

У больных пожилого и старческого возраста по мере старения отмечается постепенное снижение активности нейротрансмиттерных систем (дофаминергической, холинергической, серотонинергической, норадренергической и ГАМК-ергической), которое возникает как в результате физиологического старения, так и в результате формирования хронической сердечно-сосудистой патологии (системный атеросклероз, цереброваскулярная патология и др.) [Иванец Н. Н. с соавт., 2011; Авдеева Т. И. с соавт., 2012; Авдева Т. И., 2013; Маньковский Н. Б., Кузнецова С. М., 2013, Усова Н. Н. с соавт., 2015]. Это явление оказывает прямое влияние на эффективность психотропных препаратов у пациентов позднего возраста, в результате чего у больных отмечается снижение терапевтического ответа, увеличивается риск возникновения лекарственной непереносимости, терапевтической резистентности, как истинной, так и ложной, возникающей в результате невозможности применения адекватных доз психофармакотерапии из-за риска развития тяжелых побочных эффектов при наличии у пациента соматической отягощенности [Андрусенко М.П., 2004; Иванец Н. Н. с соавт., 2011; Авдеева Т. И. с соавт., 2012; Авдева Т. И., 2013].

Для купирующей терапии аффективных эпизодов и длительной поддерживающей терапии у больных позднего возраста в настоящее время применяются те же алгоритмы, что и для лечения пациентов более молодого возраста с БАР [Aziz R. et al., 2006; Мосолов С.Н., 2008; Sajatovic M. et al., 2015; Психиатрия: национальное руководство. – Гл.ред.: Александровский Ю.А., Незнанов Н. Г., 2018; Стал С. М., 2019].

Данные о терапии БАР у больных пожилого и старческого возраста ограничены, но доступны доказательства эффективности обычно используемых видов терапии. Хотя не разработаны стандарты, практический алгоритм предусматривает поначалу проведение монотерапии, при отсутствии эффекта – переход к сочетанной терапии, при терапевтической резистентности – применение ЭСТ [Aziz R. et al., 2006; Francis V. et al., 2020]. Алгоритм медикаментозного лечения тот же, что и для пациентов молодого возраста. Как правило, с реабилитационной целью пациентам позднего возраста рекомендуется также индивидуальная и групповая психотерапия [Monczog M., 2010; Незнанов Н. Г., Залуцкая Н. М., Осипова В. А.б 2017;].

Высказывается мнение о том, что диагностические и терапевтические меры в отношении больных БАР различаются в зависимости от возраста развития заболевания. В частности, в проспективном 2-хлетнем исследовании F. Oostervink et al., в которое было включено 475 больных в возрасте 60 лет и старше с диагнозом БАР и среди которых у 141 больного БАР начиналось после 50 лет, пожилые пациенты исходно получали больше психотропных средств, чаще получали антидепрессанты, реже – антипсихотики, чем пациенты более молодых возрастных когорт. Исходы спустя 12 недель среди пожилых больных оказались лучше у пациентов с поздним началом БАР, и они быстрее выписывались, чем пациенты с более ранним началом заболевания [Oostervink F. et al., 2009, 2015; Benninghoff J., Brieger P., 2018].

Возрастание интереса к атипичным антипсихотикам не сопровождается проведением рандомизированных исследований (РКИ) у больных в возрасте 65 лет и старше. Хотя проведена оценка post hoc применения луразидона у больных с

поздним БАР (55 лет и старше), эти результаты не подтверждены фармакоэкономическим методом. Получены данные об улучшении эффекта лечения симптомов депрессии и мании при БАР с поздним началом и хорошей переносимости азенапина и арипипразола и при присоединении этих препаратов, однако, РКИ не проводились [Vasudev A. et al., 2018]. Отмечено, что антидепрессанты назначаются чаще при БАР II типа, но реже в позднем возрасте, чем в молодом [Montes J. M. et al., 2013; García-López A. et al., 2017]. При включении в исследование больных, выписанных после госпитализации, обращается внимание на обычно множественные назначения психотропных средств и редкость применения солей лития [Rej S. et al., 2017].

Бремя по уходу за пожилыми больными БАР возрастает параллельно с частотой госпитализаций, увеличением частоты нейропсихиатрических и когнитивных симптомов [Dols A. et al., 2018; Orhan M. et al., 2018]. Хотя пожилые больные БАР менее стигматизированы, приверженность лечению у них хуже, чем у более молодых больных БАР, несмотря на участие в программах по психиатрическому просвещению [Smilowitz S. et al., 2020].

Очевидно, что исследования проблемы психофармакотерапии БАР в позднем возрасте немногочисленны. Наиболее консолидированное мнение существует в отношении того, что первая линия препаратов та же, что при БАР в зрелом возрасте с особым вниманием к побочным эффектам и соматической коморбидности. Поскольку результаты лечения в молодом и зрелом возрасте не могут быть экстраполированы на БАР в позднем возрасте, расширение исследований терапевтического вмешательства при БАР в позднем возрасте признаётся необходимым. Дальнейшее клиническое и патогенетическое понимание БАР позднего возраста может привести к более целенаправленным рекомендациям в лечении, адаптированным к специфическим чертам и потребностям, вызванным возраст-ассоциированными соматическими и когнитивными изменениями [Dols A., Beekman A., 2020]. Не обнаружено различий в частоте, выраженности побочных эффектов терапии [Forester B. P., 2015].

В качестве купирующей терапии гипоманий и маний умеренной тяжести рекомендовано назначение стабилизаторов настроения (солей лития и вальпроатов) или атипичного антипсихотика, а при отсутствии эффекта – их комбинации или же сочетание стабилизатора настроения с инъекционным типичным нейролептиком (галоперидол). При отсутствии эффективности рекомендовано присоединение второго нормотимика и/или проведение курса ЭСТ при развитии лекарственной резистентности. [Young R. C. et al., 2004, 2017; Мосолов С. Н., 2008; Костюкова Е. Г. с соавт., 2013; Вербенко В. А. с соавт., 2015; Chen P. et al., 2017; Психиатрия: национальное руководство. – Гл.ред.: Александровский Ю.А., Незнанов Н. Г., 2018].

Среди рекомендованных атипичных антипсихотиков для лечения маниакальных состояний у больных позднего возраста упоминается оланзапин, кветиапин, азенапин, арипипразол и клозапин [Bharadwaj V. et al., Sajatovic M. et al., 2015]. Тем не менее, считается необходимым учитывать, что при длительном приеме пожилыми больными атипичных антипсихотиков отмечается более высокий риск экстрапирамидных осложнений, эндокринных нарушений, острой цереброваскулярной патологии, повышается общий уровень смертности [Setoguchi S. et al., 2008; Lipscombe L. L. et al., 2009].

Для лечения тяжелых маниакальных и маниакально-бредовых состояний рекомендовано назначение стабилизаторов настроения с атипичными антипсихотиками или галоперидолом, а при отсутствии эффекта – присоединение бензодиазепинов и седативных нейролептиков. В случае отсутствия терапевтического эффекта рекомендуется присоединение второго нормотимика и замена антипсихотика на клозапин или ЭСТ [Психиатрия: национальное руководство. – Гл.ред.: Александровский Ю.А., Незнанов Н. Г., 2018].

Для купирования депрессивных расстройств легкой и умеренной степени в рамках БАР предлагается инициальная терапия нормотимиком (ламотриджин, карбамазепин) или кветиапином или же комбинацией оланзапина и флуоксетина. [Sajatovic M. et al., 2015; Психиатрия: национальное руководство. – Гл.ред.: Александровский Ю.А., Незнанов Н. Г., 2018]. При отсутствии эффекта

рекомендуется присоединение к схеме терапии второго нормотимика и антидепрессанта из группы СИОЗС (флуоксетин, пароксетин, сертралин, эсциталопрам). В случае если у больного и в дальнейшем сохраняется прежняя аффективная симптоматика допустима комбинированная терапия не только с СИОЗС, но и с антидепрессантами других фармакологических групп, таких как СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин), ОИМАО (пирлиндол), атипичные антидепрессанты (миртазапин, миансерин). При тяжелом течении биполярной депрессии рекомендовано назначение комбинации из СИОЗС, нормотимика и кветиапина или нормотимика с оланзапином и флуоксетином. При отсутствии эффективности от проводимого лечения рекомендована замена кветиапина или оланзапина на другой атипичный антипсихотик или присоединение второго стабилизатора настроения, а в случае отсутствия эффективности и на этом этапе – рассмотрение вопроса о проведении курса ЭСТ или альтернативных методов терапии, применяемых при лечении терапевтически резистентной депрессии. У больных с поздними депрессиями лечение оказывается эффективным лишь в 55-65% случаев, часто отмечается недостаточный ответ на проводимую терапию [Иванец Н. Н. с соавт., 2016].

При лечении биполярной депрессии у пациентов всех возрастных групп не рекомендована монотерапия антидепрессантами, а также применение трициклических антидепрессантов в связи с риском инверсии аффективной фазы [Стуров Н. В., Романова О. Л., 2008; Мосолов С. Н. с соавт., 2013, 2013; Шацберг А. Ф. с соавт., 2013; Тювина Н.А., Смирнова В. Н., 2013], а у больных позднего возраста – высоким риском холинергических побочных эффектов. Тем не менее, с учетом всех возможных рисков назначение антидепрессантов для лечения биполярной депрессии является оправданным с точки зрения доказательной медицины [Потанин С. С., Морозова М. А., 2020], введение в схему лечения антидепрессантов позволяет достигнуть более быстрого выхода из биполярной депрессии любой степени тяжести [Тювина Н.А., Коробкова И.Г., 2016].

С целью оптимизации терапии биполярной депрессии у пожилых больных рекомендуется разработанный в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ

метод аугментации антидепрессивной терапии препаратами с нейропротективным и нейротрофическим механизмом действия (церебролизин, актовегин, ацетил-L-карнитин, цитиколин, этилметилгидроксипиридина сукцинат) [Калын Я.Б. с соавт., 2014, 2016; Гаврилова С.И. с соавт., 2015; Сафарова Т.П. с соавт., 2017, 2018, 2019]. За счет применения этого метода удается достигнуть более быстрого, выраженного и стойкого терапевтического ответа у пациентов позднего возраста с биполярной депрессией, сократить сроки их госпитализации в стационаре.

Смешанные аффективные состояния требуют назначения комбинированной терапии стабилизатором настроения и антипсихотиком при преобладании аффективной симптоматики маниакального полюса, а при преобладании депрессивных расстройств – дополнительного назначения антидепрессанта. Большинство современных исследований эффективности терапии смешанных аффективных состояний направлены на изучение атипичных антипсихотиков, таких как азенапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин, арипипразол и зипрасидон в комбинации со стабилизаторами настроения и антидепрессантами [Fountoulakis K. N. et al., 2012; McIntyre R. S., Yoon J., 2012; Grunze H. et al. 2018]. В руководстве для врачей упоминаются схожие с тематикой упомянутых выше исследований рекомендации по терапии смешанных аффективных состояний без учета возраста больных [Незнанов Н. Г., Коцюбинский А. П., Мазо Г. Э., 2020]. Единых терапевтических стратегий для купирования смешанных аффективных состояний у больных позднего возраста до сих пор не разработано.

Препаратами выбора для длительной поддерживающей терапии БАР, проводимой с целью профилактики рецидивов заболевания в любом возрасте являются стабилизаторы настроения: антиконвульсанты и соли лития. По результатам исследования GERI-BD [Young R. C. et al., 2010, 2017] была выявлена одинаковая эффективность вальпроатов и солей лития для лечения БАР I типа у пожилых больных, что подтверждалось результатами более ранних работ на молодой возрастной когорте [Bowden C. L. et al., 1994]. Отмечена низкая переносимость солей вальпроевой кислоты при наличии у больных когнитивных нарушений [Tariot P. N. et al., 2001]. Литий должен оставаться препаратом первой

линии, но в более низких дозах и при более частом мониторинге концентрации [De Fazio P. et al., 2017]. С целью лучшей переносимости пожилыми пациентами поддерживающей терапии рекомендовано использование данных препаратов в более низких, чем принято, концентрациях (0,4-0,8МЕ/л вместо 0,8-1,2МЕ/л для солей лития у больных 60-79 лет, 0,4-0,7 МЕ/л для пациентов 80 лет и старше и 40-99мкг/мл вместо 60-120мкг/мл для вальпроатов) [Gildengers A. G. et al., 2005, Shulman K. I. et al., 2019, Fotso S. J. et al., 2019]. Сообщается о том, что у 32% пожилых пациентов на фоне длительного приема препаратов лития отмечалось развитие гипотиреоза, а при применении как солей лития, так и вальпроатов имеется риск развития спутанности сознания [Shulman K. I. et al., 2005].

Проблема применения лития при позднем БАР рассматривается в различных аспектах. Многими признаётся, что литий может быть препаратом первого выбора для лечения маний при хорошей переносимости, но также используются вальпроаты, карбамазепин, антипсихотики, в отсутствие РКИ. Сообщается об успешности и безопасности лечения литием тяжёлой мании при БАР I типа даже при соматической коморбидности [Gallur L. et al., 2017]. Настороженность в отношении переносимости и побочных эффектов терапии литием явилась основанием проведения специальных исследований. Недавнее обсервационное исследование включало больных, в течение 6 лет получавших препарат лития. Обнаружено снижение уровня клубочковой фильтрации даже при использовании более низких доз лития [Vocchetta A. et al., 2017]. Обзор 38 случаев токсичности применения лития у больных БАР 65 лет и старше в Великобритании за 10 лет показал превышение рекомендуемых доз, а также полипрагмазию и наличие соматической отягощённости [Sun M. et al., 2018]. Полученные данные подтвердили обоснованность требования регулярного определения уровня лития в крови. В мультицентровых исследованиях показано, что, несмотря на частоту побочных эффектов применения лития, больные БАР в позднем возрасте обнаруживают больше позитивных установок в отношении лекарственной терапии, чем пациенты молодого возраста [Rej S. et al., 2016]. Обсуждается роль лития в предупреждении деменции у больных БАР. Мнения исследователей

расходятся. Одними роль лития признаётся сомнительной в предупреждении деменции [Kontis D. et al. 2013]. Другими исследователями предполагается превентивная роль лития в отношении развития деменции [Baba H. et al., 2016]. По данным P.V. Nunes et al. [Nunes P.V. et al., 2007], при сравнении двух групп биполярных пациентов позднего возраста со снижением когнитивных функций было установлено, что лишь у 5% пациентов, регулярно получавших терапию препаратами лития, возникла сопутствующая болезнь Альцгеймера. В то же время в группе больных, не получавших такое лечение, болезнь Альцгеймера была выявлена в 33% наблюдений. Аналогичные результаты получены в ряде других исследований. В эксперименте установлено, что, помимо нормотимического эффекта, соли лития обладают нейротрофическим действием [Machado-Veira R. et al., 2009]. Нейротрофический эффект солей лития основывается на особом механизме действия, согласно которому литий подавляет экспрессию и активацию гликоген синтазы киназы-3 $\beta$ , а также чрезмерную продукцию  $\beta$ -амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка [Nunes P.V. et al., 2007; Mendec C. T. et al., 2009; Ladeira R. V. et al., 2013]. Существуют данные о нейропластическом действии лития, основанном на запуске нейрогенеза, сокращении избыточных синапсов в нейронной сети, модуляции оксидативного стресса и уменьшении системных воспалительных процессов [Pasquali L. et al., 2010; Forlenza O. V. et al., 2014].

\* \* \*

Большинством исследователей признается, что распространенность БАР в позднем возрасте неуклонно растет в связи с общим постарением популяции. Сохраняются расхождения в представлениях о возрастных особенностях психопатологических проявлений и основных тенденциях течения заболевания, а также соотношении типов БАР в позднем возрасте. Большинство исследователей признаётся, что клиническая картина аффективных эпизодов БАР у пожилых больных имеет особые, возрастные черты, наиболее отчетливо проявляющиеся при развитии маниакальных состояний. Имеются лишь отдельные указания на различия в проявлениях клинической картины аффективных состояний и течения

БАР у пожилых больных с манифестацией заболевания в период старения в сравнении с ранним началом заболевания и рецидивированием после 65 лет. В частности, получены данные, что при манифестации заболевания в молодом и зрелом возрасте увеличивается частота смешанных аффективных состояний в период старения, повышается риск развития течения заболевания по типу «быстрого цикла». При манифестации БАР после 65 лет отмечена тенденция к увеличению продолжительности аффективных эпизодов, развитию затяжных апато-адинамических депрессий и когнитивной дисфункции различной степени выраженности.

Отдельную проблему составляют когнитивные нарушения, возникающие как временно в структуре аффективных состояний, так и при последующем развитии у больных БАР в позднем возрасте мягкого когнитивного снижения или мягкой деменции. В последние годы актуализировалось изучение когнитивных дисфункций в позднем возрасте в связи с риском исхода БАР в когнитивное снижение и деменцию. Остаётся неразработанной терапия и профилактика аффективных эпизодов БАР в позднем возрасте.

Одним из аспектов проводимых исследований становится сравнительно-возрастной подход к изучению БАР с ранним и поздним началом, однако критерий возраста значительно варьируется. Объединению усилий исследователей БАР в последние годы служит мультицентровой международный проект по изучению БАР в позднем возрасте. В этом проекте задействовано несколько многоцентровых исследований, более 14 исследователей и более 1000 больных (GERI-BD, GAGE-BD, EMBLEM Advisory Board<sup>5</sup> и др.). Проект нацелен на исследование ассоциации возраста начала БАР, симптомов заболевания, состояния когниции и функционирования на протяжении жизни, а также на оценку бремени болезни. Предполагается, что этапная структура исследований, отражённая в ряде

---

<sup>5</sup> EMBLEM - European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication  
GAGE-BD - The Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database  
GERI-BD - A randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder

публикаций, обеспечит достижение прогресса в понимании БАР позднего возраста [Sajatovic M. et al., 2005, 2011, 2015, 2015, 2019; Shulman K. I. et al., 2005; 2019; Dols A. et al., 2014, 2016, 2016, 2018; Dols A., Beekman A., 2018, 2020; Oostervink F. et al., 2009; 2014; Young R. C. et al., 2010, 2017; Chen P. et al, 2017; Rej S. et al. 2016, 2017, 2018; Goldstein B. I. et al., 2020].

Обобщение данных научных публикаций по проблеме БАР в позднем возрасте подтверждает актуальность проведения многоаспектного исследования на материале современного контингента больных позднего возраста, госпитализированных в психогериатрическое отделение с диагнозом БАР.

## ГЛАВА 2.

## ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (директор – доктор медицинских наук, профессор Татьяна Павловна Ключник, руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Гаврилова).

Критериями включения в исследование являлись возраст 65 лет и старше на момент госпитализации и диагноз биполярного аффективного расстройства (F31 по МКБ-10).

Критериями не включения являлись диагноз шизофрении или шизоаффективного расстройства (F20-F25 по МКБ-10), диагноз деменции или органического психического расстройства с когнитивным снижением (F00-F09 по МКБ-10), наличие у больного выраженной соматической и неврологической патологии в стадии декомпенсации.

В исследование была включена сплошная выборка больных 65 лет и старше (n=163), поступавших в клинические отделения отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ с 2014 по 2017 год с диагнозом БАР в соответствии с критериями МКБ-10. Больные позднего возраста, вошедшие в выборку, составили 26,5% от общего количества больных с диагнозом БАР, госпитализированных в клинику НЦПЗ с 2014 по 2017 гг.

В выборке больных с БАР позднего возраста 50,9% (n=83) обследованных пациентов составили мужчины и 49,1% (n=80) - женщины. Средний возраст обследованных больных составил  $71,5 \pm 5,5$  лет. 69 обследованных больных (42,3%) были госпитализированы впервые в жизни, у 94 больных (57,7%) госпитализация на момент обследования была повторной, в том числе повторно госпитализировались и больные с поздним началом заболевания.

Как было отмечено в обзоре литературы, исследователи по-разному относили возраст начала БАР к позднему возрасту и варьировали пороговый возраст от 50 до 65 лет. В соответствии с целью и задачами настоящего исследования все обследованные больные были разделены на 3 группы по возрасту начала БАР. К 1-й группе были отнесены пациенты с ранней манифестацией БАР (в юношеском, молодом и зрелом возрасте, до 50 лет; n=103) и последующим рецидивированием заболевания в течение жизни вплоть до позднего возраста. Во 2-ю группу вошли больные с началом БАР в инволюционном периоде (50-64 года; n=45). В 3-ю группу были включены больные с поздней манифестацией БАР (65 лет и старше; n=15). Такое разделение давало возможность сопоставления полученных результатов с данными других исследований, посвящённых сопоставлению БАР с ранним и поздним началом.

Все обследованные больные подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало принципам и положениям Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотренного варианта 2000 года, одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 208 от 27.01.2015).

Раннее начало БАР отмечалось у 103 больных (63,2%), средний возраст манифестации БАР в группе – 33,0 года. В этой группе БАР одинаково часто наблюдалось у мужчин (n=54; 52,4%) и женщин (n=49; 47,6%). Средний возраст обследованных больных в данной группе составил 66,5 лет. Средняя длительность заболевания составила 33,5 года.

Более чем у одной трети больных отмечалось начало БАР во вторую половину жизни (n=60; 36,8%). Манифестация заболевания в период инволюции отмечалась у 45 больных (27,6%). В этой группе более частая манифестация БАР отмечалась среди женщин: на долю мужчин пришлось 42,2% (n=19), в то время как женщины составили 57,8% (n=26). Средний возраст больных на момент обследования составил 72,0 года, средний возраст начала БАР – 54,5 года, а длительность заболевания – 17,5 лет соответственно.

Поздняя манифестация БАР отмечалась у 15 больных, включенных в исследование (9,2%): у 8 мужчин (53,3%) и у 7 женщин (46,7%), средний возраст на момент обследования в данной группе составил 74,5 года. Средний возраст манифестации БАР в данной группе составил 66 лет. Длительность БАР в этой группе в среднем составляла 8,5 лет.

Сравнительный анализ социального статуса больных показал ряд различий в зависимости от возраста начала заболевания. На момент обследования 86 больных (52,8%) состояли в браке, из них у 38 больных брак был повторным; 37 пациентов (22,7%) были разведены, 32 больных (20,2%) являлись вдовцами. Никогда не вступали в брак в течение жизни только 7 пациентов (4,3%) с ранним началом заболевания. Среди больных с БАР, манифестирующим во вторую половину жизни, отмечалось увеличение доли вдовцов.

Более половины обследованных больных были с высшим образованием ( $n=93$ ; 57,1%), из них 8 человек имели ученые степени кандидатов и докторов наук. Более трети обследованных больных получили среднее специальное образование ( $n=54$ ; 33,1%). В единичных случаях ( $n=8$ ; 4,9%) у больных было только начальное образование, в течение жизни они были трудоустроены разнорабочими. Трое больных (1,8%) с ранним началом БАР получили неоконченное высшее образование, поскольку им не удавалось завершить начатое в высших учебных заведениях из-за неблагоприятного течения болезни с частыми рецидивами. В группе с началом БАР в возрасте 65 лет и старше не было лиц без какого-либо специального образования или же с неоконченным высшим образованием.

На момент обследования 29 больных (17,8%) продолжали работать, подавляющее большинство больных ( $n=134$ ; 82,2%;) находились на пенсии по возрасту, часть обследованных пациентов имела инвалидность. Наиболее часто наличие группы инвалидности имело место в группе пациентов с ранним началом БАР и последующим рецидивированием вплоть до позднего возраста ( $n=35$ ; 34,0%;  $p < 0,05$ ). У больных с манифестацией заболевания во вторую половину жизни отмечалось уменьшение доли больных с инвалидностью: 20% ( $p < 0,05$ ) в группе

больных с манифестацией БАР в периоде 50-64 лет и 26,7% ( $p < 0,05$ ) у пациентов с началом БАР в возрасте 65 лет и старше (Таблица 2.1).

**Таблица 2.1 – Социально-демографическая характеристика обследованных больных с БАР в зависимости от возраста начала заболевания**

Показатели	Возраст начала болезни						Всего, N=163	
	0–49 лет; N <sub>1</sub> = 103		50-64 года; N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше; N <sub>3</sub> =15		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<b>Распределение больных по полу <sup>1</sup></b>								
Мужчины	56	54,4	19	42,2	9	60,0	84	51,5
Женщины	47	45,6	26	57,8	6	40,0	79	48,5
<b>Семейный статус <sup>2</sup></b>								
В браке	53	51,5	28	62,2	5	33,3	86	52,8
Разведены	27	26,2	6	13,3	4	26,7	37	22,7
Вдовцы	16	15,5	11	24,4	6	40,0	33	20,2
Никогда не были в браке	7	6,8	-	-	-	-	7	4,3
<b>Образование <sup>3</sup></b>								
Начальное и среднее	3	2,9	2	4,4	-	-	5	3,1
Среднее специальное	38	36,9	13	28,9	3	20,0	54	33,1
Неоконченное высшее	3	2,9	-	-	-	-	3	1,8
Высшее	54	57,1	27	60,0	12	80,0	93	57,1
Ученая степень	5	4,9	3	6,7	-	-	8	4,9
<b>Социально-трудовой статус <sup>4</sup></b>								
Работающие	21	20,4	4	8,9	4	26,7	29	17,8
Пенсионеры по возрасту	47	45,6	32	71,1	7	46,7	86	52,8
Пенсионеры по инвалидности	35	34,0	9	20,0	4	26,7	48	29,4
<sup>1</sup> - $p > 0,313$ ; $\chi^2$ Пирсона - 2,324; <sup>2</sup> - $p=0,05$ ; $\chi^2$ Пирсона – 12,592; <sup>3</sup> - $p > 0,05$ ; $\chi^2$ Пирсона – 6,819; <sup>4</sup> - $p=0,027$ ; $\chi^2$ Пирсона – 11,012								

Отмеченные различия основных социально-демографических характеристик (распределение по полу, семейный, и образовательный статус) в группах больных, сравниваемых по возрасту манифестации заболевания, не являлись статистически значимыми, что указывает на то, что группы пациентов были сопоставимы. Однако можно отметить, что больные с поздним началом БАР были лучше социально

адаптированы в течение жизни, чем пациенты с ранней манифестацией заболевания.

Все больные обследованы клинико-психопатологическим, клинико-динамическим и психометрическим методами. Клинико-психопатологический метод включал в себя обследование пациентов, сбор субъективных и объективных сведений анамнеза и их анализ, изучение доступной медицинской документации из других медицинских учреждений. Для проведения психометрической оценки депрессивных нарушений использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии – HAM-D. С целью оценки уровня тревожной симптоматики у обследованных больных применялась шкала Гамильтона для оценки тревоги – HARS. Маниакальные симптомы оценивались с помощью шкалы мании Янга – YMRS. С целью оценки уровня когнитивного функционирования применялась краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), и Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA). С целью оценки динамики БАР в позднем возрасте использованы результаты проспективного наблюдения за обследованными больными в течение 5-летнего периода.

Исходя из задач данной работы с целью выявления вклада воспаления в патогенез БАР и изучения прогностического значения иммунологических показателей в периферической крови для дифференциации течения БАР у больных позднего возраста с 2017 года проводилось исследование образцов крови в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель лаборатории – доктор медицинских наук, профессор Ключник Татьяна Павловна). Исследование проводилось совместно с ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Андросовой Любовью Васильевной и ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Зозулей Светланой Александровной. Иммунологический мониторинг больных позднего возраста с БАР осуществлялся с помощью диагностического анализа крови «Нейротест», определяющего у больных активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ),  $\alpha$ 1-протеиназного ингибитора ( $\alpha$ 1-ПИ) и уровень аутоантител к нейроантигенам - S100В и основному белку миелина. Проводилось сравнение уровня показателей

анализа «Нейротест» в период обострения аффективного заболевания (на момент включения в исследование) и в ремиссии.

Для оценки когнитивных функций обследованных больных проводилось нейропсихологическое обследование совместно с ведущим научным сотрудником отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Гаврилова), кандидатом психологических наук Рощиной Ириной Федоровной. Нейропсихологическое обследование больных позднего возраста с различными вариантами аффективных эпизодов при БАР проводилось по методике А.Р.Лурии.

Все больные, включенные в исследование, проходили рутинное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование по стандартам оказания психиатрической помощи больным, госпитализированным в стационар (осмотр терапевта, невролога, окулиста, гинеколога или уролога; клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови, бактериологическое и вирусологическое исследование, электрокардиография). Помимо этого, с целью выявления или же исключения сопутствующих церебрососудистых и нейродегенеративных изменений вещества мозга и степени выраженности больным позднего возраста, включенным в исследование, проводилась нейровизуализация с помощью компьютерной томографии головного мозга.

Для сравнительной оценки, верификации и объективизации полученных данных применялся статистический метод. Статистическая обработка результатов исследования и значимость статистических различий, полученных данных оценивалась с помощью критерия с помощью программы STATISTICA 10.0 для Windows OS. При использовании критерия  $t$  Стьюдента различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для сравнительного анализа независимых групп применялся критерий  $\chi^2$  Пирсона. С целью оценки взаимосвязи между номинальными переменными применялся критерий  $V$  Крамера.

## ГЛАВА 3.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО  
РАССТРОЙСТВА В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

## 3.1 Типы течения БАР в позднем возрасте

Течение БАР у больных позднего возраста во всех группах сравнения – как в группе больных с ранней манифестацией БАР, так и с началом БАР в периоде 50-64 лет и непосредственно позднем возрасте, - имело различный характер, что послужило основанием для типологической дифференциации БАР у больных позднего возраста в настоящем исследовании (Рисунок 3.1).

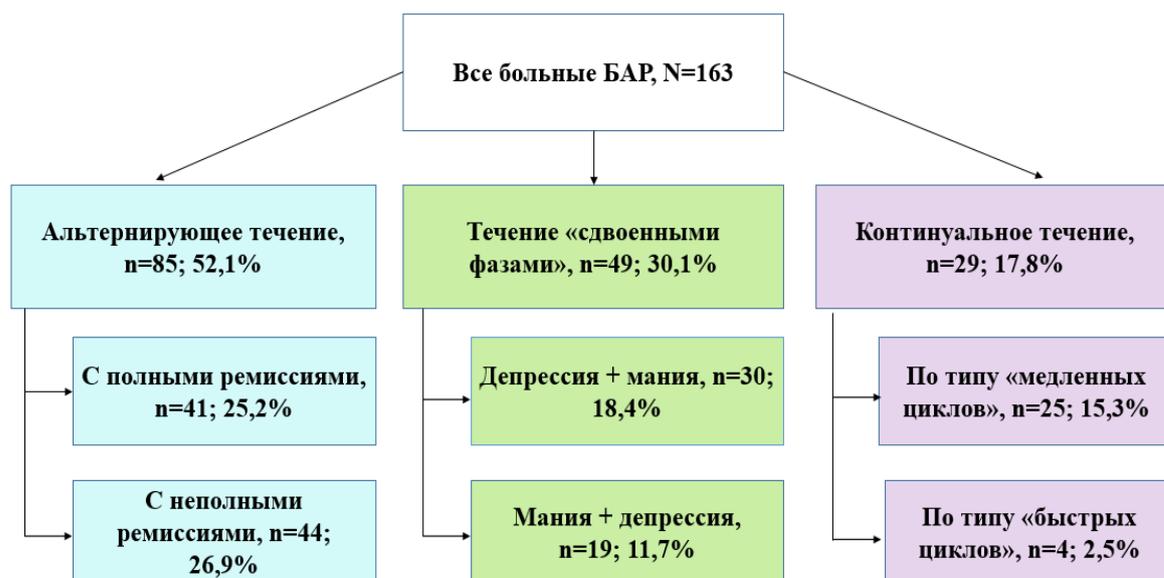


Рисунок 3.1 - Типы течения БАР у обследованных больных позднего возраста

Наиболее часто у обследованных больных на момент включения в исследование отмечалось классическое альтернирующее течение с развитием периода ровного настроения после очередного аффективного эпизода (n=85; 52,1%). Тем не менее, несмотря на то, что в настоящее время большинство больных БАР активно лечатся, у части обследованных больных с альтернирующим типом течения БАР наблюдалось развитие неполной терапевтической ремиссии с

сохранением резидуальной аффективной симптоматики (n=44; 26,9%). У половины обследованных больных в позднем возрасте отмечались другие типы течения БАР: течение по типу «сдвоенных фаз» депрессии, сменяющейся манией и наоборот (n=49; 30,1%) и континуальное течение, характеризующееся непрерывной сменой аффективных эпизодов (n=29; 17,8%). Для большинства обследованных больных с континуальным течением (n=25; 15,3%) была характерна безремиссионная смена аффективных эпизодов средней длительности (до 4 - 6 месяцев) и затяжных (более 6 месяцев), в связи с чем был выделен подтип континуального течения с «медленными циклами» (по М.А.Звягельскому, 1988). У 2,5% пациентов (n=4) отмечалось континуальное течение по типу «быстрых циклов» - наиболее неблагоприятный вариант континуального течения со сменой эпизодов депрессии, мании и смешанных аффективных состояний до 4 раз за год и чаще (Таблица 3.1).

**Таблица 3.1 – Типы течения БАР у больных позднего возраста на момент включения в исследование в зависимости от возраста манифестации заболевания**

Типы течения БАР	Возраст манифестации БАР						Все больные, N=163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> =103		50-64 года, N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Альтернирующее</b>	43	41,8	30	66,7	12	80,0	85	52,1
- с полной ремиссией	15	14,6	20	44,4	6	40,0	41	25,2
- с неполной ремиссией	28	27,2	10	22,3	6	40,0	44	26,9
<b>«Сдвоенные фазы»:</b>	38	36,9	9	20,0	2	13,3	49	30,1
- депрессия + мания	24	23,3	5	11,1	1	6,7	30	18,4
- мания + депрессия	14	13,6	4	8,9	1	6,7	19	11,7
<b>Континуальное:</b>	22	21,3	6	13,3	1	6,7	29	17,8
- с «медленными циклами»	18	17,5	6	13,3	1	6,7	25	15,3
- с «быстрыми циклами»	4	3,8	-	-	-	-	4	2,5
<b>Итого:</b>	103	100,0	45	100,0	15	100,0	163	100,0

$\chi^2$  Пирсона – 14,4; p < 0,05; коэффициент V Крамера - 0,209

Для большинства обследованных больных было характерно *альтернирующее течение* БАР во всех группах, выделенных по возрасту начала заболевания (41,8%, 66,7% и 80,0% соответственно). Тем не менее, альтернирующее течение с развитием длительного периода ремиссии наблюдалось только у 41 больных из всей выборки (25,2%). Такой тип течения БАР наблюдался преимущественно у больных с началом БАР в периоде 50-64 лет ( $n=20$ ; 44,4%;  $p < 0,05$ ) и у лиц с поздней манифестацией заболевания ( $n=6$ ; 40,0%;  $p < 0,05$ ). У пациентов с началом БАР в первую половину жизни альтернирующее течение с развитием полных ремиссий в позднем возрасте наблюдалось только у 14,6% обследованных больных ( $n=15$ ;  $p < 0,05$ ) из этой группы.

Другие типы течения БАР (течение с неполными ремиссиями, течение «сдвоенными фазами, континуальное течение») в периоде старения наиболее часто наблюдались у длительно болеющих пациентов с манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте ( $n=88$ ; 85,4%). У больных позднего возраста с началом БАР во вторую половину жизни альтернирующее течение с неполными ремиссиями, «сдвоенными фазами» и континуальное течение отмечалось реже ( $n=25$ ; 55,6% в группе манифестации БАР в периоде 50-64 лет и  $n=9$ ; 60,0% – у больных с началом заболевания в возрасте 65 лет и старше).

Как уже было сказано выше, у половины больных с течением БАР в виде чередования аффективных эпизодов с периодами ровного настроения независимо от возраста манифестации сохранялась резидуальная аффективная симптоматика в периоды ремиссий ( $n=44$ ; 51,8%). Резидуальные расстройства проявлялись стереотипными жалобами на вялость, повышенную утомляемость, тревожные мысли об их соматическом здоровье и возможном неблагополучии их ближайшего окружения. Лишь у двух больных отмечались стертые симптомы гипоманиакального состояния в виде недостаточно критичной оценки своих возможностей, хвастливости, беспечности. Альтернирующее течение у больных позднего возраста с развитием частичной медикаментозной ремиссии после перенесенной аффективной фазы чаще отмечалось у больных из групп с манифестацией заболевания до 50 и после 65 лет (27,2% и 40,0% соответственно;  $p$

<0,05). Реже подобный вариант течения заболевания наблюдался при манифестации БАР в периоде 50-64 лет (22,3%;  $p < 0,05$ ). Клинический пример альтернирующего течения БАР у больных позднего возраста представлен в клиническом наблюдении 1 в разделе «Приложения».

На втором месте по частоте возникновения у обследованных больных позднего возраста было *течение по типу «сдвоенных фаз»*, наблюдавшееся у 49 пациентов, включенных в исследование (30,1%). У большинства больных с этим типом течения БАР чаще наблюдалась смена депрессивных эпизодов на гипоманиакальное или маниакальное состояние ( $n=30$ ; 18,4%). Сдвоенные фазы, начавшиеся с мании с последующей инверсией аффекта в депрессивное состояние, наблюдались реже ( $n=19$ ; 11,7%).

У большинства больных с течением БАР по типу «сдвоенных фаз» заболевание манифестировало в первую половину жизни ( $n=38$ ; 36,9%;  $p < 0,05$ ). У 5 обследованных больных с таким вариантом течения заболевания БАР началось в периоде 50-64 лет ( $n=9$ ; 20,0%;  $p < 0,05$ ). Только у одного больного с манифестацией БАР в возрасте 65 лет и старше отмечался такой вариант течения расстройства ( $n=1$ ; 4,7%). В клиническом наблюдении 2 (раздел «Приложения») описан вариант течения БАР по типу «сдвоенных фаз» у больных позднего возраста.

*Континуальное течение БАР*, характеризующееся непрерывной сменой фаз, у обследованных больных позднего возраста наблюдалась реже, чем вышеописанные типы течения заболевания и было представлено у 17,3% больных из общей выборки ( $n=29$ ).

У больных с ранним началом заболевания в позднем возрасте чаще отмечался переход к *континуальному течению БАР с «медленными циклами»*, чем в группах больных с манифестацией заболевания в периоде 50-64 лет и непосредственно в позднем возрасте. Так, континуальное течение БАР с «медленными циклами» отмечалось у 18 больных (17,5%;  $p < 0,05$ ) с ранним началом заболевания и последующим рецидивированием аффективной симптоматики вплоть до позднего возраста, значительно чаще, чем при манифестации заболевания в периоде 50-64 лет ( $n=6$ ; 13,3%;  $p < 0,05$ ) и при начале БАР в возрасте 65 лет и старше ( $n=1$ ).

Самым редким вариантом течения БАР у больных позднего возраста являлся подтип *континуального течения с «быстрыми циклами»* (n=4; 2,5%). Быстроциклическое течение, проявляющееся развитием не менее 4 аффективных фаз за год, отмечалось только у больных с манифестацией БАР в первую половину жизни и последующем рецидивировании заболевания вплоть до позднего возраста. Данный тип течения можно отнести к самым неблагоприятным.

Клинический пример континуального течения БАР у больных позднего возраста представлен в клиническом наблюдении 3 в разделе «Приложения».

### **3.2 Изменение типа течения БАР у больных позднего возраста**

У 74,8% обследованных больных (n=122), независимо от возраста манифестации БАР, по мере прогрессирования и рецидивирования заболевания вплоть до позднего возраста отмечался переход к другим типам течения БАР: альтернирующему течению с развитием неполных ремиссий, течению со «сдвоенными фазами», континуальному течению с «медленными циклами» и континуальному течению по типу «быстрого цикла». С целью определения возраста изменения типа течения БАР было выделено 3 возрастных периода, соответствующих периодам из групп сравнения по возрасту манифестации: изменение типа течения БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте, изменение типа течения БАР в периоде 50-64 лет и изменение типа течения БАР в возрасте 65 лет и старше.

Результаты сравнительного сопоставления возраста изменения типа течения БАР в зависимости от возраста манифестации обследованных больных представлены в Таблице 3.2. Возникновение неполных ремиссий в периоде старения при альтернирующем течении БАР отмечалось во всех сравниваемых группах, наиболее часто это проявлялось при ранней (n=28; 27,1%) и поздней (n=6; 40,0%) манифестации заболевания. В группе больных с ранним началом БАР и рецидивированием в период старения возникновение неполных ремиссий происходило преимущественно в первую половину жизни. В периоде 50-64 лет и

возрасте старше 65 лет доля больных с таким изменением типа течения БАР снижалась (11,7% и 2,9% соответственно;  $p < 0,001$ ).

**Таблица 3.2 – Доля больных БАР позднего возраста с изменением типа течения БАР при манифестации заболевания в разные возрастные периоды**

Возраст изменения типа течения БАР	Возраст манифестации БАР						Все больные, N = 163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> = 103		50-64 года, N <sub>2</sub> = 45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> = 15			
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
<b>Изменение течения на альтернирующее с неполной ремиссией<sup>1</sup></b>								
- до 49 лет	13	12,6	-	-	-	-	13	8,0
- 50-64 года	12	11,7	4	8,9	-	-	16	9,8
- 65 лет и старше	3	2,9	6	13,3	6	40,0	15	9,2
Все больные с неполными ремиссиями	28	27,1	10	22,2	6	40,0	44	27,0
<b>Переход к течению «сдвоенными фазами»<sup>2</sup></b>								
- до 49 лет	15	14,6	-	-	-	-	15	9,2
- 50-64 года	19	18,4	5	11,1	-	-	24	14,7
- 65 лет и старше	4	3,9	4	8,9	2	13,3	10	6,1
Все больные с течением «сдвоенными фазами»	38	36,9	9	20,0	2	13,3	49	30,1
<b>Переход к континуальному течению по типу «медленных циклов»<sup>3</sup></b>								
- до 49 лет	4	3,9	-	-	-	-	18	11,0
- 50-64 года	11	10,7	2	4,4	-	-	6	3,7
- 65 лет и старше	3	2,9	4	8,8	1	6,7	1	0,6
Все больные с континуальным течением по типу «медленных циклов»	18	17,5	6	13,3	1	6,7	25	15,3
<b>Переход к континуальному течению по типу «быстрых циклов»<sup>4</sup></b>								
- до 49 лет	1	1,0	-	-	-	-	1	0,6
- 50-64 года	2	1,9	-	-	-	-	2	1,2
- 65 лет и старше	1	1,0	-	-	-	-	1	0,6
Все больные с континуальным течением по типу «быстрых циклов»	4	3,9					4	2,4
<b>Все больные с изменением типа течения БАР</b>	88	85,4	25	55,5	9	60,0	122	74,8
<b>Все больные</b>	103	100,0	45	100,0	15	100,0	163	100,0
<sup>1</sup> - $p < 0,001$ ; $\chi^2$ Пирсона – 30,6; коэффициент V Крамера - 0,307; <sup>2</sup> - $p < 0,05$ ; $\chi^2$ Пирсона – 16,9; коэффициент V Крамера - 0,228; <sup>3</sup> - $p > 0,05$ ; $\chi^2$ Пирсона – 9,1; коэффициент V Крамера - 0,167; <sup>4</sup> - $p > 0,05$ ; $\chi^2$ Пирсона – 2,3; коэффициент V Крамера - 0,121								

В группе пациентов с манифестацией БАР в периоде 50-64 лет, напротив, изменение типа течения с возникновением резидуальной симптоматики в ремиссиях в период старения увеличивалась с 8,9% до 13,3% ( $p < 0,001$ ).

Изменение типа течения от альтернирующего к течению «сдвоенными фазами» наиболее часто отмечалось в группе больных с ранней манифестацией БАР ( $n=38$ ; 36,9%;  $p < 0,05$ ). По мере увеличения возраста манифестации заболевания подобное изменение его течения наблюдалось реже: 20,0% в группе с манифестацией БАР в период инволюции и 13,3% в группе с поздним началом заболевания. Наиболее часто переход к течению по типу «сдвоенных фаз» отмечался у больных во вторую половину жизни, преимущественно в периоде 50-64 лет.

Переход к континуальному течению по типу «медленных циклов», также, как и переход к течению по типу «сдвоенных фаз», наблюдался преимущественно в группе больных с ранней манифестацией БАР и рецидивированием заболевания вплоть до позднего возраста ( $n=18$ ; 17,5%). По мере увеличения возраста манифестации БАР переход к континуальному течению у обследованных больных отмечался реже и составил 13,3% у больных с манифестацией заболевания в период инволюции и 6,7% у больных с поздним началом БАР. Изменение типа течения на континуальное отмечалось преимущественно во вторую половину жизни. У больных с ранней манифестацией и рецидивированием БАР в период старения переход к континуальному течению чаще отмечался в возрасте 50-64 лет, а у больных с началом БАР в инволюционном периоде – в возрасте 65 лет и старше.

Возникновение наименее благоприятного варианта континуального течения БАР по типу «быстрых циклов» отмечалось только в группе больных с ранней манифестацией заболевания и рецидивированием в позднем возрасте ( $n=4$ ; 3,9%). Переход к нему происходил преимущественно во вторую половину жизни, более часто – в возрасте 50-64 лет.

### 3.3 Первые манифестные аффективные эпизоды у обследованных больных

По результатам ретроспективной оценки анамнестических сведений обследованных больных была изучена характеристика первых манифестных эпизодов БАР у пациентов позднего возраста. У большинства больных, независимо от возраста манифестации БАР, заболевание началось с биполярной депрессии (n=134; 82,2%). У каждого 10 пациента позднего возраста (n=16; 9,8%) БАР манифестировало развитием маниакального эпизода. Несколько реже отмечалась манифестация заболевания с развитием смешанных аффективных (n=8; 4,9%) и гипоманиакальных (n=5; 3,1%) эпизодов (Таблица 3.3).

**Таблица 3.3 – Клиническая характеристика первых манифестных эпизодов БАР у обследованных больных в зависимости от возраста начала заболевания**

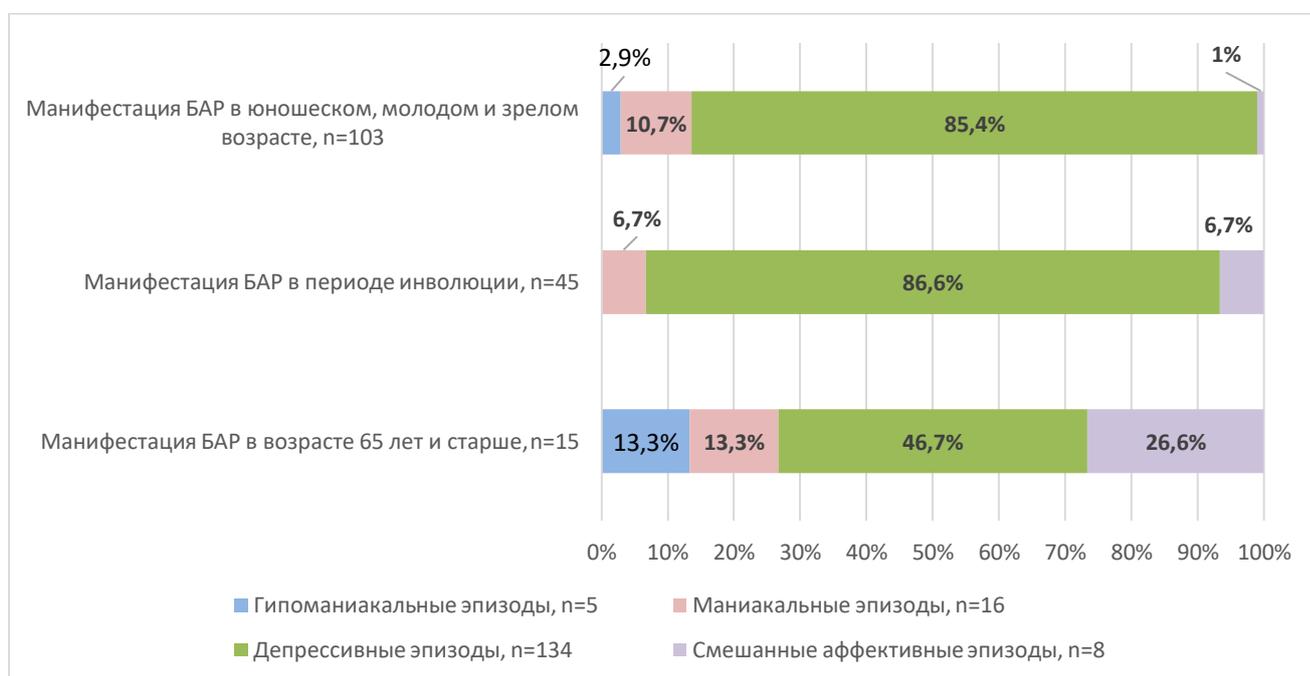
Манифестный эпизод	Возраст начала БАР						Всего, N=163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> =103		50-64 года, N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гипоманиакальный эпизод	3	2,9	-	-	2	13,3	5	3,1
Маниакальный эпизод	11	10,7	3	6,7	2	13,3	16	9,8
Депрессивный эпизод	88	85,4	39	86,6	7	46,7	134	82,2
Смешанный аффективный эпизод	1	1,0	3	6,7	4	26,7	8	4,9
$\chi^2$ Пирсона – 27,8; p < 0,001; коэффициент V Крамера - 0,292								

При манифестации БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте (до 49 лет) с последующим рецидивированием аффективных состояний вплоть до позднего возраста у 85,4% больных отмечалось начало болезни с депрессивного эпизода (n=88; p < 0,001). Начало БАР с развитием маниакального эпизода наблюдалось только у 10,7% обследованных больных из этой группы сравнения (n=11), смешанный аффективный эпизод в качестве манифестации БАР наблюдался только у одной пациентки с началом БАР в первую половину жизни (n=1; 1,0%).

В группе больных с началом заболевания в периоде инволюции (50-64 года) отмечалось увеличение доли смешанных аффективных эпизодов в качестве манифестных фаз (n=3; 6,7%), уменьшилось количество манифестных

маниакальных состояний (n=3; 6,7%). При манифестации БАР в периоде 50-64 лет биполярная депрессия в качестве первой аффективной фазы наблюдалась с той же частотой, что и среди больных с началом заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием заболевания вплоть до позднего возраста (n=39; 86,6%).

При поздней манифестации БАР в возрасте 65 лет и старше начало БАР с развития биполярной депрессии отмечалось только у 46,7% (n=7) обследованных больных из данной группы сравнения (Рисунок 3.2).



**Рисунок 3.2 – Манифестные аффективные эпизоды у обследованных больных позднего возраста**

В то же время, продолжало наблюдаться увеличение доли манифестных смешанных аффективных состояний в группе с началом БАР в возрасте 65 лет и старше (26,7%;  $p < 0,001$ ). Помимо этого, отмечалось увеличение доли манифестных маниакальных эпизодов (n=2; 13,3%) с гневливостью, расторможенностью влечений по «лобному» типу, носивших непродуктивный характер, а также гипоманиакальных состояний (n=2; 13,3%).

### 3.4 Средняя длительность аффективных эпизодов у больных позднего возраста в зависимости от возраста начала заболевания

Длительность аффективных эпизодов у обследованных больных позднего возраста отличалась в трех сравниваемых группах по возрасту манифестации заболевания в зависимости от типа аффективных фаз (Таблица 3.4).

**Таблица 3.4 – Средняя длительность аффективных эпизодов в зависимости от возраста манифестации заболевания.**

Длительность аффективных эпизодов в позднем возрасте, месяцы (медианы)	Возраст начала БАР			Все больные, N=163
	0 – 49 лет, N <sub>1</sub> =103	50-64 года, N <sub>2</sub> =45	65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15	
Депрессивные эпизоды <sup>1</sup>	4,5	3,0	4,0	4,3
Гипоманиакальные эпизоды	3,0	1,9	-	3,0
Маниакальные эпизоды	2,3	1,0	3,0	2,3
Смешанные аффективные эпизоды <sup>1</sup>	2,0	2,5	1,5	2,3
«Сдвоенные фазы» <sup>2</sup>	4,5	6,0	6,25	5,0

<sup>1</sup> - p < 0,001; <sup>2</sup> - p < 0,05.

Наиболее затяжные депрессивные фазы наблюдались у больных позднего возраста, заболевших в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием БАР в период старения – медиана продолжительности аффективного эпизода в месяцах в этом случае составила 4,5 месяца (p < 0,001). При поздней манифестации также отмечались длительные, до 4,0 месяцев биполярные депрессии. При начале БАР в возрастном периоде 50-64 лет депрессии имели меньшую продолжительность, длительность депрессивных эпизодов у больных с манифестацией БАР в инволюционном периоде составила всего 3,0 месяцев.

Длительность маниакальных эпизодов в позднем возрасте также отличалась в зависимости от возраста начала заболевания. Наибольшая длительность гипоманий наблюдалась в группе сравнения с ранней манифестацией и рецидивированием БАР в позднем возрасте и составила 3 месяца, в то время как в группе обследованных больных с началом БАР в инволюционном периоде

гипоманиакальные эпизоды длились менее продолжительно, средняя их длительность составила 1,9 месяца.

Более продолжительные маниакальные эпизоды наблюдались в группе больных с манифестацией БАР в возрасте старше 65 лет (3,0 месяца). Маниакальные эпизоды у больных с началом БАР до 50 лет рецидивированием в период старения были более короткими – 2,3 месяца, а при начале заболевания в периоде инволюции – 1 месяц.

Смешанные аффективные эпизоды у группы больных с ранней манифестацией имели среднюю длительность до 2 месяцев и всего до 1,5 месяцев у больных с началом БАР в возрасте старше 65 лет. Наибольшая длительность смешанных аффективных эпизодов отмечалась у больных с началом аффективного расстройства в инволюционном периоде и составляла 2,5 месяца.

Наиболее затяжные «сдвоенные фазы» наблюдались в группе больных с началом БАР в позднем возрасте (6,3 месяцев;  $p < 0,05$ ), а наиболее короткие (4,5 месяцев;  $p < 0,05$ ) в группе с началом заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте и последующим рецидивированием в период старения.

Наиболее длительные аффективные эпизоды в позднем возрасте наблюдались преимущественно при поздней манифестации БАР. При раннем начале заболевания по мере увеличения его продолжительности и длительного периода лечения с постепенным развитием резистентности к проводимой терапии аффективные эпизоды также носили затяжной характер, за исключением смешанных аффективных эпизодов и «сдвоенных фаз». Наибольшая длительность смешанных аффективных эпизодов отмечалась у лиц с началом БАР в инволюционном периоде.

### **3.5 Средняя частота аффективных эпизодов в год в зависимости от возраста начала заболевания**

Частота развития аффективных эпизодов у больных БАР позднего возраста, как и многие другие параметры течения заболевания, варьировалась в зависимости от возраста начала заболевания (Таблица 3.5). Наибольшее количество

аффективных эпизодов в год **на протяжении всего заболевания** ожидаемо отмечалось у больных с началом БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием заболевания вплоть до позднего возраста (1,6 фаз в год). При манифестации БАР в периоде инволюции (50-64 года) и при позднем начале заболевания в возрасте 65 лет и старше отмечалось более редкое развитие аффективных эпизодов в год - 1,4 фаз в год в периоде инволюции и 1,1 фаз в год у больных с поздним началом БАР.

**Таблица 3.5 – Средняя частота аффективных эпизодов в год в зависимости от возраста манифестации БАР**

Количество аффективных эпизодов (медианы)	Возраст начала БАР			Все больные, N=163
	0 – 49 лет, N <sub>1</sub> =103	50-64 года, N <sub>2</sub> =45	65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15	
Количество фаз в год	1,6	1,4	1,1	1,0
Количество фаз на год болезни до 65 лет	1,4	1,1	-	0,3
Количество фаз на год болезни после 65 лет	1,8	2,2	1,1	1,0
$\chi^2$ Пирсона – 8,700; p =0,092				

При начале БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием заболевания вплоть до позднего возраста соотношение количества фаз на год болезни в возрасте до 65 лет составило 1,4 фаз в год. В группе сравнения с ранней манифестацией БАР **отмечалось учащение фазообразования в возрасте 65 лет и старше** (медиана – 1,8 фаз в год).

У больных с началом БАР в периоде инволюции (50-64 года) количество фаз в год на протяжении заболевания в периоде до 65 лет составило 1,1 фазу в год. У этой группы обследованных больных отмечалось значительное учащение рецидивирования заболевания в возрасте 65 лет и старше с увеличением количества фаз на год болезни до 2,2 фаз в год.

В группе сравнения с поздней манифестацией БАР в возрасте 65 лет и старше было отмечено самое редкое фазообразование, составившее 1,1 фаз в год, более благоприятное для течения заболевания в целом.

### 3.6 Особенности доманифестного периода обследованных больных

По результатам ретроспективной оценки анамнестических сведений в доманифестном периоде у большинства обследованных больных преобладали личностные особенности гипертимного (n=44; 27,2%), циклотимного (n=36; 22,1%) и истерического (n=29; 17,8%) круга. Значительно реже в характере больных определялись шизоидные и психастенические черты (n=10; 6,1%). У 1,8% обследованных больных (n=3) личностные особенности были представлены эпилептоидными и эксплозивными личностными нарушениями. Все вышеупомянутые характерологические особенности были представлены на уровне акцентуации и не достигали по своим проявлениям степени расстройства личности. У четверти обследованных больных (n=39; 25,2%) не было выявлено каких-либо заостренных характерологических особенностей в доманифестном периоде (Таблица 3.6).

**Таблица 3.6 – Преморбидные личные особенности обследованных больных в зависимости от возраста манифестации заболевания**

Преморбидные личностные особенности	Возраст манифестации БАР						Все больные, N=163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> =103		50-64 года, N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Гипертимные черты	27	26,2	12	24,4	6	40,0	44	27,0
Циклотимные черты	20	19,4	11	26,2	5	33,3	36	22,1
Истерические черты	24	23,3	5	13,5	-	-	29	17,8
Шизоидные и психастенические черты	7	6,8	3	6,7	-	-	10	6,1
Эпилептоидные и эксплозивные черты	3	1,8	-	-	-	-	3	1,8
Не выявлено в анамнезе	22	13,5	15	33,3	4	26,7	41	25,2
$\chi^2$ Пирсона – 12,4; $p \geq 0,05$ ; коэффициент V Крамера - 0,193								

При начале БАР в возрасте 65 лет и старше у больных чаще, чем при начале БАР в период инволюции и ранней манифестации заболевания с последующим

рецидивированием в период старения, отмечались личностные особенности гипертимного круга (40,0%, 24,4% и 26,2% соответственно).

Аналогичная тенденция прослеживалась в обследованных больных с циклотимическим темпераментом в преморбиде – более частое наличие циклотимических черт в течение жизни прослеживалось у больных с поздней манифестацией БАР (40,0%), в то время как при раннем начале заболевания и манифестации БАР в периоде инволюции доля больных с циклотимическими личностными чертами была меньше (19,4% и 26,2% соответственно).

Истерические, шизоидные и психастенические черты наблюдались только у больных с манифестацией БАР до 65 лет, эпилептоидные и эксплозивные черты – только при ранней манифестации БАР.

Заостренные личностные черты реже выявлялись в анамнезе у обследованных больных с манифестацией заболевания во вторую половину жизни: такие преморбидные особенности отмечались у 33,3% больных с началом БАР в период инволюции и 26,7% больных с началом БАР в возрасте 65 лет и старше. При раннем начале БАР с рецидивированием в течение жизни вплоть до позднего возраста отсутствие заостренных личностных черт отмечалось всего у 13,5% обследованных больных.

Отсутствие разнообразия акцентуаций характера в больных с поздней манифестацией БАР и увеличение доли пациентов без каких-либо заостренных черт личности при манифестации заболевания во вторую половину жизни может свидетельствовать о большей социальной адаптации этой группы больных по сравнению с группами пациентов с более ранней манифестацией и обуславливать начало эндогенного заболевания только в позднем возрастном периоде.

У большинства обследованных больных в течение жизни до манифеста заболевания отмечалась реактивная лабильность с транзиторным снижением адаптивных способностей при возникновении тяжелых жизненных ситуаций, приводивших к потере прежнего качества жизни (n=86; 53,1%). Подобные явления чаще наблюдались среди лиц с ранним началом БАР и манифестацией заболевания в периоде 50-64 лет (56,3% и 55,5% соответственно). При манифестации БАР в

возрасте 65 лет и старше реактивная лабильность отмечалась существенно реже по сравнению с двумя первыми группами (n=3; 20,0%; таблица 8).

Другие виды невротических реакций (тревожных, фобических, обсессивно-компульсивных, соматоформных) среди обследованных больных отмечались существенно реже (n=21; 12,8%) и были представлены преимущественно у больных с началом БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте (Таблица 3.7).

**Таблица 3.7 – Типы патологических реакций на стресс у обследованных больных в доманифестном периоде в зависимости от возраста начала заболевания**

Тип реакций	Возраст манифестации БАР						Все больные, N=163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> =103		50-64 года, N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Реактивная лабильность	58	56,3	25	55,5	3	20,0	86	53,1
Тревожные реакции	7	6,7	3	6,7	1	6,7	11	6,7
Фобические реакции	2	1,9	-	-	-	-	2	1,2
Соматоформные реакции	5	4,9	3	6,7	-	-	8	4,9
Не выявлены в анамнезе	31	30,2	14	31,1	11	73,3	56	34,4
$\chi^2$ Пирсона – 12,865; p > 0,05								

В группе с началом БАР в возрасте старше 65 лет не выявлено в анамнезе реактивной лабильности и склонности к невротическим реакциям в доманифестном периоде (n=11; 73,3%).

При ранней манифестации заболевания чаще выявлялась наследственная психопатологическая отягощенность как аффективными заболеваниями, так и шизофренией и алкоголизмом, в том числе у 2 и более близких родственников (n=38; 41,3%), в то время как при начале заболевания в периоде инволюции и возрасте 65 лет и старше доля больных с семейной отягощенностью снижалась до 31,4% (n=11) и 26,3% (n=5) соответственно. Суицидальная активность, в том числе завершённые суициды среди родственников больных отмечались с одинаковой частотой как при ранней, так и при поздней манифестации (6,5% и 5,7%).

### 3.7 Поведенческие нарушения, осложняющие течение БАР в позднем возрасте

Более чем у трети обследованных больных позднего (n=58; 35,6%) в течение жизни отмечались антивитальные, активные и пассивные суицидальные мысли, у части больных по мере утяжеления аффективного состояния появлялись разнообразные суицидальные планы. Подобная симптоматика наблюдалась у больных в структуре биполярной депрессии тревожно-тоскливой и сенесто-ипохондрической структуры, а также в рамках смешанных аффективных эпизодов. Каждый десятый пациент (n=15; 9,2%) в течение жизни предпринял одну и более попытку лишить себя жизни (Таблица 3.8).

Частота антивитальной активности в течение жизни у обследованных больных менялась в зависимости от типа течения заболевания в позднем возрасте. Реже всего подобные нарушения были отмечены в когорте больных с альтернирующим течением БАР (n=31; 36,5%). В когорте больных с течением по типу «сдвоенных фаз» суицидальные мысли и аутодеструктивные действия возникали несколько чаще (n=22; 44,9%). Наименее благоприятным типом течения БАР в позднем возрасте в плане антивитальной активности оказалось континуальное течение – частота антивитальных мыслей и действий в группе больных с этим течением БАР достигала 75,9% (n=22).

**Таблица 3.8 – Антивитальная активность обследованных больных в зависимости от типа течения БАР в позднем возрасте**

Вид антивитальной активности	Тип течения БАР		Альтернирующее, n <sub>1</sub> =85		«Сдвоенными фазами», n <sub>2</sub> =49		Континуальное, n <sub>3</sub> =29		Всего больных, N=163	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Суицидальные мысли и планы	25	29,4	17	34,7	16	55,2	58	35,6		
Суицидальные попытки:	6	7,0	5	10,2	4	13,8	15	9,2		
- впервые до 65 лет	3	3,5	1	2,0	2	6,9	6	3,7		
- впервые после 65 лет	3	3,5	4	8,2	2	6,9	8	4,9		
Несуицидальные самоповреждения	-	-	-	-	2	6,8	2	1,2		
Всего	31	36,5	22	44,9	22	75,9	75	46,0		

$\chi^2$  Пирсона – 5,047; p > 0,05

Интенсивность суицидальной активности среди обследованных пациентов варьировалась также в зависимости от возраста манифестации заболевания (Таблица 3.9). Так, было установлено, что у больных с ранним началом и, соответственно, более длительным течением БАР, чаще в позднем возрасте возникают суицидальные мысли ( $n=42$ , 40,7%), в то время как при начале БАР во вторую половину жизни антивитаальные переживания у пациентов возникают реже ( $n=12$ ; 26,6% в группе с манифестацией БАР в периоде инволюции,  $n=4$ ; 26,7% в группе с началом БАР в возрасте 65 лет и старше).

**Таблица 3.9 – Антивитальная активность обследованных больных в зависимости от возраста манифестации заболевания**

Вид антивитаальной активности	Возраст манифестации БАР						Всего больных, N=163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> =103		50-64 года, N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Суицидальные мысли и планы	42	40,7	12	26,6	4	26,7	58	35,6
Суицидальные попытки	11	10,7	3	6,7	1	6,7	15	9,2
- впервые до 65 лет	5	4,9	1	2,2	-	-	6	3,7
- впервые после 65 лет	6	5,8	2	4,4	1	6,7	8	4,9
Несуицидальные самоповреждения	2	1,9	-	-	-	-	2	1,2
Всего	55	53,4	15	33,3	5	33,3	75	46,0
$\chi^2$ Пирсона – 0,752; $p > 0,05$								

Больные с ранней манифестацией БАР чаще предпринимали суицидальные попытки в течение жизни ( $n=11$ ; 10,7%), чем пациенты из группы с началом заболевания в периоде 50-64 лет ( $n=3$ ; 6,7%) и с поздней манифестацией заболевания ( $n=1$ ; 6,7%); только в этой группе сравнения у больных были отмечены несуйцидальные самоповреждения, предпринятые пациентами в юношеском и молодом возрасте.

Среди всех обследованных больных отмечен незначительный рост частоты впервые предпринятых суицидальных попыток после 65 лет: с 4,9% до 5,8% у больных с ранним началом БАР; с 2,2% до 4,4% у пациентов с манифестацией БАР в период 50-64 лет.

Около трети обследованных пациентов в течение жизни прибегала к симптоматическому бесконтрольному употреблению алкогольных напитков на высоте различных аффективных состояний, как депрессий, так и маний и смешанных аффективных состояний (n=44; 27,0%) без развития стойкой тяги к алкоголю и выраженного абстинентного синдрома. Часть больных с целью купирования тревоги и коррекции нарушений ночного сна длительное время прибегала к бесконтрольному приему бензодиазепиновых транквилизаторов без формирования зависимости от препаратов (n=39; 23,9%). Одновременное бесконтрольное употребление разных видов психоактивных веществ (ПАВ), а именно алкоголя и транквилизаторов отмечалось у 8,0% (n=13) обследованных больных (Таблица 3.10).

**Таблица 3.10 – Употребление алкоголя и бензодиазепиновых транквилизаторов в периоды аффективных эпизодов обследованными больными позднего возраста с различными типами течения БАР**

Тип течения БАР Характер ПАВ	Альтернирующее, n1=85		«Сдвоенными фазами», n2=49		Континуальное, n3=29		Всего больных, N=163	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Алкоголь	11	12,9	16	32,7	17	58,6	44	27,0
Бензодиазепиновые транквилизаторы	17	20,0	11	22,4	11	37,9	39	23,9
Одновременно алкоголь и бензодиазепиновые транквилизаторы	1	1,2	3	6,1	9	31,0	13	8,0
$\chi^2$ Пирсона – 9,908; p < 0,05								

Наиболее часто бесконтрольное употребление алкоголя на высоте аффективных эпизодов отмечалось в группе больных с континуальным типом течения БАР (n=17; 58,6%; p<0,05). Аналогичная тенденция при континуальном типе течения в позднем возрасте наблюдалась в плане бесконтрольного употребления пациентами бензодиазепиновых транквилизаторов (n=11; 37,9%; p<0,05) и одновременному употреблению алкоголя и транквилизаторов (n=9; 31,0%; p<0,05). Треть пациентов с течением БАР «сдвоенными фазами» так же на пике аффективных состояний прибегала к употреблению алкоголя (n=16; 32,7%) и

бензодиазепиновых транквилизаторов (n=11; 22,44%). При альтернирующем течении в позднем возрасте алкоголизация встречалась реже (n=11; 12,9%), однако, симптоматическое употребление бензодиазепиновых транквилизаторов во время аффективных эпизодов отмечалось примерно с той же частотой, что и при течении «сдвоенными фазами» (n=17; 20,0%).

Симптоматическое бесконтрольное употребление психоактивных веществ (алкоголя и бензодиазепиновых транквилизаторов) больными позднего возраста с БАР варьировалось в зависимости от возраста манифестации заболевания (Таблица 3.11).

**Таблица 3.11. Употребление алкоголя и бензодиазепиновых транквилизаторов в периоды аффективных эпизодов обследованными больными в зависимости от возраста манифестации заболевания**

Характер ПАВ	Возраст манифестации БАР						Всего больных, N=163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> =103		50-64 года, N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Алкоголь	30	29,1	11	24,4	3	20,0	44	26,9
Бензодиазепиновые транквилизаторы	27	26,2	8	17,8	4	26,7	39	23,9
Одновременно алкоголь и бензодиазепиновые транквилизаторы	10	9,7	1	2,2	2	13,3	13	8,0
$\chi^2$ Пирсона – 2,399; p > 0,05								

Наиболее часто бесконтрольное употребление алкоголя на пике аффективных эпизодов было отмечено у больных из группы сравнения с ранней манифестацией БАР (n=30; 29,1%). По мере увеличения возраста начала заболевания частота этого снижалась (24,4% и 20,0% соответственно). Бесконтрольное применение бензодиазепиновых транквилизаторов наблюдалось с одинаковой частотой в группах сравнения с ранней манифестацией и манифестацией после 65 лет (26,2% и 26,7% соответственно). Реже подобные нарушения отмечались в группе сравнения с началом заболевания в периоде 50-64 лет (n=8; 17,8%). Частота сочетанного бесконтрольного употребления алкоголя и бензодиазепиновых транквилизаторов возрастала в группе больных с поздним

началом БАР (n=2; 13,3%), чуть реже подобная комбинация в позднем возрасте встречалась при манифестации БАР в возрасте до 50 лет (n=10; 9,7%). В группе с началом БАР в периоде 50-64 лет сочетанное симптоматическое употребление алкоголя и бензодиазепиновых транквилизаторов было отмечено только у 1 больного.

Пациенты, в течение жизни переносившие маниакальные состояния, совершали различные правонарушения административного характера (n=16; 9,8%), часть пациентов совершала антисоциальные поступки и противоправные действия по отношению к другим людям, проявляла гетероагрессию (n=7; 4,3%), 2 пациентов (1,2%) с ранней манифестацией заболевания в прошлом имели судимость.

### **3.8 Распространенность типов БАР у больных позднего возраста в соответствии с концепцией биполярного спектра**

В связи с разнообразием клинических форм и вариантов течения БАР, в том числе и у больных позднего возраста в последние годы многими исследователями осуществляется расширение диагностических критериев заболевания, активно развивается концепция расстройств биполярного спектра. Наиболее известной из разнообразных вариантов систематик биполярного спектра является классификация H.S. Akiskal (1999). По представлениям автора, биполярный спектр состоит из 6 типов вариативного сочетания разнополюсных аффективных состояний различной степени выраженности. К БАР I относится чередование развернутых маниакальных и депрессивных эпизодов, к БАР II автором отнесены повторяющиеся депрессивные эпизоды при наличии хотя бы одного гипоманиакального состояния в структуре заболевания, что, в целом, соответствует типологии БАР по классификации DSM. Помимо этого, выделен подтип БАР II S - депрессии в рамках циклотимии. Автором также описан БАР III, заключающийся в чередовании неглубоких депрессий с гипоманиями или же смешанными аффективными состояниями, обусловленными приемом антидепрессантов и БАР III S, обусловленный приемом наркотических психостимуляторов. К БАР IV

относятся неоднократно повторяющиеся депрессивные состояния у личностей гипертимного склада. В дальнейшем был описан БАР V – повторяющиеся депрессивные эпизоды у больных, имеющих наследственную отягощенность БАР. В последние годы в контексте изучения БАР у пациентов позднего возраста особый интерес представляет БАР VI – вариант заболевания с манифестацией в позднем возрасте, представленный разнополюсными аффективными состояниями с признаками когнитивной дисфункции. В Таблице 3.12 представлено распределение типов БАР в соответствии с концепцией биполярного спектра у обследованных больных позднего возраста.

**Таблица 3.12 – Распространенность типов БАР у обследованных больных в соответствии с концепцией H.S.Akiskal**

Тип БАР (H.S.Akiskal)	Возраст начала БАР						Все больные, N=163	
	0-49 лет, N <sub>1</sub> =103		50-64 года, N <sub>2</sub> =45		65 лет и старше, N <sub>3</sub> =15		Абс.	%
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
БАР I	45	43,7	10	26,7	1	6,7	56	34,4
БАР II	51	49,5	32	71,1	10	66,7	93	57,1
БАР III	7	6,8	2	4,4	1	6,7	10	6,1
БАР IV	-	-	-	-	-	-	-	-
БАР V	-	-	-	-	-	-	-	-
БАР VI	-	-	1	2,2	3	20,0	4	2,4
$\chi^2$ Пирсона -32,3; p <0,001; коэффициент V Крамера - 0,315								

БАР I чаще отмечался среди обследованных больных с началом заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием в течение жизни (n=45; 43,7%). У больных позднего возраста с этим типом БАР в структуре заболевания отмечались как маниакальные, так и депрессивные и смешанные аффективные состояния. БАР II наблюдался преимущественно в когорте больных с манифестацией БАР в периоде инволюции (n=32; 71,1%) и при позднем начале заболевания (n=10; 66,7%). БАР III у обследованных больных отмечался существенно реже, чем БАР I и БАР II, независимо от возраста манифестации заболевания. БАР IV и БАР V среди обследованных больных представлены не были в связи с ограничением критериями включения и невключения в исследование. Тем не менее, по анамнестическим сведениям, у незначительного количества обследованных больных с БАР в течение жизни

отмечались подобные состояния с последующим переходом в БАР II в позднем возрасте, характеризовавшимся чередованием депрессивных и гипоманиакальных эпизодов. БАР VI типа, характеризующийся началом в позднем возрасте с развитием когнитивной дисфункции на фоне депрессии или мании, был представлен у 2,4% (n=4) обследованных больных.

Отголоски концепции биполярного спектра Н. S. Akiskal (1999) с разделением БАР на I и II тип можно проследить как в классификациях DSM, так и ICD-11, в которой, аналогично классификациям DSM, БАР разделен на 2 типа, помимо этого, в данный блок расстройств настроения внесена циклотимия.

С целью проведения дополнительной оценки проявлений расстройств биполярного спектра у обследованных больных использовался индекс биполярности G. Sachs [Sachs G. et al., 2004; Aiken G. S. et al., 2015]. Индекс биполярности, предложенный G. Sachs, позволяет оценить степень выраженности БАР у больных с учетом анамнестических данных, возраста манифестации, эффекта от терапии антидепрессантами и стабилизаторами настроения, а также наследственной отягощенности. Шкала состоит из 5 разделов: описание эпизода, возраст начала заболевания, особенности течения, эффект от проводимой терапии и наследственность. Максимальное количество баллов по шкале – 100.

Наиболее высокие показатели индекса биполярности G. Sachs среди обследованных больных позднего возраста отмечались у больных с БАР I (Таблица 3.13).

**Таблица 3.13 – Индекс биполярности G.Sachs (медианы) среди обследованных больных с учетом возраста начала БАР**

Тип БАР (Н.S.Akiskal)	Возраст начала БАР			Все больные, N=163
	0-49 лет, N1=103	50-64 года, N2=45	65 лет и старше, N3=15	
БАР I	80	70	65	70
БАР II	70	62,5	60	65
БАР III	65	60	60	60
БАР IV	-	-	-	-
БАР V	-	-	-	-
БАР VI	-	60	65	65

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с БАР I типа, несмотря на преобладание депрессивных нарушений как на момент обследования, так и на протяжении всего заболевания в целом, отмечались сравнительно высокие баллы индекса биполярности. На втором месте по общему баллу индекса биполярности были больные с БАР II, при этом у пациентов с ранней манифестацией и рецидивированием БАР в позднем возрасте он был выше, чем при начале БАР во вторую половину жизни. БАР III и БАР VI, характерный для больных позднего возраста, были представлены более низкими баллами индекса биполярности.

\* \* \*

Течение БАР у больных позднего возраста имеет ряд особенностей, что послужило основанием для типологической дифференциации БАР позднего возраста по типу течения в настоящем исследовании. Было выделено 3 типа течения БАР: альтернирующее, течение «сдвоенными фазами» и континуальное течение. Каждый из типов течения БАР был разделен на два подтипа: альтернирующее течение с полными ремиссиями и альтернирующее течение с неполными ремиссиями; течение «сдвоенными фазами» депрессии и мании и течение «сдвоенными фазами» мании и депрессии; континуальное течение по типу «медленных циклов» и континуальное течение по типу «быстрых циклов».

У обследованных больных на момент включения в исследование наиболее часто отмечалось классическое альтернирующее течение ( $n=85$ ; 52,1%), у части из которых отмечалось развитие неполной терапевтической ремиссии с сохранением резидуальной аффективной симптоматики ( $n=44$ ; 27,0%). Альтернирующее течение с развитием длительного периода ремиссии наблюдалось только у 41 больных из всей выборки (25,2%). Такой тип течения БАР наблюдался преимущественно у больных с началом БАР в периоде 50-64 лет ( $n=20$ ; 44,4%;  $p < 0,05$ ) и у лиц с поздней манифестацией заболевания ( $n=6$ ; 40,0%;  $p < 0,05$ ). У пациентов с началом БАР в первую половину жизни альтернирующее течение с развитием полных ремиссий в позднем возрасте наблюдалось только у 14,6% обследованных больных ( $n=15$ ) из этой группы сравнения. Несколько реже

встречалось течение по типу «сдвоенных фаз» депрессии, сменяющейся манией и наоборот ( $n=49$ ; 30,1%;  $p < 0,05$ ); континуальное течение по типу «медленных циклов» ( $n=25$ ; 15,3%;  $p < 0,05$ ) и континуальное течение по типу «быстрых циклов» ( $n=4$ ; 2,5%) - наиболее неблагоприятный вариант континуального течения со сменой эпизодов депрессии, мании и смешанных аффективных состояний до 4 раз за год и чаще.

Альтернирующее течение с неполными ремиссиями, течение «сдвоенными фазами», континуальное течение и по типу «быстрого цикла» наиболее часто наблюдались у длительно болеющих пациентов с манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте и последующим рецидивированием в периоде старения ( $n=89$ ; 86,4%;  $p < 0,001$ ). У больных позднего возраста с началом БАР в периоде инволюции такие типы течения отмечались реже ( $n=26$ ; 57,7%;  $p < 0,001$ ) и еще реже – у больных с началом заболевания в возрасте 65 лет и старше ( $n=8$ ; 53,3%;  $p < 0,001$ ).

По результатам исследования у большинства больных БАР, независимо от возраста манифестации, заболевание начиналось с биполярной депрессии ( $n=134$ ; 82,2%;  $p < 0,001$ ). У каждого 10-го пациента позднего возраста ( $n=16$ ; 9,8%;  $p < 0,001$ ) БАР манифестировало развитием маниакального эпизода. Несколько реже отмечалась манифестация заболевания с развитием смешанных аффективных ( $n=8$ ; 4,9%) и гипоманиакальных ( $n=5$ ; 3,1%) эпизодов. Было установлено увеличение доли смешанных аффективных состояний в качестве манифестных фаз по мере увеличения возраста начала заболевания у обследованных пациентов. Так, у больных с началом БАР до 50 лет смешанные аффективные эпизоды в качестве манифестной фазы отмечались всего у 1% больных, в группе пациентов с началом заболевания в периоде 50-64 лет отмечалось увеличение доли смешанных аффективных эпизодов в качестве манифестных фаз до 6,7%. При манифестации БАР в возрасте 65 лет и старше продолжало наблюдаться увеличение доли манифестных смешанных аффективных состояний до 26,7% ( $p < 0,001$ ). Помимо этого, при позднем начале БАР отмечалось увеличение доли манифестных

маниакальных эпизодов ( $n=2$ ; 13,3%), а также гипоманиакальных состояний ( $n=2$ ; 13,3%).

Средняя длительность аффективных эпизодов у обследованных больных позднего возраста также различалась в зависимости от возраста манифестации заболевания и типа аффективного эпизода. Наиболее затяжные депрессивные эпизоды наблюдались у больных позднего возраста с ранней и поздней манифестацией БАР – медиана продолжительности аффективного эпизода в месяцах составила 4,5 и 4,0 месяца соответственно ( $p < 0,001$ ). Наиболее затяжные гипоманиакальные состояния отмечались при ранней манифестации БАР (медиана - 3 месяца), в группе обследованных больных с началом БАР в периоде 5-64 лет отмечалось уменьшение средней длительности гипоманиакальных эпизодов до 1,9 месяцев. Наиболее длительно протекающие мании были отмечены у больных с манифестацией БАР в возрасте старше 65 лет (медиана - 3,0 месяца) и при раннем начале заболевания (медиана - 2,3 месяца). Самые непродолжительные маниакальные эпизоды отмечались в группе больных с началом заболевания в периоде инволюции (медиана - 1,0 месяц). Смешанные аффективные эпизоды в группе сравнения с ранней манифестацией длились в среднем 2 месяца, в то время как у больных с началом БАР в возрасте старше 65 лет длительность смешанных аффективных эпизодов сокращалась до 1,5 месяцев ( $p < 0,001$ ). У больных с манифестацией БАР в периоде инволюции длительность смешанных аффективных состояний увеличивалась и составила 2,5 месяца. Наиболее затяжные «сдвоенные фазы» наблюдались в группе больных с началом БАР в позднем возрасте (6,3 месяца;  $p < 0,05$ ), а наиболее короткие (4,5 месяцев;  $p < 0,05$ ) – в группе с ранней манифестацией заболевания и последующим рецидивированием в периоде старения.

Частота развития аффективных эпизодов у больных БАР позднего возраста, как и многие другие параметры течения заболевания, варьировала в зависимости от возраста начала заболевания. Наибольшее количество аффективных эпизодов в год на протяжении всего заболевания отмечалось у больных с ранним началом БАР и последующим рецидивированием заболевания вплоть до позднего возраста (1,6

фаз в год). При манифестации БАР во вторую половину жизни отмечалось более редкое фазообразование - 1,4 фаз в год в периоде 50-64 лет и 1,1 фаз в год у больных с поздним началом БАР.

При ранней манифестации БАР соотношение количества аффективных эпизодов на год болезни в периоде до 65 лет составило 1,4 фаз в год; после 65 лет в этой группе отмечалось более частое фазообразование (медиана – 1,8 фаз в год). У больных с началом БАР в периоде 50-64 лет количество аффективных эпизодов в год на протяжении заболевания в периоде до 65 лет составило 1,1 фазу в год. После 65 лет в этой группе сравнения отмечалось значительное учащение рецидивирования заболевания до 2,2 фаз в год. В группе сравнения с поздней манифестацией БАР в возрасте 65 лет и старше было отмечено самое редкое фазообразование, составившее 1,1 фаз в год, более благоприятное для течения заболевания в целом.

В доманифестном периоде у большинства обследованных больных преобладали личностные особенности гипертимного (n=44; 27,2%), циклотимного (n=36; 22,1%) и истерического (n=29; 17,8%) круга, представленные на уровне акцентуаций. Значительно реже в характере больных определялись шизоидные и психастенические черты (n=10; 6,1%), а также эпилептоидные и эксплозивные личностные нарушения (n=3; 1,8%). У четверти обследованных больных (n=39; 25,2%) не было выявлено каких-либо характерологических особенностей в доманифестном периоде по анамнестическим сведениям.

Истерические, шизоидные и психастенические черты наблюдались только у больных с манифестацией БАР до 65 лет, эпилептоидные и эксплозивные черты – только при ранней манифестации БАР.

При начале БАР в возрасте 65 лет и старше у больных чаще, чем при начале БАР в периоде инволюции и ранней манифестации заболевания с последующим рецидивированием в период старения, отмечались личностные особенности гипертимного и циклотимического круга

Отсутствие заостренных личностных черт более часто отмечалось у обследованных больных с манифестацией заболевания во вторую половину жизни:

такие преморбидные особенности отмечались у 33,3% больных с началом БАР в период инволюции и 26,7% больных с началом БАР в возрасте 65 лет и старше. При раннем начале БАР с рецидивированием в течение жизни вплоть до позднего возраста отсутствие заостренных личностных черт отмечалось всего у 13,5% обследованных больных.

У половины обследованных больных в течение жизни до манифеста заболевания отмечалась реактивная лабильность с транзиторным снижением адаптивных способностей при возникновении тяжелых жизненных ситуаций, приводивших к потере прежнего качества жизни (53,1%, n=86). Подобные явления чаще наблюдались среди лиц с ранним началом БАР и манифестацией заболевания в периоде инволюции; при манифестации БАР в возрасте 65 лет и старше реактивная лабильность отмечалась существенно реже по сравнению с двумя первыми группами (56,3%, 55,5% и 20,0% соответственно).

Другие виды невротических реакций (тревожных, фобических, соматоформных) в преморбидном периоде у обследованных больных отмечались существенно реже (n=21; 12,8%) и были представлены преимущественно у больных с ранним началом БАР. Реже всего патологические реакции на стресс выявлялись в анамнезе пациентов с поздним началом заболевания.

Более редкое выявление в доманифестном периоде акцентуаций характера и патологических реакций на стресс у больных с поздней манифестацией БАР и увеличение доли пациентов без каких-либо заостренных черт личности при манифестации заболевания во вторую половину жизни может свидетельствовать о большей социальной адаптации этой группы больных по сравнению с группами пациентов с ранней манифестацией и обуславливать начало эндогенного заболевания только в позднем возрастном периоде.

При ранней манифестации заболевания чаще выявлялась наследственная психопатологическая отягощенность (n=38; 41,3%), в то время как при начале заболевания в периоде 50-64 лет и возрасте 65 лет и старше доля больных с семейной отягощенностью психическими заболеваниями снижалась до 31,4% и 26,3% соответственно. Суицидальная активность, в том числе завершённые

суициды среди родственников больных отмечались с одинаковой частотой как при ранней, так и при поздней манифестации (6,5% и 6,7%).

Выявлено увеличение суицидального риска в позднем возрасте у больных с началом заболевания до 50 лет при развитии в период старения тяжелых депрессивных и смешанных аффективных эпизодов. Отмечен рост частоты аутодеструктивных тенденций (75,9%) и неконтролируемого симптоматического употребления алкоголя (58,6%;  $p < 0,05$ ) и бензодиазепиновых транквилизаторов (37,9%;  $p < 0,05$ ) у пациентов с континуальным типом течения БАР в позднем возрасте.

Таким образом, в группе с ранним началом БАР и рецидивированием в период старения течение заболевания было самым неблагоприятным с тенденцией к формированию наименее курбельных форм БАР, таких как континуальное течение по типу «медленных циклов» и континуальное течение по типу «быстрых циклов». При манифестации БАР в возрасте 65 лет и старше отмечено более частое развитие резидуальной аффективной симптоматики в периоды ремиссий.

Наиболее благоприятное течение БАР отмечались в группе с манифестацией заболевания в периоде 50-64 лет, в этой группе отмечалась наименее продолжительная длительность аффективных эпизодов, у них реже, чем у больных из других групп, отмечались признаки мнестико-интеллектуального снижения по завершению очередного аффективного эпизода.

## ГЛАВА 4.

ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АФФЕКТИВНЫХ ЭПИЗОДОВ  
БАР В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

У больных позднего возраста, включенных в исследование при госпитализации в психиатрический стационар были представлены **все варианты аффективных эпизодов**: депрессии (n=108; 66,3%), гипомании (n=6; 3,7%) и мании (n=8; 4,9%), а также смешанные аффективные состояния (n=41; 25,1%). Депрессивные эпизоды преобладали по частоте у обследованных пациентов пожилого и старческого возраста с БАР, независимо от возраста манифестации заболевания (таблица 4.1)

**Таблица 4.1 – Типы аффективных эпизодов у обследованных больных позднего возраста, N=163**

Тип аффективного эпизода	Возраст начала БАР						Все больные, N=163	
	0-49 лет, N1=103		50-64 года, N2=45		65 лет и старше, N3=15			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Депрессивные эпизоды	65	63,1	32	71,1	11	73,7	108	66,3
Гипоманиакальные эпизоды	4	3,9	2	4,4	-	-	6	3,7
Маниакальные эпизоды	4	3,9	2	4,4	2	13,3	8	4,9
Смешанные аффективные эпизоды	30	29,1	9	20,0	2	13,3	41	25,1
Итого	103	63,2	45	27,6	15	9,2	163	100,0
$p > 0,05$ ; $\chi^2$ Пирсона – 5,427								

Биполярная депрессия при поступлении в клинику отмечалась 65 больных (63,1%) с началом БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием в течение жизни. В группе пациентов с манифестацией

заболевания в период инволюции депрессивные эпизоды в рамках БАР на момент госпитализации отмечались существенно чаще и составляли 71,1% (n=32) от общего количества пациентов с началом заболевания в этом возрастном периоде. В группе пациентов с началом БАР в возрасте 65 лет и старше депрессивные эпизоды на момент поступления в стационар были отмечены еще чаще, и составили 73,3% (n=11) от общего количества больных из этой группы сравнения по возрасту манифестации БАР.

Несмотря на немногочисленность гипоманиакальных и маниакальных эпизодов у обследованных больных при госпитализации и то, что у большинства пациентов с этими состояниями отмечалась манифестация БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием вплоть до пожилого и старческого возраста, в сравниваемых группах по возрасту начала БАР отмечалось увеличение доли больных с маниакальными состояниями при манифестации заболевания во второй половине жизни. Так, группе с началом БАР в молодом возрасте (до 50 лет) гипоманиакальные и маниакальные эпизоды на момент включения в исследование отмечались у 7,8% больных (n=8). Гипоманиакальные и маниакальные состояния в группе с началом заболевания в инволюционном возрасте (50-64 года) и продолжением течения заболевания в позднем возрасте, чем при ранней манифестации заболевания и составляли 8,8% случаев (n=4). Доля больных с маниакальными состояниями на момент обследования в группе больных с манифестацией БАР в старческом возрасте составила 13,3% (n=2), что отражено в таблице 10.

У большинства пациентов позднего возраста со смешанными аффективными состояниями на момент госпитализации заболевание манифестировало в юношеском, молодом и зрелом возрасте (n=30; 29,1%). У больных со смешанными аффективными состояниями несколько реже отмечалось начало БАР в инволюционном периоде (n=9; 20,0%). Только у 2 обследованных пациентов со смешанными аффективными состояниями на момент включения в исследование отмечалась манифестация БАР в возрасте 65 лет и старше (13,3%). Таким образом, у больных позднего возраста с ранним началом БАР вероятно более частое

развитие смешанных аффективных состояний при рецидиве заболевания в период старения.

#### **4.1 Депрессивные эпизоды в рамках БАР в позднем возрасте**

Большинство обследованных больных было госпитализировано с депрессивными эпизодами **различной степени тяжести** (n=108; 66,3%). Наиболее часто встречались депрессивные эпизоды средней степени тяжести (n=87; 80,6%), депрессивные эпизоды легкой степени тяжести наблюдались только у 5 больных (4,6%). Биполярная депрессия у этих больных соответствовала рубрике F31.3: “Биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод легкой или умеренной депрессии” по критериям МКБ-10. Депрессивные состояния тяжелой степени отмечались у 16 пациентов (14,8%). Больных с тяжелыми депрессивными эпизодами без психотических симптомов (F31.4) наблюдалось существенно меньше (n=7; 6,5%). Депрессивные эпизоды тяжелой степени с психотическими симптомами (F31.5) наблюдались у 9 больных (8,3%).

##### **4.1.1. Клинические особенности депрессивных эпизодов в позднем возрасте**

Психопатологическая структура депрессивных эпизодов у обследованных больных имела различный характер и была представлена апатическими и адинамическими депрессиями (n=64; 59,3%), тревожно-тоскливыми депрессиями (n=24; 22,2%) и сенесто-ипохондрическими депрессиями (n=20; 18,5%).

У больных с **апатическими и адинамическими депрессиями** тяжесть аффективного эпизода была легкой и средней (n=64; 59,3%). Тревожно-тоскливые и сенесто-ипохондрические депрессии по степени тяжести относились к умеренным (n=28; 25,9%) и тяжелым депрессивным эпизодам (n=16; 14,8%). Депрессивные эпизоды тяжелой степени без психотических симптомов (n=7; 6,5%) у обследованных больных имели тревожно-тоскливую структуру, такие пациенты поступали в стационар, как правило, после перенесенной суицидальной попытки. Тяжелые депрессивные эпизоды с психотическими симптомами (n=9; 8,3%), проявлявшимися бредовыми идеями виновности и характерными для позднего

возраста элементами нигилистического бреда Котара имели тревожно-тоскливую и сенесто-ипохондрическую структуру.

Биполярная депрессия с преобладанием апатических и адинамических нарушений наблюдалась у 59,3% (n=64) оказалась наиболее характерным типом депрессии у больных, госпитализированных в клинику с депрессивным эпизодом в рамках БАР. В клинической картине такой депрессии преобладали жалобы на физическую слабость, вялость, повышенную утомляемость, отсутствие сил и желаний, рассеянность, трудности сосредоточения и удержания внимания. Наблюдался классический суточный ритм с ухудшением состояния в утренние часы. Соматические симптомы в виде колебаний АД, гипертонических кризов, эпизодов стенокардии больные трактовали как проявления депрессии, в связи с чем часто игнорировали назначения врачей-интернистов, что приводило к декомпенсации имевшейся у них соматической патологии. Больные тяготились общением с окружающими, на большинство вопросов отвечали односложно, формально. Идеомоторная заторможенность у этих пациентов преобладала над тимическим компонентом аффективной триады, представленным тоскливым настроением, подавленностью, чувством уныния, печали. Описание биполярной депрессии с преобладанием апатических и адинамических нарушений представлено в клиническом примере 1.

*Клинический пример 1. Больной Ю., 1935 г.р., 80 лет. Болен с 61 года, когда из-за экономических проблем в Грузии потерял работу, остался без денег, не имел возможности оплатить коммунальные услуги, питание. Снизилось настроение, пропал аппетит, в первую половину дня лежал, отмечал вялость, упадок сил, винил себя за несостоятельность, отмечались мысли о нежелании жить. Состояние обошлось в течение 2 месяцев. В 62 года отмечался подъем настроения и активности – инициировал переезд в Москву, устроился на работу менеджером, отмечал снижение потребности в ночном сне и отдыхе, был многоречивым, необычайно энергичным. Состояние длилось около 2-3 месяцев, после чего настроение выравнивалось. Повторное ухудшение с развитием депрессивной реакции утраты на смерть супруги. В 65 лет перенес сдвоенную фазу гипомании с переходом в депрессию, впервые в жизни лечился в ПБ. После выписки вернулся к привычному для больного образу жизни, с тех пор в осенние месяцы отмечались депрессивные эпизоды, в весенне-летний период – гипомании,*

неоднократно госпитализировался в ПБ. Настоящее ухудшение в 80 лет аутохтонно с развитием депрессивного состояния, длившегося около 6 месяцев.

Психическое состояние при поступлении: выглядит старше паспортного возраста, опрятно одет и причесан. Движения и походка заторможенные. Выражение лица печальное, однообразное. Жестикуляция скудная. Голос тихий, модуляции сохранены. Речь в замедленном темпе, ответы на поставленные вопросы краткие, односложные, выдерживает длительные паузы перед ответом на поставленный вопрос. Жалуется на физическую слабость, отсутствие желаний к какой-либо деятельности, потерю интересов, подавленность. При расспросе начинает более подробно жаловаться на то, что в течение дня залеживается в постели, отвернувшись лицом к стене, с трудом может заставить себя подняться. сетует на снижение концентрации внимания, рассеянность, забывчивость. Аппетит снижен, отмечает, что вкус пищи стал «пресным», испытывает отвращение к ряду пищевых продуктов. К вечеру отмечает некоторое улучшение своего самочувствия – так, может заниматься простыми привычными делами, выполнять гигиенические процедуры. Отмечает, что ему стало требоваться большее количество времени для решения обыденных повседневных бытовых задач. Ночной сон с ранним утренним пробуждением. Суицидальные мысли не выявлены. Психометрическая оценка: HAM-D-17 24 балла, HARS 19 баллов, YMRS 4 балла, MMSE 27 баллов, MoCA 27 баллов.

В отделении было начато лечение ламотриджином и пароксетином. На фоне проводимой терапии состояние длительное время оставалось без существенной динамики: большую часть дня проводил в постели, к общению не стремился, жаловался слабость, отсутствие сил, желаний. Непродолжительной редукции апатической и адинамической симптоматики удалось достигнуть после замены пароксетина на флувоксамин. Начал посещать лечебные домашние отпуска, во время которых отмечал повторное ухудшение своего состояния: возобновление апатии, вялости, слабости, сонливости в утренние часы, большую часть дня лежал, не мог заставить себя чем-либо заниматься. Улучшения состояния удалось достигнуть к концу 3 месяца пребывания в отделения на фоне введения в схему терапии дулоксетина и проведения курса инфузионной нейротрофической терапии – стал в меру активным, общительным, деятельным, строит реалистичные планы на будущее. Тем не менее, ремиссия носила неполный характер - длительное время продолжали сохраняться стереотипные жалобы на вялость, физическую слабость, заторможенность.

В представленном выше клиническом примере продемонстрирована характерная и наиболее часто встречающаяся у больных старческого возраста депрессия с преобладанием апатических и адинамических нарушений.

Манифестация БАР у пациента отмечалась во вторую половину жизни, в периоде инволюции. В дальнейшем отмечались ежегодные рецидивы заболевания в виде сезонных биполярных колебаний настроения с развитием апатических и адинамических депрессий в осенние месяцы и гипоманий в весенне-летний период, в связи с чем неоднократно лечился в различных ПБ. По мере увеличения возраста больного аффективные состояния начали носить все более затяжной характер, последнее депрессивное состояние длилось около 9 месяцев, в периоды ремиссий у больного начала проявляться стойкая резидуальная симптоматика, стереотипные жалобы соматического характера.

Вторым по частоте типом биполярной депрессии в позднем возрасте являлась **тревожно-тоскливая депрессия**. На момент поступления в психогериатрическое отделение клиники тревожно-тоскливые депрессии отмечались у 22,2% пациентов (n=24). В клинической картине этих состояний превалировала гипотимия, витальная тоска, в то время как идеаторная и двигательная заторможенность при таком варианте биполярной депрессии были выражены в меньшей степени. Большинство больных описывало тоску как давящее чувство за грудиной, ощущение «тяжести и «заложенности» в груди. При возникновении подобного варианта биполярной депрессии часто отмечались соматизированные расстройства и вегетативные нарушения, схожие с проявлениями хронической и острой сердечно-сосудистой патологии. У части больных на высоте состояния отмечалась декомпенсация имеющейся сердечно-сосудистой патологии в виде тахикардии, эпизодов стенокардии, колебаний артериального давления. У большинства больных отмечалось снижение критической оценки по отношению к имевшимся соматическим жалобам, проявлявшимся либо в виде анозогнозии при наличии сопутствующих клинически значимых соматических нарушений, либо в виде ипохондрической фиксации на соматовегетативных проявлениях депрессии, не имевших органической почвы. Помимо классической депрессивной триады у этих больных также отмечались тревожные расстройства, сопровождавшиеся ипохондрическими и фобическими нарушениями, представленными

канцерофобией, страхом возможного возникновения сердечно-сосудистой катастрофы, наличия нераспознанного заболевания. На высоте состояния у некоторых больных с тревожно-тоскливой биполярной депрессией отмечались характерные для позднего возраста мелкомасштабные идеи виновности с поиском своих ошибок в прошлом в общении с ближайшим окружением, не достигавшие идей греховности и самообвинения. При наличии в структуре состояния идей виновности больные корили себя за ошибки прошлого, несостоятельность, потерю прежней работоспособности, считали себя «бременем» для близких. В части случаев выявлялись идеи ущерба малого размаха, варьирующие по своей интенсивности от сверхценных опасений до рудиментарных бредовых идей. Идеи ущерба имели нестойкий характер и были представлены опасениями больных в возможном причинении им неприятностей лицами из ближайшего окружения (соседями, родственниками), недоверчивостью по отношению к представителям государственных организаций, которые, по мнению больных, могли бы каким-либо образом претендовать на их имущество. Описание тревожно-тоскливой депрессии у больных позднего возраста представлено в клиническом примере 2.

*Клинический пример 2. Больная Б., 1939 г.р., 78 лет. Больна с 56 лет, когда у пациентки впервые в жизни развилось депрессивное состояние аутохтонно. С тех пор 1 раз в год отмечалось возникновение как аутохтонных, так и реактивно спровоцированных депрессивных эпизодов, дважды возникали гипоманикальные состояния. С 65 лет отмечалось более частое развитие депрессивных эпизодов до 2 раз в год в осенние и весенние периоды. Неоднократно стационарировалась в ПБ. Проживала с сыном, наблюдающимся у психиатра по поводу эндогенного процессуального заболевания. Настоящее ухудшение в виде тревожно-тоскливой депрессии развилось остро после известия о самоубийстве (механическая асфиксия) сына больной. Состояние длилось 2 месяца.*

*Психическое состояние при поступлении: выглядит соответственно возрасту. Одежда неряшливо. Двигательно заторможена, жестикация практически отсутствует. Выражение лица печальное страдальческое, периодически во время беседы начинает рыдать. Голос тихий, монотонный. Ответы на поставленные вопросы в плане заданного. Жалуется на чувство тоски, подавленности, отчаяния, одиночества и безысходности, которую испытывает как «тяжесть», давящую «плиту» на груди. Также жалуется на тревогу за будущее, при усилении которой отмечает подъем АД, боль в области сердца. Сетует на то, что не может отвлечься*

*от мыслей о недавнем самоубийстве сына, винит себя за то, что недоглядела за ним, не смогла предотвратить трагедию. В беседе внезапно спрашивает, не могли ли у сына после гибели забрать внутренние органы с целью их трансплантации другим людям, объяснить свои опасения не может, после разъяснений успокаивается, переключается с этого вопроса на другие темы. Отмечает, что лучше чувствует себя среди незнакомых ей людей, которые не знают о произошедшем. Отмечает улучшение своего состояния в вечерние часы – становится более активной, может заниматься простыми бытовыми делами. Помимо этого, жалуется на снижение аппетита и поверхностный ночной сон с трудностями засыпания и ранним утренним пробуждением. Не отрицает наличия мыслей о нежелании жить, но суицидальных планов никогда не строила, попыток не предпринимала. Психометрическая оценка: HAM-D-17 25 баллов, HARS 23 баллов, YMRS 4 балла, MMSE 26 баллов, MoCA 26 баллов.*

*За время нахождения в клинике настроение больной в течение 2 месяцев неоднократно менялось от подавленного до приподнятого. Во время депрессивных периодов целыми днями лежала в одной позе, вставала с постели только для принятия пищи, на вопросы отвечала односложно, беседы не поддерживала, ничем не интересовалась, жаловалась на уныние, тоску, чувство «душевной боли» за грудиной, тревогу за будущее. В периоды подъема настроения была словоохотлива, возбуждена, подвижна, чрезмерно деятельна, жаловалась на взбудораженность. В течение указанного периода осуществлялся подбор доз стабилизаторов настроения. В результате проводимого лечения настроение приблизилось к ровному, прошла тревога, стала в меру активной и общительной, нормализовались сон и аппетит, тем не менее сохранялись незначительные колебания настроения и активности в течение дня. Была выписана с рекомендацией приема карбоната лития и габапентина.*

Психический статус пациентки на момент госпитализации определялся реактивно спровоцированной тревожно-тоскливой депрессией, возрастной оттенок состоянию придавали элементы идей ущерба малого размаха, носивших нестойкий характер и не достигавших бредового регистра. На фоне лечения у больной неоднократно возникала инверсия аффекта в гипоманиакальное состояние, а по мере становления медикаментозной ремиссии сохранялись резидуальные аффективные симптомы. Заболевание манифестировало в периоде инволюции, в последние годы отмечается учащение рецидивов аффективной патологии.

Третьим из выделенных типов биполярной депрессии у больных позднего возраста являлись **сенесто-ипохондрические депрессии**, представленные у 18,5% больных (n=20). В структуре биполярной депрессии этого типа преобладали сенестопатии и сенесталгии в виде дискомфортных ощущений «жжения», «покалывания», «онемения» в теле или же болезненных ощущений различной локализации при отсутствии сопутствующей клинически значимой соматической патологии и критичного отношения к тому, что эти симптомы являются проявлениями психического заболевания. Отмечалась характерная для позднего возраста фиксация на работе желудочно-кишечного тракта. Тоскливое настроение у больных с сенесто-ипохондрическими депрессиями сочеталось с выраженными тревожными нарушениями, представленными преимущественно тревогой по поводу их соматического состояния, неотступными мыслями о плохом прогнозе жизни, страхом наличия какого-либо тяжелого соматического недуга, страхом инвалидизации и смерти, усилением интенсивности соматизированной симптоматики на высоте тревоги. В клиническом примере 3 представлен вариант подобного состояния, наблюдавшегося у одной из пациенток, включенных в исследование.

*Клинический пример 3. Больная Л., 1929г.р., 86 лет. Наследственностьотягощена по линии матери – дядька страдал эндогенной депрессией, покончил жизнь самоубийством, мать больной страдала шизофренией, погибла в результате завершеногосуицида. Больная по характеру активная, энергичная, общительная. Работает врачом, к.м.н. Больна с 50 лет, когда во время климактерического периода впервые в жизни отмечала эпизод снижения настроения, тревоги за здоровье, дискомфортные и болезненные ощущения в пояснице и эпигастральной области, нарушения ночного сна по типу трудностей засыпания. Длительное время обследовалась у врачей-интернистов, патологии не выявлялось, через год обратилась за психиатрической помощью, лечилась в ПБ по месту жительства. В дальнейшем 1 раз в 2-3 года отмечалось возникновение схожих состояний аутохтонно, повторно госпитализировалась в ПБ. В весенние и осенние месяцы становилась активной, деятельной, отмечала прилив сил и энергии, снижение потребности в отдыхе, много путешествовала. В периоды подъёмов настроения за медицинской помощью не обращалась. В течение последних 2 месяцев по собственной инициативе прекратила принимать антидепрессант, снизила дозу атипичного нейролептика, продолжала принимать только стабилизатор настроения в низких дозах. В*

течение 1,5 месяцев отмечалось постепенно нарастающее снижение настроения, возобновились дискомфортные ощущения в теле, тревога за здоровье, в связи с чем повторно обратилась в клинику.

*Психическое состояние при поступлении: Выглядит моложе паспортного возраста. Одет в спортивную одежду, носит современную стрижку, на лице аккуратный дневной макияж. Походка неуверенная, шаркающая, движения заторможенные. Гипомимична, выражение лица печальное, взгляд опущен вниз. Голос тихий, модуляции сохранены. Речь несколько замедлена по темпу, грамматически правильная. В беседу вступает охотно, на поставленные вопросы отвечает по существу, временами чрезмерно обстоятельно. В первую очередь жалуется на тревогу за здоровье, частое «непроизвольное» сглатывание слюны, периоды сухости во рту, чередующиеся с повышенным слюноотделением, дискомфортные ощущения в эпигастральной области в виде «жжения», «горения». При усилении тревоги отмечает повышение АД до 170/100 мм рт. ст., одышку, ощущение «онемения» в руках и ногах. Опасается, что за годы работы врачом-рентгенологом у нее могло развиться онкологическое заболевание, неоднократно обследовалась по этому поводу у врачей-интернистов, и клинически значимой патологии не выявлялось. В подтверждение своих слов предъявляет стопку разнообразных анализов и медицинских заключений. Также жалуется на трудности засыпания, снижение аппетита. Суицидальные мысли не выявлены. Психометрическая оценка: HAM-D-17 22 балла, HARS 28 баллов, YMRS 3 балла, MMSE 30 баллов, MoCA 30 баллов.*

*Было начато лечение окскарбазепином и дулоксетином. На фоне проводимой терапии первое время состояние оставалось без существенных изменений: сохранялся гипотимный аффект, соматизированные, сенесто-ипохондрические и диссомнические нарушения. В процессе подбора терапии удалось достигнуть положительной динамики, в результате чего все вышеописанные нарушения были купированы. Неоднократно была в домашних отпусках, которые проходили благополучно, посещала сеансы индивидуальной психотерапии, ЛФК. После выписки аккуратно принимала поддерживающую терапию, вернулась к прежнему образу жизни.*

Заболевание у этой больной манифестировало во вторую половину жизни с возникновением сенесто-ипохондрической депрессии. В дальнейшем в течение жизни неоднократно переносила схожие депрессивные состояния по типу клише, чередовавшиеся с периодами ровного настроения и гипоманиакальными состояниями. Настоящее ухудшение состояния возникло после отмены приема

поддерживающей терапии, по завершению аффективного эпизода у пациентки отмечалась полная медикаментозная ремиссия.

В отдельных случаях тревожно-тоскливые и сенесто-ипохондрические депрессивные эпизоды достигали психотического уровня с присоединением элементов характерного для позднего возраста меланхолического нигилистического бреда Котара на высоте состояния (n=9; 8,3%). При возникновении подобных нарушений бредовая фабула имела ипохондрический нигилистический характер с отрицанием функционирования внутренних органов и фиксацией на работе желудочно-кишечного тракта (прекратил работать кишечник, внутренние органы разлагаются, перестало биться сердце и т.д.). Эсхатологическая фабула бреда Котара у пациентов позднего возраста не имела глобального масштаба и основывалась на убежденности больного в неизбежной катастрофе для его ближайшего окружения с формированием идей обнищания, голода, непоправимого финансового краха, гибели семьи или предприятия, где он работал, возникшей по мнимой вине больного.

При возникновении бредовых идей Котара большинство больных отказывалось от пищи, питья, приема лекарств, как психотропных, так и терапевтических, за счет чего их состояние приобретало характер угрожающего жизни. В клиническом примере 4 представлен тяжелый депрессивный эпизод в рамках БАП с бредом Котара.

*Клинический пример 4. Больной С., 1946 г.р., 71 год. В возрасте 71 года впервые в жизни развилось гипоманиакальное состояние – отмечал прилив сил и энергии, был многоречивым, строил массу планов о переустройстве дачи. Переоценив свою физическую форму и возможности, в одиночку затеял ремонт дома и гаража, получил множественные травмы результате падения с высоты (перелом костей предплечья, перелом шейки бедренной кости, осложнившийся тромбофлебитом в послеоперационном периоде). На фоне затянувшегося реабилитационного периода постепенно снизилось настроение, стал мрачным, угрюмым, часто плакал, на вопросы близких о своем состоянии не отвечал, отворачивался к стене. Состояние ухудшалось на протяжении 3 месяцев: начал отказываться от пищи, называл себя «преступником, негодяем», утверждал, что «ничего не имеет смысла», «жизнь кончена, шансов*

нет». Накануне госпитализации пытался броситься под поезд, но был остановлен случайными прохожими, после чего в результате длительных уговоров жены и дочери согласился впервые в жизни обратиться в ПБ.

*Психическое состояние при поступлении:* выглядит старше своего паспортного возраста, лицо гладко выбрито, под глазами – темные круги. Одежда темных тонов, на несколько размеров больше необходимого. Во время беседы сидит в однообразной позе, ссутулившись и закрыв лицо руками, отводит взгляд от собеседника. Голос тихий, монотонный. Ответы на поставленные вопросы крайне односложные, после пауз. Жалуется на плохое настроение, чувство уныния, подавленность. Винит себя за несостоятельность в быту, беспомощность после полученной травмы. Убежден в том, что из-за его заболевания семья пришла к финансовому краху, лишится жилья, загородный дом уничтожен, а издательство, в котором он является директором, «развалилось», сотрудники и их дети голодают и умирают. Называет себя «самым большим преступником», поскольку из-за него произошел финансовый и жизненный крах его семьи и семей сотрудников издательства. Выказывает также убежденность в том, что у него перестал функционировать кишечник, пища внутри него «гниет», а внутренние органы разлагаются. Разубеждению не поддается. Аппетит снижен, периодически отказывается от пищи, утверждая, что «недостоин есть». Ночной сон поверхностный с трудностями засыпания и ранними утренними пробуждениями. В ходе беседы нехотя сообщает, что накануне госпитализации планировал броситься под поезд, но был остановлен случайными прохожими. Без критики относится к своему состоянию, не считает себя психически больным, убежден в том, что «ему ничем не помочь». Пассивно соглашается с необходимостью госпитализации. Психометрическая оценка: HAM-D-17 31 балл, HARS 28 баллов, YMRS 0 баллов, MMSE 30 баллов, MoCA 30 баллов.

В отделении адаптировался трудом, отрицал наличие каких-либо психических нарушений, но после бесед соглашался с необходимостью продолжения лечения. Первое время оставался малодоступным, сохранялся пониженный фон настроения, мысли о нежелании жить, называл себя "самым большим преступником", утверждал, что должен находиться не в больнице, а в тюрьме. Отмечалась низкая переносимость ПФТ с возникновением явлений ортостатической гипотензии. На фоне проводимой терапии (оланзапин, ламотриджин, дулоксетин) отмечалась постепенно нарастающая положительная динамика: выровнялось настроение, прошли суицидальные мысли, перестал высказывать бредовые идеи, начал читать прессу, редактировать тексты в альманахе к юбилею города, в котором больной проживает, начал интересоваться новостями в мире.

После выписки вышел на прежнее место работы, через месяц отмечалась инверсия аффекта в затяжное продуктивное гипоманиакальное состояние.

Заболевание у больного манифестировало в позднем возрасте (71 год) с развитием гипоманиакального состояния, приведшего к получению больным политравмы в результате падения. В период лечения сочетанной соматической патологии отмечалось развитие тяжелой тревожно-тоскливой депрессии с элементами характерного для позднего возраста нигилистического меланхолического бреда Котара, на высоте состояния предпринял суицидальную попытку, после чего был госпитализирован в клинику. На фоне проводимого лечения удалось достигнуть непродолжительной полной медикаментозной ремиссии с последующим развитием протрагированной продуктивной гипомании.

#### 4.1.2. Типы биполярной депрессии у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР

Соотношение типов биполярной депрессии в сравниваемых группах больных отличалось в зависимости от возраста манифестации БАР (Таблица 4.2).

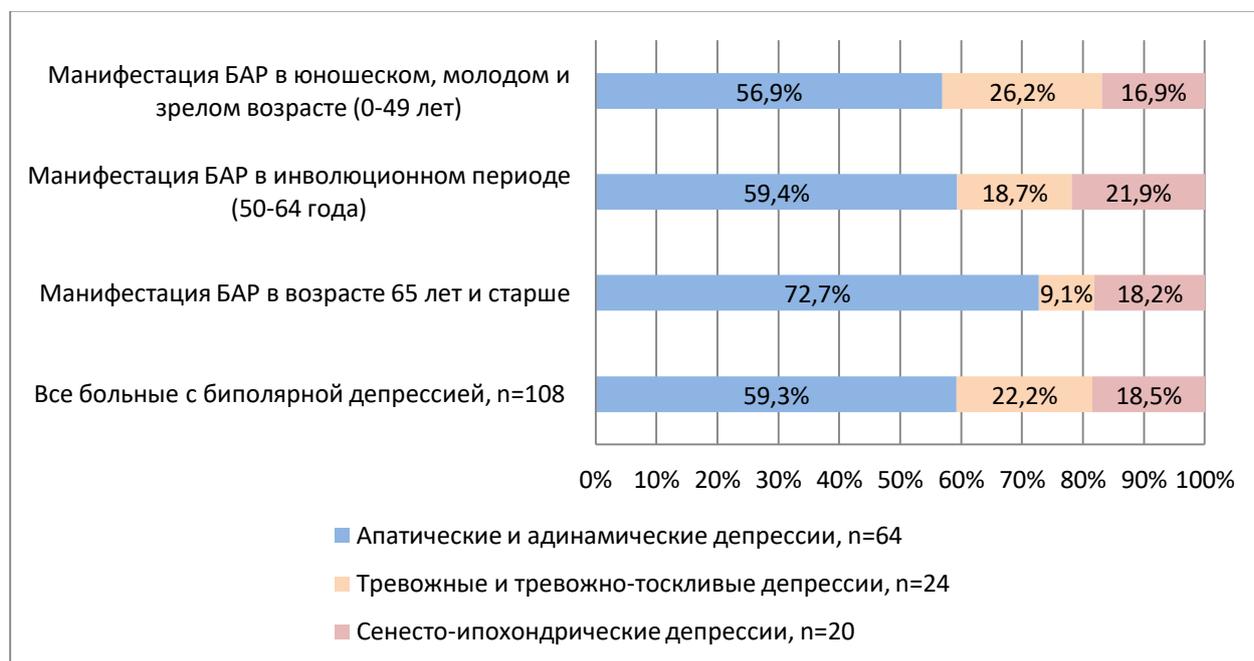
**Таблица 4.2 – Типы депрессивных эпизодов в рамках БАР у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации, n=108**

Тип биполярной депрессии на момент обследования	Возраст начала БАР						Все больные с депрессиями, n=108	
	0-49 лет, n1=65		50-64 года, n2=32		65 лет и старше, n3=11			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Апатические и адинамические депрессии	37	56,9	19	59,3	8	72,7	64	59,3
Тревожные и тревожно-тоскливые депрессии	17	26,2	6	18,8	1	9,1	24	22,2
Сенесто-ипохондрические депрессии	11	16,9	7	21,9	2	18,2	20	18,5
Все пациенты с биполярной депрессией	65	100,0	32	100,0	11	100,0	108	100,0
p > 0,05; $\chi^2$ Пирсона – 2,161								

У большинства больных пожилого и старческого возраста с биполярной депрессией отмечались депрессивные состояния апатической и адинамической структуры (n=64; 59,3%). Тревожно-тоскливые депрессии наблюдались у 22,2% пациентов с биполярной депрессией, включенных в исследование (n=24); еще более редко встречались сенесто-ипохондрические депрессии (n=20; 18,5%)

По мере увеличения возраста манифестации заболевания отмечался рост доли пациентов позднего возраста с апатическими и адинамическими депрессиями в картине БАР.

Так, в группах сравнения по возрасту начала БАР пациенты с таким типом депрессии с манифестацией БАР в первой половине жизни и последующим рецидивированием заболевания вплоть до позднего возраста составили 56,9%, с манифестацией в инволюционном периоде (50-64 года) – 59,4%, а с поздней манифестацией – 72,7% (Рисунок 4.1).



**Рисунок 4.1 – Типы депрессивных эпизодов в позднем возрасте в зависимости от возраста манифестации БАР**

Отмечено уменьшение доли тревожных и тревожно-тоскливых депрессий по мере увеличения возраста начала заболевания с 26,2% больных с манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте до 9,1% пациентов с началом БАР в

возрасте 65 лет и старше. Доля пациентов с сенесто-ипохондрическими депрессиями в сравниваемых группах оставалась примерно одинаковой (16,9%, 21,9% и 18,2% соответственно), тем не менее, отмечалось незначительное увеличение доли больных с таким типом биполярной депрессии при начале заболевания в инволюционном периоде.

## **4.2 Гипоманиакальные и маниакальные эпизоды в рамках БАР**

Гипоманиакальные и маниакальные эпизоды у обследованных больных на момент госпитализации в психогериатрическое отделение клиники отмечались существенно реже, чем депрессивные (n=14; 8,6%).

Только у 3,7% обследованных пациентов (n=6) при включении в исследование были отмечены гипоманиакальные эпизоды, соответствовавшие рубрике F31.0 по МКБ-10.

Маниакальные эпизоды наблюдались у 8 больных (4,9%), включенных в исследование. В соответствии с МКБ-10 маниакальные состояния были представлены «текущим эпизодом мании без психотических симптомов», F31.1 (n=6; 75%), и «текущим эпизодом мании с психотическими симптомами» (F31.2) с развитием у больных бредовых идей величия, конгруэнтными доминирующему аффекту (n=2; 25%).

Маниакальные эпизоды у обследованных больных были представлены двумя типами маний, характерных для позднего возраста, а именно гневливой манией (n=4; 50%) и расторможенной манией с поведением больных по «лобному типу» (n=3; 37,5%) и, существенно реже, классической (веселой) манией (n=1; 12,5%).

### **4.2.1 Клинические особенности гипоманиакальных и маниакальных эпизодов в позднем возрасте**

Гипоманиакальные эпизоды, соответствовавшие рубрике F31.0 по МКБ-10, были представлены у 3,7% больных (n=6). Этот тип аффективного эпизода у обследованных больных позднего возраста проявлялся приподнятым настроением, повышенной жадой к различным видам деятельности и бытовому планированию,

переоценке собственных сил и возможностей в отдаленной перспективе. Активность и продуктивность больных носила целенаправленный характер, тем не менее, приводила к возникновению конфликтных ситуаций с ближайшим окружением в связи с постепенно нараставшим снижением критичной оценки больным своего поведения и состояния. Возрастной оттенок гипоманиакальным состояниям придавала ипохондрическая фиксация на тематике здоровья и функционировании внутренних органов. Приподнятое настроение, речевое возбуждение и идеаторная ускоренность воспринималась больными как «нормальное состояние», что приводило к отказу от приема поддерживающей терапии и необходимости повторной госпитализации. Вариант гипоманиакального состояния в позднем возрасте описан в клиническом примере 5.

*Клинический пример 5. Больная Е., 1935 г.р., 82 года. Больна с 65 лет, когда после психотравмирующей ситуации отмечалось выраженное снижение настроения, тревога за будущее, идеи виновности, мысли о нежелании жить. В дальнейшем неоднократно отмечались повторные депрессивные эпизоды 1 раз в 2-3 года. В возрасте 76 лет перенесла гневливую манию, в 77 лет – повторную депрессию. В течение последнего года сохраняется стойкий нерезко приподнятый фон настроения, по собственной инициативе прекратила прием психофармакотерапии, решив, что полностью выздоровела. Часто обследовалась у различных врачей-интернистов по поводу ряда хронических соматических заболеваний, клинически значимой патологии не выявлялось, но получала рекомендации по превентивной терапии имеющихся хронических заболеваний в стадии компенсации. Полученные рекомендации не выполняла, считая обследовавших ее врачей недостаточно компетентными. После уговоров родственников согласилась обратиться за помощью в клинику.*

*При поступлении выглядит моложе паспортного возраста, носит красную блузу, массивные украшения, яркий макияж. Аккуратно причесана, волосы окрашены в ярко-рыжий цвет. Движения и походка в замедленном темпе. Мимика и жестикация оживлены. Голос громкий, хорошо модулированный. Речь ускорена по темпу, с напором, грамотная. Общается с недостаточным чувством дистанции, перебивает собеседника, хвастлива, чрезмерно обстоятельна. Охотно вступает в беседу, многоречива, на поставленные вопросы отвечает развернуто, преимущественно, по существу. Демонстрирует врачу стопку результатов лабораторных анализов и инструментальных обследований, настаивает на получении комментария по поводу них и рекомендаций по лечению. Жалуется на трудности засыпания, частые ночные пробуждения. Аппетит не изменен. Обманов восприятия в процессе беседы*

выявить не удается. Формально критична к состоянию, настроена на лечение. Психометрическая оценка: HAM-D-17 2 балла, HARS 2 балла, YMRS 16 баллов, MMSE 27 баллов, MoCA 26 баллов.

На фоне проводимой возобновления приема психофармакотерапии у пациентки выровнялось настроение, стала более спокойной, нормализовался ночной сон. В ходе лечения удалось достигнуть неполной ремиссии с резидуальной симптоматикой в виде обстоятельности, беспечности, неполной критикой к перенесенному состоянию и врачебным рекомендациям.

Заболевание у этой больной манифестировало в позднем возрасте биполярной депрессией, с 76 лет начали возникать маниакальные и гипоманиакальные состояния, в структуре которых преобладало отсутствие критичной оценки своего поведения и состояния, обстоятельность речи и мышления, фиксация на тематике здоровья и, вместе с тем, игнорирование получаемых рекомендаций врачей. По данным психометрических шкал для оценки уровня когнитивного функционирования показатели пациентки не выходили за пределы возрастной нормы.

Наиболее часто встречающимся и характерным для больных позднего возраста типом развернутого маниакального состояния являлась **гневливая мания** (n=4; 50%). В психопатологической структуре этих состояний на первый план выступала идеаторная ускоренность вплоть до скачки идей на фоне стойкой диффузной раздражительности с чувством неприязни к окружающим и экспансивными идеями переоценки собственной личности. Раздражительность у больных с этим типом маниакальных эпизодов сопровождалась вспышками гнева, нетерпеливости и нетерпимости, разрушительными действиями, вербальной и невербальной агрессией по отношению к окружающим, сверхценными идеями переоценки собственной личности и прошлых достижений, иногда достигавшими бредового регистра с развитием нестойких экспансивных бредовых идей величия, импульсивное поведение с отрицанием вины и ответственности за его последствия. Двигательное возбуждение у таких пациентов было выражено в меньшей степени, чем другие проявления классической маниакальной триады, такими как

гипертимия и идеаторное возбуждение, и возникало лишь транзиторно на высоте аффективного состояния. Вариант течения гневливой мании у больных позднего возраста описан в клиническом примере 6.

*Клинический пример 6. Больной П., 1952 г.р., 65 лет. Болен с 24 лет, когда впервые развилось депрессивное состояние после развода с первой женой. В дальнейшем ежегодно возникали эпизоды приподнятого настроения, критичного отношения к которым не имел, длительное время за медицинской помощью не обращался. В 51 год и в 59 лет перенес инфаркт миокарда, в 59 лет - аортокоронарное шунтирование, во время реабилитационного периода вновь начали возникать эпизоды тоскливого настроения, в дальнейшем подобные состояния развивались до 2 раз в год, чередовались с маниакальными эпизодами, когда становился конфликтным, агрессивным, гневливым, совершал необдуманные поступки, раздавал деньги. Настоящее ухудшение в течение 5 месяцев – в течение 2 месяцев у больного отмечалась тоскливая депрессия, затем произошла инверсия аффекта в маниакальное состояние – вновь стал конфликтным, гневливым, расторможенным. Бранился на близких, строил массу планов и проектов, начатое до конца не доводил. Затеял перестройку дачи, захламил мусором садовый участок, подрался с соседом. Начал писать мемуары, называл себя великим писателем, требовал, чтобы родственники «восхищались» его творчеством, в противном случае становился гневливым, бранился, кричал. От обращения за медицинской помощью отказывался, лечился в ПБ по месту жительства недобровольно – в состоянии возбуждения стал агрессивным, выбрасывал из окна мебель, увидев, что к подъезду подъехала бригада СМП. Через месяц был переведен в нашу клинику для долечивания.*

*Психическое состояние при поступлении: выглядит соответственно паспортному возрасту, кожные покровы головы и шеи гиперемированы. Одет в камуфляжные брюки и спортивную кофту. Движения быстрые, стремительные. Выражение лица недовольное. Голос громкий, хорошо модулированный. Многоречив, речь в ускоренном темпе. Охотно вступает в беседу, держится фривольно, употребляет сленговые выражения. Периодически порывается по собственной инициативе завершить разговор и уйти в коридор. Выказывает недовольство госпитализацией, условиями пребывания, настаивает на возможности курения в палате, бранится. Жалоб по собственной инициативе не предъявляет. Не отрицает того, что в последнее время стал конфликтным, гневливым, рассорился с семьей, жена с ним развелась, в связи с чем начал проживать отдельно, затевал ремонты в квартире и на даче, которые бросал, недоделав - выгнал строителей, подрался с соседом по даче. Недоделанный ремонт связывает с тем, что «отвлекся на написание романа-мемуаров», решив, что наделен особой миссией предать широкой огласке историю своей семьи, «для вдохновения» все свободные стены у себя*

дома завесил фотографиями умерших родственников. Сообщает, что согласился на госпитализацию после уговоров родственников, но, когда те приехали «забирать его», был недоволен этим и первое время отказывался открывать дверь в квартиру, бросал в них из окна предметы мебели. Рассказал, что последнее время перестал принимать кардиотропную терапию (в анамнезе постинфарктный кардиосклероз, аортокоронарное шунтирование), поскольку «врачи ничего не умеют лечить», с целью «разжижения крови» употреблял коньяк по 50-100г вечером. Аппетит повышен. Ночной сон достаточный. Обманов восприятия не выявляется. С частичной критикой относится к состоянию, дает согласие на лечение. Психометрическая оценка: HAM-D-17 4балла, HARS 4 балла, YMRS 30 баллов, MMSE 29 баллов, MoCA 27 баллов.

В отделении первое время сохранялось психомоторное возбуждение, конфликтовал с родственниками по телефону, стремился диктовать свои условия пребывания в отделении, был гневливым, бранился, кричал. На фоне проводимой терапии вальпроатом натрия, зуклопентиксолом и диазепамом, а затем вальпроатом натрия и рисперидоном отмечалась постепенная редукция психомоторного возбуждения, стал упорядоченным в поведении, перестали возникать идеи величия, выровнялся аффект. В течение 1,5 месяцев у больного отмечалось формирование непродолжительной медикаментозной ремиссии с последующим повторным возникновением депрессии через 3 месяца после выписки.

На примере этого больного с гневливой манией представлен вариант БАР с началом заболевания в молодом, юношеском и зрелом возрасте с последующим рецидивированием заболевания в течение жизни вплоть до позднего возраста. С 24 лет у пациента отмечались изменчивость настроения от гипомании до субдепрессии, не оказывавшая значительного влияния на повседневную активность и продуктивность больного и не приводившие к необходимости госпитализации в психиатрический стационар. В 51 и 59 лет перенес инфаркты миокарда, в 59 лет - аортокоронарное шунтирование, после чего отмечалось учащение фазообразования до 2-3 раз в год, в маниакальных и гипоманиакальных состояниях появился характерный для позднего возраста гневливый оттенок. В течение последнего года у больного отмечалось еще более частое развитие аффективных эпизодов различного полюса, начали возникать сдвоенные фазы депрессии с переходом в развернутое маниакально-бредовое состояние, на высоте

которого был госпитализирован в психиатрическую больницу недобровольно. По достижению позднего возраста у больного снизилась возможность к обратимости аффективных нарушений - по завершению аффективных эпизодов периоды ремиссий стали менее продолжительными, начали носить нестойкий характер, несмотря на регулярный прием поддерживающего лечения.

Вторым по распространенности характерным для позднего возраста вариантом маниакального эпизода в рамках БАР у обследованных больных оказалась **расторможенная мания** (n=3; 37,5%). В клинической картине этих аффективных состояний на первый план выступало двигательное и речевое возбуждение, суетливость, отсутствие критичной оценки своих действий и их последствий, поверхностность суждений, беспечность, расторможенность, гиперсексуальность, сверхценные идеи любовного характера, переоценки собственной личности. Поведение больных зачастую носило нелепый характер. Приподнятое настроение у этих больных проявлялось в виде благодушно-эйфоричного аффекта с мориоподобной окраской. Помимо этого, у больных отмечалось снижение концентрации внимания, отвлекаемость вплоть до элементов «полевого поведения» на высоте состояния. Подобный вариант маний у больных позднего возраста описан в клиническом примере 7.

*Клинический пример 7. Больная Г., 1939 г.р., 78 лет. Больна с 61 года, когда после смерти мужа перенесла депрессивную реакцию утраты. В дальнейшем неоднократно возникали длительные (до 2 лет) эпизоды гипоманий и маний, с 63 лет неоднократно госпитализировалась в ПБ. Периодов ровного настроения за последние 3 года не отмечалось: маниакальные эпизоды чередовались с реактивно спровоцированными субдепрессиями. Настоящее ухудшение в течение 4 месяцев аутохтонно с возникновением очередной расторможенной мании, длительное время отказывалась от обращения за медицинской помощью, но после уговоров родственников согласилась обратиться к психиатру.*

*Психическое состояние при поступлении: выглядит молодо, на лице яркий макияж, ногти покрыты красным лаком. Волосы взъерошены. Взбудоражена, суетлива, благодушна. Мимика живая, выражении лица довольное, беспечное, широко улыбается. Речь в виде монолога, ускорена по темпу, с трудом удаётся перебить. Уверяет врача, что у неё «все прекрасно». Настроение приподнятое, утверждает, что испытывает «эйфорию». В руках держит*

мобильный телефон, на экране которого рассматривает фотографию молодого мужчины, некогда оперировавшего ее хирурга, вкрадчивым голосом утверждает, что они друг в друга тайно влюблены. Во время беседы постоянно оборачивается на проходящих мимо нее мужчин, утверждает, что «только что увидела любовь всей своей жизни», порывается знакомиться с ними, обнимать их, с трудом удерживается на месте. В процессе расспроса сообщает, что практически ежедневно заказывает на дом различные ненужные ей товары в телевизионном магазине в надежде «выиграть приз», набрала множество кредитов на крупную сумму денег. Аппетит повышенный. Ночной сон поверхностный с частыми пробуждениями. Обманов восприятия не выявляется. После уговоров дочерей согласилась обратиться за психиатрической помощью в клинику. Психометрическая оценка: HAM-D-17 0 баллов, HARS 2 баллов, YMRS 30 баллов, MMSE 26 баллов, MoCA 26 баллов.

На фоне проводимой терапии (ламотриджин, кветиапин) у больной отмечалась постепенно нарастающая редукция двигательного и речевого возбуждения, расторможенности, стала более спокойной, упорядоченной в поведении, дезактуализировались сверхценные эротоманические идеи, перестала совершать необдуманные поступки, покупки. Оставалась беспечной, отвлекаемой, не критичной к перенесенному состоянию, поддерживающую терапию принимала под контролем родственников. Достигнутая медикаментозная ремиссия носила нестойкий характер с последующим развитием повторной расторможенной мании через полгода.

Заболевание у этой пациентки с расторможенной манией на момент включения в исследование началось в инволюционном периоде с возникновением реактивного депрессивного состояния. С 63 лет у больной начали возникать гипоманиакальные и маниакальные состояния, приводившие к госпитализации в ПБ. В позднем возрасте в течение последних трех лет отмечается переход от альтернирующего течения к континуальному. Маниакальные состояния в позднем возрасте приобрели характерный «лобный» оттенок с постепенно нарастающей не критичностью, расторможенностью, сверхценными эротоманическими идеями, отвлекаемостью, элементами «полевого» поведения на высоте состояния.

Наиболее редким типом маниакального состояния у обследованных больных позднего возраста оказалась **классическая или же веселая мания** (n=1; 12,5%). Этот тип маниакальных эпизодов проявлялся классической маниакальной триадой,

состоящей из приподнятого, эйфорично-беспечного настроения, двигательного и идеаторного возбуждения, сопровождавшегося гипермнезией на события прошлого, а также трудностями сосредоточения и восприятия новой для больного информации, рассеянностью, отвлекаемостью, что придавало состоянию возрастной оттенок. Подобное состояние наблюдалось только у одного из обследованных больных позднего возраста и представлено в клиническом примере 8.

*Клинический пример 8. Больной М., 1951 г.р., 66 лет. Болен с 22 лет, когда впервые в жизни был госпитализирован в ПБ с маниакальным состоянием. В течение жизни неоднократно возникали схожие состояния, повторно госпитализировался в ПБ. С 40 лет периоды подъема настроения начали чередоваться с эпизодами снижения настроения и активности, начал ежегодно проходить стационарное лечение, получил 2 группу инвалидности. Настоящее ухудшение психического состояния отмечалось в течение 2 месяцев, развилось аутохтонно.*

*Психическое состояние при поступлении: выглядит соответственно паспортному возрасту. Одежда чистая, но мятая, волосы всклокочены. Носит неухоженную бороду и усы. Во время беседы сидит в свободной позе, развалившись, размашисто жестикулирует. Мимика оживлена, выражение лица беспечное, веселое. Голос громкий. Речь в ускоренном темпе, по типу монолога, нечеткая – проглатывает окончания слов. На поставленные вопросы отвечает преимущественно по существу, отвлекаем, произвольно меняет тему разговора, обстоятельно рассказывает о себе и событиях своей жизни, путает их последовательность, утверждает, что «это не принципиально», периодически рассказывает анекдоты и смешные, по мнению больного, случаи из жизни. Сперва утверждает, что жалоб не имеет, затем рассказывает о том, что испытывает подъем настроения и активности, совершает необдуманные поступки, строит массу нереалистичных планов. Испытывает трудности сосредоточения. Потребность в ночном сне снижена. Аппетит повышен. Бредовых идей не высказывает. С частично критикой относится к состоянию, соглашается с необходимостью лечения. Психометрическая оценка: HAM-D-17 2 балл, HARS 1 баллов, YMRS 30 баллов, MMSE 26 баллов, MoCA 26 баллов.*

*На фоне проводимой терапии сохранялось психомоторное возбуждение, приподнятое настроение, речь по типу монолога, громким голосом рассказывал случайным собеседникам анекдоты, случаи из его жизни, оставался отвлекаемым, произвольно менял тему разговора. Несмотря на постепенное увеличение доз нормотимиков и нейролептиков, актуальность маниакальных расстройств сохранялась в течение месяца. На фоне приема вальпроата натрия у больного отмечалась токсикодермическая аллергическая реакция, в связи с чем была отменена большая часть психотропной терапии, осуществлялась монотерапия оланзапином с эффектом*

*– выровнялся аффект, стал в меру активным, упорядоченным в поведении и мышлении. На фоне проводимой терапии у больного отмечалась непродолжительная медикаментозная ремиссия с последующим возникновением схожего состояния амбулаторно через несколько месяцев после выписки.*

Заболевание у этого больного началось в молодом возрасте развитием маниакального состояния. В дальнейшем в течение жизни вплоть до позднего возраста у пациента неоднократно возникали повторные маниакальные эпизоды, которые с 40 лет начали чередоваться с биполярной депрессией, ежегодно проходил лечение в ПБ, получил 2 группу инвалидности. Настоящее ухудшение состояния развилось аутохтонно, маниакальное состояние протекало по типу «клише», тем не менее, возрастной оттенок маниакальной симптоматики придавало ухудшение когнитивного функционирования на высоте состояния в виде трудностей сосредоточения и восприятия новой для больного информации, рассеянности, отвлекаемости на фоне эйфорично-беспечного аффекта.

#### **4.2.2. Типы гипоманиакальных и маниакальных эпизодов у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР.**

Соотношение описанных типов гипоманиакальных и маниакальных эпизодов в сравниваемых группах больных отличалось в зависимости от возраста манифестации БАР.

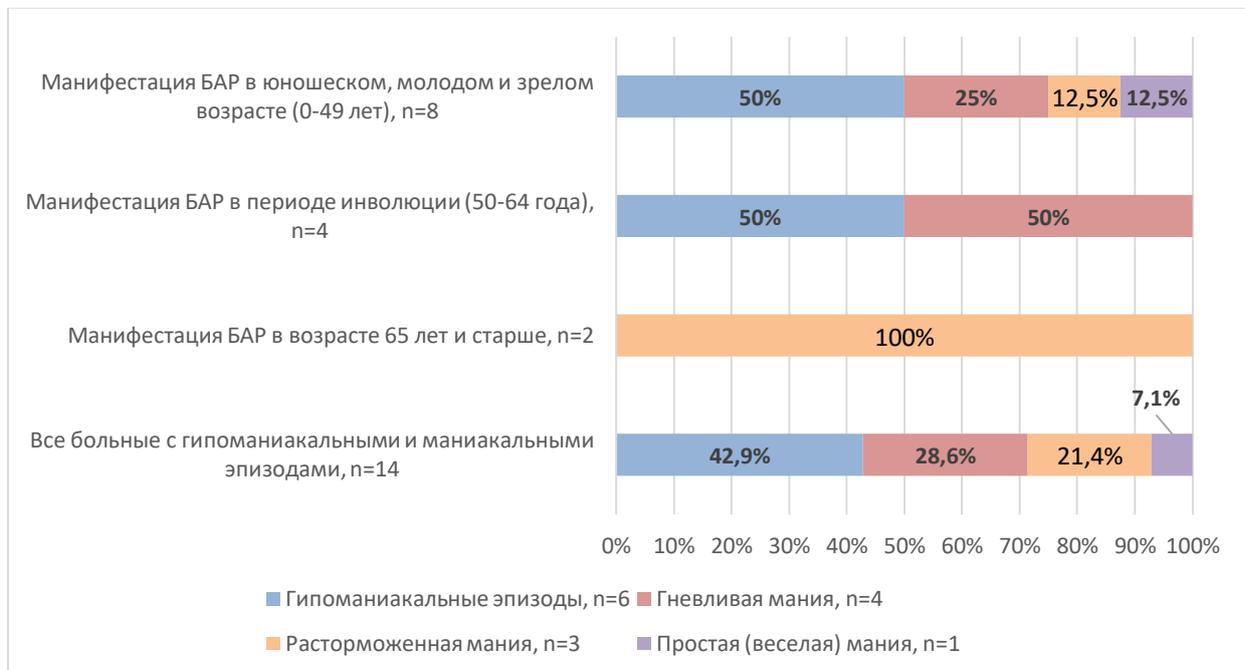
При манифестации БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте у больных на момент обследования отмечались все типы маниакальных состояний, представленных в выборке (Таблица 4.3).

При БАР в позднем возрасте гипомания не становилась поводом к госпитализации, если заболевание манифестировало в старости, больных с гипоманиакальными состояниями и поздним началом БАР в обследованной выборке пациентов отмечено не было.

**Таблица 4.3 – Типы гипоманиакальных и маниакальных фаз в зависимости от возраста манифестации БАР, n=14**

Тип мании на момент обследования	Возраст начала БАР						Все больные с маниями и гипоманиями, n=14	
	0-49 лет, n1=8		50-64 года, n2=4		65 лет и старше, n3=2			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гипомания	4	50,0	2	50,0	-	-	6	42,9
Гневливая мания	2	25,0	2	50,0	-	-	4	28,6
Расторможенная мания	1	12,5	-	-	2	100,0	3	21,4
Классическая (веселая) мания	1	12,5	-	-	-	-	1	7,1
Все больные с гипоманиакальными и маниакальными состояниями	8	100,0	4	100,0	2	100,0	14	100,0

Доля гипоманиакальных состояний для больных с началом БАР в первой половине жизни и в периоде инволюции была одинаковой и составила 50% (Рисунок 4.2).



**Рисунок 4.2 – Гипоманиакальные и маниакальные эпизоды у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР**

По мере увеличения возраста манифестации БАР отмечалось увеличение доли больных с гневливыми маниями на момент включения в исследование (25% больных с ранней манифестацией и 50% больных с манифестацией в инволюционном периоде).

К особенностям маниакальных эпизодов у больных позднего возраста можно отнести развитие расторможенных маний по «лобному» типу у обследованных больных при манифестации заболевания в возрасте 65 лет и старше (n=2). Однако, немногочисленность этой когорты пациентов во всей выборке пациентов, включенной в исследование, не позволяют экстраполировать полученные данные на всю популяцию больных позднего возраста с БАР.

Простая (веселая) мания отмечалась всего у одного пациента из выборки с ранней манифестацией заболевания.

### **4.3 Смешанные аффективные эпизоды в рамках БАР**

Смешанные аффективные эпизоды отмечались у 25,1% обследованного больного (n=41) и соответствовали рубрике F31.6 по МКБ-10.

У большинства обследованных больных смешанные аффективные состояния среди обследованных больных позднего возраста были представлены аффективными эпизодами с преобладанием депрессивных нарушений - дисфорической депрессией (n=20; 48,8%) и ажитированной депрессией (n=14; 34,1%). Более редко отмечались смешанные аффективные эпизоды с преобладанием маниакальной симптоматики: идеаторно бедная мания (n=5; 12,2%) и ипохондрическая мания (n=2; 4,9%). У большей части больных с дисфорической депрессией за счет наличия в структуре состояния раздражительности, вспышек гнева и других проявлений аффективных нарушений маниакального полюса, а также у пациентов с ипохондрической манией за счет фиксации на тематике здоровья и выраженной тревоги отмечался высокий уровень как депрессивной, так и маниакальной симптоматики по результатам проведенной психометрической оценки, представленным ниже.

### 4.3.1 Клинические особенности смешанных аффективных эпизодов в позднем возрасте.

Наиболее часто у обследованных больных позднего возраста смешанные аффективные эпизоды были представлены **дисфорической депрессией**. Такие состояния отмечались у 20 обследованных пациентов со смешанными аффективными эпизодами в рамках БАР (48,8%). Депрессивный полюс аффективных нарушений в структуре дисфорической депрессии проявлялся, в первую очередь, ангедонией, апатией, размышлениями о несостоятельности, потере прежнего положения в обществе, характерной для позднего возраста тревогой за здоровье и будущее (клинический пример 9). Из маниакальных симптомов в рамках дисфорической депрессии у больных позднего возраста выявлялись раздражительность, гневливость, недовольство окружающими, переоценка собственной личности, отсутствие критичного отношения к своему состоянию и заболеванию в целом, поведенческие нарушения, расстройства влечений, способствовавшие бесконтрольному употреблению алкоголя и транквилизаторов на высоте состояния.

*Клинический пример 9. Больной Д., 1942 г.р., 73 года. Болен с 40 лет, когда у пациента впервые в жизни развилось депрессивное состояние после психотравмирующей ситуации, лечился амбулаторно. С 50 до 68 лет перенес несколько повторных депрессивных эпизодов без провокации, в 69 лет и 70 лет – смешанные аффективные состояния. В 71 год перенес затяжной гипоманиакальный эпизод. Настоящее ухудшение в течение полугода с развитием дисфорической депрессии.*

*Психическое состояние при поступлении: движения, походка стремительные. Выглядит несколько моложе паспортного возраста, ухоженно, опрятно. Демонстративен, в процессе беседы активно жестикулирует, часто меняет позу, несколько расторможен, держится с недостаточным чувством дистанции, раздражителен. Мимика однообразная, выражение лица угрюмое, напряженное. Голос средней громкости, модуляции сохранены. Речь быстрая, с напором. Охотно вступает в беседу, на поставленные вопросы отвечает по существу, развернуто, чрезмерно обстоятельно, употребляет в речи ненормативную лексику. Жалуется на тоску, тревогу, раздражительность, конфликтность, считает, что родственники и начальство на работе недооценивают его прежние заслуги. В то же время, предъявляет жалобы на мысли о собственной несостоятельности: опасается не справиться с работой,*

выйти на пенсию, обнищать. Также жалуется на потерю прежних интересов, отсутствие желаний и сил, снижение концентрации внимания: с трудом стал справляться с работой, дома большую часть дня испытывает потребность лежать. Отмечает улучшение своего состояния в вечерние часы – становится более спокойным, сосредоточенным, может заниматься некоторыми видами привычной деятельности. Ночной сон медикаментозный. Аппетит несколько повышен, однако, отмечает изменение вкуса пищи, часто возникающий «железный» привкус во рту. В процессе расспроса рассказывает о наличии суицидальных мыслей (выброситься из окна, удавиться собачьим ошейником, перерезать себе вены и т.п.), однако, категорически отрицает наличие соответствующих намерений, объясняя это тем, что опасается после смерти выглядеть «неэстетично». С целью облегчения своего состояния периодически употребляет алкоголь и бензодиазепиновые транквилизаторы. С частичной критикой относится к своему состоянию, ищет помощи, активно настроен на лечение в условиях стационара. Психометрическая оценка: HAM-D-17 23 балла, HARS 20 баллов, YMRS 23 балла, MMSE 29 баллов, MoCA 28 баллов.

В отделении было начато лечение венлафаксином и ламотриджином и зопиклоном. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика: прошла дисфория, стало упорядоченным поведение и мышление, значительно редуцировалась тревожно-апатическая симптоматика, перестали возникать мысли о несостоятельности, нормализовался ночной сон. В связи с возникновением дизурии был переведен с венлафаксина на дулоксетин. К концу первого месяца вновь отмечал улучшение своего состояния, начал бывать на прогулках, посещать тренажерный зал, был отпущен в домашний отпуск, который прошел без нареканий. В связи с выявлением на КТ головы постинсультного очага проводилась нейропротективная терапия церебролизином и актовегином в/в капельно с положительным эффектом. После выписки чувствовал себя удовлетворительно, в течение нескольких месяцев регулярно принимал рекомендованную поддерживающую терапию, затем снизил дозы препаратов с седативным эффектом по собственной инициативе. Через год у больного отмечалось возникновение маниакального состояния, во время которого начал злоупотреблять алкоголем, в состоянии опьянения получил перелом костей обеих голеней в результате падения с высоты.

Заболевание у пациента развилось в зрелом возрасте (40 лет) с реактивной депрессии. Начиная со второй половины жизни (50 лет) у больного отмечалось рецидивирование депрессивных состояний, возникавших аутохтонно, состояния обходились на фоне амбулаторного лечения. По достижению позднего возраста у больного впервые в жизни отмечалось возникновение смешанных аффективных и

гипоманиакальных эпизодов, сопровождавшимися симптоматической алкоголизацией и бесконтрольным употреблением бензодиазепиновых транквилизаторов, начал периодически лечиться в ПБ.

У трети больных со смешанными аффективными эпизодами (n=14; 34,1%) отмечалась **ажитированная депрессия**. Депрессивные нарушения в структуре ажитированных депрессий у больных позднего возраста были представлены тревожной и ипохондрической симптоматикой с вегетативными расстройствами и страхом внезапной смерти от сердечно-сосудистого или иного заболевания. Из маниакальной триады в структуре смешанных аффективных состояний этого типа преобладало речевое и двигательное возбуждение, идеаторная ускоренность вплоть до «скачки идей». В описании клинического примера 10 представлен вариант ажитированной депрессии у больного позднего возраста, включенного в исследование.

*Клинический пример 10. Больной С., 1950 г.р., 66 лет. Болен с 34 лет, когда после тяжелой болезни матери снизилось настроение, перестал справляться с рабочими обязанностями, впервые в жизни лечился в ПБ. В дальнейшем в течение жизни неоднократно возникали перепады настроения от приподнятого до подавленного, неоднократно повторно госпитализировался в ПБ, но в периоды ремиссий возвращался к прежнему образу жизни, со всеми обязанностями справлялся. Настоящее ухудшение в течение 3 месяцев после несчастного случая с рабочим на предприятии, где пациент занимал руководящую должность.*

*Психическое состояние при поступлении: выглядит старше паспортного возраста. Опрятно одет, волосы чистые, но растрепанные. В начале беседы сидит в однообразной позе, ссутулившись, голова опущена, руки сцеплены «в замок», изредка однообразно жестикулирует. В процессе диалога на месте удерживается с трудом, начинает стремительно расхаживать из угла в угол. Отмечается мелкоразмашистый тремор рук. Выражение лица тревожное, печальное, избегает зрительного контакта с собеседником, отводит взгляд и смотрит в одну точку вниз. Голос средней громкости, высокий, дрожащий. Речь быстрая, грамотная, сбивчивая, по типу монолога, обращает на себя внимание обилие образных сравнений. В беседу вступает охотно. На поставленные вопросы отвечает развернуто, периодически теряет нить беседы. Жалуется на тоску, подавленность, безотчетную немотивированную тревогу, которая проявляется как «внутренняя дрожь», сравнивает ее с «наркотической ломкой». На пике*

*тревоги испытывает ощущение «кома» в желудке и чувство удушья, сопровождающиеся страхом смерти. Помимо вышеперечисленного, жалуется на нарушение концентрации внимания, рассеянность, невозможность сосредоточиться, нежелание чем-либо заниматься и с кем-либо общаться, плохой аппетит, нарушенный ночной сон: испытывает трудности засыпания, часто пробуждается среди ночи. Обманов восприятия в процессе беседы выявить не удастся. Суицидальные мысли категорически отрицает. С критикой относится к своему состоянию, ищет помощи, активно настроен на лечение. Психометрическая оценка: HAM-D-17 23 балла, HARS 25 баллов, YMRS 18 балла, MMSE 29 баллов, MoCA 27 баллов.*

*В отделении было начато лечение кветиапином, ламотриджином и флувоксамином, на фоне чего на непродолжительное время выровнялось настроение, нормализовался ночной сон. В конце первой недели лечения отмечался подъем настроения, появилась «необычайная ясность мышления», активность, общительность, смешиливость, затем, после коррекции доз психофармакотерапии, у больного отмечалась полная медикаментозная ремиссия.*

БАР у этого пациента с ажитированной депрессией манифестировало в молодом возрасте в виде биполярной депрессии, в дальнейшем в течение жизни неоднократно возникали гипоманиакальные и повторные депрессивные состояния. В позднем возрасте у больного впервые возникло смешанное аффективное состояние с характерной для позднего возраста фиксацией на работе желудочно-кишечного тракта, в связи с чем обратился за медицинской помощью в клинику НЦПЗ.

Одним из наиболее редких типов смешанных аффективных эпизодов у обследованных больных являлась **идеаторно бедная мания** (n=5; 12,2%).

Подобные состояния проявлялись раздражительностью, недовольством окружающей обстановкой, нецеленаправленным речевым и, реже - двигательным возбуждением, в сочетании с замедленностью мыслительного процесса, легковесностью суждений, обыденным содержанием идей, явлениями когнитивной слабости, апатической и астенической симптоматикой, трудностями сосредоточения. В структуре аффективных эпизодов этого типа, как и у подавляющего большинства обследованных больных, отмечалась тревога и ипохондрическая фиксация на тематике здоровья, несмотря на то, что эти

нарушения у больных с идеаторно бедными маниями и не выходили на первый план. Вариант идеаторно бедной мании представлен в клиническом примере 11.

*Клинический пример 11. Больной Х., 1939 г.р., 76 лет. Болен с 52 лет, когда после известия о начале боевых действий в стране, где проживала большая часть его родственников, впервые в жизни развилось депрессивное состояние, длившееся около полугода. С 53 лет неоднократно возникали гипоманиакальные эпизоды, чередовавшиеся с периодами ровного настроения и депрессивными реакциями утраты на смерть близких. Настоящее ухудшение в течение 1 месяца аутохтонно.*

*Психическое состояние при поступлении: выглядит соответственно возрасту, повышенного питания. Опрятно одет и причесан. Во время беседы сидит в свободной позе, развалившись, активно жестикулирует. Выражение лица недовольное, кожные покровы головы и шеи гиперемированы. Голос громкий, речь с акцентом, замедлена по темпу, тщательно, с напором проговаривает каждый слог. В беседу вступает охотно, инициативен, обстоятелен, на вопросы отвечает развернуто, многоречив, с трудом перебиваем. Порой теряет нить беседы, переспрашивает, о чем он говорил ранее. Жалуется на перепады настроения в течение дня, отмечает, что утром настроение приподнятое, ближе к вечеру возникают непродолжительные, от 5 до 10 минут, эпизоды тревоги за здоровье, сопровождающаяся ощущением «внутренней дрожи», учащенным сердцебиением, потливостью, неприятными ощущениями в ногах. Также жалуется на вялость, слабость, отсутствие побуждений к деятельности, потерю интересов, отсутствие «желания думать». Помимо этого, предъявляет жалобы на раздражительность, конфликтность, гневливость, нежелание общаться с людьми. Тяготеет к чрезмерной опеке жены, иницирует с ней ссоры, кричит, при этом сам с трудом выносит громкие звуки, яркий свет. Отмечает, что стал рассеянным, появились частые головокружения. Аппетит повышен (за несколько месяцев прибавил около 30 кг). Сон нарушен по типу трудностей засыпания. Обманов восприятия в процессе беседы выявить не удается. Суицидальные мысли отрицает. Формально критичен, настроен на лечение. Психометрическая оценка: HAM-D-17 10 баллов, HARS 12 балла, YMRS 21 баллов, MMSE 27 баллов, MoCA 26 баллов.*

*На фоне проводимой терапии вальпроатом натрия первое время состояние оставалось без существенных изменений, после замены вальпроата натрия на прегабалин течение месяца в значительной степени редуцировалась тревога, раздражительность, сенесталгии, нормализовался сон и аппетит, стал общительным, в меру активным, прошла конфликтность, стал упорядоченным в поведении и мышлении. После выписки уехал в другую страну, на связь с клиникой не выходил.*

На клиническом примере этого больного представлена идеаторно бедная мания, проявлявшаяся трудностями сосредоточения, явлениями когнитивной слабости на фоне раздражительности, речевого и двигательного возбуждения в сочетании с разнообразной соматовегетативной и астено-апатической симптоматикой. Манифестация БАР у этого больного произошла в периоде инволюции, в последующем отмечалось рецидивирование «чистых» гипоманиакальных и депрессивных фаз, в возрасте 76 лет впервые возникло смешанное аффективное состояние в виде идеаторно бедной мании.

Несмотря на наличие тревожно-ипохондрических нарушений в структуре эффективных эпизодов у большинства обследованных пациентов позднего возраста, самым редким типом смешанных аффективных эпизодов у них оказалась **ипохондрическая мания** (n=2; 4,9%).

При развитии ипохондрической мании у обследованных больных позднего возраста наблюдалась выраженная тревога за здоровье, страх развития неизлечимого заболевания, ипохондрический моноидеизм в структуре идеаторной ускоренности. Двигательное возбуждение, повышение настроения и активности было направлено на получение максимального объема медицинской помощи – больные стенично настаивали на проведении дополнительных обследований, добивались получения квот в кратчайшие сроки, посещали по несколько медицинских организаций за день, скандалили с администраторами медицинских учреждений. Один из двух случаев ипохондрической мании представлен в клиническом примере 12.

*Клинический пример 12. Больная Ш., 1949 г.р., 67 лет. Больна с 44 лет, в течение жизни неоднократно переносила маниакальные, депрессивные и смешанные аффективные состояния, неоднократно стационарировалась в ПБ. Настоящее ухудшение в течение 3 месяцев в результате нозогенной провокации с развитием смешанного аффективного эпизода.*

*Психическое состояние при поступлении: выглядит моложе паспортного возраста, волосы выкрашены в яркий цвет, на лице яркий макияж. Одежда темных тонов, обтягивающая. Движения стремительные, прихрамывает на левую ногу. Во время беседы сидит в свободной*

позе, часто меняет ее, размашисто жестикулирует. Мимика оживлена, выражение лица то встревоженное или недовольное, то благодушное, в такие моменты начинает широко улыбаться. Голос громкий, модулированный. Речь в ускоренном темпе, грамотная, периодически – с напором. В беседе держится свободно, временами – фамильярно, активно употребляет сленговую лексику. Стремится диктовать свои условия пребывания в стационаре, после беседы соглашается с необходимостью соблюдения режима отделения. Многоречива, на поставленные вопросы отвечает развернуто, периодически теряет нить беседы, отвлекаема. Перечисляет массу диагнозов (вегетососудистая дистония, полиостеоартроз и т.д.), в связи с наличием которых, по мнению больной, имеет противопоказания к большинству психотропных препаратов. Предъявляет несколько папок с результатами анализов и обследований, проведенных в различных медицинских учреждениях, спорные, по мнению больной, результаты (показатели лабораторных исследований, близкие к нижнему или верхнему варианту нормы) подчеркнуты красной ручкой или же выделены маркером. Бравирует знанием медицинских терминов, но часто использует их не по назначению. Демонстративна, хвастлива, обстоятельно повествует о том, с какой «легкостью» получает квоты на проведение плановых операций (эндопротезирование коленных суставов) не через полгода, а через 2 недели после обращения. Жалуется на неотступную тревогу за здоровье, опасается наличия у себя нераспознанного неизлечимого заболевания, считает, что врачи, у которых она неоднократно проходила обследование и лечение, недостаточно компетентны. Также жалуется на бессонницу, которую характеризует как «невыносимую», фиксирована на имеющихся нарушениях ночного сна – с трудом может уснуть, часто пробуждается среди ночи, после чего начинает размышлять на тему своего здоровья, испытывать тревогу, строить планы о дальнейших вариантах обследования и лечения. Выказывает убежденность в том, что принимает «крайне тяжелый для ее возраста препарат – агомелатин». Сетует на трудности сосредоточения, рассеянность. Связывает с этим то, что в последнее время круг интересов ограничила вопросами здоровья, не может думать ни о чем другом. Аппетит достаточный. Суицидальные мысли не выявлены. С частичной критикой относится к своему состоянию, настроена на лечение. Психометрическая оценка: HAM-D-17 15 баллов, HARS 23 балл, YMRS 26 баллов, MMSE 28 баллов, MoCA 28 баллов.

В отделении было начато лечение вальпроатом натрия и кветиапином. На фоне проводимой терапии у больной начало постепенно выравниваться настроение, улучшилось качество и продолжительность ночного сна. Отмечалась постепенная редукция психоречевого возбуждения и, вместе с тем, тревожно-ипохондрической симптоматики. На фоне проводимой терапии у пациентки сформировалась неполная медикаментозная ремиссия – периодически продолжались возникать нарушения ночного сна.

В психопатологической структуре смешанного аффективного эпизода у этой больной при госпитализации преобладал психическое и речевое возбуждение и, вместе с тем, тревожно-ипохондрическая фиксация на состоянии здоровья, охваченность ипохондрическими переживаниями вплоть до моноидеизма. К поздневозрастным особенностям БАР у этой больной можно отнести формирование неполной ремиссии с сохраняющейся резидуальной симптоматикой в виде диссомнических нарушений, ипохондрической фиксации на длительности ночного сна.

#### 4.3.2 Типы смешанных аффективных эпизодов у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации заболевания

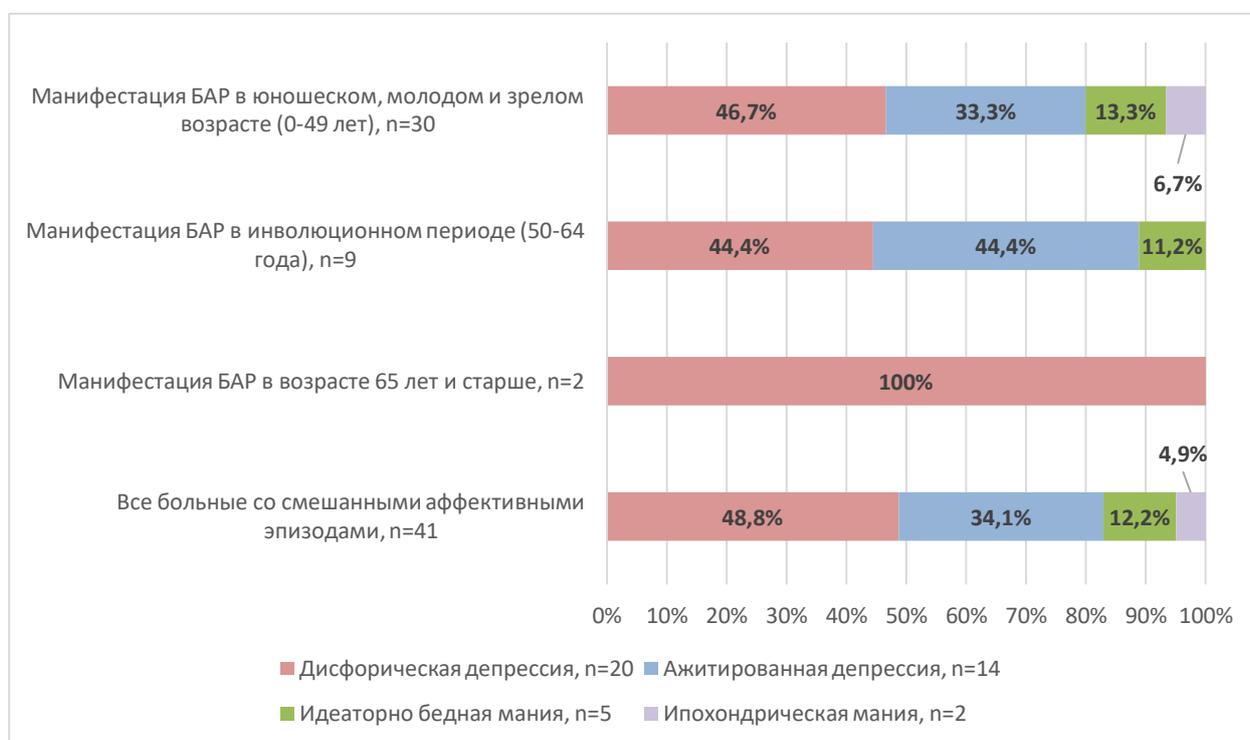
Соотношение описанных типов смешанных аффективных эпизодов в сравниваемых группах больных варьировалась в зависимости от возраста манифестации БАР (Таблица 4.4).

**Таблица 4.4 – Типы смешанных аффективных состояний на момент включения в исследование в зависимости от возраста манифестации, n=41**

Тип смешанного аффективного эпизода на момент обследования	Возраст начала БАР						Все больные со смешанным аффективным эпизодом, n=41	
	0-49 лет, n1=30		50-64 года, n2=9		65 лет и старше, n3=2			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Дисфорическая депрессия	14	46,7	4	44,4	2	100,0	20	48,8
Ажитированная депрессия	10	33,3	4	44,4	-	-	14	34,1
Идеаторно бедная мания	4	13,3	1	11,2	-	-	5	12,2
Ипохондрическая мания	2	6,7	-	-	-	-	2	4,9
Все больные со смешанными аффективными эпизодами	30	100,0	9	100,0	2	100,0	41	100,0
p > 0,05; $\chi^2$ Пирсона – 3,124								

У больных с манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте с последующим рецидивированием заболевания вплоть до пожилого и старческого возраста отмечались все выделенные типы смешанных аффективных эпизодов. В этой группе сравнения по возрасту начала заболевания дисфорические депрессии составили 46,7%, ажитированные депрессии – 33,3%, идеаторно бедные мании – 13,3%, ипохондрические мании отмечались только при ранней манифестации БАР и составили 6,7%.

При начале БАР в периоде инволюции отмечалось более частое развитие ажитированных депрессий (44,4%), чем при ранней манифестации заболевания (33,3%; Рисунок 4.3).



**Рисунок 4.3 – Типы смешанных аффективных состояний у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР**

У пациентов с манифестацией заболевания в возрасте 65 лет и старше на момент включения в исследование смешанные аффективные состояния в обоих случаях были представлены только дисфорическими депрессиями

#### 4.4 Психометрическая оценка аффективных эпизодов у обследованных больных

Психометрическая оценка аффективных эпизодов у обследованных больных позднего возраста на момент включения в исследование проводилась с помощью шкалы Гамильтона для оценки депрессии – HAM-D, шкалы Гамильтона для оценки тревоги – HARS, шкалы мании Янга – YMRS.

По результатам психометрической оценки аффективных нарушений степень их выраженности у обследованных больных на момент включения в исследование несколько варьировалась, в том числе в зависимости от возраста манифестации заболевания (Таблица 4.5).

**Таблица 4.5 – Результаты психометрической оценки психического статуса больных БАР из 3 групп сравнения на момент включения в исследование**

Медианы по шкалам	Возраст начала болезни			Все больные, N=163
	0 – 49 лет, n1=103	50-64 года, n2=45	65 лет и старше, n3=15	
<b>Гипоманиакальные эпизоды, n=6</b>				
HAM-D	4,5	5,0	-	4,5
HARS	4,5	4,0	-	4,5
YMRS	17,0	20,0	-	17,0
<b>Маниакальные эпизоды, n=8</b>				
HAM-D	2,0	3,0	1,5	2,0
HARS	1,5	3,5	2,0	3,0
YMRS	29,0	27,5	29,0	30,0
<b>Депрессивные эпизоды, n=108</b>				
HAM-D	26,5	23,0	22,5	25,0
HARS	27,0	21,5	21,5	23,5
YMRS	5,5	3,5	5,0	4,5
<b>Смешанные аффективные эпизоды, n=41</b>				
HAM-D	19,5	20,5	21,5	19,5
HARS	23,5	24,0	19,5	24,0
YMRS	18,0	18,5	19,5	18,5

Более высокая интенсивность маниакальных симптомов в структуре гипоманиакальных эпизодов отмечалась у больных с манифестацией БАР в периоде инволюции (50-64 года), в то время как у обследованных пациентов с

началом БАР в первую половину жизни она была ниже (Me YMRS 20,0 и 17,0 баллов соответственно).

В эпизодах развернутой мании маниакальные симптомы были более выражены у больных как с началом заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте (Me YMRS 29,0 баллов), так и при манифестации БАР в возрасте 65 лет и старше (Me YMRS 29,0 баллов). При начале заболевания в период инволюции интенсивность маниакальных симптомов снижалась (Me YMRS 27,5 баллов).

По результатам проведенной психометрической оценки интенсивность депрессивных нарушений у больных с биполярной депрессией по мере увеличения возраста манифестации заболевания снижалась. Биполярная депрессия у больных позднего возраста с ранней манифестацией протекала тяжелее (Me HAM-D 26,5 баллов), чем у обследованных больных с началом заболевания в периоде 50-64 лет (Me HAM-D-17 23,0 балла) и при поздней манифестации БАР (Me HAM-D-17 22,5 балла), что обусловлено увеличением доли характерных для позднего возраста неглубоких апатических и адинамических депрессий по мере увеличения возраста начала заболевания. Аналогичная тенденция к более мягкому течению депрессивных эпизодов у больных позднего возраста по мере увеличения возраста манифестации БАР прослеживалась по шкале тревоги HARS – при манифестации БАР в первую половину жизни интенсивность тревожной симптоматики у всех обследованных больных с биполярной депрессией была выше, чем при начале заболевания во вторую половину жизни. (Me HARS 27,0 и 21,5 баллов соответственно).

В структуре смешанных аффективных состояний у обследованных больных с началом БАР после 65 лет отмечалась более высокая интенсивность депрессивной симптоматики (Me HAM-D-17 21,5 баллов) по сравнению двумя другими группами сравнения (Me HAM-D-17 19,5 баллов и 20,5 баллов соответственно). У больных со смешанными состояниями с манифестацией БАР первую половину жизни и периоде инволюции отмечалась более выраженная тревожная симптоматика (Me HARS 23,5 и 24,0 баллов соответственно), в то время как у пациентов с началом заболевания в возрасте 65 лет и старше этот показатель снижался (Me HARS 21,5

баллов). Маниакальные симптомы в рамках смешанных аффективных состояний у всех обследованных больных были выражены с одинаковой интенсивностью.

В связи с неоднородностью клинических проявлений аффективных состояний у обследованных больных была проведена более детальная оценка интенсивности аффективной симптоматики в структуре различных типов аффективных эпизодов, наблюдавшихся у пациентов на момент включения в исследование.

#### **4.4.1 Психометрическая оценка различных типов биполярной депрессии у обследованных больных**

Биполярная депрессия у обследованных больных на момент включения в исследование была представлена апатическими и адинамическими депрессиями, тревожно-тоскливыми депрессиями и сенесто-ипохондрическими депрессиями.

У всех обследованных пациентов позднего возраста с *апатическими и адинамическими депрессиями* отмечалась наиболее мягкая аффективная симптоматика (Me HAM-D-17 22,5 балла, Me HARS 21,5 балл, Me п 3,5 балла). У больных с манифестацией БАР в позднем возрасте в структуре апатических и адинамических депрессий отмечалась наименьшая интенсивность депрессивных симптомов (Me HAM-D-17 22,5 балла), в то время как медианы по шкалам HAM-D-17 в группах с манифестацией БАР в первую половину жизни и в периоде инволюции составили 24,5 и 23,0 баллов соответственно (Таблица 4.6).

Уровень тревоги по шкале HARS также отличался в группах сравнения по возрасту манифестации у больных с разными типами биполярной депрессии. У всех обследованных больных с апатическими и адинамическими депрессиями отмечалась самая низкая интенсивность тревоги (Me HARS 21,5 баллов). У больных с манифестацией БАР во вторую половину жизни в структуре апатических и адинамических депрессий оказались более выраженными симптомы тревоги (Me HARS 21,5 баллов), чем в группе с началом заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте и последующим рецидивированием вплоть до позднего возраста (Me HARS 19,5 баллов).

**Таблица 4.6 – Психометрическая оценка различных типов биполярной депрессии у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации БАР**

Тип биполярной депрессии	Возраст начала БАР			Все больные, N=163
	0-49 лет, N1=103	50-64 года, N2=45	65 лет и старше, N3=15	
<b>НАМ-D-17 (Me)</b>				
Апатические и адинамические депрессии	24,5	23,0	22,5	22,5
Тревожно-тоскливые депрессии	24,5	25,0	25,0	24,5
Сенесто-ипохондрические депрессии	24,5	27,5	27,5	26,5
<b>HARS (Me)</b>				
Апатические и адинамические депрессии	19,5	21,5	21,5	21,5
Тревожно-тоскливые депрессии	25,0	25,0	26,0	25,0
Сенесто-ипохондрические депрессии	27,0	25,0	27,0	27,0
<b>YMRS (Me)</b>				
Апатические и адинамические депрессии	2,5	3,5	5,0	3,5
Тревожно-тоскливые депрессии	3,5	3,5	6,0	4,5
Сенесто-ипохондрические депрессии	5,5	4,5	1,0	5,5

*Тревожно-тоскливые депрессии* у всех обследованных больных протекали тяжелее, чем депрессивные эпизоды апатической и адинамической структуры. (Me НАМ-D-17 24,5 балла, Me HARS 25,0 баллов, Me YMRS 4,5 балла). При этом у больных с началом БАР во вторую половину жизни уровень депрессивных нарушений был несколько выше, чем у пациентов позднего возраста с манифестацией заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте (Me НАМ-D-17 25,0 и 24,5 балла соответственно).

Симптомы тревоги у всех больных с тревожно-тоскливыми депрессиями были также более интенсивными, чем при апатических и адинамических биполярных депрессиях у больных позднего возраста (Me HARS 25,0 баллов). У больных с этим типом депрессивного эпизода отмечалось усиление интенсивности симптомов тревоги в группе больных с манифестацией БАР в возрасте 65 лет и старше (Me HARS 26,0 баллов), в то время как при ранней манифестации БАР и

начале заболевания в периоде инволюции медиана по шкале HARS у обследованных больных составила 25,0 баллов.

Наиболее тяжело протекающим типом биполярной депрессии у обследованных больных являлись *сенесто-ипохондрические депрессии* (Me HAM-D-17 26,5 баллов, Me HARS 27,0 баллов, Me YMRS 5,5 баллов). Более высокая интенсивность депрессивной симптоматики отмечалась у пациентов с началом заболевания во вторую половину жизни (Me HAM-D-17 27,5 баллов), в то время как в группе с ранней манифестацией БАП депрессивная симптоматика в структуре сенесто-ипохондрических депрессий у обследованных больных была умеренной степени тяжести (Me HAM-D-17 24,5 балла).

У больных с сенесто-ипохондрическими депрессиями отмечалась наибольшая интенсивность симптомов тревоги по сравнению с другими типами биполярной депрессии. Уровень тревоги был одинаковым в группах сравнения с ранней (0-49 лет) манифестацией БАП и при позднем начале заболевания в возрасте 65 лет и старше (Me HARS 27,0 баллов). Отмечалось незначительное снижение интенсивности тревожной симптоматики у больных с началом БАП в периоде инволюции (Me HARS 25,0 баллов).

С целью проведения единообразного обследования всей выборки больных позднего возраста психометрическая оценка биполярной депрессии проводилась и по шкале мании Янга (YMRS). У всех обследованных пациентов с депрессивными эпизодами в рамках БАП результаты по шкале YMRS были крайне низкими и не достигали степени аффективных нарушений. Тем не менее, прослеживалось увеличение интенсивности маниакальных симптомов в группе больных с началом БАП в возрасте 65 лет и старше (Me YMRS 5,0 баллов для апатических и адинамических депрессий, Me YMRS 6,0 баллов для тревожно-тоскливых депрессий), что может обуславливаться тенденцией к более частому возникновению смешанной аффективной симптоматики у больных старческого возраста.

#### 4.4.2 Психометрическая оценка типов гипоманиакальных и маниакальных эпизодов у обследованных больных

У всех обследованных больных позднего возраста с гипоманиакальными состояниями интенсивность маниакальных симптомов по шкале YMRS составила 17,0 баллов. Более выраженными были маниакальные симптомы с манифестацией БАР во 2-ю половину жизни (Me YMRS 20,0 баллов). В группе с началом БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте Me по шкале YMRS составила 17,0 баллов.

Развернутые маниакальные состояния у обследованных больных были представлены гневливой манией, расторможенной манией и классической (простой манией).

Гневливая мания, характерная по своей психопатологической структуре для позднего возраста, проявлялась у всех обследованных пациентов с маниакальными эпизодами этого типа достаточно высокой интенсивностью маниакальной симптоматики (Me YMRS 27,5 баллов). Существенных различий в сравниваемых по возрасту начала БАР группах отмечено не было (Таблица 4.7).

**Таблица 4.7 – Психометрическая оценка типов гипоманиакальных и маниакальных состояний у больных позднего возраста**

Тип маниакального эпизода	Возраст начала БАР			Все больные, N=163
	0-49 лет, N1=103	50-64 года, N2=45	65 лет и старше, N3=15	
<b>НАМ-D-17 (Me)</b>				
Гипоманиакальный эпизод	4,5	5,0	-	4,5
Гневливая мания	2,0	3,0	-	3,0
Расторможенная мания	2,0	-	1,5	1,0
Классическая (веселая) мания	2,0	-	-	2,0
<b>HARS (Me)</b>				
Гипоманиакальный эпизод	4,5	4,0	-	4,5
Гневливая мания	3,0	3,5	-	3,5
Расторможенная мания	5,0	-	2,0	3,5
Классическая (веселая) мания	1,0	-	-	1,0
<b>YMRS (Me)</b>				
Гипоманиакальный эпизод	17,0	20,0	-	17,0
Гневливая мания	27,0	27,5	-	27,5
Расторможенная мания	30,0	-	29,0	30,0
Классическая (веселая) мания	30,0	-	-	30,0

Интенсивность маниакальной симптоматики в структуре расторможенной мании, единственного типа маниакальных состояний у больных с поздней манифестацией заболевания, имеющей возрастную «лобный» оттенок маниакальных симптомов, была выше и составила 29,0 баллов по шкале YMRS.

Классическая (веселая мания), оказавшаяся менее характерной для пациентов позднего возраста и наблюдавшаяся всего у 1 больного из всей выборки пациентов также проявлялась выраженной маниакальной симптоматикой (Me YMRS 30,0 баллов).

С целью проведения единообразного обследования всей выборки больных позднего возраста психометрическая оценка гипоманиакальных и маниакальных эпизодов в рамках БАР проводилась также по шкалам HAM-D-17 и HARS. У всех обследованных пациентов с гипоманиями и маниями результаты по этим шкалам ожидаемо были крайне низкими.

#### **4.4.3 Психометрическая оценка различных типов смешанных аффективных эпизодов у обследованных больных**

Смешанные аффективные эпизоды у обследованных больных были представлены дисфорической депрессией, ажитированной депрессией, идеаторно бедной манией и ипохондрической манией.

У пациентов с *дисфорической депрессией* маниакальная и депрессивная симптоматика была выражена с одинаковой интенсивностью по результатам психометрической оценки (Me HAM-D-17 20,0 баллов, Me HARS 20,0 баллов, Me YMRS 20,5 баллов). У больных с манифестацией заболевания во вторую половину жизни депрессивная симптоматика в структуре этого типа аффективного эпизода проявлялась интенсивнее, чем у пациентов с ранней манифестацией БАР с последующим рецидивированием вплоть до позднего возраста, что составило 21,5 балла и 20,0 баллов соответственно (таблица 4.8).

**Таблица 4.8 – Психометрическая оценка типов смешанных аффективных состояний у больных позднего возраста**

Тип смешанного аффективного эпизода	Возраст начала БАП			Все больные, N=163
	0-49 лет, N1=103	50-64 года, N2=45	65 лет и старше, N3=15	
<b>НАМ-D-17 (Me)</b>				
Дисфорическая депрессия	20,0	21,5	21,5	20,0
Ажитированная депрессия	21,0	19,5	-	19,5
Идеаторно бедная мания	14,5	10,0	-	12,5
Ипохондрическая мания	15,5	-	-	15,5
<b>HARS (Me)</b>				
Дисфорическая депрессия	20,0	22,0	19,5	20,0
Ажитированная депрессия	23,5	24,5	-	24,0
Идеаторно бедная мания	13,5	12,0	-	13,0
Ипохондрическая мания	20,5	-	-	20,5
<b>YMRS (Me)</b>				
Дисфорическая депрессия	20,0	18,5	19,5	20,5
Ажитированная депрессия	18,0	20,0	-	18,5
Идеаторно бедная мания	27,0	21,0	-	23,5
Ипохондрическая мания	25,5	-	-	25,5

У больных позднего возраста с *дисфорической депрессией* отмечалась более высокая интенсивность тревожных нарушений (Me HARS 22,0 балла) в группе с началом БАП в периоде инволюции, в то время как при ранней манифестации заболевания и при начале БАП в возрасте 65 лет старше интенсивность тревоги незначительно снижалась, что составило 20,0 баллов и 19,5 баллов по шкале HARS соответственно. Маниакальная симптоматика у обследованных у всех больных с дисфорическими депрессиями соответствовала гипоманиакальному состоянию, менее выраженными маниакальные симптомы были у группы больных с манифестацией в периоде инволюции (Me YMRS 18,5 баллов).

В структуре *ажитированной депрессии* у всех больных преобладали симптомы тревоги (Me НАМ-D-17 19,5 баллов, Me HARS 24,0 балла, Me YMRS 18,5 баллов). Депрессивная симптоматика при ажитированных депрессиях у обследованных больных была более интенсивной в группе с манифестацией БАП в первую половину жизни (Me НАМ-D-17 21,0 балл), у больных с началом заболевания в возрасте 50 лет и старше интенсивность симптомов депрессии снижалась (Me НАМ-D-17 19,5 баллов). В группе больных с манифестацией

заболевания во вторую половину жизни отмечалась более интенсивная тревожная и маниакальная симптоматика (Me HARS 24,5 балла, Me YMRS 21,0 балл) в структуре ажитированной депрессии, чем у пациентов с ранней манифестацией заболевания и последующим рецидивированием в течение жизни вплоть до позднего возраста.

*Идеаторно бедные мании* проявлялись у обследованных больных преимущественно маниакальной симптоматикой (Me YMRS 23,5 балла), в то время как интенсивность тревожной и депрессивной симптоматики в рамках таких состояний была достаточно низкой (Me HAM-D-17 12,5 баллов, Me HARS 13,0 баллов). Маниакальная симптоматика была более выражена у пациентов позднего возраста с началом БАП в юношеском, молодом и зрелом возрасте (Me YMRS 27,0 баллов), в то время как в группе с манифестацией заболевания во вторую половину жизни ее интенсивность снижалась (Me YMRS 21,0 балл). Аналогичная закономерность прослеживалась и для депрессивной и тревожной симптоматики в структуре идеаторно бедной мании – в группе с ранним началом БАП интенсивность этих симптомов была выше (Me HAM-D-17 14,5 баллов, Me HARS 13,5 баллов), в то время как в группе с манифестацией во вторую половину жизни депрессивные и тревожные симптомы были более мягкими и соответствовали пограничному уровню (Me HAM-D-17 10,0 баллов, Me HARS 12,0 баллов).

Наиболее редким вариантом смешанного аффективного эпизода была *ипохондрическая мания*, отмечавшаяся только у больных из группы с ранней манифестацией БАП с последующим рецидивированием в течение жизни. В структуре этого состояния у больных преобладали тревожные и маниакальные симптомы (Me HARS 20,5 баллов, Me YMRS 25,5 баллов), в то время как депрессивная симптоматика была менее выраженной (Me HAM-D-17 15,5 баллов).

#### 4.5 Оценка уровня когнитивного функционирования обследованных больных

Большинство обследованных больных позднего возраста имели соматическую отягощенность, представленную, преимущественно, сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический или же постинфарктный кардиосклероз), онкологическими заболеваниями в ремиссии и цереброваскулярной болезнью, подтвержденной данными КТ головного мозга. 5 пациентов (3,1%) в течение жизни переносили ОНМК с полным восстановлением когнитивных и двигательных функций.

У части больных в структуре аффективных эпизодов отмечались как субъективные жалобы на снижение памяти, так и признаки транзиторной когнитивной дисфункции. Тем не менее, в связи с наличием в качестве критерия невключения в исследование органических заболеваний головного мозга с когнитивным снижением и деменций, в исследование вошли больные с результатами психометрической оценки уровня когнитивного функционирования в пределах возрастной нормы. Оценка уровня когнитивного функционирования осуществлялась после купирования остроты аффективного состояния.

С целью осуществления оценки уровня когнитивного функционирования обследованных больных использовалась краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) и Монреальская шкала оценки когнитивных функций – (MoCA).

Более низкие баллы по психометрическим шкалам для оценки когнитивной сферы наблюдались у лиц с поздней манифестацией заболевания, перенесших маниакальные эпизоды, а именно, расторможенную манию (Me MMSE 26,0 баллов, Me MoCA 26,0 баллов), и смешанные аффективные эпизоды (Me MoCA 26,5 баллов). Также более низкая сумма баллов психометрических шкал наблюдались у больных с манифестацией БАР в периоде инволюции, перенесших биполярную депрессию (Me MMSE 26,5 баллов, Me MoCA 26,0 баллов) и у больных с ранним началом БАР и длительным течением заболевания, перенесших гипоманиакальный эпизод (Me MMSE 27,5 баллов, Me MoCA 26,5 баллов). Результаты

психометрической оценки уровня когнитивного функционирования обследованных больных представлены в Таблице 4.9.

**Таблица 4.9. Оценка уровня когнитивного функционирования больных БАР в зависимости от возраста манифестации заболевания**

Медианы по шкалам	Возраст начала болезни			Все больные, N=163
	0 – 49 лет, N1=103	50-64 года, N2=45	65 лет и старше, N3=15	
<b>Гипоманиакальные эпизоды, n=6</b>				
MMSE	27,5	28,5	-	27,5
MoCA	26,5	26,5	-	26,5
<b>Маниакальные эпизоды, n=8</b>				
MMSE	28,0	27,0	26,0	26,0
MoCA	28,0	27,0	26,0	26,0
<b>Депрессивные эпизоды, n=108</b>				
MMSE	28,5	26,5	29,5	29,0
MoCA	27,5	26,0	28,5	27,5
<b>Смешанные аффективные эпизоды, n=41</b>				
MMSE	29,5	29,0	29,0	29,0
MoCA	28,0	28,0	26,5	28,0

Несмотря на восстановление прежнего уровня когнитивного функционирования по миновании аффективного эпизода, у части обследованных больных отмечалась тенденция к его снижению, особенно у пациентов с поздней манифестацией, перенесших маниакальные и смешанные аффективные эпизоды, и больных с началом БАР в периоде инволюции, перенесших биполярную депрессию.

У пациентов с различными типами течения БАР уровень когнитивного функционирования в позднем возрасте также незначительно варьировался. Наибольшее количество баллов по шкалам для оценки уровня когнитивного функционирования наблюдалось у пациентов с альтернирующим типом течения заболевания (Me MMSE 28,5 баллов, Me MoCA 27,5 баллов). У пациентов с течением БАР «сдвоенными фазами» отмечалась незначительная тенденция к снижению уровня когнитивного функционирования по сравнению с когортой больных с альтернирующим течением БАР (Me MMSE 28,0 баллов, Me MoCA 27,5 баллов).

Наиболее низкие баллы по когнитивным шкалам были отмечены у больных с континуальным течением БАР в позднем возрасте (Me MMSE 27,5 баллов, Me MoCA 26,5 баллов).

Таким образом, несмотря на то, что уровень когнитивного функционирования у пожилых больных БАР соответствовал возрастной норме в период обследования, отмечена тенденция к его снижению. Обследованные пациенты составляют группу риска развития когнитивных дисфункций и нуждаются в регулярном мониторинге когнитивной сферы.

#### **4.5.1. Результаты нейропсихологического обследования больных**

В качестве когнитивных дисфункций, соответствующих нормальному старению, рассматриваются модально неспецифические легкие мнестические нарушения и снижение общего психического контроля когнитивной деятельности [Залуцкая Н. М. и соавт., 2020]. Нарушения когнитивного функционирования у больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР обнаруживаются в клинической картине как депрессий, так и маний, и смешанных аффективных состояний. Трактовка этих нарушений различна. Допускается их обусловленность непосредственно аффективной патологией [Banga A. et al., 2013]. Замедление темпа психической деятельности при заторможенной депрессии, нарушение концентрации внимания и обеднение содержания мышления, депрессивный моноидеизм при тревожной депрессии, разнообразные сочетания этих проявлений в смешанных аффективных состояниях привлекаются для интерпретации когнитивных дисфункций. Отсутствие критики, беспечная болтливость, непродуктивный характер мании также могут рассматриваться как проявление когнитивной дисфункции. Ещё основоположники клинической психиатрии отмечали, что депрессия «облагораживает», а мания «оглушает». У больных БАР в позднем возрасте эти проявления могут сочетаться с лёгкими дисмнестическими расстройствами. В совокупности с преимущественно преходящим характером этих расстройств выявление их в картине аффективных эпизодов послужило основанием для формирования представления о так называемых

«псевдодементных» состояниях. Поначалу это обозначение было приложимо только к депрессиям, но в последующем начало использоваться и в отношении маниакальных состояний. При биполярной депрессии у больных БАР было отмечено ухудшение рабочей памяти и исполнительного функционирования, а также трудности сосредоточения, более выраженные, чем при монополярной депрессии [Lewandowska A., Rybakovski J., 2009]. При маниакальных состояниях обнаруживаются такие изменения когнитивного функционирования, как нарушение внимания, импульсивность и преувеличенное чувство собственной значимости и неоправданно оптимистическое отношение к окружающей действительности и будущему, так называемое «анастрофическое» мышление [Lewandowska A., Rybakovski J., 2009; Рыбаковский Я., 2019].

Нарушение исполнительных функций признано весьма характерным для больных БАР. Принимая во внимание, что профиль исполнительных функций у пожилых больных сложный и гетерогенный, исследователи в большинстве случаев обнаруживают трудности с рабочей памятью, торможением контроля, гибкостью психики и скоростью усвоения информации. По результатам исследования Lima I.M.M. et al. для БАР характерно нарушение исполнительных функций в трёх видах: заторможенность психической деятельности и её влияние на способность подавлять несущественную информацию и на рабочую память при достижении цели; изменение рабочей памяти и способности к удержанию информации и ослабление когнитивной гибкости, способности к изменению стратегии [Lima I.M.M. et al., 2018]. Результаты нейропсихологической оценки по всем когнитивным сферам позволили авторам другого исследования предположить, что когнитивное снижение и ассоциированное с ним ухудшение функциональности у пожилых больных БАР обусловлены нормальным когнитивным снижением в позднем возрасте, чем прогрессирующей утратой когнитивных функций [Gildengers A. G. et al., 2013]. По данным Caixeta et al., проявления нарушения исполнительных функций могут быть разделены на две категории: монофункциональные и полифункциональные с наличием или отсутствием псевдодеменции. Исполнительные дисфункции могут объясняться недостаточностью психической

энергии для запуска тех психических процессов, которые требуют большего количества усилий [Caixeta L., 2013].

Привлекаются и другие возможные интерпретации когнитивных нарушений, основанных на преимущественном нарушении исполнительных функций. Характерным считается так называемый «лобный» характер когнитивных дисфункций вследствие нарушения внимания, замедления темпа психической деятельности, ухудшения процессов планирования и программирования, лёгкого ослабления критики. Подобные когнитивные дисфункции объясняются нарушением подкорково-лобных связей с привлечением, прежде всего, сосудистого поражения мозга и морфологических изменений структуры вещества головного мозга в виде уменьшения объема коры лобно-височных и лимбических зон головного мозга [Suwalska A. et al., 2001; Bora E. et al., 2009; Oertel-Knöchel V. et al., 2015; Abe C. et al., 2016].

Для оценки когнитивных функций и определения взаимосвязи аффективной патологии с дисфункцией лобно-височных отделов мозга у пациентов в позднем возрасте проводилось нейропсихологическое обследование совместно с ведущим научным сотрудником отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ<sup>6</sup>, кандидатом психологических наук Рощиной Ириной Федоровной.

Комплексное нейропсихологическое обследование больных позднего возраста с различными вариантами аффективных эпизодов при БАР проводилось по методике А.Р.Лурии [Лурия А. Р., 2003; Хомская Е. Д., 2010; Корсакова Н. К., Рощина И. Ф., 2018] с применением качественного и количественного синдромного анализа результатов выполнения проб, направленных на оценку как операциональных (гнозис, праксис, оптико-пространственная деятельность, речь, память, мышление), так и регуляторных параметров психической активности (произвольная регуляция и нейродинамические составляющие психической деятельности).

---

<sup>6</sup> Руководитель отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ – доктор медицинских наук, профессор Светлана Ивановна Гаврилова

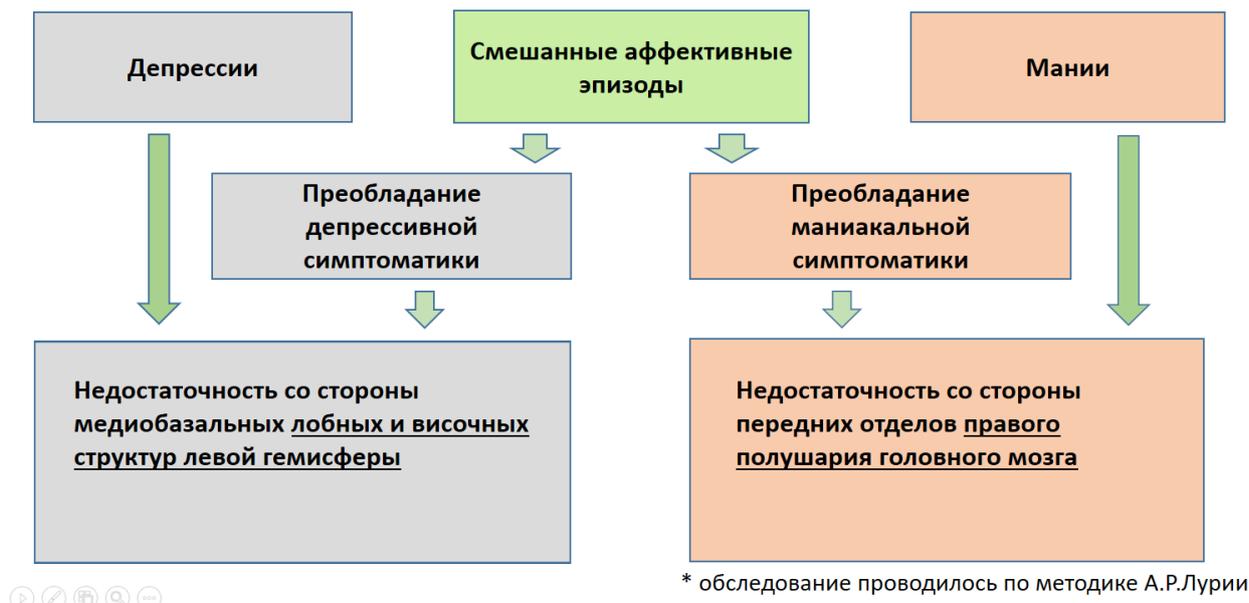
Всего было обследовано 145 пациентов (70 мужчин и 68 женщин, средний возраст – 71,5 лет) с БАР в период лечения в гериатрическом отделении ФГБНУ НЦПЗ. Больные были разделены на 2 группы в зависимости от преобладающих аффективных симптомов. Все пациенты были правшами.

В первую группу обследованных больных (n=128; 88,3%) были включены пациенты с депрессивными эпизодами (Me HAM-D 19,4 балла; Me HARS 20,5 баллов) и смешанными аффективными эпизодами с преобладанием депрессивной симптоматики (Me HAM-D 18,5 балла; Me HARS 25,5 баллов; Me YMRS 17,5 баллов). У 76,6% (n=98) обследованных больных из группы наблюдались депрессивные эпизоды различной структуры, представленные апато-адинамическими и тревожно-тоскливыми депрессиями. У 23,4% (n=30) аффективные состояния были представлены ажитированными и дисфорическими депрессиями.

Во вторую группу (n=17; 11,7%) были включены пациенты с гипоманиакальными и маниакальными состояниями (n=10; 58,8%; Me YMRS 18,5 баллов) и больные со смешанными аффективными состояниями с преобладанием маниакального полюса аффективных расстройств (Me HAM-D 15,5 баллов; Me HARS 18,5 баллов; Me YMRS 21,5 балла). Смешанные аффективные состояния с преобладанием маниакальной симптоматики были представлены идеаторно бедными маниями и ипохондрическими маниями и отмечались у 41,2% (n=7) больных из группы.

Средний балл обследованных больных по шкале MMSE составлял  $27,5 \pm 1,5$  балла.

При комплексном нейропсихологическом исследовании у пациентов с преобладанием депрессивных нарушений были обнаружены симптомы со стороны лобных (глубинных) структур преимущественно левого полушария головного мозга и височных долей левой гемисферы (Рисунок 4.4).



**Рисунок 4.4 – Соотношение аффективной симптоматики и нейропсихологического статуса у обследованных больных**

В нейропсихологическом статусе в этой группе обследованных больных на первый план выступали трудности концентрации и распределения внимания ( $n=73$ ; 57,0%), удержания и разворачивания собственной программы деятельности ( $n=68$ ; 53,1%), латенция включения в выполнение заданий и инертность психических процессов ( $n=98$ ; 76,6%;  $p < 0,05$ ), снижение оптико-пространственной деятельности в наиболее сложных пробах, а также связанных с пространственной организацией импрессивной речи ( $n=72$ ; 56,2%;  $p < 0,05$ ). В ряде случаев у больных с преобладанием депрессивных нарушений отмечалось снижение номинативной функции речи ( $n=68$ ; 53,1%;  $p < 0,05$ ), сужение объема и ошибки избирательности в слухоречевой памяти ( $n=23$ ; 17,9%), снижение кинетической составляющей праксиса (в рамках динамической диспраксии) ( $n=19$ ; 14,8%), отчетливая тенденция к микрографии ( $n=41$ ; 32,0%), выраженная истощаемость психической деятельности ( $n=74$ ; 57,8%).

По сравнению с группой больных с депрессивной фазой БАР, у больных второй группы (с гипоманиакальными и маниакальными эпизодами, а также со смешанными аффективными эпизодами с преобладанием маниакальной симптоматики) наблюдалась иная структура нейропсихологического синдрома.

Когнитивная недостаточность в этой группе определялась отчетливыми симптомами со стороны передних отделов правого полушария головного мозга. Среди указанных симптомов обнаруживались импульсивность деятельности ( $n=10$ ; 58,8%), элементы полевого поведения ( $n=10$ ; 58,8%), эхолалии, снижение произвольной памяти ( $n=11$ ; 64,7%;  $p<0,05$ ), пространственные ошибки при запоминании в зрительной модальности при выполнении пробы на произвольное запоминание трудновербализуемых фигур ( $n=12$ ; 70,5%;  $p <0,05$ ), отчетливая недостаточность критики к своему состоянию и результатам выполнения проб ( $n=10$ ; 58,8%). Следует отметить, что среди симптомов нарушения произвольной регуляции деятельности были отчетливо представлены ошибки в мнестической деятельности и мышлении (побочные ассоциации, контаминации), которые указывали на снижение селективности (избирательности) психических процессов. Помимо этого, у пациентов из второй группы отмечались вторичные нарушения динамического праксиса ( $n=12$ ; 70,5%;  $p <0,05$ ), возникавшие вследствие снижения произвольной регуляции, упрощения программы движений и трудностей переключения с одной программы на другую.

По результатам анализа нейропсихологического обследования больных в зависимости от типа течения БАР в позднем возрасте были выявлены статистически значимые различия уровня когнитивного функционирования у пациентов с *континуальным типом течения БАР*. Так, у больных с континуальным течением БАР в позднем возрасте более часто наблюдалось нарушение динамического праксиса ( $n=8$ ; 29,6%;  $p<0,05$ ), чем у пациентов с альтернирующим течением заболевания ( $n=16$ ; 21,9%) и течением «сдвоенными фазами» ( $n=8$ ; 17,8%). При исследовании речи наблюдалось снижение номинативной и семантической организации речи ( $n=7$ ; 25,9%;  $p<0,05$ ). Когнитивная недостаточность по этим параметрам наблюдалась реже у пациентов с альтернирующим типом течения БАР ( $n=7$ ; 9,6%) и течением «сдвоенными фазами» ( $n=6$ ; 13,3%). Помимо этого, у пациентов с континуальным течением БАР в позднем возрасте наблюдались колебания продуктивности психической деятельности, латентность включения в наиболее сложные для них задания,

инертность, недостаточное понимание инструкций и неустойчивое самостоятельное программирование при выполнении этих заданий, недостаточность контроля. Снижение запоминания вербальных и зрительных стимулов было обусловлено сужением объема запоминания и тормозимостью следов под влиянием интерференции. Ошибки в оптико-пространственной деятельности отмечались при актуализации пространственных представлений в наиболее сложных пробах. Результаты исследования группы пациентов с континуальным течением БАР свидетельствовали, что когнитивная недостаточность пациентов этой группы была обусловлена отчетливым сочетанием симптомов снижения нейродинамических параметров деятельности, недостаточностью произвольной регуляции и дефектами оптико-пространственной деятельности (симптомы со стороны глубинных, медиобазальных лобных и теменно-височно-затылочных структур мозга билатерально).

По результатам нейропсихологического обследования когнитивная недостаточность и степень ее выраженности варьировалась в зависимости от возраста манифестации заболевания. У пациентов с ранней манифестацией БАР более часто отмечалось снижение объема слухоречевой памяти ( $n=19$ ; 20,2%;  $p < 0,05$ ), чем у больных с началом заболевания в периоде 50-64 лет ( $n=4$ ; 10,5%) и непосредственно позднем возрасте ( $n=2$ ). Помимо этого, у больных с началом БАР в первую половину жизни чаще наблюдались нарушения пространственного праксиса ( $n=81$ ; 86,2%;  $p < 0,05$ ), чем у пациентов с более поздней манифестацией заболевания (68,4% и 61,5% соответственно). У больных с началом БАР в возрасте 65 лет и старше отмечались статистически значимые нарушения оптико-пространственной деятельности ( $n=9$ ; 69,2%;  $p < 0,01$ ), в то время как при ранней манифестации заболевания эта симптоматика наблюдалась только у 53,2% больных, а при начале БАР в периоде 50-64 лет – в 55,3% случаев. Кроме того, у пациентов с поздней манифестацией БАР отмечалось более отчетливое нарушение динамического праксиса ( $n=4$ ; 30,8%;  $p < 0,01$ ) и снижение зрительной памяти ( $n=9$ ; 69,2%;  $p < 0,01$ ), чем у больных с ранним началом заболевания и манифестацией БАР в периоде 50-64 лет.

Таким образом, у пациентов позднего возраста с биполярной депрессией и смешанными аффективными эпизодами с преобладанием депрессивной симптоматики ведущей оказалась левополушарная (лобная и височная) недостаточность в сочетании с симптомами со стороны подкорковых структур мозга. У пациентов с гипоманиями и маниями, а также со смешанными аффективными эпизодами с преобладанием маниакальной симптоматики на первый план выступала дисфункция передних (медико-базальных) отделов правого полушария головного мозга. По результатам комплексной нейропсихологической оценки уровня когнитивного функционирования обследованных больных установлено его снижение у больных с континуальным типом течения БАР в позднем возрасте, а также в группах с началом БАР до 50 лет и поздней манифестацией заболевания.

Полученные результаты нейропсихологического обследования подтверждают необходимость динамического исследования уровня когнитивного функционирования у больных БАР позднего возраста в связи с риском развития когнитивного снижения.

#### **4.6 Результаты проспективного наблюдения за обследованными больными**

С целью оценки динамики БАР у больных позднего возраста в течение 2015-2020гг. было проведено проспективное наблюдение за большинством больных, включенных в исследование (n=123; 75,4%). Больше половины больных (n=97; 59,5%) обращались в клинику повторно и находились либо на амбулаторном, либо на стационарном лечении в связи с повторным эпизодом БАР или же манифестацией проявлений когнитивного снижения. Больные с мягким когнитивным снижением лечились амбулаторно, больные с начальными признаками деменции с поведенческими и психотическими нарушениями госпитализировались в стационар. Сведения о 20 больных (12,3%) удалось выяснить при телефонном патронаже. Часть этих больных сменила место жительства вплоть до переезда в другой город и в клинику более за медицинской помощью не обращалась, трое умерли. О четверти больных (n=42; 25,8%) получить

сведения не удалось. Исходы БАР у больных позднего возраста объединены в Таблице 4.11.

**Таблица 4.11 – Динамика БАР у обследованных больных в зависимости от возраста манифестации (проспективное наблюдение)**

Исход БАР	Возраст манифестации БАР						Все больные, N=163	
	0-49 лет, N1=103		50-64 года, N2=45		65 лет и старше, N3=15			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
<b>Медикаментозная ремиссия</b>	9	8,7	3	6,7	4	26,7	16	9,8
<b>Повторный эпизод БАР <sup>1</sup>:</b>	51	49,5	20	44,4	11	73,3	82	50,3
- амбулаторное лечение	24	23,3	9	20,0	3	20,0	36	22,1
- стационарное лечение	27	26,2	11	24,4	8	53,3	46	28,2
<b>Развитие когнитивного снижения <sup>2</sup>:</b>	9	8,7	3	6,6	3	20,0	15	9,2
- мягкое когнитивное снижение	4	3,9	3	6,6	1	6,7	8	4,9
- деменции	5	4,9	-	-	2	13,3	7	3,7
<b>Летальный исход</b>	7	6,8	3	6,7	-	-	10	6,1
<b>Нет сведений</b>	34	33,0	7	15,6	1	6,7	42	25,8
<sup>1</sup> - p > 0,05; $\chi^2$ Пирсона – 1, 451; <sup>2</sup> - p > 0,05; $\chi^2$ Пирсона – 3,393								

У 15 больных (9,2%) в течение 5 лет после включения в исследование наблюдалось развитие когнитивного снижения вплоть до манифестации деменции. Из них у 8 больных (4,9%) отмечалось мягкое когнитивное снижение. У 6 больных (3,7%) определялась клиническая картина деменции по лобному типу. У больных с преобладанием в структуре БАР депрессивных эпизодов прогрессивно нарастающее мнестико-интеллектуальное снижение сопровождалось вялостью, аспонтанностью, апатией, изредка продолжали возникать аффективные колебания, проявлявшиеся диссомническими расстройствами, снижением аппетита, негативизмом, слезливостью, безотчетной тревогой. Больные с преобладанием в структуре БАР маниакальных и смешанных аффективных эпизодов, при

манифестации деменции становились расторможенными, неряшливыми, агрессивными, с расстройствами влечений, склонностью к собирательству ненужных предметов.

У одного больного манифестация деменции сопровождалась развитием бреда ущерба, направленного на его соседа по лестничной клетке – считал, что тот тайно проникает в его квартиру и ворует вещи, в связи с чем регулярно менял замки, оставлял в квартире особые метки перед своим уходом с целью установления, прикасался ли кто-либо к его вещам в его отсутствие. Состояние развилось на фоне отмены поддерживающей терапии стабилизаторами настроения по финансовым соображениям и длительного злоупотребления больным феназепамом с целью «самолечения» очередного смешанного аффективного эпизода. Состояние обошлось в течение 4 месяцев на фоне возобновления терапии БАР с присоединением NMDA-антагониста (мемантина) и нейротрофической терапии.

Расторможенные мании, впервые возникшие в позднем возрасте как при раннем, так и при поздней манифестации БАР, отмечались у 3 больных (1,8%), включенных в исследование и могут быть отнесены к предикторам неблагоприятных исходов БАР в позднем возрасте, поскольку у всех пациентов с подобными состояниями на момент обследования спустя 1,5-2 года отмечалось начало и достаточно быстрое, в течение 2-3 лет прогрессирование признаков психоорганического снижения с манифестацией деменции.

Развитие когнитивного снижения вплоть до манифестации деменции оказалось более характерным для длительно болеющих БАР больных с манифестацией основного заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте, а также для больных с началом БАР после 65 лет (8,7% и 20,0% соответственно). Реже всего когнитивное снижение возникало у группы больных с манифестацией БАР в периоде 50-64 лет (6,6%).

В результате проспективного наблюдения за больными удалось выяснить, что 10 пациентов (6,7%) умерли. Течение БАР у этих больных в результате присоединения соматической патологии усугублялось за счет развития более частых повторных депрессивных фаз, утяжеления резидуальной симптоматики в

периоды медикаментозных ремиссий, ухудшения переносимости поддерживающей терапии. Смерть больных наступала вследствие интеркуррентной соматической патологии (сердечно-сосудистые и онкологические заболевания).

\* \* \*

У обследованных больных позднего возраста при госпитализации в геронтопсихиатрический стационар были представлены все варианты аффективных эпизодов: депрессии (n=108; 66,3%), гипомании (n=6; 3,7%) и мании (n=8; 4,9%), а также смешанные аффективные состояния (n=41; 25,1%).

Депрессивные эпизоды преобладали по частоте у обследованных пациентов позднего возраста с БАР, независимо от возраста манифестации заболевания.

Депрессивные эпизоды у обследованных больных были представлены апатическими и адинамическими депрессиями, тревожно-тоскливыми депрессиями, сенесто-ипохондрическими депрессиями. Наиболее часто у больных отмечались характерные для позднего возраста апатические и адинамические депрессии (59,3%). Вторым по частоте типом биполярной депрессии являлись тревожно-тоскливые депрессии (22,2%), несколько реже отмечались сенесто-ипохондрические депрессии (18,5%). Возрастную окраску биполярной депрессии у обследованных больных придавали выраженные тревожные нарушения, ипохондрическая фиксация на работе желудочно-кишечного тракта, характерные для всех больных позднего возраста нестойкие идеи ущерба малого размаха. Тяжелые депрессии тревожно-тоскливой и сенесто-ипохондрической структуры (8,3%) у больных позднего возраста достигали психотического уровня и сопровождалась элементами ипохондрического нигилистического бреда Котара с отрицанием функционирования внутренних органов на высоте состояния.

Маниакальные состояния у больных пожилого и старческого возраста отмечались существенно реже (4,9%), чем биполярная депрессия, и были представлены характерными для позднего возраста гневливыми маниями (50%) и

расторможенными маниями (37,5%), лишь в одном случае у обследованного больного отмечалась классическая веселая мания.

Смешанные аффективные состояния проявлялись развитием дисфорических депрессий (48,8%), ажитированных депрессий (34,1%), идеаторно бедных маний (12,2%) и ипохондрических маний (4,9%). В структуре смешанных аффективных состояний отмечалась характерная для периода старения тревожно-ипохондрическая и гневливая симптоматика различной степени интенсивности с соматовегетативными нарушениями и страхом внезапной смерти или инвалидизации.

Аффективные эпизоды при БАР в позднем возрасте имели отчетливые клиничко-психопатологические особенности, обусловленные манифестацией в позднем возрасте или рецидивированием в период старения.

У больных с ранней манифестацией заболевания и последующем рецидивировании в позднем возрасте отмечались все описанные типы аффективных эпизодов в рамках БАР.

Наиболее характерными для больных позднего возраста оказались апатические и адинамические депрессии, и доля их увеличивалась по мере увеличения возраста манифестации БАР: так, если доля апатических и адинамических депрессий в группе с ранним началом БАР составляла 56,9%, то в группе с манифестацией заболевания в периоде инволюции доля этого типа биполярной депрессии увеличивалась до 59,4%, а при поздней манифестации – до 72,7%. По мере увеличения возраста манифестации у обследованных больных отмечалось более редкое развитие тревожно-тоскливой депрессии: в группе с манифестацией БАР в первую половину жизни доля больных с тревожно-тоскливой депрессией составляла 26,2%, а при поздней манифестации БАР – 9,1%. Доля больных с сенесто-ипохондрической депрессией в сравниваемых группах с ранней и поздней манифестацией была одинаковой. У пациентов с началом БАР в инволюционном периоде отмечалось более частое возникновение этого типа биполярной депрессии по сравнению с другими группами сравнения.

По мере увеличения возраста манифестации БАР отмечалось увеличение доли больных с гневливыми маниями на момент включения в исследование. Так, в группе с манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте гневливые мании отмечались у 25% обследованных больных позднего возраста. В группе с началом БАР во вторую половину жизни (в периоде инволюции) доля пациентов с этим типом маниакального эпизода увеличивалась до 50%. У больных с началом БАР в возрасте 65 лет и старше маниакальные состояния на момент включения в исследование проявлялись только в виде характерных для старческого возраста расторможенных маний с нецеленаправленным поведением по «лобному» типу, близкому к полевому. Классическая веселая мания отмечалась только у одного пациента из обследованной выборки.

Характерной особенностью смешанных аффективных эпизодов в группе больных с поздней манифестацией заболевания было наличие только дисфорической депрессии, проявлявшейся гневливостью, раздражительностью, неотступными мыслями о несостоятельности, характерной для позднего возраста тревогой за здоровье.

Степень выраженности аффективных нарушений у обследованных больных позднего возраста на момент включения в исследование несколько варьировала в зависимости от возраста манифестации заболевания.

По результатам психометрической оценки интенсивность депрессивных нарушений по мере увеличения возраста манифестации БАР снижалась, что обусловлено увеличением доли более мягко протекающих апатических и адинамических депрессий по мере увеличения возраста манифестации заболевания. Так, медиана по шкале HAM-D-17 в группе больных с ранней манифестацией составила 26,5 баллов, в группе с началом БАР в периоде 50-64 лет – 23,0 балла, а у больных с поздним началом заболевания – 22,5 балла. Аналогичная тенденция прослеживалась в различиях степени выраженности тревожной симптоматики при биполярной депрессии в группах сравнения – медиана по шкале HARS в группе с манифестацией в первую половину жизни составляла 27,0 баллов, а при поздней манифестации БАР – 21,5 баллов. У больных с манифестацией БАР

в позднем возрасте в структуре апатических и адинамических депрессий отмечалась наименьшая интенсивность депрессивных симптомов среди больных с биполярной депрессией. В то же время, по мере увеличения возраста манифестации БАР отмечалось повышение интенсивности депрессивной и тревожной симптоматики у больных с тревожно-тоскливыми и сенесто-ипохондрическими депрессиями, хотя и доля их в группах сравнения пропорционально уменьшалась. Несмотря на то, что маниакальные симптомы у больных с биполярной депрессией не достигали уровня даже пограничных аффективных расстройств, отмечался рост показателей по шкале YMRS у больных с поздним началом БАР, что может быть обусловлено общей тенденцией к более частому развитию смешанной аффективной симптоматики в позднем возрасте.

По результатам психометрической оценки у всех больных с маниакальными эпизодами отмечалась выраженная маниакальная симптоматика. Маниакальные симптомы были более выражены среди больных с ранним и поздним началом заболевания (Me YMRS 29,0 баллов), при начале манифестации БАР в периоде 50-64 лет интенсивность маниакальных симптомов незначительно снижалась (Me YMRS 27,5 баллов). Депрессивная и тревожная симптоматика у этих больных не достигала степени аффективных нарушений. Наиболее низкие баллы для оценки депрессивных и тревожных симптомов наблюдались у больных с поздним началом БАР в структуре расторможенных маний.

Смешанные аффективные состояния у обследованных больных с поздним началом БАР проявлялись более высоким уровнем депрессивной симптоматики (Me HAM-D-17 21,5 баллов) по сравнению группой с ранним началом БАР (Me HAM-D-17 19,5 баллов) и в периоде инволюции (Me HAM-D-17 20,5 баллов). У больных с манифестацией БАР первую половину жизни и периоде инволюции отмечалась более выраженная симптоматика тревоги в структуре смешанных аффективных эпизодов (Me HARS 23,5 и 24,0 баллов соответственно), чем в группе с поздней манифестацией (Me HARS 21,5 баллов). Маниакальные симптомы в рамках смешанных аффективных состояний у всех обследованных больных были выражены с одинаковой интенсивностью.

Уровень когнитивного функционирования обследованных больных оставался в пределах возрастной нормы по результатам психометрических шкал MMSE и MoCA. Тем не менее, у части больных, включенных в исследование, отмечалась тенденция к его снижению. Более заметными проявления когнитивных дисфункций были отмечены у пациентов с поздней манифестацией, перенесших маниакальные и смешанные аффективные эпизоды (расторможенную манию и дисфорическую депрессию), больных с началом БАР в периоде инволюции, перенесших биполярную депрессию и у пациентов с континуальным течением заболевания в позднем возрасте.

По результатам комплексной нейропсихологической оценки уровня когнитивного функционирования обследованных больных было установлено, что у пациентов позднего возраста с биполярной депрессией и смешанными аффективными эпизодами с преобладанием депрессивной симптоматики превалирует левополушарная недостаточность и симптомы со стороны подкорковых структур мозга, в то время как у больных с гипоманиакальными и маниакальными эпизодами, а также со смешанными аффективными эпизодами с преобладанием маниакальной симптоматики преобладает дисфункция передних отделов правого полушария головного мозга. Тенденция к снижению уровня когнитивного функционирования была выявлена у обследованных больных с континуальным типом течения БАР в позднем возрасте, а также в группах сравнения с ранней манифестацией БАР и началом заболевания после 65 лет.

По результатам проспективного наблюдения, больные, заболевшие в позднем возрасте, чаще повторно госпитализировались в стационар при возникновении рецидива заболевания, помимо этого, у них чаще, чем у больных из других групп, отмечалось начало снижения уровня когнитивного функционирования. Развитие когнитивного снижения вплоть до манифестации деменции оказалось более характерным для больных с началом БАР после 65 лет, а также для длительно болеющих пациентов с ранней манифестацией заболевания (20,0% и 8,7% соответственно).

Полученные результаты психометрической оценки когнитивной сферы, нейропсихологического обследования и проспективного наблюдения за больными подтверждают необходимость динамического исследования уровня когнитивного функционирования у пациентов позднего возраста с БАР в связи с риском развития когнитивного снижения.

## ГЛАВА 5

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ИЗУЧЕНИЯ БАР В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ

БАР относится к хроническим неинфекционным заболеваниям, в отношении которых утверждается представление о нейропрогрессировании, а в патогенезе важная роль отводится системному воспалению. Клинически нейропрогрессирование при БАР проявляется учащением аффективных эпизодов, сокращением длительности ремиссий, тенденцией к сохранению резидуальных расстройств в ремиссии, т.е. ослаблением обратимости расстройств. Другим проявлением БАР, отражающим нейропрогрессирование, является частота когнитивного снижения разной степени выраженности, ассоциированного с собственно аффективными расстройствами или присоединением церебрально-сосудистого и нейродегенеративного поражения.

В звено системного воспаления патогенеза БАР вовлечена дисрегуляция иммунной системы. Доказательства усиленного иммунологического ответа включают изменения микроглии и повышение уровня фактора некроза опухолей (TNF)- $\alpha$ , растворимого TNF- $\alpha$  рецептора-1, интерлейкина -4, -6, растворимого ИЛ-6-рецептора, ИЛ-10, ИЛ-1 рецептора антагониста и растворимого ИЛ-2 рецептора в крови пациентов с БАР в сравнении со здоровыми из группы контроля [Modabbernia A. et al., 2013; Munkholm K. et al., 2013, 2013; Rowland T. et al., 2018]. Обнаружено, что уровень цитокинов колеблется на протяжении БАР. В частности, показано, что при биполярной депрессии определяется низкий уровень TNF- $\alpha$  рецептора-1 в сравнении с маниями/гипоманиями и эутимией [Salarm A. P., Pariante C. M., Zunszain P., 2017].

Хроническая воспалительная активация и глутамат-опосредованная эксайтотоксичность – два ключевых этиологических фактора, вовлечённых в развитие нейропрогрессирования. Вызванный активацией воспаления побочный

эффект в отношении глутамата ведёт к неконтролируемому экстрасинаптическому сигналингу, хаотической нейротрансмиссии и нейропрогрессированию [Naroon E. et al., 2017, 2017]. Изменения иммунных реакций и воспаления могут привести к преждевременному апоптозу нейронов, структурным изменениям в мозге, за счет чего может возникать терапевтическая резистентность и когнитивное снижение. Дополнительные исследования предиктивной способности маркёров воспаления и разработка лекарств, нацеленных на мишени иммунного воспаления, могут способствовать установлению более адекватных терапевтических возможностей для больных БАР [Barbosa I. G. et al., 2014; Luo Y. et al., 2016; Bauer I.E. et al., 2017; Karabulut S. et al., 2019].

Ранее в клинике НЦПЗ были получены данные, подтверждающие роль системного воспаления при эндогенных психических заболеваниях [Клюшник Т.П., Сарманова З. В., Субботская Н. В. с соавт., 2015; Клюшник Т.П., Зозуля С. А., Андросова Л. В. с соавт., 2016; Зозуля С.А., Олейчик И. В., Андросова Л. В. с соавт., 2017; Клюшник Т.П., Андросова Л. В., Зозуля С. А. с соавт., 2018]. Так, при иммунологическом исследовании эндогенных депрессий у больных молодого и зрелого возраста (20-55 лет) выявлено повышение активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ),  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), уровня аутоантител к нейроспецифическим антигенам S-100b и основному белку миелина (ОБМ) по сравнению с контрольной группой у больных с депрессией, в том числе в рамках БАР [Клюшник Т. П., Сарманова З. В., Субботская Н. В. с соавт., 2015]. Установлено, что у больных с повышенным уровнем аутоантител к нейроантигенам эндогенная депрессия имеет более сложную структуру, затяжное течение, тенденцию к лекарственной резистентности [Субботская Н. В., Сарманова З. В., Бархатова А. Н. с соавт., 2015].

У больных позднего возраста с депрессиями (медиана возраста 68 лет), находящихся на лечении в клинических отделениях отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ, в процессе иммунологического исследования был выявлен разброс изучаемых иммунологических показателей. С помощью кластерного анализа было выявлено 2 иммунофенотипа пациентов позднего возраста с

депрессией в зависимости от уровня ЛЭ. Было выявлено, что при повышении уровня ЛЭ у больных чаще отмечались сложные депрессии с преобладанием тревожных и сенесто-ипохондрических нарушений. При снижении уровня ЛЭ у больных чаще наблюдались апато-адинамические депрессии с тенденцией к затяжному течению и формированию неполных ремиссий (Сафарова Т. П., Яковлева О. Б., Андросова Л.В. с соавт., 2020; Симонов А. Н., Ключник Т. П., Андросова Л. В. с соавт., 2020).

С 2017 года на материале больных БАР проводилось исследование образцов крови в лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ <sup>7</sup> с целью определения воспалительных и аутоиммунных показателей в плазме крови пациентов позднего возраста БАР. Исследование проводилось совместно с ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Андросовой Любовью Васильевной и ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Зозулей Светланой Александровной.

Из общей когорты больных (163 случая) в исследование были включены больные психогериатрического отделения клиники ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», госпитализированные с диагнозом БАР в 2017 году и находившиеся в последующем под амбулаторным наблюдением.

Всего обследовано 73 больных (43 мужчины и 30 женщин), средний возраст обследованных больных составил 66,7 лет. У большинства обследованных больных (n=51; 69,9%) БАР начиналось в молодом возрасте, то есть до 50 лет, и давностью заболевания в среднем 36,5 лет. У остальных больных (n=22; 30,1%) начало БАР относилось ко второй половине жизни, то есть после 50 лет, среди них в 23,3% случаев (n=17) в 50-64 года и в 6,8% случаев (n=5) – в 65 лет и старше, а средняя длительность заболевания варьировалась от 14,5 лет до 1 года, составляя в среднем 7,5 лет (Таблица 5.1). Аффективное заболевание у обследованных больных можно

---

<sup>7</sup> Руководитель лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ – доктор медицинских наук, профессор Ключник Татьяна Павловна.

было отнести к БАР I типа в 43,8% (n=32) случаях и к БАР II типа в остальных 56,2% (n=41) наблюдениях.

Более чем у половины обследованных пациентов в позднем возрасте сохранялось альтернирующее течение БАР (n=41; 56,2%). Течение по типу «сдвоенных фаз» наблюдалось в 15,1% случаев (n=11). Континуальное течение продолжительными аффективными эпизодами было отмечено почти у трети обследованных больных (n=21; 28,7%).

**Таблица 5.1 – Клиническая характеристика пожилых больных БАР, включенных в исследование**

Признак	Обследованные больные (N=73)	
	Абс./abs.	%
Распределение по полу		
Мужчины	43	58,9
Женщины	30	41,1
Распределение по возрасту начала БАР		
Манифестация БАР до 50 лет	51	69,9
Манифестация БАР в 50-64 года	17	23,3
Манифестация БАР в 65 лет и старше	5	6,8
Тип БАР		
БАР I	32	43,8
БАР II	41	56,2
Течение БАР в позднем возрасте		
Альтернирующее течение	41	56,2
Течение «сдвоенными фазами»	11	15,1
Континуальное течение	21	28,7

Группу здорового контроля составили 46 человек (21 мужчина и 25 женщин) в возрасте от 55 до 82 лет (средний возраст 65,9 лет) без признаков психических и выраженных соматических нарушений в статусе и анамнезе. Исследуемые группы (пациенты – контроль) не отличались друг от друга по возрасту на момент взятия крови для иммунологического анализа (p=0,65).

Состояние больных на момент взятия образца крови на высоте аффективного эпизода определялось биполярной депрессией в 42 (53,8%) случаях, манией/гипоманией - у 18 (23,1%) пациентов, в остальных 18 (23,1%) наблюдениях - смешанным аффективным состоянием.

Биполярные депрессии у обследованных больных чаще всего были представлены апатическими и адинамическими (57,1%), тревожно-тоскливыми

(31,0%) и сенесто-ипохондрическими депрессиями (11,9%). Различия в степени тяжести депрессивных расстройств определялись клинически и по результатам психометрической оценки. Среди биполярных депрессий оказалось 7 (16,7%) случаев лёгкой депрессии (Me HAM-D 16 баллов), 31 (73,8%) случай умеренной депрессии (Me HAM-D 22,5 балла) и 4 (9,5%) случая тяжёлой депрессии (Me HAM-D 28 баллов).

Гипоманиакальные и маниакальные состояния у обследованных больных встречались существенно реже, чем биполярная депрессия, и были представлены в 13 (72,2%) наблюдениях гипоманией (Me YMRS 15,5 баллов) и только в 5 (27,8%) случаях – клинически выраженной манией (Me YMRS 28 баллов). Маниакальные эпизоды были представлены гневливой манией в 4-х наблюдениях и 1-м случаем расторможенной мании. Маниакальные эпизоды были преимущественно без психотических симптомов, только у одного из больных отмечалась мания с психотическими симптомами в виде конгруэнтного аффекту бреда величия.

Смешанные аффективные состояния у 10 (55,6%) обследованных больных были представлены дисфорической депрессией, у 7 (38,9%) – ажитированной депрессией и в 1 (5,5%) случае – идеаторно бедной манией. В 6 (33,3%) случаях степень тяжести аффективного смешанного состояния была лёгкой (Me HAM-D 15,5 баллов, Me YMRS 14 баллов), в 9 (50,0%) – умеренной (Me HAM-D 20,5 баллов, Me YMRS 16 баллов) и в 3 (16,7%) случаях – тяжелой (Me HAM-D 28,0 баллов, Me YMRS 25,0 баллов).

У 56 (42,0%) больных взятие образца крови производилось перед выпиской, то есть на стадии становления ремиссии, или после выписки в период ремиссии для проведения сравнения с показателями в острой стадии заболевания. Развитие бессимптомной терапевтической ремиссии наблюдалось в 35 (62,5%) случаях. Ремиссия с резидуальной аффективной симптоматикой отмечалась у 21 (37,5%) обследованных больных.

В плазме крови больных и лиц контрольной группы определяли активность/уровень воспалительных и аутоиммунных маркеров: энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональную активность  $\alpha$ 1-

протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), уровень аутоантител (аАТ) к нейроспецифическим антигенам S-100b и основному белку миелина (ОБМ). Вычислялся также протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ), представляющий собой соотношение активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, характеризующий направленность воспалительного процесса.

Для определения энзиматической активности ЛЭ (нмоль/мин  $\times$  мл) и функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ (ингибиторные единицы в мл - ИЕ/мл) применяли спектрофотометрический метод [Нартикова В. Ф., Пасхина Т. С., 1979; Доценко В. Л. с соавт., 1994]. Уровень аутоантител к S100b и ОБМ в образцах плазмы крови определяли методом стандартного твёрдофазного иммуноферментного анализа и выражали в единицах оптической плотности (ед. опт. пл.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью непараметрического статистического программного обеспечения Statistica-7 (для Windows, StatSoft., Inc, США), используя критерий Манна-Уитни и коэффициент корреляции по Spearman. Результаты представлены как: X [Y-Z], где X – медиана, Y и Z - 25-й и 75-й процентиля. Использовали уровень достоверности:  $p < 0,05$ . Кластерный анализ осуществлялся в лаборатории доказательной медицины и биostatистики НЦПЗ (зав. лабораторией кандидат биологических наук А.Н. Симонов). В качестве основных статистических программ использовали R (R version 3.2.4) и STATA (version 12.1).

В задачи иммунологического анализа входило определение различных маркёров системного воспаления в периферической крови у больных БАР в сопоставлении со здоровым контролем, сравнение иммунных показателей на высоте аффективного эпизода с этими же показателями в ремиссии. Помимо этого, была предпринята попытка сравнения данных иммунологического обследования при аффективных состояниях с различным полюсом аффекта и при ремиссиях в зависимости от наличия или отсутствия резидуальных расстройств.

Всего было получено 134 образца крови пациентов позднего возраста с диагнозом БАР. 78 образцов крови (58,0%) были взяты на высоте аффективного

эпизода при поступлении больных в клинику или при изменении полюса аффективного состояния на противоположный у пациентов с континуальным течением. Другой массив, состоящий из 56 (42,0%) образцов периферической крови, был взят у больных БАР в состоянии ремиссии.

В общей группе больных с аффективным эпизодом наблюдалось статистически значимое повышение функциональной активности  $\alpha$ 1-ПИ ( $p < 0,00001$ ), уровня аутоантител к нейроспецифическому антигену S-100b ( $p < 0,001$ ) и снижение ПИИ ( $p < 0,00001$ ) по сравнению с контролем (Таблица 5.2).

**Таблица 5.2 – Иммунологические показатели (Me [Q1; Q3] минимум-максимум) у пациентов позднего возраста с диагнозом БАР**

состояние на момент обследования / показатели	ЛЭ нмоль/мин* мл	$\alpha$ 1-ПИ/ ИЕ/мл	ПИИ	S-100b ед. опт. пл.	ОБМ/ ед. опт. пл.
<b>Контроль/control (n=46)</b>	<b>213,3</b> [194,4;220,3] <b>181-243</b>	<b>37,65</b> [34,3;41,1] <b>24 - 46,7</b>	<b>5,6</b> [5,1;6,3] <b>4-8,75</b>	<b>0,63</b> [0,56;0,74] <b>(0,37 – 0,93)</b>	<b>0,73</b> [0,64;0,82] <b>0,54- 0,96</b>
аффективный эпизод (n=78)	200,6 [183,6;224,6] 144,7- 293,8	47,4**** $\uparrow$ [41,2;54,3] 30,7 - 67,4	4,4**** $\downarrow$ [3,65;5,24] 2,68-7,42	0,73**** $\uparrow$ [0,65;0,83] 0,5 – 1,2	0,66* $\downarrow$ [0,61;0,75] 0,50- 1,0
включая/including: депрессия/ n=42	199,6 [183,6;223,7] 150,1 - 286	46,4**** [41,2;55,1] 33,7 - 63,9	4,5**** [3,7;5,2] 3,0-6,62	0,73** [0,66;0,87] 0,52 – 1,2	0,67 [0,62;0,74] 0,52- 1,1
мания/гипомания / n=18	190,0 [177,1;227,7] 144,7- 283	48,0**** [42,9;54] 30,7 - 67,4	3,96**** [3,48;5,11] 2,82-7,42	0,72* [0,63;0,86] 0,6 – 1,07	0,63 [0,60;0,82] 0,54- 1,07
смешанное аффективное состояние n=18	206,3 [196,6;229] 151,2- 293,8	49,45**** [42,4;53,5] 32,1 - 61,3	4,57**** $\downarrow$ [3,81;5,69] 2,68-6,66	0,72 [0,65;0,80] 0,50 – 0,98	0,66 [0,60;0,72] 0,50 – 1,1
ремиссия / n=56	203 [177,4;222,6] 123,1- 295,9	49,9**** $\uparrow$ [43,75;55,75] 34,4 - 67,2	4,1**** $\downarrow$ [3,52;4,61] 2,16-6,58	0,76**** $\uparrow$ [0,64;0,88] 0,5 – 1,2	0,69 [0,62;0,80] 0,5 – 1,2
<b>Всего образцов крови n=134</b>	<b>200,9</b> [181,4;223,7] <b>123,1 - 295,9</b>	<b>48,0****</b> [42,7;55,1] <b>30,7-67,4</b>	<b>4,2****</b> [3,6;5,08] <b>2,16-7,42</b>	<b>0,74****</b> [0,65;0,86] <b>0,50-1,2</b>	<b>0,68</b> [0,61;0,78] <b>0,50-1,2</b>

**Примечание:** Статистически значимые отличия от контроля: \* -  $p < 0,05$ ;

\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$

Не выявлено значимых различий в иммунологических показателях у пациентов в зависимости от полюса аффекта, а также от стадии заболевания (обострение или ремиссия), что свидетельствует о том, что активация иммунной системы наблюдалась не только на высоте психопатологической симптоматики, но и сохранялась при ее послаблении по данным клинического наблюдения и психометрической оценки, что позволяет предполагать продолжающееся течение патологического процесса в ремиссии заболевания, нестабильность этого состояния, которое в этом случае может рассматриваться как терапевтическая ремиссия, требующая продолжения лечения.

При анализе иммунологических показателей в зависимости от различной степени тяжести аффективных расстройств разного полюса (таблица 5.3) не выявлено достоверных различий при депрессиях разной степени тяжести.

Анализ иммунологических показателей при гипомании и мании выявил повышение активности ЛЭ и ПИИ у пациентов с маниями по сравнению с гипоманиакальными состояниями.

Так, при гипомании отмечено достоверное снижение активности ЛЭ и ПИИ ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,0001$ ) при высокой функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с контролем.

В состоянии мании обнаруживалось повышение активности ЛЭ и ПИИ по сравнению с гипоманией ( $p = 0,019374$ ,  $p = 0,075$ , соответственно), и эти показатели не отличались от контроля.

При легких смешанных аффективных эпизодах иммунологические показатели не отличались от контроля, тогда как при средней степени тяжести и тяжелой степени смешанного аффективного эпизода выявлено достоверное повышение функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ, уровня антител к S-100b и снижение ПИИ.

**Таблица 5.3 - Иммунологические показатели у пожилых больных биполярным аффективным расстройством (БАР) в зависимости от степени тяжести аффективного расстройства (Me [Q1;Q3]) минимум-максимум)**

Состояние / Показатели	ЛЭ, нмоль/мин* мл	$\alpha$ 1-ПИ, ИЕ/мл	ПИИ	S-100b, ед. опт. пл.	ОБМ, ед. опт. пл.
Контроль, n=46	213,3 [194,4;220,3] 181-243	37,6 [34,3;41,1] 24 - 46,7	5,6 [5,1;6,3] 4-8,75	0,63 [0,56;0,74] 0,37 – 0,93	0,73 [0,64;0,82] 0,54- 0,96
<b>Аффективные эпизоды различной степени тяжести</b>					
Лёгкая депрессия, n=7	216 [214,5;265,7] 183,6 - 277,6	47,4**** [45;53,3] 41,2 - 55,9	4,56* [4,0;5,6] 3,75-6,17	0,66 [0,57;0,75] 0,55 – 0,80	0,70 [0,65;0,81] 0,61- 0,93
Умеренно выраженная депрессия, n=31	198,2 [181,4;222,5] 150,1- 286,0	44,2**** [40,1;56,9] 33,7 - 63,9	4,2**** [3,48;5,45] 3-6,62	0,73** [0,68;0,89] 0,52 – 1,2	0,65*↓ [0,60;0,72] 0,52- 1,1
Тяжёлая депрессия, n=4	200,9 [174,2;223,6] 169,0- 224,6	41,7 [34,6;48,7] 34 - 48,7	4,83* [4,59;5,0] 4,52-5,09	0,81*↑ [0,74;1,0] 0,68 – 1,17	0,78 [0,72;0,82] 0,66 – 0,84
Гипомания, n=13	184,2* [171,7;199,3] 144,7- 253,2	49**** [43,8;54] 39,2 - 63,5	3,76**** [3,48;4,23] 2,89-5,4	0,69 [0,62;0,90] 0,60 – 1,07	0,65 [0,60;0,83] 0,54 – 1,07
Мания, n=5	227,7 [200,9;278,6] 190,1- 283,0	39,4 [39,3;50] 30,7 - 67,4	5,66 [5,11;7,07] 2,82-7,42	0,73 [0,71;0,74] 0,68 – 0,86	0,63*↓ [0,60;0,63] 0,55 – 0,71
Смешанный аффективный эпизод, лёгкий; n=6	198,75 [155,5;207,4] 151,2- 213,8	38,85 [35,2;50] 32,1 - 56,4	5,16 [3,11;5,89] 2,68-6,66	0,71 [0,55;0,81] 0,50 – 0,85	0,64 [0,60;0,67] 0,54 – 0,85
Смешанный аффективный эпизод, средней тяжести и тяжёлый, n=12	211,7 [200,85;239,1] 179,3- 293,8	50,95**** [45,6;53,9] 33,8 - 61,3	4,475*** [3,86;4,94] 3,45-6,07	0,72* [0,66;0,80] 0,59 – 0,98	0,69 [0,61;0,77] 0,50 – 1,1

**Примечание:** статистически значимые отличия от контроля: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,0001$ .

Как показано выше (Таблица 5.2), пациенты с ремиссией не отличались по изучаемым показателям от пациентов с аффективным эпизодом БАР. Однако группа пациентов с ремиссией оказалась неоднородной (Таблица 5.4): у 35 пациентов терапевтическая ремиссия характеризовалась практически полной редукцией аффективных симптомов, а у 21 больного в ремиссии устойчиво сохранялись резидуальные аффективные расстройства.

**Таблица 5.4 – Иммунологические показатели (Me [Q1;Q3] минимум-максимум) у пожилых больных БАР в зависимости от качества ремиссии**

Показатели Характер ремиссии	ЛЭ, нмоль/мин* мл	$\alpha$ 1-ПИ, ИЕ/мл	ПИИ	S-100b, ед. опт. пл.	ОБМ, ед. опт. пл. /
Ремиссия бессимптомная, n=35	205,6 [179,3;226,8] 156,6- 295,9	47,9**** $\uparrow$ [42,7;55,1] 35,9 - 63,1	4,36**** $\downarrow$ [3,86;4,73] 2,69-6,58	0,77**** $\uparrow$ [0,64;0,87] 0,50 – 1,07	0,70 [0,60;0,84] 0,50 – 1,15
Ремиссия с резидуальными симптомами n=21	192,2 * [175,4;219,3] 123,1- 247,5	51,7**** $\uparrow$ [45,7;55,81] 34,4 - 67,2	3,77**** $\downarrow$ # [3,47;4,04] 2,16-6,38	0,74** $\uparrow$ [0,65;0,92] 0,55 – 1,2	0,67 [0,65;0,78] 0,59 – 1,2

**Примечание:** Статистически значимые отличия от контроля: \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ , \*\*\*\* -  $p < 0,0001$

# -  $p < 0,05$  – значимое отличие полной ремиссии от ремиссии с резидуальными симптомами

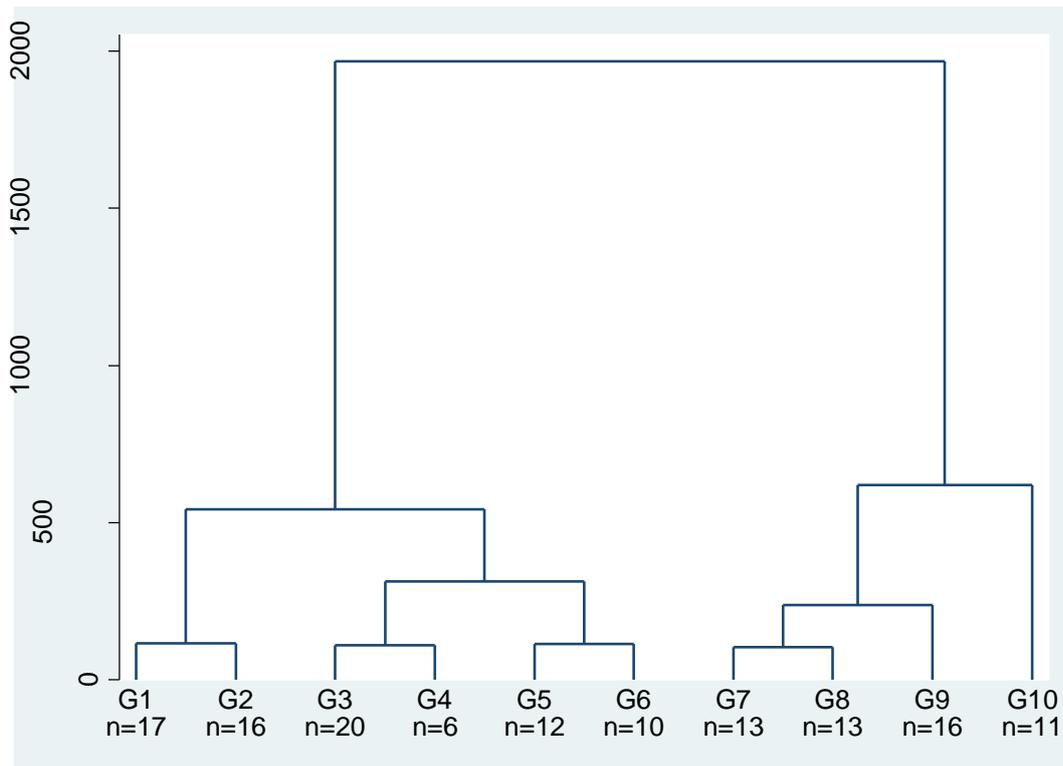
При терапевтической ремиссии с отсутствием аффективных симптомов наблюдались такие же изменения показателей воспаления, как показаны в Таблице 5.2. Однако в ремиссии с резидуальными симптомами достоверно снижались значения ПИИ по сравнению с бессимптомной ремиссией. При ремиссии с резидуальными симптомами выявлено достоверное снижение активности ЛЭ по сравнению с контролем, что говорит о снижении протеолитической активности воспалительного процесса в данном состоянии.

Несмотря на отсутствие отличий средних значений иммунологических показателей, наблюдалась их широкая вариабельность в сравниваемых выборках: встречались пациенты с показателями, выходящими за пределы контрольного диапазона как в сторону более высоких значений, так и более низких. Это разнообразие значений иммунных маркёров послужило основанием для проведения кластеризации - метода выделения определенных подгрупп в общей выборке на основании меры связности и различия пациентов по заданным переменным, в качестве которых в данном случае выступали иммунологические показатели - активность ЛЭ и  $\alpha$ 1-ПИ, ПИИ, уровень аутоантител к нейроантигенам S-100b и ОБМ, а также возраст обследованных.

Использованы три метода кластеризации: иерархический агломеративный метод, результаты которого оформлены в виде дендограммы; итеративный

алгоритм k-средних и метод Уорда. Показано совпадение кластеров, полученных разными методами более чем на 70%, что является признаком хорошей кластеризации. В данном исследовании приведены расчёты по методу Уорда.

На рисунке 5.1 приведена полученная дендрограмма, свидетельствующая о выделении двух кластеров.



**Рисунок 5.1 – Дендрограмма иерархической классификации пациентов. По оси абсцисс – объединяемые объекты, по оси ординат - близость кластеров**

Кластеризация позволила выделить два иммунологических кластера в группе пожилых пациентов с диагнозом БАР (Таблица 5.5).

В результате проведенного анализа показано, что значимыми показателями для кластеризации являются активность ЛЭ и значения ПИИ, выявленные по критерию Стьюдента ( $p < 0.05$ ). Сравнительный анализ кластеров не выявил значимых различий по функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ, уровню сывороточных антител к антигенам S100b и ОБМ ( $p > 0,05$ ), а также по возрасту обследованных на момент взятия образцов крови. По многомерному критерию Хотеллинга в двух

сравниваемых кластерах все иммунологические показатели статистически значимо различались ( $p < 0.05$ ).

**Таблица 5.5 Основные характеристики кластеров, полученных по методу Уорда**

Характеристика Параметры	Возраст	ЛЭ	$\alpha$ 1-ПИ	ПИИ	S-100b	ОБМ
<b>Кластер 1 (n = 53)</b>						
Среднее	66,42	239,12	49,02	5,02	0,76	0,73
Медиана	65,00	231,10	48,90	4,94	0,75	0,69
Стандартное отклонение	7,47	23,89	8,34	0,99	0,16	0,16
Минимум	52,00	210,80	30,70	3,65	0,50	0,50
Максимум	88,00	295,90	65,90	7,42	1,17	1,20
<b>Кластер 2 (n = 81)</b>						
Среднее	66,69	183,52	48,08	3,94	0,76	0,70
Медиана	66,00	183,70	47,10	3,86	0,73	0,66
Стандартное отклонение	7,61	17,75	8,45	0,85	0,15	0,13
Минимум	52,00	123,10	33,70	2,16	0,55	0,52
Максимум	88,00	211,70	67,40	6,07	1,20	1,10
Тест Стьюдента, p	0,84	<b>0,0000</b>	0,53	<b>0,0000</b>	0,86	0,23
Тест Хотеллинга, p	<b>0,0000</b>					

Для пациентов **первого кластера** (53 больных) характерно повышение как энзиматической активности ЛЭ, так и функциональной активности ее ингибитора  $\alpha$ 1-ПИ, при этом протеазно-ингибиторный индекс, представляющий собой соотношение активности ЛЭ к  $\alpha$ 1-ПИ, свидетельствует о преобладании протеолитической активности, являющейся важнейшей составляющей воспаления. Такое соотношение изучаемых иммунных маркеров может говорить о сбалансированном воспалительном процессе, нацеленном на восстановление гомеостаза.

Проведенный клинико-иммунологический анализ показал, что такой провоспалительный статус, характеризующий большинство пациентов **первого кластера**, определяет **сбалансированный иммунофенотип**.

Для обследованных из **второго кластера** (81 пациент) характерно снижение энзиматической активности ЛЭ и повышение функциональной активности  $\alpha$ 1-ПИ. Это привело в свою очередь к снижению значений ПИИ, что может говорить о

пониженной протеолитической активности при воспалительном процессе. По всей видимости, это связано с функциональным истощением нейтрофилов, что является неблагоприятным фактором.

Иммунологические показатели у пожилых больных БАР из **второго** кластера отражают состоянию **несбалансированного** иммунитета что, по данным проведенного исследования, соответствует описанной выше совокупности клинических проявлений.

Таким образом, анализ клинико-иммунологических взаимосвязей показал, что подобный статус протеолитической системы воспаления реализуется на психопатологическом уровне разнообразными клиническими характеристиками болезни

В первый кластер вошла меньшая часть наблюдений (n=53; 39,6%). Среди пациентов с депрессией (n=18; 42,9%) 6 человек были с лёгкой, 10 - с умеренной и 2 человека с тяжёлой депрессией. Только одна треть всех пациентов с манией/гипоманией (n=6; 33,3%) вошла в первый кластер, при этом одинаково редкими были и мании, и гипомании. В этот же первый кластер оказалась включённой меньшая часть пациентов (n=7; 38,9%) со смешанными аффективными расстройствами, как относительно лёгкими (n=1) по выраженности, так и среднетяжёлыми (n=6). Состояния ремиссии в этом кластере составляли меньшую часть (n=22; 39,3%) от общего количества обследований в стадии терапевтической ремиссии (15 пациентов с бессимптомной ремиссией и 7 - с резидуальными симптомами в ремиссии).

Несмотря на то, что уровень когнитивного функционирования у больных из первого кластера не выходил за рамки возрастной нормы, в этой когорте пациентов отмечались более низкие баллы по шкалам оценки уровня когнитивного функционирования, чем во втором кластере. Так, у больных и биполярной депрессией из этого кластера Me MMSE составила 27 баллов, а Me MoCA – 26 баллов. Помимо этого, более низкие баллы отмечались в подгруппе больных со смешанными аффективными эпизодами в этом кластере (Me MMSE 28 баллов, Me MoCA 27 баллов) по сравнению с Кластером 2.

Во втором кластере оказались почти две трети наблюдений ( $n=81$ ; 60,5%). В число пациентов, отнесенных ко второму кластеру, вошли больше половины всех больных биполярной депрессией ( $n=24$ ; 57,1%), 1 человек был с лёгкой, 21 - с умеренной и 2 - с тяжёлой депрессией. Две трети всех больных манией/гипоманией ( $n=12$ ; 66,7%), из них 10 человек с гипоманией и двое - с манией. Почти две трети ( $n=11$ ; 61,1%) были со смешанными аффективными эпизодами, из которых 5 - с легкими и 6 - со среднетяжелыми расстройствами. Большая часть больных ( $n=34$ ; 60,7%), обследованных при достижении ремиссии, также оказались отнесены по показателям иммунных маркёров ко второму кластеру, из которых 14 человек были с резидуальными симптомами. Клинически этот тип характеризуется признаками, отличными от первого кластера. Во втором кластере оказалось больше образцов крови, взятых у больных БАР с ранним началом заболевания, то есть до 50 лет (соответственно 75,3% vs. 62,3%), но почти в два раза меньше случаев БАР с манифестацией в инволюционном возрасте (соответственно 32,1% vs. 17,2%), в то время как почти одинаковым оказалось количество образцов крови больных с началом БАР в 65 лет и старше (соответственно 5,6% vs. 7,4%). При этом между кластерами не обнаружено различий в средней давности заболевания (медианы соответственно 26 vs. 29 лет).

Уровень когнитивного функционирования больных из второго кластера не выходил за рамки возрастной нормы (Me MMSE 29 баллов, Me MoCA 28 баллов).

Кластерные различия в значениях иммунных показателей в зависимости от степени тяжести аффективных эпизодов касаются в основном большей частоты и большей выраженности маниакальных расстройств в первом кластере, в то время как гипоманий в первом кластере в сравнении со вторым оказалось меньше (соответственно 50,0% vs. 83,0%).

Отличие касалось также большей частоты менее тяжёлых депрессий в первом кластере (27,7% vs. 4,2%).

Противоположные тенденции отмечены в отношении смешанных аффективных состояний, поскольку в первом кластере чаще были смешанные состояния средней тяжести (соответственно 71,4% vs. 36,4%), а состояния лёгкой

степени выраженности были менее частыми в первом кластере и, напротив, преобладали во втором кластере (соответственно 14,3% vs. 45,4 %).

Представленность ремиссий в обоих кластерах не отличалась (соответственно 41,5% vs. 42,0%).

Некоторые отличия обнаружены при сопоставлении частоты типов течения БАР в наблюдениях, соответствующих образцам крови из первого и второго кластеров.

В то время как альтернирующее течение БАР и течение «сдвоенными фазами» имело место одинаково часто (соответственно 69,8% vs. 69,2%), рутинное континуальное течение по типу «медленных циклов» несколько чаще отмечено в первом кластере (соответственно 28,3% vs. 24,7%), в то время как так называемые «быстрые циклы» были более редкими в первом кластере и чаще наблюдались во втором кластере (соответственно 1,9% vs. 6,2%).

Для решения вопроса о возможных взаимосвязях выявленных особенностей иммунного спектра в группе пациентов позднего возраста с БАР, были исследованы клинико-биологические корреляции (Таблица 5.6).

**Таблица 5.6 - Клинико-биологические корреляционные связи при БАР в позднем возрасте**

Исследуемые группы	Корреляции с психометрической оценкой аффективного эпизода	Корреляции между изучаемыми параметрами
Общая группа	YMRS ↔ ЛЭ (r=+ 0,561824)  HAM-D ↔ S100b (r=+0,323758)	ЛЭ ↔ ПИИ (r=+647063) ПИИ ↔ α1-ПИ (r=- 0,726051) S100b ↔ ОБМ (r=0,354229)
1й кластер	YMRS ↔ ЛЭ (r=+ 0,283520) /  YMRS ↔ ЛЭ (r=+ 0,878310) /	ЛЭ ↔ ПИИ (r=+0,334631) ПИИ ↔ α1-ПИ (r=- 0,871363) S100b ↔ ОБМ (r=+0,425678)
2й кластер	Возраст начала до 50 лет ↔ ЛЭ (r= - 0,258448) S100b ↔ ОБМ (r=+0,425678) / Аффективный эпизод/ремиссия ↔ α1-ПИ (r=+0,232015) YMRS ↔ ЛЭ (r=+ 0,582975) HAM-D severity ↔ ПИИ (r=+0,225247) HAM-D ↔ α1-ПИ (r=- 0,423084)	ЛЭ ↔ ПИИ (r=+0,537902) ПИИ ↔ α1-ПИ (r=- 0,895659) S100b ↔ ОБМ (r=+0,305058)

В общей группе всех обследованных обнаружена положительная корреляционная связь тяжести депрессии с повышением уровня S-100b ( $r=+0,323758$ ,  $p < 0,05$ ) и положительную связь мании с активностью ЛЭ ( $r=+0,561824$ ,  $p < 0,05$ ).

В первом кластере выявлена положительная корреляция между манией и активностью ЛЭ ( $r=+0,878310$ ,  $p < 0,05$ ), т.е. при мании активность ЛЭ повышается. И хотя в этом кластере было равное количество маний и гипоманий; в то время как во втором кластере кратно преобладали гипомании над маниями, можно предполагать, что в первом кластере активность ЛЭ повышается именно за счет маний.

Во втором кластере показана положительная корреляционная связь гипомании/мании с активностью ЛЭ ( $r=+0,582975$ ,  $p < 0,05$ ). Стоит отметить, что из 12 пациентов, которые вошли во второй кластер у 10 (83,3%) отмечена гипомания, а как показано выше (таблица 3) именно у них выявлено достоверное снижение активности ЛЭ по сравнению с контролем. Таким образом, гипомания с большей долей вероятности связана со снижением активности ЛЭ.

Показана отрицательная корреляционная связь ремиссии с ПИИ ( $r=-0,236897$ ,  $p < 0,05$ ) и положительная с  $\alpha 1$ -ПИ ( $r=0,261794$ ,  $p < 0,05$ ), возможно за счет пациентов с резидуальными симптомами, которых в первом кластере было 14 человек из 21, т.е. 66,7%,

Кроме клинико-иммунологических связей был проведен анализ связи иммунологических показателей между собой. Показана положительная корреляция между ЛЭ и ПИИ, отрицательная - между ПИИ и  $\alpha 1$ -ПИ и положительная между уровнями aAT s100b и ОБМ как в общей группе пациентов, так и в исследуемых кластерах, т.е. чем ниже активность ЛЭ, тем ниже будут значения ПИИ, в то время при низких значениях ПИИ повышается функциональная активность  $\alpha 1$ -ПИ.

Подводя итог анализа иммунологических показателей в периферической крови больных позднего возраста с диагнозом БАР, с наибольшей уверенностью можно констатировать статистически значимые отличия уровня практически всех

маркёров от соответствующих значений в группе здорового контроля той же возрастной категории.

Кластерный анализ показателей иммунных маркёров в периферической крови при БАР в позднем возрасте свидетельствует о разных иммунофенотипах заболевания. Их отличия определяются многовекторными отклонениями значений уровня иммунологических показателей при различных аффективных состояниях и на разных стадиях заболевания, отражая качественное и количественное разнообразие вклада нейровоспаления в патогенез БАР.

\* \* \*

В иммунологической части исследования БАР в позднем возрасте впервые в отечественной биологической психиатрии изучали различные иммунологические показатели (активность ЛЭ, функциональная активность  $\alpha 1$ -ПИ, уровень аутоантител к S-100b и ОБМ) в периферической крови больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР

Обнаруженные статистически значимые отличия уровня провоспалительных иммунных маркёров у больных БАР от здорового контроля того же возраста подтверждает гипотезу о вкладе системного воспаления в патогенез БАР. Представляется важным, что отклонения от нормальных показателей иммунных маркёров воспаления устойчиво обнаруживаются в образцах крови, взятых как в обострении заболевания, то есть на высоте аффективного эпизода, так и в ремиссии, что подтверждает обоснованность концепции нейропрогрессирования БАР, независимо от возраста манифестации и давности заболевания.

Тот факт, что на настоящем этапе исследования не получено значимых различий в уровне маркёров воспаления в крови при аффективных эпизодах разного полюса, может объясняться в первую очередь малым размером некоторых выборок, что составляет одно из ограничений проведенного исследования. С другой стороны, сходство иммунологических показателей в этих случаях может подтверждать универсальный патогенетический механизм для аффективных

расстройств разного полюса и значимость воспалительного звена в нейропрогрессировании.

Отдельный интерес представляют некоторые из полученных результатов, в частности, статистически значимые отличия иммунологических показателей в крови пожилых больных БАР в состоянии бессимптомной терапевтической ремиссии в сравнении с этими показателями в ремиссии с резидуальными аффективными расстройствами. Этот результат также свидетельствует об ассоциации неполной обратимости расстройств с нейропрогрессированием.

Биполярное аффективное расстройство чрезвычайно разнообразно по проявлениям, что находит отражение в различных типах заболевания, различиях в соотношении аффективных расстройств депрессивного и маниакального полюса, разных вариантах смены аффективных эпизодов в течение заболевания. У обследованных иммунологическим методом больных это разнообразие проявилось в полной мере, что, возможно, не способствовало выявлению убедительной связи изменённого уровня иммунных маркёров с отдельными проявлениями заболевания.

Кластерный анализ показателей маркёров воспаления в периферической крови обследованных больных позднего возраста с диагнозом БАР позволил выделить сбалансированный и несбалансированный иммунофенотипы, подтверждающие клиническое разнообразие заболевания. Полученные результаты свидетельствуют о возможной обусловленности различий разной способностью организма к обратимости аффективных расстройств, сохранностью или ослаблением этой тенденции в течение заболевания, что может зависеть от выраженности нейропрогрессирования.

Проведение в дальнейшем изучения патогенетической значимости нейровоспаления со специальными задачами прогностической дифференциации иммунных маркёров может быть направлено на обоснование новых способов терапевтического вмешательства с учётом вклада нейровоспаления.

Таким образом, с помощью иммунологических маркеров выявлено наличие воспалительного компонента у пациентов с БАР по сравнению со здоровыми

людьми. Отмечена вариабельность изучаемых иммунологических показателей, что послужило причиной проведения кластерного анализа, в результате которого выделено два иммунофенотипа пациентов, различающиеся по иммунологическим показателям. **Первый иммунофенотип (сбалансированный)** характеризовался повышением в плазме крови активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ, а протеазно-ингибиторный индекс, отражающий отношение этих двух показателей свидетельствовал о преобладании протеолитической активности, что может говорить о сбалансированном воспалительном процессе, нацеленном на восстановление гомеостаза. **Второй иммунофенотип (несбалансированный)** характеризовался снижением активности ЛЭ и повышением  $\alpha 1$ -ПИ, что привело к значительному понижению значений ПИИ, указывая на сниженную протеолитическую активность воспалительного процесса, что может свидетельствовать о несбалансированном воспалительном процессе, связанным с функциональным истощением нейтрофилов и является неблагоприятным фактором. Такое распределение иммунофенотипов ассоциировано с представленными в разной степени клиническими различиями в проявлениях БАР в позднем возрасте. Это касается увеличения в первом кластере доли больных с поздним началом БАР одновременно с нарастанием тяжести аффективных расстройств.

Для пациентов с альтернирующим течением и течением БАР «сдвоенными фазами» оказались характерны оба иммунофенотипа. У пациентов с континуальным течением по типу «медленных циклов» превалировал первый, сбалансированный иммунофенотип, в то время как у больных с континуальным течением по типу «быстрых циклов» - несбалансированный иммунофенотип.

Несмотря на то, что полученные данные имеют предварительный характер для использования в прогностических целях, тем не менее, определённо подтверждают положения концепции системного воспаления в отношении прогрессирования БАР вследствие нейродегенеративных изменений в позднем возрасте.

## ГЛАВА 6

## ОСОБЕННОСТИ ТЕРАПИИ БАР У БОЛЬНЫХ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

В настоящее время единых доказательных терапевтических стратегий лечения больных БАР позднего возраста не разработано. В рекомендациях большинства исследователей указываются те же алгоритмы лечения, что и для пациентов юношеского, молодого и среднего возраста: купирование аффективных фаз с последующим подбором поддерживающего лечения, рассчитанного на длительное применение с учетом снижения переносимости ПФТ у больных позднего возраста, соматической отягощенностью и более высоким риском развития побочных эффектов у пациентов этой возрастной группы [Мосолов С.Н., 2008; Sajatovic M. et al., 2015; Стал С. М., 2019; Dols A., Beekman A., 2020].

У большинства больных позднего возраста снижается терапевтический ответ в связи с изменениями нейротрансмиттерных систем (дофаминергической, холинергической, серотонинергической, норадренергической и ГАМК-ергической). Подобные изменения возникают как в результате физиологического старения, так и в результате формирования возрастной патологии (системный атеросклероз, цереброваскулярная патология и др.) и напрямую оказывающими влияние на эффективность психотропных препаратов [Иванец Н. Н. с соавт., 2011; Авдеева Т. И. с соавт., 2012; Авдева Т. И., 2013; Маньковский Н. Б., Кузнецова С. М., 2013, Усова Н. Н. с соавт., 2015; Сафарова Т. П., 2020]. В результате по мере старения отмечается постепенное увеличение риска развития терапевтической резистентности, как истинной, так и ложной, сформировавшейся вследствие развития лекарственной непереносимости.

Анализ эффективности терапевтического вмешательства и разработка оптимальных стратегий лечения БАР у больных позднего возраста осуществлялась посредством проспективного натуралистического наблюдения в условиях

реальной клинической практики в геронтопсихиатрическом стационаре ФГБНУ НЦПЗ. Лечение аффективных эпизодов осуществлялось в соответствии со стандартами, разработанными в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ и имеющимися в настоящее время рекомендациями доказательной медицины по купирующей терапии и поддерживающему лечению БАР (Рисунок 6.1).



**Рисунок 6.1 – Алгоритм лечение эффективных эпизодов в рамках БАР у больных позднего возраста**

В алгоритм лечения пожилых пациентов с БАР в лечебных и реабилитационных целях по мере становления ремиссии входила рациональная психотерапия на протяжении всего периода госпитализации с целью выработки терапевтического сотрудничества между врачом и пациентом и формирования комплаентности у больного. Помимо этого, по мере становления ремиссии пациенты начинали посещать индивидуальные психотерапевтические сессии с преобладанием динамических и когнитивно-бихевиоральных методик.

## **6.1 Купирующая терапия аффективных эпизодов**

### **6.1.1 Лечение маниакальных эпизодов у больных позднего возраста**

В качестве купирующей терапии маниакальных состояний в рамках БАР применялись стабилизаторы настроения с предпочтением карбоната лития и вальпроата натрия в комбинации с антипсихотиками (кветиапин, оланзапин, клозапин, галоперидол, зуклопентиксол). Подобный алгоритм лечения маниакальных состояний описан во многих работах, посвященных разработке терапии БАР [Young R. C. et al., 2004, 2017; Chen P. et al., 2017].

У пожилых пациентов с маниакальными эпизодами препаратами выбора в качестве стабилизаторов настроения являлись карбонат лития и вальпроат натрия. В процессе подбора доз карбоната лития больным осуществлялся контроль уровня лития в плазме крови в динамике. С целью лучшей переносимости пожилыми пациентами карбоната лития в соответствии с рекомендациями исследований эффективности и безопасности карбонат лития у пожилых пациентов препарат назначался в более низких, чем принято в молодом и зрелом возрасте, концентрациях: 0,4-0,8МЕ/л вместо 0,8-1,2МЕ/л у больных 60-79 лет, 0,4-0,7 МЕ/л для пациентов 80 лет и старше [Gildengers A. G. et al., 2005; Fotso S. J. et al., 2019; Shulman K. I., Almeida O. P. et al., 2019; Shulman K. I., Sajatovic M. et al., 2019]. В целом, карбонат лития применялся у пожилых пациентов существенно реже, чем вальпроат натрия в связи с низкой переносимостью – у большинства пациентов, получавших карбонат лития в процессе лечения в течение 1-2 месяцев отмечалось

возникновение ряда побочных эффектов в виде тремора и постуральной неустойчивости, что приводило к необходимости замены препарата на другой нормотимик.

Большинство пациентов с маниакальными состояниями получали комбинированную терапию нормотимиком и антипсихотиком. Несмотря на предпочтительный выбор атипичных антипсихотиков (кветиапин, оланзапин, клозапин, рисперидон) для лечения маниакальных и гипоманиакальных эпизодов у больных позднего возраста [Sajatovic M., 2015; Sajatovic M. et al., 2015], больные с маниями в начале стационарного лечения получали типичные нейролептики с целью более быстрой редукции маниакальной симптоматики. В дальнейшем осуществлялся перевод на атипичный антипсихотик в оптимальных для пожилых пациентов низких дозах с учетом того, что при длительном приеме больными позднего возраста даже атипичных антипсихотиков существует более высокий риск экстрапирамидных осложнений, эндокринных нарушений, острой цереброваскулярной патологии [Setoguchi S. et al., 2008; Lipscombe L. L. et al., 2009]. В таблице 6.1 представлены основные препараты, применявшиеся для лечения маниакальных и гипоманиакальных состояний у больных позднего возраста на момент включения в исследование. Наиболее часто больные получали комбинированную терапию вальпроатом натрия (50%) и кветиапином (64,3%).

**Таблица 6.1 – Препараты, применявшиеся для купирующего лечения маниакальных состояний у больных позднего возраста**

Препарат (МНН)	Min/max суточная доза, мг/сут.	Средняя суточная доза, мг/сут.	Пациенты с маниакальными состояниями, n=14	
			Абс.	%
<b>Нормотимики</b>				
Карбонат лития	450/750	600	4	28,6
Вальпроат натрия	300/900	600	7	50,0
Карбамазепин	150/400	200	3	21,4
<b>Атипичные антипсихотики</b>				
Кветиапин	25/400	200	9	64,3
Оланзапин	2,5/10	5	3	21,4
Рisperидон	2/6	3,5	1	7,1
Клозапин	25/100	50	1	7,1
<b>Типичные антипсихотики</b>				
Зуклопентиксол	2/6	4	2	14,3
Галоперидол	0,5/10	2,5	2	14,3

### 6.1.2 Лечение биполярной депрессии у больных позднего возраста

Для купирования депрессивных расстройств в рамках БАР применялась комбинированная терапия стабилизатором настроения (ламотриджин, карбамазепин, окскарбазепин, габапентин, карбонат лития, вальпроат натрия) или кветиапином в сочетании с антидепрессантом из групп СИОЗС (флувоксамин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам), СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин) или атипичных антидепрессантов (миртазапин, миансерин, тразодон). Монотерапия антидепрессантами, а также трициклические антидепрессанты (ТЦА) у данной когорты больных не применялись в связи с высоким риском инверсии аффективной фазы и перехода к течению БАР «быстрыми циклами», а также из-за более высокого риска развития холинергических побочных эффектов у пациентов позднего возраста на фоне приема ТЦА [Стуров Н. В., Романова О. Л., 2008; Мосолов С. Н. с соавт., 2013, 2013; Шацберг А. Ф. с соавт., 2013; Тювина Н.А., Смирнова В. Н., 2013; Ytham L.N. et al., 2018]. Несмотря на существующие риски назначение антидепрессантов для купирования биполярной депрессии являлось целесообразным и позволяло достигнуть более быстрого выхода из биполярной депрессии различной степени тяжести в когорте обследованных больных позднего возраста. Схожий подход к лечению биполярной депрессии указывается в ряде работ других авторов [Тювина Н.А., Коробкова И.Г., 2016; Потанин С. С., Морозова М. А., 2020]. Только в единичных случаях удавалось обойтись назначением монотерапии нормотимика или кветиапина.

Лечение биполярной депрессии у пожилых больных с биполярной депрессией начиналось с назначения нормотимика (ламотриджин в 62% случаев, габапентин в 18% случаев и др.) и / или кветиапина (53% случаев) в комбинации с минимально эффективными дозами СИОЗС и СИОЗСН, при достижении необходимого терапевтического ответа на этом уровне и остававшимися, за исключением депрессивных эпизодов средней степени тяжести и тяжелых депрессивных эпизодов. Большинство пациентов с биполярной депрессией получали средние терапевтические дозы антидепрессантов (Таблица 6.2). У части больных на фоне лечения отмечались холинергические побочные эффекты в виде

затрудненного мочеиспускания, тахикардии, головокружения, сухости во рту, нечеткости зрения, в связи с чем осуществлялась уменьшение доз или замена препаратов.

Подбор антидепрессанта для комбинированного лечения биполярной депрессии у больных, включенных в исследование, осуществлялся с учетом типа депрессии и степени тяжести состояния. Для лечения пациентов с биполярной депрессией легкой и средней степени тяжести, представленными тревожно-тоскливыми депрессиями предпочтение отдавалось антидепрессантам из группы СИОЗС, таким как флувоксамин (40,7%), сертралин (6,5%), пароксетин (4,6%), а также СИОЗСиН, таким как дулоксетин (28,7%).

**Таблица 6.2 - Препараты, применявшиеся для купирующего лечения биполярной депрессии у больных позднего возраста**

Препарат (МНН)	Min/max суточная доза, мг/сут.	Средняя суточная доза, мг/сут.	Пациенты с биполярной депрессией, n=108	
			Абс.	%
<b>Нормотимики:</b>				
Ламотриджин	50/200	100	67	62,0
Вальпроат натрия	300/600	450	8	7,4
Карбамазепин	100/400	200	7	6,5
Окскарбазепин	150/600	300	4	3,7
Карбонат лития	300/600	300	4	3,7
Габапентин	300/900	600	18	16,7
<b>Атипичные антипсихотики:</b>				
Кветиапин	25/300	100	53	49,1
Клозапин	12.5/100	50	5	4,6
Оланзапин	2.5/10	5	27	25,0
<b>Антидепрессанты:</b>				
<b>СИОЗС:</b>				
Флувоксамин	50/300	150	44	40,7
Пароксетин	10/30	15	5	4,6
Эсциталопрам	5/20	10	7	6,5
Сертралин	50/100	100	6	5,6
<b>СИОЗСиН:</b>				
Дулоксетин	30/120	60	31	28,7
Венлафаксин	37.5/225	75	10	9,3
<b>Атипичные антидепрессанты:</b>				
Миртазапин	15/60	30	29	26,9
Миансерин	15/45	30	2	1,9
Тразодон	50/150	100	4	3,7

Терапевтический ответ у больных с апатическими и адинамическими депрессиями более быстро развивался при применении эсциталопрама (6,5%) или венлафаксина (9,3%). При тяжелом течении биполярной депрессии, в том числе при развитии депрессивно-бредовых состояний, депрессий с бредом Котара, к лечению временно присоединялся атипичный антипсихотик (оланзапин, клозапин), рекомендованный к применению у пожилых больных с биполярной депрессией. В первые дни пребывания в стационаре больным с депрессивными эпизодами тяжелой степени в рамках БАР в качестве сопутствующего лечения осуществлялись внутривенные инфузии анксиолитиков (диазепам) с целью уменьшения выраженных симптомов тревоги. Больным с затяжными депрессиями, а также с депрессиями тяжелой степени с целью обеспечения более интенсивного воздействия на нейротрансмиттерные системы для преодоления терапевтической резистентности в период стационарного лечения назначалась комбинация из 2-х антидепрессантов: сочетание СИОЗСН (дулоксетин, венлафаксин) с мirtазапином [Стал С. М., 2019].

При развитии лекарственной резистентности, а также по жизненным показаниям при тяжелых депрессиях в любом возрасте, в том числе у пожилых пациентов, является целесообразным рассмотрение вопроса о проведении курса ЭСТ [Fountoulakis K. N. et al., 2012]. Тем не менее, в когорте больных с биполярной депрессией, включенных в исследование, необходимости проведения ЭСТ не возникало. По анамнестическим данным некоторые пациенты проходили курсы ЭСТ во время предыдущих госпитализаций.

### **6.1.3 Лечение смешанных аффективных эпизодов у больных позднего возраста**

Смешанные аффективные состояния у больных позднего возраста требуют особого терапевтического подхода, отличного от того, что применяется для лечения классических «чистых» маниакальных или депрессивных эпизодов, поскольку в рамках подобных аффективных состояний одновременно присутствуют симптомы и депрессии, и мании. Большинство современных

исследований эффективности терапии смешанных аффективных состояний направлены на изучение атипичных антипсихотиков, таких как азенапин, оланзапин, палиперидон, кветиапин, арипипразол и zipрасидон в комбинации со стабилизаторами настроения и антидепрессантами [Fontoulakis K. N. et al., 2012; McIntyre 2012; Grunze H - Vieta E 2018).

Больные позднего возраста со смешанными аффективными эпизодами, включенные в настоящее исследование, получали комбинированную терапию стабилизаторами настроения с предпочтением вальпроата натрия (46,3%), карбоната лития (21,9%) и ламотриджина (12,2%) в сочетании с антипсихотиками с предпочтением кветиапина (51,2%) и оланзапина (26,8%) (Таблица 6.3).

**Таблица 6.3 – Препараты, применявшиеся для купирующего лечения смешанных аффективных состояний у больных позднего возраста**

Препарат (МНН)	Min/max суточная доза, мг/сут.	Средняя суточная доза, мг/сут.	Пациенты со смешанными аффективными эпизодами, n=41	
			Абс.	%
<b>Нормотимики:</b>				
Ламотриджин	100/200	150	5	12,2
Вальпроат натрия	450/1200	600	19	46,3
Карбамазепин	200/500	400	4	9,8
Карбонат лития	450/600	300	9	21,9
Габапентин	600/1200	600	4	9,8
<b>Антипсихотики:</b>				
Кветиапин	50/300	200	21	51,2
Клозапин	50/100	75	3	7,3
Оланзапин	2.5/10	5	11	26,8
Галоперидол	1.5/10	5	2	4,9
Азенапин	5/20	10	2	4,9
Сультпирид	100/200	125	2	4,9
<b>Антидепрессанты:</b>				
<b>СИОЗС:</b>				
Флувоксамин	50/300	150	11	26,8
Пароксетин	10/30	15	1	2,4
Эсциталопрам	5/20	10	3	7,3
Сертралин	50/100	100	2	4,9
<b>СИОЗСиН:</b>				
Дулоксетин	30/120	60	5	12,2
Венлафаксин	37.5/225	75	1	2,4
<b>Атипичные антидепрессанты:</b>				
Миртазапин	15/60	30	4	9,8
Миансерин	15/45	30	1	2,4
Тразодон	50/150	100	2	4,9

В случаях преобладания в структуре смешанных аффективных эпизодов депрессивной симптоматики (ажитированные депрессии, дисфорические депрессии) к комбинации нормотимиков и антипсихотиков добавлялись антидепрессанты. При наличии выраженных тревожных расстройств и/или психомоторного возбуждения больным коротким курсом назначались бензодиазепиновые транквилизаторы (диазепам) внутривенно капельно. Больным из данной группы требовались более высокие дозы стабилизаторов настроения и антипсихотиков в качестве купирующей терапии аффективного эпизода, чем пациентам с депрессиями и гипоманиакальными состояниями.

## **6.2 Методы аугментации терапии биполярной депрессии нейрометаболическими и нейропротективными препаратами**

С целью улучшения терапевтического ответа на медикаментозное лечение и достижения его более быстрого достижения ремиссии пациентами позднего возраста с БАР применялся разработанный в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ метод аугментации антидепрессивной терапии нейротрофическими и нейрометаболическими препаратами [Калын Я.Б. и соавт., 2014, 2016; Гаврилова С.И. с соавт., 2015; Сафарова Т.П. с соавт., 2017; 2018; 2019].

Пожилым больным с биполярной депрессией осуществлялось комбинированное лечение стабилизаторами настроения, антидепрессантами и инфузионными препаратами с нейротрансмиттерной, нейропротективной и нейротрофической активностью. Применялись такие препараты, как цитиколин, ацетилкарнитин, «Церебролизин», «Актовегин», этилметилгидроксипиридина сукцинат в виде внутривенных инфузий и пероральных лекарственных форм.

Комплексная терапия БАР с аугментацией нейротрофическими и нейрометаболическими агентами позволяла достигнуть более быстрого возникновения терапевтического ответа и более быстрой редукции аффективной симптоматики у обследованных больных с биполярной депрессией. Помимо этого, у пациентов, получавших нейротрофическую и нейрометаболическую терапию

отмечалось выраженное улучшение когнитивных функций, реже возникали побочные эффекты от основной психофармакотерапии.

### **6.3 Длительное поддерживающее лечение БАР у больных позднего возраста**

Препаратами выбора для длительной поддерживающей терапии БАР, проводимой с целью профилактики рецидивов заболевания в любом возрасте являются стабилизаторы настроения.

При преобладании маниакальных и смешанных аффективных состояний в позднем возрасте больным в качестве поддерживающего лечения назначался вальпроат натрия и, существенно реже, в связи с низкой переносимостью, карбонат лития. При часто возникающей биполярной депрессии в позднем возрасте предпочтительными препаратами в качестве поддерживающего лечения оставались ламотриджин, карбамазепин, окскарбамазепин и кветиапин.

В ряде случаев для противорецидивной терапии длительно протекающего БАР с манифестацией в юношеском, молодом и зрелом возрасте с рецидивированием в периоде старения, в особенности у больных с континуальным течением заболевания, оказывалось недостаточным назначение одного стабилизатора настроения. В связи с этим пациентам назначались комбинации из двух нормотимиков. Для предотвращения частого рецидивирования маниакальных и смешанных аффективных состояний применялся вальпроат натрия в сочетании с атипичным антипсихотиком (кветиапин, клозапин) или же комбинация вальпроевой кислоты с габапентином и прегабалином в качестве вспомогательных препаратов. При частом возникновении депрессивных фаз в позднем возрасте больные получали сочетание ламотриджина с кветиапином. При сохранении резистентности к подобной комбинированной терапии добавлялся антидепрессант в минимальных дозах, достаточных для терапевтического ответа и подобранных для больных, включенных в исследование, индивидуально.

Таким образом, купирующая и длительная поддерживающая терапия БАР у больных позднего возраста осуществляется с применением тех же алгоритмов, что используются для лечения пациентов более молодых возрастных когорт.

К особенностям терапии БАР в периоде старения относится назначение препаратов в минимально эффективных дозировках с учетом риска возникновения нежелательных эффектов психофармакотерапии. Дозировки лекарственных препаратов для купирующего и поддерживающего лечения БАР должны подбираться с учетом наличия у больных позднего возраста соматической отягощенности, приводящей к необходимости постоянного приема непсихотропных медикаментов и с учетом лекарственного взаимодействия между ними и психофармакотерапией. С целью улучшения терапевтического ответа у больных позднего возраста с биполярной депрессией целесообразно применение аугментации антидепрессивной терапии нейрометаболическими и нейропротективными препаратами.

Особую значимость представляет психотерапевтическое сопровождение психофармакотерапии и психообразовательная работа с пациентами позднего возраста с акцентом на длительную поддерживающую терапию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение настоящего исследования обосновано, прежде всего, увеличением распространённости БАР в позднем возрасте, что считается следствием известного демографического феномена старения населения и признаётся большинством исследований еще с середины XX века [Рохлина М. Л., 1965; Eagles J.M., Whalley L. J., 1985; Almeida O.P., Fenner S., 2002; Zung S. et al., 2009; Banga A. et al., 2013; Rouch I. et al., 2015; Rej S. et al., 2018]. К 2030 году ожидается увеличение доли больных БАР в возрасте 60 лет и старше до 50% от общей численности больных этим заболеванием [Rej S. et al., 2018].

Активизация научных разработок БАР у больных старших возрастных групп обусловлена дефицитом представлений о проявлениях этого заболевания в позднем возрасте и возможностях терапевтического вмешательства. Актуальность проведения такого исследования обоснована также известными данными о гиподиагностике БАР [Angst J., 2013], особенно в России, что находит отражение в кратных различиях в показателях заболеваемости в сравнении с другими странами [Мучник П. Ю., Снедков Е.В., 2013].

Целью диссертационного исследования было комплексное изучение клинических проявлений БАР у больных пожилого и старческого возраста, госпитализированных с этим диагнозом в отделение психозов позднего возраста клиники НЦПЗ. В обследование были включены все больные в возрасте 65 лет и старше, поступавшие на лечение в психогериатрические отделения в 2014-2017 гг. с диагнозом БАР. Среди них были пациенты с началом заболевания до 50 лет и рецидивированием заболевания в позднем возрасте, а также случаи с манифестацией БАР в периоде 50-64 лет и с поздней манифестацией БАР в возрасте старше 65 лет.

Метод сплошного отбора больных позволил охватить практически весь спектр проявлений БАР, ставших показанием к госпитализации в позднем возрасте. Однако, вне рамок исследования остались случаи БАР с устойчивой ремиссией, сформировавшейся к периоду старения, а также случаи БАР с субклиническими проявлениями в позднем возрасте, не требующими госпитализации. Естественно, не могли войти случаи БАР, завершённые до достижения позднего возраста вследствие суицида или соматического заболевания с летальным исходом.

Вместе с тем включение больных БАР, доживших до старости или впервые заболевших в позднем возрасте, явилось основанием для проведения сравнительного исследования проявлений БАР в зависимости от возраста манифестации заболевания. Подобный подход изучения БАР и дифференциации заболевания с ранним и поздним началом находит отражение во многих исследованиях БАР последних лет, хотя пороговый возраст разграничения варьируется в пределах 50-65 лет [Dols A. et al., 2014, 2019, 2020; García-López A. et al., 2017; Besga A. et al., 2017; De Fazio P. et al., 2017; Rej S. et al., 2017; Shulman K.I. et al., 2019; Orhan M. et al., 2020; Sajatovic M. et al., 2020].

Для изучения особенностей проявлений заболевания в данной работе впервые при исследовании БАР в позднем возрасте использован сравнительно-возрастной подход с разделением выборки больных на 3 группы сравнения в зависимости от возраста манифестации заболевания: в молодом и зрелом возрасте, в период 50-64 лет и в период старения (65 лет и старше).

В соответствии с целью исследования в сравниваемых группах задачами исследования являлись: определение частоты БАР с разным возрастом манифестации в гериатрическом контингенте госпитализированных больных; изучение и анализ особенностей течения БАР у пациентов позднего возраста в зависимости от возраста манифестации заболевания; изучение и анализ клинико-психопатологических особенностей аффективных эпизодов у больных позднего возраста с БАР; изучение и анализ клинико-патогенетических корреляций БАР у больных позднего возраста (частота когнитивной дисфункции, преморбидные личностные особенности, нейроиммунологические маркеры); изучение и анализ

опыта применения купирующей терапии и поддерживающего лечения БАР и их оптимизации с учетом особенностей переносимости и терапевтического ответа у больных позднего возраста.

К критериям включения относился диагноз биполярного аффективного расстройства (F31 по МКБ-10), возраст пациентов 65 лет и старше. Критериями не включения являлись диагноз шизофрении или шизоаффективного расстройства (F20-F25 по МКБ-10), диагноз деменции или органического психического расстройства с когнитивным снижением (F00-F09 по МКБ-10), декомпенсация имеющейся сопутствующей соматической и неврологической патологии на момент госпитализации.

В исследовании применялись клинико-психопатологический, клинико-динамический и психометрический методы, а также параклинические методы исследования (нейропсихологический, нейроиммунологический, статистический). С целью психометрической оценки использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии – HAM-D, шкала Гамильтона для оценки тревоги – HARS, шкала мании Янга – YMRS, краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций – (MoCA). Обследование больных проводилось совместно с лабораторией нейроиммунологии и лабораторией клинической психологии ФГБНУ НЦПЗ. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA для WindowsOS.

В соответствии с поставленными целями и задачами в исследование была включена сплошная выборка больных 65 лет и старше с диагнозом БАР (n=163) в соответствии с критериями МКБ-10, поступавших в клинические отделения отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ с 2014 по 2017 год. Больные пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР составили 26,5% от всех пациентов, госпитализированных первично или повторно в клинику НЦПЗ с диагнозом БАР. Схожие данные о распространенности БАР у больных позднего возраста указываются в ряде международных исследований, посвященных изучению БАР в позднем возрасте [Sajatovic M. et al., 2005; 2015; Aziz R. et al., 2006; Benninghoff J. et al., 2018; Eyler L. T. et al., 2019].

Мужчины составили 50,9% (n=83) больных, включенных в исследование, а 49,1% (n=80) - женщины. Средний возраст обследованных больных составил 71,5 лет. Этот показатель на 5 лет больше, чем в аналогичном исследовании М.Л. Рохлиной (1965), что только подтверждает отмеченную уже тогда и продолжающуюся до настоящего времени тенденцию к «постарению» БАР (ранее биполярного варианта МДП), как за счёт всё более частого дожития до старости рано заболевших пациентов, так и за счёт впервые заболевших в позднем возрасте.

Все случаи БАР разделены на три группы по возрасту манифестации заболевания. К 1-й группе были отнесены пациенты с ранней манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте (до 50 лет; n=103) и последующим рецидивированием заболевания в течение жизни вплоть до старости. Во 2-ю группу вошли больные с началом БАР в инволюционном периоде (50-64 года; n=45). В 3-ю группу были включены больные с поздней манифестацией БАР (65 лет и старше; n=15).

По результатам настоящего исследования было установлено, что в большинстве случаев БАР возникает в молодом, юношеском и зрелом возрасте с последующим рецидивированием в течение жизни (n=103; 63,2%). Более, чем в одной трети случаев заболевание манифестировало во второй половине жизни, то есть после 50 лет, как в период инволюции (n=45; 27,6%), так и в возрасте 65 лет и старше (n=15; 9,2%). Эти показатели превышают 26,5% манифестации после 50 лет, полученные в работе М.Л. Рохлиной (1965). В связи с постарением населения увеличивается и количество случаев БАР, впервые выявленного в позднем возрасте. Так, по результатам ряда исследований, на долю манифестных форм БАР после 65 лет приходится от 5% до 8% от общего количества случаев БАР в пожилом возрасте [Almeida O.P., Fenner S., 2002; Zung S. et al., 2009; Banga A. et al., 2013].

По мнению некоторых исследователей, гериатрическое БАР имеет те же клинические характеристики и мало отличается от БАР в молодом возрасте [Montes J.M. et al., 2013; García-López A. et al., 2017). Более принятым является признание влияния позднего возраста на проявления БАР, а именно на психопатологические

особенности собственно аффективных расстройств и течение заболевания [Андрусенко М.П. с соавт., 1986; Пятницкий А.Н. с соавт., 1986, 1990; Hirschfeld R.M. et al., 2003; Depp C.A. et al., 2004; Kessing L.V. et al., 2006; Sajatovic M. et al., 2011, 2014, 2015; Safer D.J. et al., 2012; Dols A. et al., 2014; 2020; Kessing L.V. et al., 2017]. Это влияние может рассматриваться в отношении возраста развития актуального аффективного эпизода, но также принимается во внимание и возраст манифестации БАР, ранний или поздний. В настоящем исследовании использованы оба подхода и показано, что клиническая картина аффективных эпизодов и течение БАР у пациентов позднего возраста имеет ряд особых, возрастных черт.

Особенности течения БАР у больных позднего возраста проявляются в виде учащения фазообразования, вероятности хронификации процесса, тенденции к развитию неполных ремиссий и более затяжных аффективных эпизодов, ухудшающих качество жизни больных, развития когнитивных дисфункций [Авдеева Т.И. и соавт., 2012; Azorin J.M. et al., 2012; Dols A. et al., 2016, 2018; Valiengo L. et al., 2016; Papazacharias A. et al., 2017; Mao-Huang H. et al., 2019, Faustino P.R. et al., 2020], что обуславливает возрастающую потребность в психиатрической помощи. Тем не менее, большинство исследований последних лет направлены на изучение коморбидности аффективных заболеваний в позднем возрасте с массивной соматической отягощённостью, прежде всего, в виде сердечно-сосудистой патологии, заболеваний органов дыхания и диабета 2 типа. Это сочетание рассматривается как одна из причин сокращения продолжительности жизни пожилых больных с аффективными заболеваниями [Авдеева Т. И. с соавт., 2012; Гаврилова С.И., 2006; Ряховский В.В., 2009, 2011; Rise I. V. et al., 2016; Almeida O. P. et al., 2018; Петрова Н. Н., Ашенбреннер Ю. В., 2018; Счастный Е. Д. с соавт., 2018]. При этом больные с БАР реже и позже обращаются за профильной медицинской помощью как по причине недостаточной критики к сопутствующей соматической патологии, так и по причине стигматизации психического заболевания [Nielsen R.E. et al., 2019].

Наличие особенностей течения заболевания в периоде старения послужили основанием для типологической дифференциации БАР по типу течения в настоящем исследовании. Было выделено 3 типа течения БАР: альтернирующее, течение «сдвоенными фазами» и континуальное течение. Каждый из типов течения БАР был разделен на два подтипа: альтернирующее течение с полными ремиссиями и альтернирующее течение с неполными ремиссиями; течение «сдвоенными фазами» депрессии и мании и течение «сдвоенными фазами» мании и депрессии; континуальное течение по типу «медленных циклов» (по М. А. Звягельскому, 1988) и континуальное течение по типу «быстрых циклов».

У обследованных больных на момент включения в исследование наиболее часто отмечалось классическое альтернирующее течение БАР ( $n=85$ ; 52,1%). Альтернирующее течение с развитием полных ремиссий отмечалось только у 41 больного из всей выборки (25,2%). Этот тип течения БАР отмечался в основном в группах сравнения с манифестацией БАР в период 50-64 лет ( $n=20$ ; 44,4%;  $p < 0,05$ ) и у пациентов с поздним началом заболевания ( $n=6$ ; 40,0%;  $p < 0,05$ ). У больных с ранним началом БАР альтернирующее течение с полными ремиссиями в позднем возрасте наблюдалось только у 14,6% обследованных больных ( $n=15$ ).

Подтип альтернирующего течения с неполными ремиссиями и сохранением резидуальной аффективной симптоматики отмечался в 27,0% случаев ( $n=44$ ) среди всей выборки обследованных пациентов. Альтернирующее течение с неполными ремиссиями чаще наблюдалось у пациентов из групп с манифестацией заболевания до 50 лет и после 65 лет (27,2% и 40,0% соответственно;  $p < 0,05$ ) и реже – при начале БАР в периоде 50-64 лет (22,3%;  $p < 0,05$ ).

Несколько реже у обследованных больных отмечалось течение по типу «сдвоенных фаз» депрессии, сменяющейся манией и наоборот ( $n=49$ ; 30,1%;  $p < 0,05$ ). У большинства больных с данным типом течения БАР наблюдалась инверсия депрессивных эпизодов в гипоманиакальные или маниакальные состояния ( $n=30$ ; 18,4%). Сдвоенные фазы, начавшиеся с мании с последующей инверсией аффекта в депрессивное состояние, наблюдались реже ( $n=19$ ; 11,7%).

Континуальный тип течения наблюдался у 29 больных (17,3%) и в основном был представлен континуальным течением по типу «медленных циклов» ( $n=25$ ; 15,3%). Самым редким подтипом течения БАР оказалось континуальное течение по типу «быстрых циклов» ( $n=4$ ; 15,3%) - наиболее неблагоприятный вариант континуального течения со сменой эпизодов депрессии, мании и смешанных аффективных состояний до 4 раз за год и чаще, наблюдавшийся только у больных с ранним началом БАР.

Альтернирующее течение с неполными ремиссиями, течение «сдвоенными фазами», континуальное течение по типу «медленных циклов» и по типу «быстрых циклов» чаще наблюдались у длительно болеющих пациентов с ранней манифестацией БАР ( $n=89$ ; 86,4%;  $p < 0,001$ ). У больных позднего возраста с началом БАР в периоде инволюции такие типы течения отмечались реже ( $n=26$ ; 57,7%;  $p < 0,001$ ) и еще реже – у больных с началом заболевания в возрасте 65 лет и старше ( $n=8$ ; 53,3%;  $p < 0,001$ ).

По результатам исследования у большинства больных БАР, независимо от возраста манифестации, заболевание начиналось с биполярной депрессии ( $n=134$ ; 82,2%;  $p < 0,001$ ), существенно реже отмечалась манифестация БАР с маниакального эпизода ( $n=16$ ; 9,8%;  $p < 0,001$ ). Самыми редкими вариантами манифестной фазы оказались смешанные аффективные ( $n=8$ ; 4,9%) и гипоманиакальные ( $n=5$ ; 3,1%) эпизоды. Тем не менее, в настоящем исследовании было установлено увеличение доли смешанных аффективных состояний в качестве манифестных фаз по мере увеличения возраста начала заболевания у обследованных пациентов: если при ранней манифестации БАР начало заболевания со смешанного аффективного состояния отмечалось всего у 1% больных из группы сравнения, то при манифестации БАР в возрасте 65 лет наблюдалось увеличение доли манифестных смешанных аффективных эпизодов до 26,7% ( $p < 0,001$ ). Помимо этого, при позднем начале БАР отмечалось увеличение доли манифестных маниакальных эпизодов ( $n=2$ ; 13,3%), а также гипоманиакальных состояний ( $n=2$ ; 13,3%).

Как и многие другие параметры течения заболевания, средняя длительность аффективных эпизодов у обследованных больных позднего возраста также варьировалась в зависимости от возраста манифестации заболевания. Наиболее затяжные аффективные эпизоды наблюдались у обследованных больных с ранней (до 50 лет) и поздней (65 лет и старше) манифестацией БАР (для депрессий: медиана 4,5 и 4,0 месяца соответственно,  $p < 0,001$ ; для маний: медиана 2,3 и 3,0 месяца соответственно). Наименее продолжительные депрессивные и маниакальные эпизоды отмечались в группе больных с началом заболевания в периоде 50-65 лет. Противоположная тенденция была отмечена в длительности смешанных аффективных эпизодов в позднем возрасте. Так, при ранней и при поздней манифестации БАР длительность смешанных аффективных эпизодов (медиана) составила 2 и 1,5 месяца соответственно, в то время как у больных с началом БАР в период 50-64 отмечалось ее увеличение до 2,5 месяцев ( $p < 0,001$ ).

Наиболее затяжные «сдвоенные фазы» наблюдались в группе больных с началом БАР в позднем возрасте (медиана - 6,3 месяца;  $p < 0,05$ ), а наиболее короткие (медиана - 4,5 месяцев;  $p < 0,05$ ) – в группе с ранней манифестацией заболевания и последующим рецидивированием в периоде старения.

Частота развития аффективных эпизодов у больных БАР позднего возраста также менялась в зависимости от возраста начала заболевания. Наибольшее количество аффективных эпизодов в год на протяжении всего заболевания отмечалось у больных с ранним началом БАР, в то время как при манифестации БАР во вторую половину жизни отмечалось более редкое их возникновение по мере увеличения возраста начала заболевания. В группе сравнения с ранним началом БАР с в период 50-64 лет отмечалось более частое развитие аффективных эпизодов в год после 65 лет.

В доманифестном периоде у большинства обследованных больных преобладали личностные особенности гипертимного ( $n=44$ ; 27,2%), циклотимного ( $n=36$ ; 22,1%) и истерического ( $n=29$ ; 17,8%) круга, представленные на уровне акцентуаций. У четверти обследованных больных ( $n=39$ ; 25,2%) не было выявлено каких-либо характерологических особенностей в доманифестном периоде по

анамнестическим сведениям. Разнообразие заостренных личностных черт в доманифестном периоде (истерических, шизоидных, психастенических и др.) наблюдалось преимущественно в группе сравнения с ранней манифестацией заболевания. При начале БАР в возрасте 65 лет и старше у больных чаще, чем при начале БАР в периоде 50-64 лет и ранней манифестации заболевания отмечались личностные особенности гипертимного и циклотимического круга или же отсутствие, по анамнестическим сведениям, заостренных личностных черт.

Патологические реакции на стресс в виде невротических реакций (тревожных, фобических, соматоформных) и реактивная лабильность с транзиторным снижением адаптивных способностей при возникновении тяжелых жизненных ситуаций чаще наблюдались среди лиц с ранним началом БАР (69,8%) и манифестацией заболевания в периоде инволюции (68,9%); при манифестации БАР в возрасте 65 лет и старше подобные транзиторные нарушения встречались у больных в доманифестном периоде существенно реже (26,7%).

Более редкое выявление акцентуаций характера в преморбиде, реактивной лабильности и патологических реакций на стресс у больных с поздней манифестацией БАР и увеличение доли пациентов без каких-либо заостренных черт личности при манифестации заболевания во вторую половину жизни может свидетельствовать о большей социальной адаптации этой группы больных по сравнению с группами пациентов с ранней манифестацией и обуславливать начало эндогенного заболевания только в периоде старения.

При ранней манифестации заболевания чаще выявлялась наследственная психопатологическая отягощенность ( $n=38$ ; 41,3%), в то время как при начале заболевания в периоде 50-64 лет и возрасте 65 лет и старше доля больных с семейной отягощенностью психическими заболеваниями снижалась до 31,4% и 26,3% соответственно. Суицидальная активность, в том числе завершённые суициды среди родственников больных отмечались с одинаковой частотой как при ранней, так и при поздней манифестации (6,5% и 6,7%).

Выявлено увеличение суицидального риска в позднем возрасте у больных с началом заболевания до 50 лет и у больных с континуальным течением заболевания

при развитии в период старения тяжелых депрессивных и смешанных аффективных эпизодов. Эти данные согласуются с результатами исследования суицидальности в позднем возрасте [Aizenberg D. et al., 2006; Ciulla L. et al., 2014; Rise I.V. et al., 2016]. Отмечен рост частоты аутодеструктивных тенденций (75,9%) и неконтролируемого симптоматического употребления алкоголя (58,6%;  $p < 0,05$ ) и бензодиазепиновых транквилизаторов (37,9%;  $p < 0,05$ ) у пациентов с континуальным типом течения БАР в позднем возрасте.

Таким образом, в группе с манифестацией БАР до 50 лет и рецидивированием в период старения течение заболевания было самым неблагоприятным с тенденцией к формированию наименее курбельных форм БАР, таких как континуальное течение по типу «медленных циклов» и континуальное течение по типу «быстрых циклов». При манифестации БАР в возрасте 65 лет и старше отмечено более частое развитие резидуальной аффективной симптоматики в периоды ремиссий при альтернирующем типе течения заболевания.

Наиболее благоприятное течение БАР отмечались в группе с манифестацией заболевания в периоде 50-64 лет, в этой группе отмечалась наименее продолжительная длительность аффективных эпизодов, у них реже, чем у больных из других групп, отмечались признаки мнестико-интеллектуального снижения по завершению очередного аффективного эпизода.

В клинической картине аффективных эпизодов БАР у большинства обследованных больных отмечался ряд психопатологических особенностей, обусловленных влиянием позднего возраста, выраженным в разной степени.

На момент включения в исследование у больных позднего возраста были представлены все варианты аффективных эпизодов: депрессии ( $n=98$ ; 66,3%), мании ( $n=8$ ; 5,5%), гипомании ( $n=6$ ; 3,7%), смешанные аффективные эпизоды ( $n=41$ ; 25,1%).

Депрессивные эпизоды преобладали по частоте независимо от возраста манифестации заболевания. Депрессивные эпизоды были представлены апатическими и адинамическими депрессиями (54%), тревожно-тоскливыми депрессиями (27,6%), сенесто-ипохондрическими депрессиями (17,4%).

Возрастную окраску биполярной депрессии у обследованных больных придавали выраженные тревожные нарушения, ипохондрическая фиксация на работе желудочно-кишечного тракта, характерные для всех больных позднего возраста нестойкие идеи ущерба малого размаха.

Наиболее характерными для больных позднего возраста оказались апатические и адинамические депрессии, и доля их увеличивалась по мере увеличения возраста манифестации БАР с 56,9% в группе с ранним началом БАР до 72,7% при поздней манифестации заболевания. В то же время, по мере увеличения возраста манифестации БАР у обследованных больных отмечалось более редкое развитие тревожно-тоскливой депрессии – уменьшение доли этого варианта биполярной депрессии с 26,2% при манифестации БАР в первую половину жизни до 9,1% при поздней манифестации заболевания. Доля больных с сенесто-ипохондрической депрессией в сравниваемых группах с ранней и поздней манифестацией была одинаковой. У пациентов с началом БАР в инволюционном периоде отмечалось более частое возникновение этого типа биполярной депрессии по сравнению с другими группами сравнения. Тяжелые депрессии тревожно-тоскливой и сенесто-ипохондрической структуры (8,3%) у больных позднего возраста достигали психотического уровня и сопровождались элементами ипохондрического нигилистического бреда Котара с отрицанием функционирования внутренних органов на высоте состояния.

Преобладание среди депрессивных нарушений у больных позднего возраста апатических и адинамических депрессий, вероятность развития выраженных тревожно-ипохондрических нарушений указывается многими авторами, занимавшимися изучением биполярной депрессии [Рохлина М. Л., 1965, Kessing L. V., 2006; Яковлева О.Б., 2014, Garcia-Lopez A. et al., 2017].

По результатам психометрической оценки интенсивность депрессивных нарушений по мере увеличения возраста манифестации БАР снижалась. Так, медиана по шкале НАМ-D-17 в группе больных с ранней манифестацией составила 26,5 баллов, в группе с началом БАР в периоде инволюции – 23,0 балла, а у больных с поздним началом заболевания – 22,5 балла. Аналогичная тенденция

прослеживалась в различиях степени выраженности тревожной симптоматики при биполярной депрессии в группах сравнения – медиана по шкале HARS в группе с манифестацией в первую половину жизни составляла 27,0 баллов, а при поздней манифестации БАП – 21,5 баллов. У больных с манифестацией БАП в позднем возрасте в структуре апатических и адинамических депрессий отмечалась наименьшая интенсивность депрессивных симптомов среди больных с биполярной депрессией. В то же время, по мере увеличения возраста манифестации БАП отмечалось повышение интенсивности депрессивной и тревожной симптоматики у больных с тревожно-тоскливыми и сенесто-ипохондрическими депрессиями, хотя и доля их в группах сравнения пропорционально уменьшалась.

Полученные данные соответствуют представлениям большинства исследователей о том, что в позднем возрасте тяжёлые расстройства встречаются реже, чем у молодых больных БАП, но хуже исходы в отношении соматической коморбидности, когнитивного дефицита, суицидальности и общей смертности [Forester B. P. et al, 2015; Valiengo L. da C. et al., 2016; García-López A. et al., 2017; Smilowitz S. et al., 2019].

Маниакальные состояния у больных пожилого и старческого возраста отмечались существенно реже (4,9%), чем биполярная депрессия, что соответствует представлениям о распространенности маниакальных состояний у больных позднего возраста при БАП [Benedetti A. et al., 2008; Dols A. et al., 2014; Chen P. et al., 2017]. Маниакальные эпизоды у обследованных больных были представлены характерными для позднего возраста гневливыми маниями (50%) и расторможенными маниями (37,5%), лишь в одном случае у обследованного больного отмечалась классическая веселая мания. К возрастным особенностям маниакальных состояний у больных позднего возраста относились благодушно-эйфоричный мориоподобный аффект, беспечность, дурашливость, расторможенность, гневливость, лабильность аффекта, низкую продуктивность, идеи переоценки собственной личности и прошлых заслуг. Во многих работах, посвященных изучению БАП в позднем возрасте, изменение клинической картины

в период старения описано именно в структуре маний [Рохлина М. Л., 1965; Андрусенко М.П., 1986; Safer D.J., 2012; Chen P. Et al., 2017].

По мере увеличения возраста манифестации БАР отмечалось увеличение доли больных с гневливыми маниями на момент включения в исследование. Так, в группе с манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте гневливые мании отмечались у 25% обследованных больных позднего возраста. В группе с началом БАР в период инволюции доля пациентов с гневливой манией увеличивалась до 50%. У больных с началом БАР в возрасте 65 лет и старше маниакальные состояния на момент включения в исследование проявлялись только в виде характерных для старческого возраста расторможенных маний с нецеленаправленным поведением по «лобному» типу, близкому к полевому.

По результатам психометрической оценки у всех больных с маниакальными эпизодами отмечалась выраженная маниакальная симптоматика. Симптомы мании были более выражены среди больных с ранним и поздним началом заболевания – медиана по шкале YMRS составляла в обеих группах сравнения 29,0 баллов, при начале БАР в период 50-64 лет интенсивность маниакальных симптомов незначительно снижалась (Me YMRS 27,5 баллов).

Смешанные аффективные эпизоды у обследованных больных были представлены дисфорическими депрессиями (48,8%), ажитированными депрессиями (34,1%), идеаторно бедными маниями (12,2%) и ипохондрическими маниями (4,9%). В структуре смешанных аффективных состояний отмечалась характерная для периода старения тревожно-ипохондрическая симптоматика различной степени интенсивности с соматовегетативными нарушениями и страхом внезапной смерти или инвалидизации.

Характерной особенностью смешанных аффективных эпизодов в группе больных с поздней манифестацией заболевания было наличие в этой группе пациентов только дисфорической депрессии в качестве смешанного аффективного эпизода, проявлявшейся гневливостью, раздражительностью, неотступными мыслями о несостоятельности, характерной для позднего возраста тревогой за здоровье.

Смешанные аффективные состояния у обследованных больных с поздним началом БАР проявлялись более высоким уровнем депрессивной симптоматики (Me HAM-D-17 21,5 баллов) по сравнению группой с ранним началом БАР (Me HAM-D-17 19,5 баллов) и в периоде инволюции (Me HAM-D-17 20,5 баллов). У больных с манифестацией БАР первую половину жизни и периоде инволюции отмечалась более выраженные симптомы тревоги в структуре смешанных аффективных эпизодов (Me HARS 23,5 и 24,0 баллов соответственно), чем в группе с поздней манифестацией (Me HARS 21,5 баллов). Маниакальные симптомы в рамках смешанных аффективных состояний у всех обследованных больных были выражены с одинаковой интенсивностью.

Большинство обследованных больных имели соматическую отягощенность, представленную, преимущественно, сердечно-сосудистыми заболеваниями и цереброваскулярной болезнью, подтвержденной данными КТ головного мозга. У части больных в структуре аффективных эпизодов отмечались как субъективные жалобы на снижение памяти, так и признаки транзиторной когнитивной дисфункции. В связи с этим всем обследованным пациентам проводилась оценка уровня когнитивного функционирования.

Уровень когнитивного функционирования обследованных больных по результатам психометрических шкал MMSE и MoCA оставался в пределах возрастной нормы, его оценка проводилась в период госпитализации после купирования остроты аффективного состояния. У части больных, включенных в исследование, отмечалась тенденция к его снижению. Более заметными проявления когнитивных дисфункций, не достигавшими по своей степени выраженности мягкого когнитивного снижения, были у пациентов с поздней манифестацией, перенесших маниакальные и смешанные аффективные эпизоды (расторможенную манию и дисфорическую депрессию), и больных с началом БАР в периоде инволюции, перенесших биполярную депрессию. Снижение уровня когнитивного функционирования по результатам психометрической оценки было отмечено также у пациентов с континуальным течением заболевания.

Полученные результаты психометрической оценки уровня когнитивного функционирования у обследованных больных подтверждают мнение других авторов о том, что пожилые больные БАР составляют группу риска исхода в когнитивное снижение и нуждаются в регулярном мониторинге когнитивных функций [Rise I.V. et al., 2016; Seelye A. et al., 2019; Belvederi Murri M. et al., 2019]. Вместе с тем, полученные данные отличаются от данных других исследований о большей частоте когнитивных дисфункций у больных с ранним началом БАР, связанной, по мнению авторов, с большим количеством аффективных эпизодов [Kumar S. T., Frangou S., 2010; Valiengo L. da S. et al., 2016; Chen P. et al., 2017].

Когнитивные нарушения у больных БАР позднего возраста, по представлениям ряда исследователей, обусловлены нарушением исполнительных функций, внимания, замедления темпа психической деятельности, ухудшения процессов планирования и программирования, что ассоциировано с нейродегенеративными изменениями лобно-височных и лимбических зон головного мозга [Suwalska A. et al., 2001; Bora E. et al., 2009; Oertel-Knöchel V. et al., 2015; Abe S. et al., 2011].

С целью комплексной оценки уровня когнитивного функционирования больные БАР позднего возраста проходили нейропсихологическое обследование по методике А. Р. Лурии (совместно с в.н.с., к.п.н. И. Ф.Рощиной). По результатам нейропсихологической оценки у пациентов позднего возраста с преобладанием депрессивной симптоматики ведущей оказалась левополушарная (лобная и височная) недостаточность в сочетании с симптомами со стороны подкорковых структур мозга. У пациентов с преобладанием маниакальной симптоматики на первый план выступала дисфункция передних (медико-базальных) отделов правого полушария головного мозга.

Снижение уровня когнитивного функционирования было отчетливо отмечено у больных с континуальным течением БАР в отличие от пациентов с альтернирующим течением и течением «сдвоенными фазами». Когнитивные дисфункции у больных с континуальным течением проявлялись в виде нарушения динамического праксиса (29,6%;  $p < 0,05$ ), снижения номинативной и

семантической организации речи (25,9%;  $p < 0,05$ ), снижения нейродинамических параметров деятельности.

При нейропсихологическом обследовании была выявлена тенденция к снижению уровня когнитивного функционирования не только у лиц с поздней манифестацией БАР, но и при раннем начале заболевания. Так, в группе сравнения с началом БАР до 50 лет у обследованных больных отмечались нарушения пространственного праксиса (86,2%;  $p < 0,05$ ) и снижение объема слухоречевой памяти (20,2%;  $p < 0,05$ ), а при поздней манифестации заболевания – нарушения оптико-пространственной деятельности (69,2%;  $p < 0,01$ ), динамического праксиса (30,8%;  $p < 0,01$ ) и снижение зрительной памяти (69,2%;  $p < 0,01$ ).

По результатам проспективного наблюдения, осуществлявшегося в течение 5 лет, больные, заболевшие в позднем возрасте, чаще повторно госпитализировались в стационар при возникновении рецидива заболевания, помимо этого, у них чаще, чем у больных из других групп, отмечалось начало снижения уровня когнитивного функционирования. Развитие когнитивного снижения вплоть до манифестации деменции оказалось более характерным для больных с началом БАР после 65 лет, а также для длительно болеющих пациентов с ранней манифестацией заболевания (20,0% и 8,7% соответственно). Реже всего когнитивное снижение возникало у группы больных с манифестацией БАР в период 50-64 лет (6,6%).

Результаты психометрической оценки когнитивной сферы пациентов, включенных в исследование, данные нейропсихологического обследования и сведения, полученные в результате проспективного наблюдения за больными, подтверждают необходимость динамического исследования уровня когнитивного функционирования у пациентов позднего возраста с БАР в связи с риском развития когнитивного снижения.

БАР является хроническим заболеванием, в патогенезе и прогрессировании которого важная роль отводится системному воспалению с вовлечением дисрегуляции иммунной системы. [Modabbernia A. et al., 2013; Munkholm K. et al., 2013, 2013; Rowland T. et al., 2018; Salarm A. P., Pariante C. M., Zunszain P., 2017;

Naroon E. et al., 2017; Barbosa I. G. et al., 2014; Luo Y. et al., 2016; Bauer I.E. et al., 2017; Karabulut S. et al., 2019]. Ранее в клинике НЦПЗ были получены данные, подтверждающие роль системного воспаления при эндогенных психических заболеваниях юношеского, молодого и зрелого возраста [Клюшник Т.П., Сарманова З. В., Субботская Н. В. с соавт., 2015; Клюшник Т.П., Зозуля С. А., Андросова Л. В. с соавт., 2016; Зозуля С.А., Олейчик И. В., Андросова Л. В. с соавт., 2017; Клюшник Т.П., Андросова Л. В., Зозуля С. А. с соавт., 2018] и депрессиях позднего возраста [Сафарова Т. П., Яковлева О. Б., Андросова Л.В. с соавт., 2020; Симонов А. Н., Клюшник Т. П., Андросова Л. В. с соавт., 2020]

В клинико-иммунологической части исследования БАР в позднем возрасте (совместно с в.н.с., к.б.н. Л. В. Андросовой) впервые в отечественной биологической психиатрии осуществлялось изучение различных иммунологических показателей (активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), уровень аутоантител к белку S-100b и основному белку миелина (ОБМ)) в периферической крови больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР во время аффективных эпизодов и в ремиссии.

По результатам иммунологического исследования в крови пациентов наблюдалось статистически значимое повышение функциональной активности  $\alpha 1$ -ПИ ( $p < 0,00001$ ), уровня аутоантител к нейроспецифическому антигену S-100b ( $p < 0,001$ ) и снижение ПИИ ( $p < 0,00001$ ) у больных с аффективными эпизодами БАР и в ремиссии по сравнению с контрольной группой. Обнаруженные отличия уровня провоспалительных иммунных маркёров у больных БАР от здорового контроля того же возраста подтверждают гипотезу о вкладе системного воспаления в патогенез БАР. Стойкие отклонения от нормальных показателей иммунных маркёров воспаления, обнаруживавшиеся в образцах крови, взятых как в обострении заболевания, так и в ремиссии, подтверждают концепцию нейропрогрессирования БАР.

В обследованной группе больных БАР был выявлен значительный разброс иммунологических показателей, как в сторону снижения, так и в сторону

повышения, наибольшая вариабельность была характерна для ЛЭ, в связи с чем этот показатель использовался в качестве кластеризующего фактора с выделением 2 кластеров пациентов.

У больных из 1-го кластера отмечалось повышение в плазме крови активности ЛЭ и ее ингибитора  $\alpha 1$ -ПИ, а протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ), отражающий отношение этих двух показателей свидетельствовал о преобладании протеолитической активности, что может говорить о сбалансированном воспалительном процессе, нацеленном на восстановление гомеостаза. У пациентов из 2-го кластера отмечалось снижение активности ЛЭ и повышение  $\alpha 1$ -ПИ, что привело к значительному понижению значений ПИИ, указывая на сниженную протеолитическую активность воспалительного процесса, что может свидетельствовать о несбалансированном воспалительном процессе, связанным с функциональным истощением нейтрофилов.

Кластерный анализ показателей маркёров воспаления в периферической крови обследованных больных позднего возраста позволил выделить сбалансированный и несбалансированный иммунофенотипы, подтверждающие клиническое разнообразие заболевания. Сбалансированный иммунофенотип оказался более характерен для больных с поздним началом БАР, более выраженных маний и, в то же время, менее тяжелых депрессий. Несбалансированный иммунофенотип более часто встречался у пациентов с ранним началом заболевания, более тяжелым течением депрессивных эпизодов и более частым наличием резидуальной симптоматики в ремиссиях.

Для пациентов с альтернирующим течением и течением БАР «сдвоенными фазами» оказались характерны оба иммунофенотипа. У пациентов с континуальным течением по типу «медленных циклов» превалировал первый, сбалансированный иммунофенотип, в то время как у больных с континуальным течением по типу «быстрых циклов» - несбалансированный иммунофенотип.

Полученные данные имеют предварительный характер, тем не менее, подтверждают положения концепции системного воспаления в отношении

прогрессирования БАР вследствие нейродегенеративных изменений в позднем возрасте.

Доказательных терапевтических стратегий лечения больных БАР позднего возраста в настоящее время не разработано. В рекомендациях большинства исследователей указываются те же алгоритмы лечения, что и для пациентов юношеского, молодого и среднего возраста: купирование аффективных фаз с последующим подбором поддерживающего лечения, рассчитанного на длительное применение с учетом необходимости применения более низких доз у больных позднего возраста [Young R. C. et al., 2004, 2017 Aziz R. et al., 2006; Sajatovic M. et al., 2015; Shulman K. I. et al., 2019, Fotso S. J. et al., 2019]. К особенностям терапии БАР в периоде старения относится назначение препаратов в минимально эффективных дозах с учетом риска возникновения побочных эффектов психофармакотерапии. Дозировки лекарственных препаратов для купирующего и поддерживающего лечения БАР должны подбираться с учетом наличия у больных позднего возраста соматической отягощенности, приводящей к необходимости постоянного приема непсихотропных медикаментов и с учетом лекарственного взаимодействия между ними и психофармакотерапией. С целью улучшения терапевтического ответа у больных позднего возраста с биполярной депрессией целесообразно применение препаратов с нейротрофическим и нейрометаболическим действием в качестве аугментации методом, разработанным в отделе гериатрической психиатрии НЦПЗ [Калын Я.Б. и соавт., 2014, 2016; Гаврилова С.И. с соавт., 2015; Сафарова Т.П. с соавт., 2017; 2018; 2019]

Особую значимость для ведения больных в периоде старения представляет психотерапевтическое сопровождение психофармакотерапии на протяжении всего периода лечения и психообразовательная работа с пациентами позднего возраста, направленная на формирование у пациентов комплаентности.

В настоящем исследовании проведена комплексной оценки клинических проявлений и течения БАР у больных позднего возраста. Сравнительный анализ БАР с манифестацией в позднем возрасте в сопоставлении с БАР с ранним началом и рецидивированием заболевания в период старения позволяет выявить

прогностическую значимость возраста манифестации заболевания для особенностей течения заболевания и клинической картины аффективных эпизодов в позднем возрасте (депрессий, маний и смешанных состояний), а также основные отличительные тенденции в клинической динамике БАР в зависимости от возраста манифестации. Проведена оценка суицидального риска у пожилых больных с депрессивными и смешанными аффективными состояниями, а также с различными типами течения заболевания. Изучены нейроиммунологические особенности БАР у больных позднего возраста, свидетельствующие о роли системного воспаления в патогенезе заболевания. Проведена оценка вклада развивающейся в позднем возрасте церебральной патологии на течение и исходы БАР, установлена необходимость мониторинга когнитивных функций у больных позднего возраста с аффективным заболеванием. Проанализирован опыт оптимизации терапии и профилактики БАР у больных позднего возраста с целью достижения более быстрого и устойчивого терапевтического ответа.

Методологические принципы, лежащие в основе этого исследования, могут быть использованы как в научной, так и в практической деятельности врачей-психиатров. Результаты диссертационного исследования имеют практическую значимость для организации ведения и лечения больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР, обеспечения доступной госпитальной помощи и внебольничного наблюдения, поддерживающей терапии и мониторинга когнитивного функционирования, мер реабилитации и помощи членам семьи с обязательным образовательным сегментом.

Дальнейшее понимание БАР позднего возраста может привести к более специфическим рекомендациям в лечении, адаптированным к потребностям, вызванным возраст-ассоциированными соматическими и когнитивными изменениями.

## ВЫВОДЫ

1. Больные пожилого и старческого возраста с диагнозом «Биполярное аффективное расстройство» (БАР) составляют 26,5% среди всех госпитализированных пациентов с БАР. В большинстве этих случаев (63,2%) отмечается раннее начало БАР в молодом возрасте с последующим рецидивированием в течение жизни вплоть до периода старения. Более чем в одной трети случаев БАР начинается во второй половине жизни, то есть после 50 лет, как в период инволюции в возрасте 50-64 лет (27,6%), так и в возрасте 65 лет и старше (9,2%). В позднем возрасте определяются все типы БАР, принятые в международных классификациях, но наиболее часто встречается БАР II типа.

2. В позднем возрасте наиболее характерны для госпитализированных больных БАР 3 типа течения: альтернирующее, течение «сдвоенными фазами» и континуальное. Каждый из трёх типов разделяется на два подтипа: альтернирующее течение с полными (25,2%) и неполными ремиссиями (26,9%); течение по типу «сдвоенных фаз» с переходом депрессии в манию (18,4%) и мании в депрессию (11,7%); континуальное течение по типу «медленных циклов» (15,3%) и течение по типу «быстрых циклов» (2,5%).

2.1 В результате проведения сравнительно-возрастного анализа выявлены корреляции типов течения с возрастом манифестации БАР.

2.1.1 Альтернирующее течение БАР в период старения более характерно для пациентов с поздним началом заболевания (80,0%). При поздней манифестации БАР более часто, чем в группах сравнения с ранним возрастом манифестации, отмечено формирование неполных ремиссий с резидуальной аффективной симптоматикой (40,0%). Альтернирующее течение с полными ремиссиями более характерно для больных позднего возраста с манифестацией заболевания в период инволюции (44,4%) и реже всего встречается у больных с ранним началом заболевания (14,6%).

2.1.2 Течение БАР в позднем возрасте по типу «сдвоенных фаз» с переходом депрессии в манию и мании в депрессию более характерно для больных с ранней манифестацией БАР (36,9%) и по мере увеличения возраста начала заболевания этот тип течения встречается реже.

2.1.3 Континуальное течение по типу «медленных циклов» более часто наблюдается в позднем возрасте у больных с ранней манифестацией заболевания. Континуальное течение по типу «быстрых циклов» отмечено у больных позднего возраста только при ранней манифестации БАР.

2.1.4 Формирование неблагоприятных форм течения БАР в позднем возрасте наиболее характерно для БАР с ранней манифестацией и рецидивирования заболевания в период старения.

3. Выявлены корреляции клинико-психопатологических особенностей аффективных эпизодов БАР у больных с возрастом начала заболевания.

3.1 Наиболее часто у больных позднего возраста отмечалась биполярная депрессия (66,3%). Депрессивные эпизоды представлены апатическими и адинамическими депрессиями (59,3%), тревожно-тоскливыми депрессиями (22,2%), сенесто-ипохондрическими депрессиями (18,5%). Наиболее характерными для больных позднего возраста оказались апатические и адинамические депрессии, и доля их возрастала по мере увеличения возраста манифестации БАР с 56,9% при раннем до 72,7% при позднем начале заболевания, при этом степень тяжести депрессивной симптоматики отчетливо снижалась.

3.2 Маниакальные и гипоманиакальные эпизоды у госпитализированных больных БАР в позднем возрасте встречаются существенно реже (3,7% и 4,9% соответственно). Маниакальные эпизоды у обследованных больных представлены характерными для позднего возраста гневливыми маниями и расторможенными маниями и лишь в 1 случае отмечена классическая «веселая» мания. По мере увеличения возраста манифестации БАР отмечается учащение гневливых маний. При позднем начале БАР маниакальные состояния проявляются преимущественно в виде характерных для старческого возраста расторможенных маний с «лобным» характером поведенческих проявлений.

3.3 Смешанные аффективные эпизоды наблюдались у 25,1% больных и проявлялись развитием дисфорических депрессий (48,8%), ажитированных депрессий (34,1%), идеаторно бедных маний (12,2%) и ипохондрических маний (4,9%). У больных с ранней манифестацией и длительным течением БАР отмечался рост доли смешанных аффективных состояний в период старения. При начале БАР в возрасте 65 лет и старше установлено увеличение доли смешанных аффективных эпизодов в качестве манифестных фаз

3.4 При ранней манифестации БАР отмечается высокий суицидальный риск при развитии в период старения тяжелых депрессивных и смешанных аффективных эпизодов, а также частота аутодеструктивных тенденций (75,9%) у пациентов с континуальным типом течения БАР в позднем возрасте.

4. Определены клинико-патогенетические корреляции БАР позднего возраста, среди них наиболее значимы риск снижения уровня когнитивного функционирования, конституциональные особенности больных, вклад системного воспаления в патогенез БАР).

4.1 Снижение уровня когнитивного функционирования в позднем возрасте по результатам комплексной клинической, психометрической и нейропсихологической оценки более характерно для пациентов с континуальным типом течения БАР, а также при манифестации заболевания до 50 и после 65 лет. Пожилые больные с БАР составляют группу риска исхода в когнитивное снижение и нуждаются в регулярном мониторинге когнитивных функций.

4.2 Наибольшее разнообразие личностных особенностей в доманифестном периоде наблюдалось в группе больных с ранним началом БАР. При поздней манифестации БАР в преморбидном складе личности устойчиво проявлялись в течение жизни гипертимные и циклотимные черты, что сопровождалось большей социальной адаптацией этой группы больных по сравнению с пациентами с ранней манифестацией БАР

4.3 Результаты клинико-иммунологического исследования с выделением двух иммунофенотипов (сбалансированного и несбалансированного) у больных позднего возраста с различными типами течения БАР и разным характером

аффективных эпизодов подтверждают концепцию системного воспаления и его вклад в патогенез БАР и прогрессирование заболевания в позднем возрасте вследствие нейродегенеративных мозговых изменений.

5. Интегративный подход к терапии БАР в позднем возрасте определяется клиническими особенностями аффективных эпизодов и заболевания в целом, коморбидной соматической патологией и переносимостью психофармакологических препаратов, предназначенных для купирующей, поддерживающей и превентивной терапии. Комплекс мер терапевтического вмешательства направлен на уменьшение риска когнитивного снижения и частоты нежелательных эффектов терапии. Организация ведения больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР предполагает постоянный мониторинг когнитивного функционирования и соматического состояния больных, а также комплекс психотерапевтических и реабилитационных мер, ориентированных на поздний возраст пациентов.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual IV (1994)

DSM-5 - Diagnostic and Statistical Manual 5 (2013)

EMBLEM - European Mania in Bipolar Longitudinal Evaluation of Medication

GAGE-BD - The Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database

GERI-BD - A randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder

HAM-D-17 - шкала Гамильтона для оценки депрессии

HARS - шкала Гамильтона для оценки тревоги

YMRS - шкала мании Янга

MMSE - краткая шкала оценки психического статуса

MoCA - монреальская шкала оценки когнитивных функций

MAS – шкала Бека-Рафаэльсона для оценки мании

$\alpha$ 1-ПИ –  $\alpha$ 1- протеиназный ингибитор

БАР – биполярное аффективное расстройство

ед. опт. пл – единицы оптической плотности

КТ – компьютерная томография

ЛЭ – лейкоцитарная эластаза

МДП – маниакально-депрессивный психоз

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

МКБ-11 – Международная классификация болезней 11 пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ИЕ/мл – ингибиторные единицы в миллилитре

ОБМ – основной белок миелина

ОИМАО - обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А

ПИИ – протеазно-ингибиторный индекс

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

СИОЗС – селективный ингибитор обратного захвата серотонина

СИОЗСиН – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

ТЦА – трициклический антидепрессант

ФГБНУ НЦПЗ – Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научный центр психического здоровья»

ЭСТ – электросудорожная терапия

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, Т. И. Депрессивные расстройства у больных пожилого возраста: возможность психометрической оценки с применением шкалы оценки депрессии Монтгомери-Асберга / Т. И. Авдеева, Н. Н. Иванец, М. А. Кинкулькина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112. – № 8. – С. 56–62.
2. Авдеева, Т. И. Аффективные расстройства позднего возраста, психометрическая оценка и фармакотерапия : автореферат дис. ... докт. мед. наук: 14.00.18 / Авдеева Татьяна Ивановна. – М., 2013. – 46 с.
3. Аведисова, А. С. Маниакально-депрессивный психоз – биполярное расстройство – аффективный спектр: смена парадигм / А. С. Аведисова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – № 11. – С. 21–28.
4. 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.
5. Аведисова, А. С. Типология смешанных депрессивных состояний в клинике биполярного аффективного расстройства / А. С. Аведисова, Р. В. Воробьев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 1. – С. 16–25.
6. Андрусенко, М. П. Клинико-психопатологические особенности маниакальных состояний в позднем возрасте / М. П. Андрусенко // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1986. – Т. 86. – №4. – С. 541–547.
7. Андрусенко, М. П. Эндогенные мании позднего возраста (клиника, диагностика и терапия) : автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Андрусенко Мария Павловна. – М., 1986. – 24 с.
8. Андрусенко, М. П. Возрастные аспекты терапии поздних депрессий (клинико-терапевтические закономерности) : дис. ... доктора мед. наук: 14.00.18 / Андрусенко Мария Павловна. – М., 2004. – 239 с.
9. Барденштейн, Л.М. Биполярное аффективное расстройство II типа / Л.М. Барденштейн, Н. Н. Осипова, Я. М. Славгородский [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 157–162
10. Беляев, Б. С. Аффективный эндогенный психоз: (клиника, патогенез, систематика) : автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.18 / Беляев Борис Самойлович – М., 1989. – 51 с.

11. Бумке, О. Обычные заблуждения в суждениях о душевно-больных / О. Бумке. - Перевод с немецкого О. Г. Георгиевой и К. И. Кисляковой. – М.: Книгоиздательство «Наука», 1913. – 123 с.
12. Васильева, С. Н. Суицидальное поведение больных биполярным аффективным расстройством при коморбидных психических заболеваниях / С. Н. Васильева, Г. Г. Симуткин, Е. Д. Счастный [и др.] // Суицидология. – 2018. – № 9 (3). – С. 86–92.
13. Вербенко, В. А. Проблемы своевременной диагностики и фармакотерапии расстройств биполярного спектра / В. А. Вербенко, В. В. Сойко, Г. Н. Вербенко [и др.] // Клиническая психиатрия и психофармакотерапия. – 2015. – Т. 19. – № 1 (70). – С.15–22.
14. Воробьев, Р. В. Клиническая типология смешанных маниакальных состояний при биполярном аффективном расстройстве / Р. В. Воробьев // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 1. – С. 33–42.
15. Воробьев Р. В. Смешанные состояния в клинике биполярного аффективного расстройства : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Воробьев Руслан Вячеславович. – М., 2014. – 174 с.
16. Ворсина, О. П. Суицидальное поведение населения Иркутской области / О. П. Ворсина, Г. Г. Симуткин. – Томск: Изд-во «Иван Фёдоров», 2012. – 330 с.
17. Гаврилова, С. И. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара / С. И. Гаврилова, Я. Б. Калын, Т. П. Сафарова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2015. – № 2 (6) – С. 46–54.
18. Гаврилова, С. И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии / С. И. Гаврилова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2006. – № 3. – С. 5–12.
19. Гиляровский, В. А. Психиатрия: Руководство для врачей и студентов. 4-е изд., испр. и доп. / В. А. Гиляровский. — М.: Медгиз, 1954. – 520 с.
20. Дикая, Т. И. К вопросу о длительных многолетних депрессиях: клинико-психопатологические особенности и дифференциация затяжных депрессий / Т. И. Дикая // Психиатрия. – 2004. – №4 (10). – С. 48–54.
21. Доценко, В. Л. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным  $\alpha 1$ -протеиназным ингибитором по её энзиматической активности с синтетическим субстратом / В. Л. Доценко, Е.А. Нешкова, Г.А. Яровая // Вопросы медицинской химии. – 1994. – Т. 40. – № 3. – С. 20–25.
22. Залуцкая, Н. М. В чем заключается нормальное когнитивное старение? / Н. М. Залуцкая, Н. А. Гомзякова., Д. М. Сарайкин Д. М. [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33. – № 6. – С. 1060–1068.

23. Захарова, К. В. Влияние апатии на депрессию в позднем возрасте / К. В. Захарова, А. С. Аведисова, И. С. Самотаева // Неврологический вестник. – 2018. – Т. 50. – № 4. – С. 88–89.
24. Звягельский, М.А. Клинико-психопатологические особенности и лечение маниакально-депрессивного психоза с континуальным течением: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.18 / Звягельский Михаил Аронович. – М., 1988. – 21с.
25. Зинчук, М.С. Суицидальность в позднем возрасте: социокультуральные и клинические факторы риска / М. С. Зинчук, А. С. Аведисова, М. О. Жабин М.О. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 7. – С. 104–111.
26. Зозуля, С. А. Мониторинг течения эндогенных психозов по иммунологическим показателям / С. А. Зозуля, И. В. Олейчик, Л. В. Андросова [и др.] // Психическое здоровье. – 2017. – № 1. – С. 11–18.
27. Зражевская, И. А. Прогноз типа течения аффективных расстройств в зависимости от возраста пациентов ко времени начала заболевания / И.А.Зражевская // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 1. – С. 13–14.
28. Зражевская, И. А. Значимые предикторы формирования быстроциклического течения биполярного аффективного расстройства / И.А.Зражевская // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 2. – С. 23–26.
29. Иванец, Н. Н. Аффективные расстройства психотического уровня в пожилом возрасте: клинико-психопатологическая структура и эффективность психофармакотерапии / Н. Н. Иванец, Т. И. Авдеева, М. А. Кинкулькина // Российский психиатрический журнал. – 2011. – № 6. – С. 61–70.
30. Иванец, Н. Н. Повышение эффективности психофармакотерапии поздних депрессий: оптимизация длительности терапии / Н. Н. Иванец, М. А. Кинкулькина, Т. И. Авдеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 4. – С. 16–27.
31. Каледа, В. Г. Биполярные аффективные расстройства юношеского возраста с континуальным течением / В. Г. Каледа, В. А. Зяблов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 4. – С. 14–22.
32. Калын, Я. Б. Мания / Я. Б. Калын // Руководство по гериатрической психиатрии под ред. проф. С. И. Гавриловой. – М.: Пульс, 2014. – С. 242–249.
33. Калын, Я. Б. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре) / Я. Б. Калын, Т. П. Сафарова, В. С.

- Шешенин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2014. – № 2 (6). – С. 20–29.
34. Калын, Я. Б. Новые возможности оптимизации терапии депрессий в геронтопсихиатрической практике / Я. Б. Калын, С. И. Гаврилова, Т. П. Сафарова [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 4 (16). – С. 46–54.
35. Ключник, Т. П. Системные иммунные реакции при эндогенных депрессиях Ключник Т.П., Сарманова З.В., Субботская Н.В. [и др.] // Российский психиатрический журнал. 2015. №5. С. 85–91.
36. Ключник, Т. П. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунотест»): Медицинская технология / Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова [и др.]. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 32 с.
37. Ключник, Т. П. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах / Т. П. Ключник, Л. В. Андросова, С. А. Зозуля [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2018. — № 2 (99). — С. 64–69.
38. Колягин, В.В. Биполярное аффективное расстройство: пособие для врачей. В 2 ч. Ч. 2 / В.В. Колягин. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 48 с.
39. Концевой, В. А. Депрессии и старение / В. А. Концевой, А. В. Медведев, О. Б. Яковлева // Депрессии и коморбидные расстройства. Под ред. проф. А. Б. Смулевича. – М., 1997. – С. 114–122.
40. Копейко, Г.И. Смешанные аффективные состояния в юношеском возрасте (исторический аспект, современное состояние проблемы, психопатология) / Г. И. Копейко // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2011. – №. – С. 4–11.
41. Корсакова Н. К., Концепция А.Р. Лурии о трех функциональных блоках мозга и нейропсихологический синдром нормального старения / Н. К. Корсакова, И. Ф. Рощина // Методологические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии. Научное издание. Коллективная монография под ред. Н. В. Зверевой, И. Ф. Рощиной. — М.: ООО «Сам Полиграфист», 2018. — С. 203–211.
42. Костюкова, Е. Г. Проблемы и новые возможности дифференцированной терапии больных биполярным расстройством / Е. Г. Костюкова, А. А. Шафаренко, М. Я. Ладыженский // Современная терапия психических расстройств. – 2014. – № 4. – С. 8–14.
43. Краснов, В. Н. Расстройства аффективного спектра / В. Н. Краснов – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.

44. Лебедева, Е. В. Влияние аффективных расстройств с различным риском суицидального поведения на выживание больных, получающих консервативную терапию хронической ИБС и проживающих в Томске и Томской области / Е. В. Лебедева, Е. Д. Счастный, Г. Г. Симуткин [и др.] // Суицидология. – 2017. – Т. 8. – № 3 (28). – С. 84–93.
45. Лебедева, Е. В. Клиническая характеристика аффективных расстройств и эффективность антидепрессивной терапии у больных хронической ишемической болезнью сердца / Е. В. Лебедева, Е. Д. Счастный, Г. Г. Симуткин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – № 17 (4). – С. 85–93.
46. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. Учебное пособие для студентов высших учебных заведений / А. Р. Лурия. – М.: Издательский центр «Академия», 2003. — 384 с.
47. Маньковский, Н. Б. Возрастные изменения нейротрансмиттерных систем мозга как фактор риска цереброваскулярной патологии / Н. Б. Маньковский, С. М. Кузнецова // Журнал неврології ім. Б. М. Маньковского. – 2013. – № 2. – С. 5–13.
48. Международная статистическая классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / пер. с англ. / под ред. Ю.А. Нуллера, С.Ю. Циркина. - СПб.: АДИС. - 1994. – 302 с.
49. Михайлова, Н. М. Пограничные (непсихотические) психические расстройства. Глава 4. / Н. М. Михайлова // Руководство по гериатрической психиатрии под ред. проф. С. И. Гавриловой. – М.: Пульс, 2014. – С. 250–290.
50. Мосолов, С. Н. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, М. В. Кузавкова. - под ред. С.Н.Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
51. Мосолов, С. Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению биполярного аффективного расстройства у взрослых (проект) [Электрон. ресурс] / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, Э. Э. Цукарзи. – М., 2013. URL: <http://psychiatr.ru/news/183>.
52. Мосолов, С. Н. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства / С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, А. В. Ушкалова, А. А. Шафаренко, П. В. Алфимов // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–10.
53. Мучник, П. Ю. Типичные врачебные ошибки дифференциальной диагностике эндогенных психозов / П. Ю. Мучник, Е. В. Снедков // Обзорение психиатрии медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2013. – № 2. – С. 32–36.
54. Нартикова, В. Ф. Унифицированный метод определения активности альфа1-антитрипсина и альфа2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В. Ф. Нартикова, Т. С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 25 (4). – С. 494–499.

55. Незнанов, Н. Г. Использование групповой поддерживающей психотерапии в реабилитации пациентов геронтопсихиатрического стационара / Н. Г. Незнанов, Н. М. Залуцкая, В. А. Осипова // Психосоциальная реабилитация в психиатрии и неврологии. Методологические и организационные аспекты / сост. Н. М. Залуцкая ; под общ. ред. Н. Г. Незнанова. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2017. — С. 424–439.
56. Незнанов, Н. Г. Биопсихосоциальная психиатрия: руководство для врачей / Н. Г. Незнанов, А. П. Коцюбинский, Г. Э. Мазо. — М.: СИМК, 2020. — 904 с.
57. Незнанов, Н. Г. Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения? / Н. Г. Незнанов, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов, Т. В. Жилиева, Г. Э. Мазо // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. — 2020. — № 3. — С. 3–10.
58. Павличенко, А. В. Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: акцент на смешанные состояния и вопросы прогноза (по материалам 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии) / А. В. Павличенко // Психиатрия. — 2014. — № 4. — С. 58–65.
59. Пантелеева, Г. П. Аффективный психоз / Г. П. Пантелеева // Психиатрия: Руководство для врачей. В двух томах. Под ред. А.С.Тиганова. — М.: ОАО «Издательство Медицина», 2012. — С. 638–654.
60. 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.
61. Петрова, Н. Н. Биполярное аффективное расстройство первого типа и психосоциальное функционирование больных / Н. Н. Петрова, Ю. В. Ашенбреннер // Социальная и клиническая психиатрия. — 2018. — № 1. — С. 10–14.
62. Полищук, Ю. И. Способы совладания с тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами в позднем возрасте / Ю. И. Полищук, Т. П. Калиниченко Т.П., З. В. Летникова, В. Б. Гурвич // Психическое здоровье. — 2012. — №6. — С. 19–23.
63. Потанин, С. С. Оправдано ли назначение антидепрессантов при биполярной депрессии с точки зрения доказательной медицины? / С. С. Потанин, М. А. Морозова // Психиатрия. — 2020. — № 18 (2). — С. 51–60.
64. Психиатрия: национальное руководство / гл.ред.: Ю.А.Александровский, Н.Г.Незнанов. — 2-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1008с.
65. Пятницкий, А. Н. К вопросу о возрастных закономерностях депрессий позднего возраста / А. Н. Пятницкий // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. — 1986. — Т. 86. — № 4. — С. 537–541.

66. Пятницкий, А. Н. Сравнительно-возрастное исследование моно- и биполярных форм течения поздних аффективных психозов / А. Н. Пятницкий, М. П. Андрусенко, О. Б. Яковлева // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1990. – Т. 90. – № 9. – С. 57–61.
67. Рохлина, М. Л. Некоторые особенности течения и клиники маниакально-депрессивного психоза в позднем возрасте / М. Л. Рохлина // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1965. – Т. 65. – № 4. – С. 567–574.
68. Рыбаковский Я. Лики маниакально-депрессивного расстройства / Я. Рыбаковский. – М.: ИД «Городец», 2019. – 240 с.
69. Ряховский, В. В. Исходы депрессий в позднем возрасте / В. В. Ряховский // Психиатрия. – 2009. – №2. – С. 24–30.
70. Ряховский, В. В. Ближайшие исходы депрессии у лиц в инволюционном и позднем возрасте : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Ряховский Вячеслав Вячеславович. – М., 2011. – 210 с.
71. Сафарова, Т. П. Эффективность психофармакотерапии у больных геронтопсихиатрического стационара с функциональными психическими расстройствами / Т. П. Сафарова, В. С. Шешенин, В. В. Федоров // Психиатрия. – 2013. – Т. 57. – № 1. – С. 24–33.
72. Сафарова, Т. П. Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара / Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, В. С. Шешенин [и др.] // Психиатрия. – 2017. – № 3. – С. 5–13.
73. Сафарова, Т. П. Методы аугментации антидепрессивной терапии (на модели комплексной терапии с включением Актовегина) у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара / Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, В. С. Шешенин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2018. – № 6 (2). – С. 55–63.
74. Сафарова, Т. П. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического стационара / Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, С. И. Гаврилова // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 21–28.
75. Сафарова, Т. П. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессии у пожилых больных / Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, Л. В. Андросова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 2. – С. 53–58.
76. Сафарова, Т. П. Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста / Т. П. Сафарова // Психиатрия. – 2020. – № 18 (3). – С. 95–107.

77. Симонов, А. Н. Прогнозирование риска развития депрессии у пожилых по иммунологическим показателям / А. Н. Симонов, Т. П. Ключник, Л. В. Андросова [и др.] // Психиатрия. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 26–32.
78. Симуткин, Г. Г. Особые паттерны течения аффективных расстройств / Г.Г.Симуткин. – Томск: Издательство Томского университета, 2010. – 416 с.
79. Счастный, Е. Д. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения / Е. Д. Счастный, Г. Г. Симуткин, Е. В. Лебедева [и др.] // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2018. - № 33 (3). – С. 86–92.
80. Сосюкало, О.О. Смешанные аффективные состояния при эндогенных аффективных психозах (клиническая типология, динамика и прогностическое значение) : автореферат дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Сосюкало Ольга Орестовна. – М., 1988. – 22 с.
81. Смулевич, А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 432 с.
82. С  
м
83. Стал, С. М. Основы психофармакологии. Теория и практика / С. М. Стал. - пер. с англ. под ред. Д.Криницкого. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 656 с.
84. Стуров, Н. В. Биполярные расстройства: клиническая картина и принципы терапии / Н. В. Стуров, О. Л. Романова // Трудный пациент. – Т6. – № 4. – С. 49–54.
85. Субботская, Н. В. Клинико-иммунологические корреляции при эндогенной депрессии / Н. В. Субботская, З. В. Сарманова, А. Н. Бархатова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. – № 4. – С. 49–53.
86. Тиганов, А. С. Проблема возрастных аспектов депрессивных состояний / А. С. Тиганов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2013. – №11 (2). – С. 3–6.
87. Тювина, Н. А. Биполярное аффективное расстройство: особенности течения и поддерживающая фармакотерапия / Н. А. Тювина, В. Н. Смирнова // Неврология, Бейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 1. – С. 87–95.
88. Тювина, Н. А. Сравнительная характеристика клинических особенностей депрессии при биполярном аффективном расстройстве / Н. А. Тювина, И. Г. Коробкова // Неврология, Бейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – № 8 (1). – С. 22–28.
89. Тювина, Н. А. Терапия депрессии при биполярном аффективном расстройстве / Н. А. Тювина, И. Г. Коробкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – № 8 (2). – С. 36–43.

90. 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.
91. Усова, Н. Н. Заболевания нервной системы в гериатрии: Методическое пособие для врачей / Н.Н. Усова Л.А. Лемешков, А.Б. Малков [и др.]. – Гомель, 2015. – 99 с.
92. Хомская, Е. Д. Нейропсихология: Учебник для вузов. 4-е изд. / Е. Д. Хомская. – СПб.: Питер, 2010. – 496с.
93. Черепанова, М. И. Социальная эксклюзия как один из факторов суицидальных рисков среди лиц пожилого и старческого возраста / М. И. Черепанова // Мир науки, культуры, образования. – 2012. – №6 (37). – С. 425–429.
94. Черепанова, М. И. Специфика распространения суицидальных рисков среди населения пожилого и старческого возраста / М. И.Черепанова // Известия алтайского государственного университета. – 2013. – №2 (78). – С. 234–236.
95. Шацберг, А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии. 4-е издание / А. Ф. Шацберг, Д. О. Коул, Ч. Де Баттиста. – Перевод с английского. Под ред. Смулевича А.Б., Иванова С. В.. – М.: МЕДпресс-информ; 2020. – 672 с.
96. Шахматов, Н. Ф. Психическое старение: счастливое и болезненное / Н. Ф. Шахматов. – М.: Медицина, 1996. – 304 с.
97. Штернберг, Э. Я. О некоторых формах депрессий старческого возраста / Э. Я. Штернберг, Н. Г. Шумский // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1959. – Т. 59. – № 11. – С. 1291–1298.
98. Штернберг, Э. Я. Геронтологическая психиатрия / Э. Я. Штернберг. – М.: Медицина, 1977. – 216 с.
99. Шумский, Н. Г. К клинике инволюционной меланхолии (катамнестическое изучение) / Н. Г. Шумский, Т. Н. Морозова // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1967. – Т. 67. – № 4. – С. 554–559.
100. Юрьева, М. Л. Фармакологическая превенция суицидальных проявлений у больных с биполярной депрессией. Сообщение 1: диагностика и применение стабилизаторов настроения / М. Л. Юрьева, А. И. Мамчур // Суицидология. – 2015. – Т. 6. – № 1 (18). – С. 18–23.
101. Яковлева, О. Б. Особенности клиники и терапии депрессий позднего возраста. Методические рекомендации / О. Б. Яковлева. – М.: РКИ Соверопресс, 2014. – 19с.
102. Abe, C. Cortical thickness, volume and surface area in patients with bipolar disorder types I and II / C. Abe, P. Petrovic, M. Ingvar [et al.] // Journal of Psychiatry & Neuroscience. – 2016. – Vol. 41. – № 4. – P. 240–250.

103. Aiken, C. B. The Bipolarity Index: a clinician-rated measure of diagnostic confidence / C. B. Aiken, R. H. Weisler, G. S. Sachs. *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 177. – P. 59–64.
104. Aizenberg, D. Suicide attempts amongst elderly bipolar patients / D. Aizenberg, A. Olmer, Y. Barak // *Journal of Affective Disorders*. – 2006. – Vol. 91. – № 1. – P. 91–94.
105. Akiskal, H.S. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV / H. S. Akiskal, O. Pinto / *The Psychiatric clinics of North America*. – 1999. – Vol. 22. – № 3. – P. 517-534.
106. 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.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2005. – Vol. 85. – № 3. – P. 245–258.
107. Akiskal, H.S. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes / H. S. Akiskal, K. K. Akiskal, S. Lancrenon [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2006. – Vol. 96. – №3. – P. 197–205.
108. Akiskal, H. S. The interface of affective and schizophrenic disorders: a cross between two spectra? / H. S. Akiskal. – In: Marneros A, Akiskal HS, eds. *The Overlap of Affective and Schizophrenia Spectra*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007. – P. 277–291.
109. Almeida, O. P. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age / O. P. Almeida, S. Fenner // *International Psychogeriatrics*. – 2002. – Vol. 14. - № 3. – P. 311–322.
110. Almeida, O. P. Older men with bipolar disorder: Clinical associations with early and late onset illness / O. P. Almeida, G. J. Hankey, B. B. Yeap [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2018. – Vol. 33. – № 12. – P. 1613–1619.
111. Almeida, O. P. Older men with bipolar disorder diagnosed in early and later life: Physical health morbidity and general hospital service use / O. P. Almeida, G. J. Hankey, B. B. Yeap [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 241. – P. 269–274.
112. Altamura, A. C. White matter metabolism differentiates schizophrenia and bipolar disorder: a preliminary PET study / A. C. Altamura, A. Bertoldo, G. Marotta [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2013. – Vol. 214. – № 3. – P. 410–414.
113. Alves, G. S. White Matter Microstructural Changes and Episodic Memory Disturbances in Late-Onset Bipolar Disorder / G. S. Alves, C. Knöchel, M. A. Paulitsch [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – № 9. – P. 480.
114. Angst, J. Bipolarity from Ancient to Modern Times: Conception, Birth and Rebirth / J. Angst, A. Marneros // *Journal of Affective Disorders*. – 2001. – Vol. 67. – P. 3–19.

115. Angst, J. Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems and perspectives [Electronic resource] / J. Angst // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2013. – № 1. – 12. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4230689/>
116. Arnold, L. M. Gender differences in bipolar disorder / L. M. Arnold // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2003. – Vol. 26. – № 3. – P. 595–620.
117. Aziz, R. Treatments for late-life bipolar disorder / R. Aziz, B. Lorberg, R. R. Tampi // *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. – 2006. – Vol. 4. – № 4. – P. 347–364.
118. Azorin, J. M. 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 [Electronic resource] / J. M. Azorin, E. Aubrun, J. Bertsch [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2009. – № 9. – 33. URL: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-9-33>
119. Azorin, J. M. Self-assessment and characteristics of mixed depression in the French national EPIDEP study / J. M. Azorin, A. Kaladjian, M. Adida [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – Vol. 143. – № 1–3. – P. 109–117.
120. Azorin, J. M. Late-onset Bipolar Illness: The Geriatric Bipolar Type VI. / J. M. Azorin, A. Kaladjian, M. Adida [et al.] // *CNS Neuroscience & Therapeutics*. – 2012. – Vol. 18. – P. 208–213.
121. Baba, H. Depression and bipolar disorder: risk factors and potential prevention of developing dementia / H. Baba // *Brain Nerve*. – 2016. – Vol. 68. - № 7. – P. 753–765.
122. Baez, S. Brain structural correlates of executive and social cognition profiles in behavioral variant frontotemporal dementia and elderly bipolar disorder / S. Baez, C. Pinasco, M. Roca [et al.] // *Neuropsychologia*. – 2019. – Vol. 126. – P. 159–169.
123. Baldessarini, R. J. Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder / R. J. Baldessarini, P. Salvatore, H. M. K. Khalsa [et al.] *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 126. – № 1-2. – P. 299–302.
124. Banga, A. Late-life onset bipolar disorder presenting a case of pseudo-dementia: a case discussion and review of literature / A. Banga, T. Gyurmey, D. Matuskey [et al.] // *Yale Journal of biology and medicine*. – 2013. – Vol. 86. – P. 235–244.
125. Barbosa, I. G. Cytokines in bipolar disorder: paving the way for neuroprogression [Electronic resource] / I. G. Barbosa, M. E. Bauer, R. Machado-Vieira [et al.] // *Neural Plasticity*. – 2014. – Vol. 2014. – 360481. URL: <https://www.hindawi.com/journals/np/2014/360481/>
126. Barnes, D. E. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study / D. E. Barnes, G. S. Alexopoulos, O. L. Lopez [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63. – № 3. – P. 273–279.

127. Bauer, I. E. The Link between Refractoriness and Neuroprogression in Treatment-Resistant Bipolar Disorder / I. E. Bauer, J. C. Soares, S. Selek [et al.] // *Neuroprogression in Psychiatric Disorders. Mod Trends Pharmacopsychiatry*. Halaris A., Leonhard B.E. (eds.). – 2017. – Vol. 31. – P. 10–26.
128. Bellivier, F. Suicidal attempts in bipolar disorder: results from an observational study (EMBLEM) / F. Belivier, L. Yon, A. Luquiens [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2011. – Vol. 13. – № 4. – P. 377–386.
129. Belvederi Murri, M. Cognitive impairment in late life bipolar disorder: Risk factors and clinical outcomes / M. Belvederi Murri, M. Respino, L. Proietti [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – Vol. 257. – P. 166–172.
130. Benazzi, F. Depressive mixed state frequency: age/gender effects / F. Benazzi // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2002. – Vol. 56. – № 5. – P. 537–543.
131. Benazzi, F. Agitated depression: a valid depression subtype? / F. Benazzi // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2004. – Vol. 28. – P. 1279–1285.
132. Benazzi, F. Towards a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression) / F. Benazzi, A. Koukoupoulos, H. S. Akiskal // *European Psychiatry*. – 2004. – Vol. 18. – P. 85–90.
133. Benazzi, F. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post hoc analysis / F. Benazzi, M. Berk, M. A. Frye [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70. - № 10. – P. 1424–1431.
134. Benedetti, A. Bipolar disorder in late life: clinical characteristics in a sample of older adults admitted for manic episode / A. Benedetti, P. Scarpellini, F. Casamassima [et al.] *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. – 2008. – Vol. 29. – P. 4–22.
135. Benninghoff, J. Bipolare affektive Störungen im höheren Lebensalter / J. Benninghoff, P. Brieger // *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. – 2018. – Vol. 51. – № 7. – P. 751–757.
136. Berner, P. Diagnostic criteria for schizophrenic and affective psychosis / P. Berner, E. Gabriel, H. Katschnig. - Vienna: World Psychiatric Association, 1983; 183.
137. Berner, P. Psychopathological concepts of dysphoria / P. Berner, M. Musalek, H. Walter // *Psychopathology*. – 1987. – Vol. 20. – P. 93–100.
138. Bertschy, G. Frequency of dysphoria and mixed states / G. Bertschy, N. Gervasoni, S. Favre [et al.] // *Psychopathology*. – 2008. – Vol. 41. – № 3. – P. 187–193
139. Besga, A. White matter tract integrity in Alzheimer's disease vs. late onset bipolar disorder and its correlation with systemic inflammation and oxidative stress biomarkers [Electronic resource] / A. Besga, D. Chyzyk, I. Gonzalez-Ortega [et al.] // *Frontiers*

- in *Aging Neuroscience*. – 2017. – Vol. 9. – P. 179. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5472694/pdf/fnagi-09-00179.pdf>
140. Bharadwaj, B. Aripiprazole for acute mania in an elderly person. / B. Bharadwaj, S. Kattimani, A. Mukherjee // *Industrial Psychiatry Journal*. – 2011. – Vol. 20. – № 2. – P. 142–144.
141. Bleuler, E. *Handbuch der Psychiatrie*. 3 Aufl. / E. Bleuler. – Berlin: Springer, 1920. – 539 p.
142. Bocchetta, A. An observational study of 110 elderly lithium-treated patients followed up for 6 years with particular reference to renal function [Electronic resource] / A. Bocchetta, F. Cabras, M. Pinna [et al.] // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 19. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5457744/>
143. Bora, E. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives / E. Bora, M. Yücel, C. Pantelis // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 113. – № 1-2. – P. 1–20.
144. Bora, E. Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder / E. Bora, M. Yücel, C. Pantelis [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2011. – Vol. 123. – № 3. – P. 165–174.
145. Bowden, C. L. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group / C. L. Bowden, A.M. Brugger, A. C. Swann [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 1994. – Vol. 271. – № 12. – P. 918–924.
146. Broadhead, J. Mania in old age: a first prospective study / J. Broadhead, R. Jacoby // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 1990. – Vol. – P. 215–222.
147. Bumke O. *Die Diagnose der Geisteskrankheiten* / O. Bumke. – Wiesbaden: Verlag von JF. Bergmann, 1919. – 657 p.
148. Caixeta, L. Executive function is selectively impaired in old age bipolar depression [Electronic resource] / L. Caixeta, V. L. Soares, R. T. Vieira [et al.] // *Frontiers in Psychology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 194. URL: <https://core.ac.uk/reader/82890660>
149. Cao, B. Hippocampal volume and verbal memory performance in late-stage bipolar disorder / B. Cao, I. C. Passos, B. Mwangi [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2016. – Vol. 73. – P. 102–107.
150. Cassidy, F. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes / F. Cassidy, E. Murry, K. Forest [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 1998. – Vol. 50. – P. 187–201.
151. Cassidy, F. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode / F. Cassidy, E. Ahearn, E. Murry [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2000. – Vol. 30. – P. 403–411.

152. Cassidy, F. Pure and mixed manic subtypes: a review of diagnostic classification and validation / F. Cassidy, L. N. Yatham, M. Berk [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2008. – Vol. 10 (Pt 2). – P. 131–143.
153. Cassidy, F. Anxiety as a symptom of mixed mania: implication for DSM-5 / F. Cassidy // *Bipolar Disorders*. – 2010. – Vol. 12. – P. 437–439.
154. Chakroun, M. Quels patients souffrants de trouble bipolaire type I font des tentatives de suicide? [Electronic resource] / M. Chakroun, Y. Zgueb, D. B. Khaled [et al.] // *The Pan African Medical Journal*. – 2020. – Vol. 37. – 116. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755363/>
155. Chen, P. Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of mania in older-age bipolar disorder [Electronic resource] / P. Chen, A. Dols, S. Rej [et al.] // *Current Psychiatry Reports*. – 2017. – Vol. 19 (8). – 46. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-017-0804-8>
156. Ciulla, L. Suicide risk in the elderly: data from Brazilian public health care program / L. Ciulla, E. Lopes Nogueira, I. G. da Silva Filho [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 152–154. – P. 513–516.
157. Coppola, F. Profil neuropsychologique et mémoire de travail dans le trouble bipolaire / F. Coppola, P. Courtet P, E. Olié // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 63. - № 5. – P. 314–321.
158. Croarkin, P. E. Genetic risk score analysis in early-onset bipolar disorder / P. E. Croarkin, J. L. Luby, K. Cercy [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2017. - Vol. 78. - №9. – P. 1337–1343.
159. De Fazio, P. Lithium in late-life mania: a systematic review / P. De Fazio, R. Gaetano, M. Caroleo [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. 13. – P. 755–766.
160. De Sousa, R. T. Oxidative stress in early stage Bipolar Disorder and the association with response to lithium / R. T. De Sousa, C.A. Zarate Jr, M. V. Zanetti [et al.] *Journal of Psychiatric Research*. – 2014. – Vol. 50. – P. 36– 41.
161. Depp, C. A. Bipolar disorder in older adults: a critical review / C. A. Depp, D. V. Jeste // *Bipolar Disorders*. – 2004. – Vol. 6. - № 5. – P. 343–367.
162. Depp, C. A. Bipolar disorder in middle-aged and elderly adults: is age of onset important? / C. A. Depp, H. Jin, S. Mohamed [et al.] // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2004. – Vol. 192. – №11. – P. 796–799.
163. Depp, C. A. Differences in clinical features and mental health service use in bipolar disorder across the lifespan / C. A. Depp, L. A. Lindamer, D. P. Folsom [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13. – № 4. – P. 290–298.

164. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition (DSM-IV) American Psychiatric Association. – Washington, DC, 1994.
165. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. DSM-5TM. American Psychiatric Association. – Washington, DC, 2013. – 947 p.
166. Diniz, B. S. History of bipolar disorder and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis / B. S. Diniz, A. L. Teixeira, F. Cao [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2017. – Vol. 25. – № 4. – P. 357–362.
167. Dols, A. The prevalence of late-life mania: a review / A. Dols, R. W. Kupka, A. van Lammeren [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2014. – Vol. 16 – №2. – P. 113–118.
168. Dols, A. Late life bipolar disorder evolving into frontotemporal dementia mimic. / A. Dols, W. Krudop, C. Müller [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 2207–2212.
169. Dols, A. International Society for Bipolar Disorders Task Force for Older Adults with Bipolar Disorder. Do current national and international guidelines have specific recommendations for older adults with bipolar disorder? A brief report / A. Dols, L.V. Kessing, S. A. Strejilevich [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2016. – Vol. 31. - № 12. – P. 1295–1300.
170. Dols, A. Older Age Bipolar Disorder / A. Dols, A. Beekman // *Psychiatric Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 41. - №1. – P. 95–110.
171. Dols, A. Burden on caregivers of older patients with bipolar disorder / A. Dols, C. Thesing, M. Wouters [et al.] // *Aging & Mental Health*. – 2018. – Vol. 22. - № 5. – P. 686–691.
172. Dols, A. Older Age Bipolar Disorder / A. Dols, A. Beekman // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2020. – Vol. 36. – № 2. – P. 281–296.
173. Eagles, J. M., Ageing and affective disorders: the age at first onset of affective disorders in Scotland, 1969-1978 / J. M. Eagles, L. J. Whalley // *The British Journal of Psychiatry*. – 1985. – Vol. 147. – P. 180–187.
174. Eyler, L. T., Understanding Aging in Bipolar Disorder by Integrating Archival Clinical Research Datasets / L. T. Eyler, M. E. Aebi, R. E. Daly [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2019. – Vol. 27. – № 10. – P. 1122–1134.
175. Falret, J. P. De la folie circularize ou forme de maladie mentale caracterisée par alternative régulière de la manie et de la melancolie / J. P. Falret // *Bulletin de L'Académie Nationale de Médecine*. – 1854. – Vol. 19. – P. 382–415.
176. Faustino, P. R. Risk of Developing Parkinson Disease in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis / P. R. Faustino, G. S. Duarte, I. Chendo [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2020. – Vol. 77. – № 2. – P. 192–198.

177. Forester, B. P. Clinical Characteristics of Patients with Late Life Bipolar Disorder in the Community: Data from the NNDC Registry / B. P. Forester, O. Ajilore, C. Spino [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2015. – Vol. 23. – №9. – P. 977–984.
178. Forlenza, O. V. Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders / O. V. Forlenza, V. J. De-Paula, B. S. Diniz // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2014. – Vol. 5. – №6. – P. 443–450.
179. Forlenza, O. V. Cognitive impairment in late-life bipolar disorder is not associated with Alzheimer's disease pathological signature in the cerebrospinal fluid / O. V. Forlenza, I. Aprahamian, M. Radanovic, [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 63–70.
180. Fotso, S. J. Using Lithium in Older Age Bipolar Disorder: Special Considerations / S. J. Fotso, S. Klil-Drori, S. Rej // *Drugs Aging*. – 2019. – Vol. 36. – № 2. – P. 147–154.
181. Fountoulakis, K. N. Treatment of mixed bipolar states / K. N. Fountoulakis, D. Kontis, X. Gonda [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 15. – № 7. – P. 1015–1026.
182. Francis, B. Electroconvulsive therapy in a 91-year old Asian lady with late onset bipolar mania [Electronic resource] / B. Francis, C. F. Petrus, H. H. Wong // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2020. – Vol. 50. – 101986. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.101986>
183. Gallur, L. Recommencing lithium in Older Adults with Bipolar I Disorder / L. Gallur, A. Powell, P. Flynn // *Australasian Psychiatry*. – 2017. – Vol. 25. – № 6. – P. 571–573.
184. García-López, A. Depressive symptoms in early- and late-onset older bipolar patients compared with younger ones / A. García-López, E. Ezquiaga, C. De Dios [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2017. – Vol. 32. – № 2. – P. 201–207.
185. Ghaemi, S. N. The Bipolar Spectrum: Conceptions and Misconceptions / S. N. Ghaemi, S. Dalley // *Bipolar Disorders*. – 2015. – Vol. 13. – № 1. – P. 75–84.
186. Gildengers, A. G. A pilot study of standardized treatment in geriatric bipolar disorder / A. G. Gildengers, B. H. Mulsant, A. E. Begley [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13. – № 4. – P. 319–323.
187. Gildengers, A. Correlates of disability in depressed older adults with bipolar disorder / A. Gildengers, C. Tatsuoka, C. Bialko [et al.] // *Cutting Edge Psychiatry in Practice*. – 2013. – Vol. 2013 (1). – P. 332–338.
188. Gildengers, A. G. Two-year course of cognitive function and instrumental activities of daily living in older adults with bipolar disorder: evidence for neuroprogression? / A. G. Gildengers, D. Chisholm, M. A. Butters [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2013. – Vol. 43. – № 4. – P. 801–811.

189. Goldberg, J. F. Bipolar mixed episodes: characteristics and comorbidities [Electronic resource] / J. F. Goldberg, S. L. McElroy // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – e25. URL: <https://www.psychiatrist.com/jcp/bipolar/bipolar-mixed-episodes-characteristics-comorbidities/>
190. Goldberg, J. F. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD / J. F. Goldberg, R. H. Perlis, C. L. Bowden [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2009. – Vol. 166. – №2. – P. 173–181.
191. Goldstein, B. I. Call to action regarding the vascular-bipolar link: A report from the Vascular Task Force of the International Society for Bipolar Disorders / B. I. Goldstein, B. T. Baune, D. J. Bond [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2020. – Vol. 22. – № 5. – P. 440–460.
192. González-Pinto, A. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania / A. González-Pinto, A. Aldama, F. Mosquera F [et al.] // *CNS Drugs*. – 2007. – Vol. 21. – № 8. – P. 611–626.
193. González-Pinto, A. Different profile of abuse in relation to predominant polarity in bipolar disorder: the Victoria long-term follow-up study / A. González-Pinto, S. Alberich, S. Barbeito [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 124. – P. 250–255.
194. Griesinger, W. Die Patologie und Therapie der psychischen Krankheiten für Ärzte und Studierende / W. Griesinger. – Stuttgart: Krabbe, 1845.
195. Grunze, H. The clinical side of bipolar disorders / H. Grunze // *Pharmacopsychiatry*. – 2011. – Vol. 44. – № 1. – P. 43–48.
196. Grunze, H. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder / H. Grunze, E. Vieta, G. M. Goodwin [et al.] // *The World Journal of Biological Psychiatry*. – 2018. – Vol. 19. – № 1. – P. 2–58.
197. Guislain, J. Abhandlung über die Phrenopathien oder neues System der Seelenstörungen / J. Guislain. – Stuttgart: L.F.Rieger, 1838.
198. Haroon, E. Inflammation effects on glutamate as a pathway to neuroprogression in mood disorders / E. Haroon, A. H. Miller // *Modern Trends in Pharmacopsychiatry*. – 2017. – Vol. 31. – P. 37–55.
199. Haroon, E. Inflammation, glutamate, and glia: a trio of trouble in mood disorders / E. Haroon, A. H. Miller, G. Sanacora // *Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 42. – № 1. – P. 193–215.
200. Hawton, K. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors / K. Hawton, L. Sutton, C. Haw [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – № 6. – P. 693–704.

201. Heinroth, J. C. A. Lehrbuch der Störungen des Seelenlebens oder der Seelenstörungen und ihrer Behandlung / J. C. A. Heinroth. – Leipzig: Vogel, 1818. – 412 p.
202. Henry, C. Construction and validation of a dimensional scale exploring mood disorders: MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States) [Electronic resource] / C. Henry, K. M'Bailara, F. Mathieu [et al.] // BMC Psychiatry. – 2008. – Vol. 8. – 82. URL: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-8-82>
203. Henry, C. Inhibition/activation in bipolar disorder: validation of the Multidimensional Assessment of Thymic States scale (MATHyS) [Electronic resource] / C. Henry, A. Luquiens, C. Lançon [et al.] // BMC Psychiatry. – 2013. – Vol. 13. – 79. URL: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-13-79>
204. Huang, M. H. Bipolar disorder and risk of Parkinson disease: A nationwide longitudinal study [Electronic resource] / M. H. Huang, C. M. Cheng, K. L. Huang [et al.] // Neurology. – 2019. – Vol. 92 (24). – e2735–e2742. URL: <https://n.neurology.org/content/92/24/e2735.long>
205. International Classification of Diseases 11th Revision for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 09/2020). [Electronic resource]. URL: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
206. Jaspers, K. Allgemeine Psychopathologie. 3 Aufl. / K. Jaspers. – Berlin: Springer, 1923. – 458.
207. Kalman, J. L. Investigating polygenic burden in age at disease onset in bipolar disorder: Findings from an international multicentric study / J. L. Kalman, S. Papiol, A. J. Forstner [et al.] // Bipolar Disorders. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 68–75.
208. Karabulut, S. Inflammation and Neurodegeneration in Patients with Early-Stage and Chronic Bipolar Disorder / S. Karabulut, İ Taşdemir, U Akcan [et al.] Türk Psikiyatri Derg. – 2019. – 30. – №2. – P. 75–81.
209. Kawa, I. Gender differences in bipolar disorder: age at onset, course, comorbidity, and symptom presentation / I. Kawa, J. D. Carter, P. R. Joyce [et al.] // Bipolar Disorders. – 2005. – Vol. 7. – № 2. – P. 119–125.
210. Kessing, L.V. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? / L. V. Kessing, P. K. Andersen // Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2004. – Vol. 75. – № 12. – P. 1662–1666.
211. Kessing, L. V. Gender differences in subtypes of late-onset depression and mania / L. V. Kessing // International Psychogeriatrics. – 2006. – Vol. 18. – № 4. – P. 727–738.
212. Kessing, L.V. Diagnostic subtypes of bipolar disorder in older versus younger adults / L. V. Kessing // Bipolar Disorders. – 2006. – Vol. 8. – №1. – P. 56–64.

213. Kessing, L.V. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders / L. V. Kessing, P. K. Andersen // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2017. – Vol. 135. – № 1. – P. 51–64.
214. Kerr, D.S. Apolipoprotein E genotype is not associated with cognitive impairment in older adults with bipolar disorder / D. S. Kerr, F. Stella, M. Radanovic [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2016. – Vol. 18. – № 1. – P. 71-77.
215. Klerman, G. L. The spectrum of mania / G. L. Klerman // *Comprehensive Psychiatry*. – 1981. – Vol. 22. – № 1. – P. 11–20.
216. Kontis, D. Dementia and bipolar disorder on the borderline of old age / D. Kontis, I. Theochari, E. Tsalta // *Psychiatriki*. – 2013. – Vol. 24. – № 2. – P. 132–144.
217. Koukopoulos, A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia / A. Koukopoulos, A. Koukopoulos // *Psychiatric Clinics of North America*. – 1999. – Vol. 22. – P. 547–564.
218. Koukopoulos, A. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression / A. Koukopoulos, G. Sani // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2014. – Vol. 129. – № 1. – P. 4–16.
219. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Sechste, vollständig umgearbeitete Auflage. I. Band. Allgemeine Psychiatrie. II. Band. Klinische Psychiatrie* / Kraepelin E. — Leipzig: Barth Verlag, 1899. — 362p.
220. Kraepelin, E. Manic-depressive illness and paranoia / E. Kraepelin; R. M. Barclay (translated), G. M. Robertson (Ed.). – Edinburgh: E&S Livingstone, Ltd., 1921. – 280 p.
221. Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Der Achten Auflage. III Band. Klinische Psychiatrie* / E. Kraepelin. – Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1923. – 1395 p.
222. Krafft-Ebing, R. *Lehrbuch der Psychiatrie* / R. Krafft-Ebing. – Stuttgart, 1897. – 270
223. Kumar, C.T. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder / C. T. Kumar, S. Frangou // *Therapeutic advances in chronic disease*. – 2010. – №1 (3). – P. 85–93.
224. Ladeira, R. B. Higher proportion of inactive Gsk3 $\beta$  in platelets of elderly patients with bipolar disorder: an effect of treatment? / R. B. Ladeira, H. P. Joaquim, L. L. Talib [et al.] // *Revista Brasileira de Psiquiatria*. – 2013. – Vol. 35. – № 3. – P. 274–278.
225. Lan, M. J. Cortical thickness differences between bipolar depression and major depressive disorder / M. J. Lan, B.T. Chhetry, M. A. Oquendo MA [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2014. – Vol. 16. – № 4. – P. 378–388.
226. Lavretsky, H. *Late-Life Mood Disorders. Illustrated edition* / H. Lavretsky, M. Sajatovic. – Oxford: Oxford University Press, 2013. – 729 p.

227. Lebert, F. Syndrome démentiel dans les suites d'une bipolarité / F. Lebert, H. Lys, E. Haëm [et al.] // *Encephale*. – 2008. – Vol. 34. – № 6. – P. 606–610.
228. Lehmann, S. W. Bipolar disorder in older age patients / S. W. Lehmann, B. P. Forester. – Springer International Publishing, 2017. – 238 p.
229. Leonhard, K. Aufteilung der endogenen Psychosen / K. Leonhard. – Berlin: Akademie Verlag, 1957.
230. Lewandowska, A. Neuropsychologiczne aspekty zespołu maniakalnego w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej / A. Lewandowska, J. Rybakowski // *Psychiatria polska*. – 2009. – Vol. 43. – № 3. – P. 275–286.
231. Lima, I. M. M., Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion / I. M. M. Lima, A. D. Peckham, S. L. Johnson // *Clinical Psychology Review*. – 2018. – Vol. 59. – P. 126–136.
232. Lipscombe, L. L. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes / L. L. Lipscombe, L. Lévesque, A. Gruneir [et al.] *Archives of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 169. – № 14. – P. 1282–1289.
233. Luo, Y. Altered serum levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-18 in manic, depressive, mixed state of bipolar disorder patients / Y. Luo, H. He, M. Zhang [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 244. – P. 19–23.
234. Machado-Veira, R. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis / R. Machado-Veira, H. K. Manji, C. A. Zarate // *Bipolar Disorders*. – 2009. – Vol. 11. – № 2. – P. 92–109.
235. Malhi, G.S. Bipolar II Disorder Is a Myth / G. S. Malhi, T. Outhred, L. Irwin // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 64. – № 8. – P. 531–536.
236. Manchia, M. Clinical correlates of age at onset distribution in bipolar disorder: a comparison between diagnostic subgroups [Electronic resource] / M. Manchia, G. Maina, B. Carpiniello [et al.] // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2017. – Vol. 5. – № 1. – 28. URL: <https://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-017-0097-1>.
237. Marneros, A. Bipolar Disorders: 100 years after manic-depressive insanity / A. Marneros, J. Angst (eds). – New York; Boston; Dordrecht; London; Moscow: Kluwer Academic Publishers, 2000. – 483 p.
238. Mason, B. L. Historical underpinnings of bipolar disorder diagnostic criteria. / B. L. Mason, E. S. Brown, P. E. Croarkin // *Behavioral Sciences*. – 2016. – Vol. 6 (3). – Article 14. – Published online 2016 Jul 15. doi: 10.3390/bs6030014.
239. Masouy, A. Bipolar disorder and dementia: where is the link? / A. Masouy, G. Chopard, P. Vandel [et al.] // *Psychogeriatrics*. – 2011. – Vol. 11. – №1. – P. 60–67.

240. M'Bailara, K. Depressive mixed state: evidence for a new form of depressive state in type I and II bipolar patients / K. M'Bailara, D. Van den Bulke, N. Demazeu [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2007. – Vol. 3. – № 6. – P. 899–902.
241. McElroy, S. L. Differences and similarities in mixed and pure mania / S. L. McElroy, S. M. Strakowski, P. E. Keck Jr. [et al.] *Comprehensive Psychiatry*. – 1995. – Vol. 36. – P. 187–194.
242. McIntyre, R. S. Efficacy of antimanic treatments in mixed states / R. S. McIntyre, J. Yoon // *Bipolar Disorders*. – 2012. – Vol. 14. – Suppl. 2. – P. 22–36.
243. Mendec, C. T. Lithium reduces Gsk3b mRNA levels: implications for Alzheimer Disease / C. T. Mendec, F. B. Mury, E. de Sá Moreira [et al.] // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2009. – Vol. 259. – №1. – P. 16–22.
244. Merikangas, K. R. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative / K. R. Merikangas, R. Jin, J. P. He [et al.] // *Archives of General Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68. – № 3. – P. 241–251.
245. Modabbernia, A. Cytokine alterations in bipolar disorder: a meta-analysis of 30 studies / A. Modabbernia, S. Taslimi, E. Brietzke [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – № 1. – P. 15–25.
246. Monczor, M. El Trastorno Bipolar en la vejez / M. Monczor // *Vertex*. – 2010. – № 21 (92). – P. 275–283.
247. Montes, J. M. Understanding bipolar disorder in late life: clinical and treatment correlates of a sample of elderly outpatients / J. M. Montes, A. Alegria, A. Garcia-Lopez [et al.] // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2013. – Vol. 201. – № 8. – P. 674–679.
248. Moorhead, S. R. Evidence for a late onset bipolar-I disorder sub-group from 50 years / S. R. Moorhead, A. H. Young // *Journal of Affective Disorders*. – 2003. – Vol. 73. – № 3. – P. 271–277.
249. Munkholm, K. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis / K. Munkholm, M. Vinberg, L. V. Kessing // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 144. – № 1-2. – P. 16–27.
250. Munkholm, K. Cytokines in bipolar disorder vs. healthy control subjects: a systematic review and meta-analysis / K. Munkholm, J. V. Braüner, L. V. Kessing [et al.] // *Journal of Psychiatric Research*. – 2013. – Vol. 47. – № 9. – P. 1119–1133.
251. Ng, B. A case series on the hypothesized connection between dementia and bipolar spectrum disorders: bipolar type VI? / B. Ng, A. Camacho, D. R. Lara [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2008. – Vol. 107. – № 1–3. – P. 307–315.

252. Nielsen, R.E. Why are somatic diseases in bipolar disorder insufficiently treated? [Electronic resource] / R. E. Nielsen, P. Kugathasan, S. Straszek S [et al.] // *International Journal of Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 7. – № 1. – P. 12. URL: <https://journalbipolar disorders.springeropen.com/articles/10.1186/s40345-019-0147-y>
253. 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.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2011. – Vol. 133. – № 3. – P. 443–449.
254. Nolen, W.A. ISBD/IGSLI Task Force on the treatment with lithium. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium / W. A. Nolen, R. W. Licht, A. H. Young [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 21. – № 5. – P. 394–409.
255. Nunes, P.V. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder / P. V. Nunes, O. V. Forlenza, W. F. Gattaz // *The British Journal of Psychiatry*. – 2007. – Vol. 190. – №4. – P. 359–360.
256. Oertel-Knöchel, V. Association between age of disease-onset, cognitive performance and cortical thickness in bipolar disorders / V. Oertel-Knöchel, J. Reuter, B. Reinke [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 174. – P. 627–635.
257. Oostervink, F. EMBLEM Advisory Board. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset / F. Oostervink, M. M. Boomsma, W. A. Nolen // *Journal of Affective Disorders*. – 2009. – Vol. 116. – № 3. – P. 176–183.
258. Oostervink, F. EMBLEM Advisory Board. Two years' outcome of acute mania in bipolar disorder: different effects of age and age of onset / F. Oostervink, W. A. Nolen, R. M. Kok // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2015. – Vol. 30. – №2. – P. 201–209.
259. Orhan, M. The relationship between cognitive and social functioning in older patients with bipolar disorder / M. Orhan, N. Korten, M. Stek [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 240. – P. 177–182.
260. O'Rourke, N. Predictors of suicide ideation among older adults with bipolar disorder [Electronic resource] / N. O'Rourke, M. J. Heisel, S. L. Canham [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 11. – e0187632. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187632>
261. Panza, F. Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging / F. Panza, A. D'Introno, A. M. Colacicco [et al.] // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2008. – Vol. 25. – №4. – P. 336–346.

262. Panza, F. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? / F. Panza, V. Frisardi, C. Capurso [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2010. – Vol. 18. – № 2. – P. 98–116.
263. Papazacharias, A. Bipolar Disorder and Frontotemporal Dementia: An Intriguing Association / A. Papazacharias, M. Lozupone, M. R. Barulli [et al.] // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2017. – Vol. 55. – № 3. – P. 973–979.
264. Pasquali, L. Intracellular pathways underlying the effects of lithium / L. Pasquali, C. L. Busceti, F. Fulceri [et al.] *Behavioural Pharmacology*. – 2010. – Vol. 21. – №5-6. – P. 473–492.
265. Perugi, G. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I-patients: Pisa-San Diego collaboration / G. Perugi, H. S. Akiskal, C. Micheli [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2001. – Vol. 67. – P. 105–114.
266. Prabhakar, D. Late-onset bipolar disorder: a case for careful appraisal / D. Prabhakar, R. Balon // *Psychiatry (Edgmont)*. – 2010. – Vol. 7. – №1. – P. 34–37.
267. Rej, S. Attitudes towards pharmacotherapy in late-life bipolar disorder / S. Rej, J. Schuurmans, D. Elie [et al.] // *International Psychogeriatrics*. – 2016. – Vol. 28. – № 6. – P. 945–50.
268. Rej, S. Current psychotropic medication prescribing patterns in late-life bipolar disorder / S. Rej, N. Herrmann, K. Shulman [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2017. – Vol. 32. – №2. – P. 1459–1465.
269. Rej, S. Measurement tools for assessment of older age bipolar disorder: A systematic review of the recent global literature / S. Rej, W. Quayle, B. P. Forester BP [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2018. – Vol. 20. – №4. – P. 359–369.
270. Rise, I.V. Clinical features, comorbidity, and cognitive impairment in elderly bipolar patients / I. V. Rise, J. M. Haro, B. Gjervan // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1203–1213.
271. Rizzo, L. B. An immunological age index in bipolar disorder: A confirmatory factor analysis of putative immunosenescence markers and associations with clinical characteristics [Electronic resource] / L. B. Rizzo, W. Swardfager, P. K. Maurya [et al.] // *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. – 2018. – Vol. 27. – № 4. – e1614. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/mpr.1614>
272. Rouch, I. Hospitalisation for Bipolar Disorder: Comparison between Young and Elderly Patients / I. Rouch, C. Marescaux, C. Padovan C [et al.] // *Psychology*. – 2015. – № 6. – P. 126–131.

273. Rowland, T. Neurotrophins, cytokines, oxidative stress mediators and mood state in bipolar disorder: systematic review and meta-analyses / T. Rowland, B. I. Perry, R. Upthegrove [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 213. – № 3. – P. 514–525.
274. Rubino, E. Late onset bipolar disorder and frontotemporal dementia with mutation in progranulin gene: a case report / E. Rubino, A. Vacca, S. Gallone [et al.] // *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. – 2017. – Vol. 18. – № 7-8. – P. 624–626.
275. Sachs, G. S. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management / G. S. Sachs // *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*. – 2004. – Vol. 422. – P. 7–17.
276. Safer, D. J. Age-grouped differences in bipolar mania / D. J. Safer, J. Magno Zito, A. M. Safer // *Comprehensive Psychiatry*. – 2012. – Vol. 53. – № 8. – P. 1110–1117.
277. Sajatovic, M. New-onset bipolar disorder in later life / M. Sajatovic, F. C. Blow, R. V. Ignacio [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2005. – Vol. 13. – № 4. – P. 282–289.
278. Sajatovic, M. Depressive symptom ratings in geriatric patients with bipolar mania / M. Sajatovic, R. Al Jurdi, A. Gildengers [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2011. – Vol. 26. – № 11. – P. 1201–1208.
279. Sajatovic, M. Drug Treatments for Geriatric Bipolar Disorder: A Perspective from the ISBD Geriatric Bipolar Taskforce / M. Sajatovic // *Bipolar Disorders*. 2015. – Vol. 17. – Suppl. 1 – P. 31.
280. Sajatovic, M. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force / M. Sajatovic, S. A. Strejilevich, A. G. Gildengers [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2015. – Vol. 17. – № 7. – P. 689–704.
281. Sajatovic, M. The Global Aging & Geriatric Experiments in Bipolar Disorder Database (GAGE-BD) project: Understanding older-age bipolar disorder by combining multiple datasets / M. Sajatovic, L. T. Eyler, S. Rej [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 21. – № 7. – P. 642–649.
282. Sajatovic, M. The effects of valbenazine on tardive dyskinesia in older and younger patients / M. Sajatovic, G. S. Alexopoulos, J. Burke [et al.] // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2020. – Vol. 35. – № 1. – P. 69–79.
283. Salarm, A.P. Innate Immune Memory: Implications for Microglial Function and Neuroprogression In Mood Disorders / A. P. Salarm, C. M. Pariante, P. Zunszain // *Neuroprogression in Psychiatric Disorders. Mod Trends Pharmacopsychiatry*. Halaris A., Leonhard B.E. (eds.). – 2017. – Vol.31. – P. 67–78

284. Salem, A. Late-onset bipolar I disorder [Electronic resource] / A. Salem, N. Shah, D. Geraldi-Samara [et al.] // *Cureus*. – 2018. – Vol. 10. – №8. – e3242. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6214646>
285. Sani, G. Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: a validation study / G. Sani, P. A. Vöhringer, F. Napoletano [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2014. – Vol. 164. – P. 14–18.
286. Savitz, J. B. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: view from the medial prefrontal cortical network / J. B. Savitz, J. L. Price, W. C. Drevets // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2014. – Vol. 42. – P. 132–147.
287. Schaffer, A. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder / A. Schaffer, E. T. Isometsä, L. Tondo [et al.] // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2015. – Vol. 49. – № 9. – P. 785–802.
288. Schneider, K. *Psychiatrische Vorlesungen für Ärzte*. 2 Aufl. / K. Schneider. - Leipzig: Thieme, 1936. – 196.
289. Schouws, S.N. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder / S. N. Schouws, H. C. Comijs, M. L. Stek [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2009. – Vol. 17. – № 6. – P. 508–515.
290. Seelye, A. Steeper aging-related declines in cognitive control processes among adults with bipolar disorders / A. Seelye, P. Thuras, B. Doane [et al.] // *Journal of affective disorders*. – 2019. – Vol. 246. – P. 595–602.
291. Setoguchi, S. Potential causes of higher mortality in elderly users of conventional and atypical antipsychotic medications / S. Setoguchi, P. S. Wang, M. Alan Brookhart [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2008. – Vol. 56. – № 9. – P. 1644–1650.
292. Shao, L. Mood stabilizing drug lithium increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in primary cultured rat cerebral cortical cells / L. Shao, X. Sun, L. Xu [et al.] *Life Sciences*. – 2006. – Vol. 78. – № 12. – P. 1317–1323.
293. Singh, N. Plasma glutathione suggests oxidative stress is equally present in early- and late-onset bipolar disorder / N. Singh, H. McMahon, A. Bilderbeck [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 61–67.
294. Smilowitz, S. Age-related differences in medication adherence, symptoms, and stigma in poorly adherent adults with bipolar disorder / S. Smilowitz, A. Aftab, M. Aebi [et al.] *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. – 2020. – Vol. 33. – № 5. – P. 250–255.

295. Shulman, K.I. Mania compared with unipolar depression in old age / K. I. Shulman, M. Tohen, A. Satlin [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 1992. – Vol. 149. – № 3. – P. 341–345.
296. Shulman, K. I. Incidence of delirium in older adults newly prescribed lithium or valproate: a population-based cohort study / K. I. Shulman, K. Sykora, S. Gill [et al.] // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66. – № 4. – P. 424–427.
297. Shulman, K. I. Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report / K. I. Shulman, O. P. Almeida, N. Herrmann [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 21. – № 2. – P. 117–123.
298. Shulman, K.I. Laboratories should provide a separate therapeutic range for serum lithium levels in maintenance treatment of older adults with bipolar disorder (OABD) / K. I. Shulman, M. Sajatovic M, A. Dols // *Bipolar Disorders*. – 2019. – Vol. 21. – № 3. – P. 190–191.
299. Spar, J.E., Bipolar affective disorder in aged patients / J. E. Spar, C. V. Ford CV, E. H. Liston // *Journal of Clinical Psychiatry*. – 1979. – Vol. 40. – P. 504–507.
300. Sun, M. Lithium toxicity in older adults: a systematic review of case reports / M. Sun, N. Herrmann, K. I. Shulman // *Clinical Drug Investigation*. – 2018. – Vol. 38. – №3. – P. 201–209.
301. Stransky, E. Das manich-depressive Irresein (Handbuch der Psychiatrie, hrsg.v.G. Aschafferburg, Spez.Teil, Abt.6 / E. Stransky. – Leipzig u. Wien: Franz Deuticke, 1911. – 272.
302. Suwalska, A. Zaburzenia czynności poznawczych w chorobie afektywnej dwubiegunowej / A. Suwalska, A. Borkowska, J. Rybakowski // *Psychiatria Polska*. – 2001. – Vol. 35. – № 4. – P. 657–668.
303. Swann, A. C. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes / A. C. Swann, F. G. Moeller, J. L. Steinberg [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2007. – Vol. 9. – № 3. – P. 206–212.
304. Swann, A. C. Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features / A. C. Swann, J. L. Steinberg, M. Lijffijt [et al.] // *World Psychiatry*. – 2009. – № 8. – P. 166–172.
305. Swann, A. C. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness and diagnosis / A. C. Swann, B. Lafer, G. Perugi [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. – 2013. – Vol. 170. – P. 31–42.
306. Tariot, P. N. Safety and tolerability of divalproex sodium in the treatment of signs and symptoms of mania in elderly patients with dementia: results of a double blind, placebo-controlled trial / P. N. Tariot, L. S. Schneider, J. E. Mintzer // *Current Therapeutic Research*. – 2001. – Vol. 62. – № 1. – P. 51–67.

307. Tavormina, G. A long term clinical diagnostic-therapeutic evaluation of 30 case reports of bipolar spectrum mixed states / G. Tavormina // *Psychiatria Danubina*. – 2013. – Vol. 25 – №2. – P. 190–193.
308. Trinh, N. Bipolar disorder in the elderly: differential diagnosis and treatment / N. Trinh, B. Forester // *Psychiatric Times*. – 2007. – Vol. 24. – № 14. – P. 38–43.
309. Tsai, S.Y. Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder / S. Y. Tsai, H. C. Lee, C. C. Chen [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2007. – Vol. 9. – №8. – P. 868–875.
310. Valenti, M. Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I patients / M. Valenti, I. Pacchiarotti, A. R. Rosa [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2011. – Vol. 13. – P. 145–154.
311. Valiengo, L. da C. Mood disorders in the elderly: prevalence, functional impact, and management challenges / L. da C. Valiengo, F. Stella, O. V. Forlenza // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – Vol. 12. – P. 2105–2114.
312. Vasudev, A. A review of the pharmacological and clinical profile of newer atypical antipsychotics as treatments for bipolar disorder: considerations for use in older patients / A. Vasudev, S. Chaudhari, R. Sethi [et al.] // *Drugs Aging*. – 2018. – Vol. 35. – № 10. – P. 887–895.
313. Verdolini, N. Mixed states: a “new” nosographic entity / N. Verdolini, M. Agius, R. Quartesan [et al.] // *Psychiatria Danubina*. – 2014. – Vol. 26. – Suppl. 1. – P. 103–111.
314. Vieta, E. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research / E. Vieta, M. Valenti // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 148. – № 1. – P. 28–36.
315. Wang, J. Bipolar II disorder as the initial presentation of CADASIL: an underdiagnosed manifestation / J. Wang, J. Li, F. Kong [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. 14. - № 13. – P. 2175–2179.
316. Wernicke, C. *Grundriss der Psychiatrie* / C. Wernicke. – Leipzig: Thieme; 1900
317. Weygandt, W. *Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins* / W. Weygandt. – Munich: JF Lehmann, 1899.
318. Wijeratne, C. Hippocampal and amygdala volumes in an older bipolar disorder sample / C. Wijerante, S. Sachdev, W. Wen [et al.] // *International Psychogeriatrics*. – 2013. – Vol. 25. – № 1. – P. 54–60.
319. World report on ageing and health. - WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2015. – ISBN 978 92 4 069481 1. – 302p.
320. Yassa, R. Late-onset bipolar disorder / R. Yassa, N. P. Nair, H. Iskandar // *Psychiatric Clinics of North America*. – 1988. – Vol. 11. – №1. – P. 117–131.

321. Yatham, L.N. Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode / L. N. Yatham, K. N. Fountoulakis, Z. Rahman [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2013. – Vol. 147. – № 1-3. – P. 365-372.
322. Young, R. C. Bipolar mood disorders in the elderly / R. C. Young // *Psychiatric Clinics of North America*. – 1997. – Vol. 20. – №1. – P. 121–136.
323. Young, R.C. Pharmacotherapy of Bipolar Disorder in Old Age / R. C. Young, L. Gyulai, B. H. Mulsant [et al.] // *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2004. – Vol. 12. – № 4. – P. 342–357.
324. Young, R. C. Conceptual and methodological issues in designing a randomized, controlled treatment trial for geriatric bipolar disorder: GERI-BD / R. C. Young, H. C. Schulberg, A. G. Gildengers [et al.] // *Bipolar Disorders*. – 2010. – Vol. 12. - № 1. – P. 56–67.
325. Young, R. C. GERI-BD: a randomized double-blind controlled trial of lithium and divalproex in the treatment of mania in older patients with bipolar disorder / R. C. Young, B. H. Mulsant, M. Sajatovic [et al.] // *The American Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 174. – № 11. – P. 1086–1093.
326. Zung, S. Bipolar disorder in the elderly: clinical and socio-demographic characteristics / S. Zung, Q. Cordeiro, B. Lafer [et al.] // *Scientia Medica, Porto Alegre*. – 2009. – Vol. 19. - № 4. – P. 162–169.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

**Клиническое наблюдение 1**

Больной М., 65 лет. Наследственность манифестными психозами не отягощена.

Больной родился в семье служащих от первой нормально протекавшей доношенной беременности. Раннее развитие в соответствии с возрастными нормами. По характеру был мягким, покладистым, уступчивым, общительным, отзывчивым, в течение жизни по характеру не менялся. С 3 лет посещал детское дошкольное учреждение, легко адаптировался в кругу сверстников, тяготел к творческим занятиям. Перенес ряд детских инфекций без осложнений. В школу пошел с 7 лет, учился средне. В свободное от учебы время посещал детскую музыкальную школу по классу фортепиано. В подростковом возрасте начал играть на клавишных инструментах в школьном ансамбле, создал рок-группу, был «душой» компании. После окончания 10 классов в течение года проходил срочную службу в армии в пограничных войсках, в 18 лет решил получать высшее образование, поступил в высшее военное авиационно-инженерное училище. Завел много новых друзей среди курсантов, стремился держаться в центре внимания, всегда оказывал моральную и материальную поддержку тем, кто у него ее просил. В 19 лет познакомился со своей будущей супругой, в 23 года женился. В браке складывались теплые, доверительные отношения, родилась дочь. Был заботливым отцом, активно принимал участие в воспитании дочери. С 24 лет по распределению работал по специальности на аэродроме. В 30 лет по просьбе семьи был переведен на службу в военно-морской флот в качестве инженера. С 38 лет занялся индивидуальным предпринимательством, первое время преуспевал, однако, с

трудом мог отказывать подчиненным в чем-либо, периодически работал в убыток себе.

Болен с 54 лет, когда впервые возник эпизод приподнятого настроения: стал чрезмерно активным, многоречивым, склонным к необдуманным поступкам. Начал занимать деньги у знакомых, брать кредиты в банках. Беспечно относился к накоплению крупной суммы долга, видел будущее «в радужном свете», считал, что со временем «все отработает». В свободное от работы время много путешествовал, начал выезжать на охоту, рыбалку. Состояние обошлось спустя полгода, сменилось периодом ровного настроения. Тем не менее, в дальнейшем ежегодно в весенне-летний период возникали схожие состояния – продолжал брать новые кредиты, не погасив старые, был рассеянным, беспечным, совершал растраты, на замечания окружающих реагировал раздражением. С 57 лет во время обострившейся конкуренции с партнерами по бизнесу, монополизации рынка начал терпеть убытки. После очередных неудачных переговоров становился на 2-3 недели подавленным, ранимым, не знал, как отказать в случае невыгодных предложений, не мог уменьшить сотрудникам зарплаты и т.п. Своими переживаниями ни с кем не делился. Нарушился ночной сон, просыпался около 3-5 часов утра, после чего до утра не мог уснуть, отмечал тревогу, давящее чувство в груди, «душевную боль», потливость, чередование ощущения «жжения» и «онемения» в кистях рук, ощущение «покалывания» под кожей ног, тремор рук, подъем АД до 190/100 мм рт.ст., частый пульс. После 11-12 утра подобные состояния проходили, был, как и прежде активен, деятелен, дискомфорта ощущений в теле не испытывал. В случае, если тревога возникала в дневные и вечерние часы, ездил на машине по окрестностям города и любовался пейзажами, по выходным дням совершал поездки в отдаленные монастыри, в результате чего отмечал улучшение своего состояния. Состояния обходились без медицинской помощи.

В 64 года после смерти лучшего друга отмечал возобновление тоскливого настроения, тревожных опасений за будущее. Состояние еще больше ухудшилось после смерти матери: еще больше снизилось настроение, отмечал постоянное чувство «безысходности», стал замкнутым, свой круг общения ограничил семьей и

партнерами по бизнесу. В утренние часы отмечал вялость, слабость, отсутствие сил и желаний, из дома выходил только в случае крайней необходимости присутствия на работе. Днем чувствовал себя немного лучше, к вечеру же и в ночные часы усиливалась тревога за будущее, страх финансового краха, периодически возникали мысли о нежелании жить. Стремился скрыть свое состояние от окружающих. С профессиональными обязанностями справлялся через силу, с трудом мог вести переговоры, в случае отрицательного результата отмечал усиление чувства «душевной боли», страха за финансовое будущее семьи. После известия о том, что ему придется объявить себя банкротом, решил покончить с собой: выпил бутылку водки и 40 таблеток феназепам, после чего попытался повеситься на автомобильном тросе и потерял сознание. Был обнаружен дочерью, бригадой скорой медицинской помощи госпитализирован в отделение токсикологии городской больницы по месту жительства с диагнозом: «Суицидальная попытка (повешение). Состояние после механической асфиксии». После консультации психиатра был в добровольном порядке переведен в психиатрическую больницу с диагнозом: «Депрессивный эпизод тяжелой степени. Суицидальная попытка через повешение». При поступлении в психиатрическое отделение был растерян, встревожен, малообщителен, возражений по поводу госпитализации не высказывал, тем не менее, пребыванием в отделении тяготился, с частичной критикой относился к перенесенному состоянию. Выписался по собственному желанию через месяц пребывания в отделении на поддерживающей терапии хлорпротиксеном и пирлиндолом. После выписки в течение суток чувствовал себя хорошо, строил массу планов, постоянно обсуждал свои дальнейшие действия, охотно общался с окружающими, был многоречивым, затем настроение выровнялось. После нескольких неудачных встреч с кредиторами вновь стал напряженным, тревожным, не мог найти себе места, периодически возникала дрожь во всем теле, повышение артериального давления до 190/100 мм рт. ст., частый жидкий стул. Пропал аппетит, в течение 2 недель принимал пищу крайне редко, ссылаясь на отсутствие аппетита. Принимал сульпирид и гидроксизин без существенного эффекта. Большую часть времени лежал, смотрел телевизор, из

дома практически не выходил. На вопросы родственников о наличии у него суицидальных мыслей отвечал, отвечал, что больше попыток уйти из жизни предпринимать не будет. Подробнее свои переживания раскрывать отказывался. 29.06.2015 года была проведена МРТ головного мозга, по заключению которой выявлены «МРТ признаки единичных субкортикальных мелких глиозных очагов (0,2-0,4мм) сосудистого генеза. Данных за объемный процесс в структурах головного мозга не получено. Умеренное и неравномерное расширение субарахноидального пространства головного мозга (наружная заместительная гидроцефалия). Вариант развития Велизиева круга. Данных за наличие аневризм, артериовенозных мальформаций не получено». Был госпитализирован в клинику ФГБНУ НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении: Выглядит соответственно возрасту, опрятно одет, аккуратно причесан, лицо гладко выбрито. Походка неуверенная, движения замедленные. Во время беседы сидит в однообразной позе, скрестив руки на груди, изредка начинает тереть кисти рук. Мимика живая, выражение лица встревоженное, напряженное, печальное, часто подолгу смотрит в одну точку прямо перед собой. Голос тихий, модуляции сохранены. Речь не ускорена по темпу, грамотная. С готовностью вступает в беседу, на поставленные вопросы отвечает развернуто, преимущественно по существу, периодически затрудняется ответить на поставленный вопрос, мотивируя это тем, что испытывает трудности в формулировании своих мыслей, в такие моменты корит себя за несостоятельность. Жалуется на тоску, чувство «безысходности», «душевной боли», возникающие преимущественно в ночные и утренние часы. Также жалуется на тревогу за будущее семьи, ощущение внутренней дрожи, взбудораженности, «тумана» в голове; на высоте тревоги отмечает сердцебиение, тремор рук, ощущение «жжения», «покалывания» под кожей голени и предплечий, повышенную потливость, подъем артериального давления до 190/110 мм рт.ст. Корит себя за то, что «довел» семью до финансового краха. Ночной сон медикаментозный с частыми пробуждениями. Суточный ритм с улучшением состояния в вечерние часы. Обманов восприятия в процессе беседы выявить не

удается. Подробно рассказывает о совершенной суицидальной попытке (отравление, механическая асфиксия), при этом категорически отрицает наличие суицидальных мыслей на момент опроса. Ищет помощи, активно настроен на лечение.

Психометрическая оценка при поступлении: HAM-D-17 27 баллов, HARS 22 балла, YMRS 2 балла, MoCA 26 баллов, MMSE 27 баллов.

Соматическое состояние при поступлении: нормостенического телосложения, подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно, ИМТ = 27. На коже верхней части шеи - странгуляционная борозда бледно-розового цвета с единичными петехиями. Видимые слизистые чистые. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 90 в мин. АД 130/75 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Аллергологический анамнез не отягощен. Стул, мочеиспускание регулярные.

Осмотр терапевта: Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, риск 3. ГПОД. Назначено: Noliprel 1 таб. утром, Nebivolol 5mg утром, Renitec 10mg вечером

Консультация отоларинголога от 23.09.2015: серная пробка левого уха.

Общий анализ крови 21.09.15: WBC  $8,2 \times 10^9/L$ , RBC  $4,27 \times 10^{12}/L$ , HGB 142 g/l, PLT  $263 \times 10^9/L$ , п/я нейтрофилы 1%, с/я нейтрофилы 55%, лимфоциты 34%, эозинофилы 4%, моноциты 6%, СОЭ 20 мм/ч.

Биохимический анализ крови 21.09.15: АЛТ 164 U/l, АСТ 52 U/l, билир общ. 16,0  $\mu\text{mol/l}$ , мочевины 6,1 mmol/l, альбумин 43,3 g/l, глюкоза 9,6 mmol/l, холестерин 6,2 mmol/l, общ. белок 73,9 г/л, СРБ отр., триглицериды 2,0 ммоль/л, ЩФ 143 U/l, ГГТ2 25,7 U/l

Общий анализ мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачность: полная, отн. плотность: 1030, реакция 5,0, белок 0,060 г/л, глюкоза abs, кетоновые тела abs, желчные к-ты – отр., эпителий плоский ед. в п/з., лейкоциты 0-1 в п/з, эритроциты, цилиндры, соли, бактерии - нет, слизь - нет.

ЭКГ: Синусовая тахикардия 82 в мин. Снижение реполяризации миокарда левого желудочка (диффузно).

Неврологическое состояние: При поступлении зрачки правильной формы обычного размера D=S, глазные щели симметричны, D=S, лицо симметричное, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы средней живости, D=S, патологических рефлексов нет. Патологии со стороны ЧМН не выявлено. В позе Ромберга неустойчив, пошатывается без определенной сторонности. ПНП выполняет правильно.

Осмотр невролога от 08.07.2015: Дисциркуляторная энцефалопатия 1 ст. атеросклеротического, гипертензивного генеза. Легко выраженные статико-вестибулярные нарушения.

КТ головы: На полученных изображениях выявляются мелкие очаги перивентрикулярно. Отмечается умеренно выраженное увеличение боковых желудочков. Субарахноидальные пространства умеренно расширены в проекции лобных, височных, теменных долей и полушарий мозжечка. Заключение: наружная и внутренняя сообщающаяся гидроцеалия. Выявленные очаги, вероятнее всего, сосудистой природы. ЭД = 2,3 мЗв.

ЭЭГ при поступлении: В картине ЭЭГ на первый план выходят умеренно выраженные признаки повышенной возбудимости стволовых и диэнцефальных структур головного мозга. Признаков сниженного порога судорожной готовности не выявлено.

ЭЭГ в динамике: В ЭЭГ отмечаются проявления некоторой корковоподкорковой и стволовой ирритации. Наблюдаются косвенные признаки дисциркуляторных нарушений. Эпи-активности не выявлено.

По заключению нейропсихологического обследования при поступлении: Результаты проведенного обследования позволяют предположить заинтересованность в патологическом процессе височных и лобных отделов, а также теменно-затылочных областей правой гемисферы.

По заключению нейропсихологического обследования в динамике: Полученные данные свидетельствуют об уменьшении степени выраженности

нарушений со стороны правого полушария головного мозга и неглубоком усилении симптоматики со стороны подкорковых образований слева. Указанный дефицит не носит ярко выраженного характера.

Консультация офтальмолога: ОУ- гиперметропия слабой степени, ОУ – факосклероз, ОУ – ангиосклероз сетчатки с гипертоническим компонентом. Назначено: тауфон по 1 капле в оба глаза 3 р/д.

В отделении было начато лечение оланзапином, флувоксамином, клоназепамом. На фоне проводимой терапии значительно редуцировалась тревога, начал выравниваться аффект, но сохранялись диссомнические нарушения, суточный ритм с ухудшением состояния в утренние часы, когда после раннего пробуждения испытывал ощущения «удара» в живот, тревоги, чувство «внутреннего напряжения». В связи с данной симптоматикой проводился подбор стабилизатора настроения. На фоне приема карбамазепина отмечались падения с развитием судорог, проводилось ЭЭГ, типичной эпи-активности не выявлялось. После коррекции схемы психофармакотерапии и переводом на вальпроат натрия удалось достигнуть стойкого улучшения психического состояния больного: выровнялся аффект, прошла тревога, нормализовался ночной сон. За время госпитализации суицидальных мыслей не возникало. Дважды был в домашних отпусках, которые проходили без нареканий. Посещал сеансы индивидуальной психотерапии. На момент выписки жалоб нет, внешне спокоен, в поведении упорядочен. Наличие суицидальных мыслей категорически отрицает. Строит реалистичные планы на будущее, настроен на прием поддерживающей терапии амбулаторно.

Выписан на поддерживающей терапии: вальпроат натрия 300мг – 0 – 0 – 600мг, флувоксамин 50мг – 0 – 100мг.

Больной заболел в инволюционном периоде, в возрасте 54 лет. Заболевание манифестировало развитием длительного гипоманиакального состояния, когда возникло приподнятое настроение с расторможенностью влечений, стал некритичным, беспечным, совершал необдуманные поступки, растраты, не

оценивал свое состояние как болезненное. Состояние обошлось без медицинской помощи. В дальнейшем у больного наблюдалось несколько однотипных сезонных затяжных гипоманий по типу «клише». С 57 лет у больного начали возникать депрессивные реакции с фиксацией на неблагоприятном состоянии ведения бизнеса, однако, существенного влияния на повседневную активность и продуктивность пациента эти состояния не оказывали – продолжал вести прежний образ жизни, ходить на работу. По завершению очередного аффективного состояния настроение становилось ровным, *течение заболевания носило альтернирующий характер* с развитием ремиссии после каждой очередной очерченной аффективной фазы. В позднем возрасте (65 лет) у больного впервые развилась развернутая тревожно-тоскливая депрессия, на высоте состояния предпринял суицидальную попытку удушением и отравлением, после чего дважды лечился в ПБ. Таким образом, с возрастом у больного увеличилась тяжесть и частота возникновения аффективных эпизодов, в картине заболевания стали клинически выраженными депрессивные нарушения.

## **Клиническое наблюдение 2**

Больной С., 65 лет. Наследственность отягощена – у матери больного в течение жизни отмечались колебания настроения биполярного типа, но за медицинской помощью не обращалась, продолжала вести привычный образ жизни, умерла в 89 лет. У сестры во второй половине жизни неоднократно наблюдались эпизоды снижения настроения, наблюдается психиатром по месту жительства.

Больной родился в Оренбургской области в полной семье от первой нормально протекавшей беременности, в срок. Раннее развитие в соответствии с возрастными нормами. По характеру формировался активным, общительным, добросердечным. Детских страхов, снохождения, сноговорения не отмечалось. В дошкольном возрасте перенес ряд детских инфекций без осложнений. В школу пошел с 7 лет, учился хорошо, предпочитал точные науки. Легко нашел общий язык со сверстниками, всегда было много друзей. Увлекался общественной деятельностью, спортом, принимал участие в школьных соревнованиях. В

пубертатном периоде по характеру не менялся, колебаний настроения, недовольства внешностью не возникало. После окончания школы обучался в нефтяном техникуме, затем в течение 2 лет проходил срочную службу в армии в танковых войсках, нареканий по службе не имел. После демобилизации вернулся в Оренбургскую область, начал работать оператором буровых нефтедобывающих станций, имел профессиональную вредность. С сослуживцами сложились доброжелательные, дружеские взаимоотношения, был на хорошем счету у начальства. В 24 года женился на сверстнице по любви, от брака двое сыновей. Был заботливым мужем и отцом, много времени уделял семье. Успевал также принимать участие в спортивных соревнованиях трудового коллектива – лыжных забегах, соревнованиях по стрельбе, состоял в футбольной и хоккейной команде. С 30 лет вступил в ЦК КПСС, затем стал народным депутатом. Со всеми рабочими, домашними и общественными обязанностями справлялся. Практически ничем не болел, кроме хронического пародонтоза (профессиональное заболевание), вследствие чего рано возникла вторичная адентия, начал использовать протезы.

Болен с 40 лет, когда впервые в жизни без объективных причин снизилось настроение, стал вялым, подавленным, апатичным, сетовал на утрату былого социального статуса, отмечал тревогу за будущее детей, страны и т.д. Начал быстрее уставать, хуже справлялся с работой, постоянно испытывал потребность в дополнительном отдыхе. Тяготился тем, что ничем не может заниматься, считал, что "у него опустились руки". Нарушился ночной сон, пропал аппетит. Состояние обошлось без медицинской помощи в течение 2 месяцев, после чего вернулся к прежнему образу жизни. Через год вновь в осенние месяцы аутохтонно снизилось настроение, стал вялым, пассивным в первую половину дня, залеживался в постели, к вечеру становился более активным, испытывал неотступную тревогу за будущее. Обратился к психиатру амбулаторно, начал получать amitriptilin, на фоне чего в течение 2 месяцев настроение стало приподнятым – был чрезмерно деятелен, активен, многоречив, не терпел возражений, не допускал, чтобы его перебивали, снизилась потребность в ночном сне и отдыхе. Состояние обошлось в течение месяца и сменилось периодом ровного настроения. В дальнейшем подобные

ухудшения состояния начали возникать ежегодно в осенние месяцы: начинались с эпизода снижения настроения, длившегося 2-3 месяца, и сменялись затем более коротким периодом подъема настроения длительностью около 1 месяца, когда становился двигательно возбужденным, раздражительным, агрессивным, мог непродолжительное время бесконтрольно употреблять алкоголь в кругу случайных знакомых, совершал необдуманные поступки, в частности, был лишен водительского удостоверения за нахождение за рулем в нетрезвом виде. Неоднократно лечился в областной психиатрической больнице по месту жительства, поддерживающую терапию периодически бросал. В периоды ровного настроения (зимние, весенние и летние месяцы) возвращался к работе, вел прежний образ жизни, тяги к спиртному не испытывал. С 50 лет вышел на пенсию досрочно из-за вредных условий труда, переехал вместе с женой в Московскую область. Быстро освоился на новом месте, начал подрабатывать охранником. Завел дачу, увлекся работами на приусадебном участке. Один раз в год продолжали возникать ухудшения психического состояния схожей структуры. Во время периодов сниженного настроения, подавленность стал более вялым, апатичным, неуверенным в себе, сетовал на рассеянность и забывчивость, корил себя за несостоятельность в быту, постепенно присоединилась и начала нарастать дрожь в теле, заметная со стороны. Периоды подъема настроения, за одни сутки сменявшие периоды его спада, стали еще более короткими (2-3 недели); в такие моменты становился гиперактивным, суевливым, многоречивым, инициировал массу различных мелких ремонтных работ на даче, менял замки, что-то перестраивал или просто переставлял; становился гневливым по несущественным бытовым поводам, конфликтовал с женой. Дрожи в теле в периоды подъемов настроения не отмечалось. Периодически лечился в областной психиатрической больнице с диагнозом «Биполярное аффективное расстройство», в 2010 году получил 2 группу инвалидности по психическому заболеванию бессрочно. В 59 лет в период очередного подъема настроения в состоянии алкогольного опьянения на неровной дороге оступился и упал, ударился головой о бетонную плиту, потерял сознание. Получил открытую черепно-мозговую травму, вдавленный перелом лобной кости,

осложнившийся субарахноидальным кровоизлиянием. Был обнаружен случайным прохожим и доставлен бригадой СМП в нейрохирургический стационар по месту жительства, перенес трепанацию черепа в связи с выявлением субарахноидального кровоизлияния. Послеоперационный период протекал благоприятно. От предложенной повторной операции с целью пластики костного дефекта лобной области пластиной отказался, опасаясь, что может «не перенести» повторный длительный наркоз. Алкоголь с тех пор не употреблял в течение 3 лет. В психиатрических больницах вплоть до настоящей госпитализации более не лечился, ухудшения психического состояния обходились амбулаторно. Проживал с женой, прекратил работать. В свободное от занятий домашним хозяйством время помогал старшему сыну с воспитанием троих внуков - гулял с ними, ежедневно забирал из школы и приводил домой и т.д. Начал плохо переносить фармакотерапию, большую часть времени отмечалось низкое артериальное давление (90/60-100/60 мм рт.ст.). Постепенно нарастала шаткость походки, появились произвольные причмокивающие движения губами, тремор рук, Последние месяцы получал флувоксамин 100мг и карбонат лития 75-150мг с незначительным эффектом.

Настоящее ухудшение в течение 3 недель, когда без видимых причин вновь снизилось настроение, стал вялым, пассивным, апатичным, залеживался в постели в утренние часы. Сетовал на то, что из-за ухудшения своего состояния не может забирать старшего внука из школы, стал несостоятельным в быту. Усилилась дрожь в теле, преимущественно в руках, чаще стали возникать произвольные причмокивающие и втягивающие движения губ. Удивлялся, когда ему об этом сообщали окружающие, сам подобных явлений не замечал, связывал с неудобным зубным протезом. Перестал читать, интересоваться новостями в мире. Часто вспоминал о том, как работал на шахте, участвовал в соревнованиях, был народным депутатом, в такие моменты начинал плакать, говорил, что «не понимает, куда все это делось и почему». Нарушился ночной сон, пропал аппетит. По направлению психоневрологического диспансера по месту жительства был осмотрен в

амбулаторном отделе, проконсультирован и госпитализирован в 6 отделение НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении: Выглядит старше паспортного возраста. Одет опрятно, носит аккуратную стрижку. Неполный зубной ряд. Лицевая часть черепа деформирована в области лба. Отмечается мелкокоразмашистый тремор кистей рук, периодически совершает непроизвольные причмокивающие движения губами. Гипомимичен, выражение лица печальное, на глазах - слезы. Голос тихий, модулированный. Речь по темпу не изменена. Охотно вступает в беседу, доброжелателен, ищет сочувствия. Ответы на поставленные вопросы по существу, речь грамотная. Жалуется на плохое настроение, подавленность, нежелание общаться с окружающими, потребность проводить большую часть времени в уединении. Также жалуется на тревогу за здоровье и будущее близких, в частности, внуков. Самостоятельно отмечает, что явных причин для этого не имеет. Сетует на вялость, рассеянность, трудности сосредоточения, невозможность заниматься привычными делами. Аппетит снижен. Ночной сон медикаментозный (принимает 75мг седалита на ночь). Обманов восприятия не выявляется. Бредовых идей не высказывает. Суицидальные мысли отрицает. С критикой относится к перенесенному состоянию, ищет помощи, настроен на лечение.

Психометрическая оценка: HAM-D-17 27 баллов, HARS 22 балла, YMRS 2 балла, MoCA 26 баллов, MMSE 27 баллов.

Соматическое состояние: При поступлении нормостенического телосложения, подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно, ИМТ = 26. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Лоб деформирован после травмы головы. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 90 в мин. АД 105/75 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Аллергологический анамнез не отягощен. Стул, мочеиспускание регулярные.

Осмотр офтальмолога: ОУ - смешанный астигматизм слабой степени. ОУ - начальная катаракта. ОУ - ангиосклероз сетчатки.

Осмотр терапевта: ОРВИ. Анемия. Побочные действия лекарственных препаратов. Рекомендовано: Sol.Nikethamidi 40кап. 3р/д, Silibium mariani fructuum extract 1 таб. 3р/д, симптоматическое лечение ОРВИ.

Общий анализ мочи: мочи: цвет соломенно-желтый, прозрачность: полная, отн. плотность: 1025, реакция 5,5, белок 0,095 г/л, глюкоза abs, кетоновые тела abs, уробилиноиды 0,2, эпителий плоский незн. в п/з., лейкоциты ед. в п/з, эритроциты, цилиндры, соли, бактерии - нет, слизь – много цвет соломенно-желтый, прозрачность: полная.

Клинический анализ крови: Гемоглобин: 132 г/л Эритроциты:  $3.82 \cdot 10^{12}/л$  Гематокрит: 0.386 л/л Средний объем эритроцитов: 101 фл Среднее содержание гемоглобина в эритроците: 34.6 пг Средняя концентрация гемоглобина в эритроците: 342 г/л Тромбоциты:  $154 \cdot 10^9/л$ . Лейкоциты:  $6.7 \cdot 10^9/л$ . Палочкоядерные: 2 %. Сегментоядерные: 83 %. Базофилы: 1 %. Лимфоциты: 11 %. Моноциты: 3 %. СОЭ: 8 мм/ч

Биохимические исследования крови: Общий белок: 59 г/л Альбумин: 38.5 г/л Креатинин: 106 мкмоль/л Мочевина: 7.1 ммоль/л Билирубин общий: 11.4 мкмоль/л Билирубин прямой: 6.2 мкмоль/л Холестерин: 2.8 ммоль/л Триглицериды: 0.62 ммоль/л Глюкоза: 4.6 ммоль/л Аланин-аминотрансфераза: 22 МЕ/л Аспартат-аминотрансфераза: 21 МЕ/л Гамма-глутаминтрансфераза: 22 МЕ/л Щелочная фосфатаза: 234 МЕ/л Литий: 0.16 ммоль/л CRP (С-реактивный белок): отр. мг/дл Железо: 10.8 мкмоль/л

Неврологическое состояние: При поступлении зрачки правильной формы обычного размера D=S, глазные щели симметричны, D=S, лицо асимметричное, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы ослаблены, D=S, патологических рефлексов нет. Патологии со стороны ЧМН не выявлено. Мелкоразмашистый тремор рук, языка. В позе Ромберга неустойчив, пошатывается без определенной сторонности. ПНП выполняет правильно.

Осмотр невролога: Дисциркуляторная энцефалопатия II ст. Побочное действие психотропных препаратов (поздняя дискинезия). Рекомендовано: Sol."Mexidol" 10,0 + Sol.NaCl 0.9% - 200,0 в/в капельно №10.

В отделении адаптировался сразу, пребыванием не тяготился. На фоне проводимого лечения в психическом состоянии больного отмечалась постепенно нарастающая положительная динамика: выровнялся аффект, нормализовался ночной сон и аппетит, стал в меру активным, общительным. В течение первых двух недель отмечалась низкая переносимость ПФТ в виде явлений ортостатизма, в дальнейшем АД стабилизировалось. Прошли явления поздней дискинезии в виде оромандибулярного гиперкинеза. Значительного улучшения состояния удалось достигнуть на фоне приема aripiprazolum, venlafaxinum и lamotriginum. Прошел курс инфузионной ноотропной и нейротрофической терапии. Начал посещать прогулки в компании больных, спортивный зал. Неоднократно был в домашних отпусках, которые проходили без нареканий. На момент выписки настроение ровное, внешне спокоен, доволен своим состоянием. Жалоб не предъявляет. В поведении упорядочен. Аппетит достаточный. Ночной сон до утра без пробуждений. Стул, мочеиспускание регулярные. Строит реалистичные планы на будущее. С критикой относится к перенесенному состоянию, интересуется схемой поддерживающей терапии. Активно настроен на продолжение лечения амбулаторно под наблюдением психоневрологического диспансера по месту жительства, прием поддерживающей терапии Aripiprazolum 7,5mg, Venlafaxinum 150mg, Lamotriginum 100mg.

На примере этого больного с манифестацией БАР в зрелом возрасте представлено течение «сдвоенными фазами» с инверсией депрессивных эпизодов в маниакальные. Болен с 40 лет, заболевание манифестировало развитием тревожно-апатической депрессии, первый аффективный эпизод обошелся без медицинской помощи. В 41 год у больного развилась повторная аутохтонная депрессия схожей структуры, начал наблюдаться психиатром амбулаторно. На фоне приема трициклического антидепрессанта (амитриптилин) отмечалась

инверсия аффекта в гипоманиакальное состояние. В дальнейшем в течение жизни ежегодно в осенние месяцы отмечались ухудшения психического состояния в виде «сдвоенных фаз» биполярной депрессии с переходом в гневливую манию, неоднократно госпитализировался в психиатрическую больницу по месту жительства. Во время маниакальных эпизодов совершал необдуманные поступки, бесконтрольно употреблял алкоголь, тяги к спиртному не сформировалось. С 50 лет отмечалось изменение клинической картины депрессивных эпизодов с преобладанием в их структуре апатических и адинамических нарушений, присоединения идей самообвинения по поводу бытовой несостоятельности. Начала снижаться переносимость психофармакотерапии. С этого же возраста уменьшилась длительность маниакальных эпизодов, содержание идей в периоды маний стало носить обыденный, «малый» размах, ограничивавшийся мелкими ремонтными работами по дому. В периоды подъемов настроения продолжал бесконтрольно употреблять алкоголь, в 59 лет в состоянии алкогольного опьянения получил открытую черепно-мозговую травму в результате падения, после чего перенес операцию на головном мозге. После травмы еще больше снизилась переносимость психофармакотерапии, присоединились явления ортостатической гипотензии, поздние дискинезии в виде орального гиперкинеза.

### **Клиническое наблюдение 3**

Больная Г., 70 лет. Наследственность манифестными психозами не отягощена.

Больная родилась от 2-ой нормально протекавшей беременности, в срок, есть старшая сестра. Раннее развитие в соответствии с возрастными нормами. В дошкольном возрасте перенесла ряд детских инфекций без осложнений. По характеру всегда была впечатлительной, деятельной, общительной, творческой, несколько легкомысленной, рассеянной, поверхностной, «плыла по течению», в течение жизни по характеру не менялась. С 7 лет пошла в школу, предпочитала гуманитарные предметы, легко освоилась в детском коллективе. В пубертатном периоде периодически возникали нерезко выраженные колебания настроения: на

2-3 дня без видимых причин становилась бездеятельной, вялой, нарушался ночной сон. Состояния обходились без медицинской помощи, после чего становилась активной, энергичной, общительной. Начала проявлять интерес к противоположному полу, пользовалась успехом среди сверстников. После окончания 7 классов поступила в музыкальное училище, где обучалась теории музыки. В дальнейшем обучалась в академии музыки, получила специальность музыковеда. В свободное от учебы время посещала светские мероприятия, заводила романы со сверстниками, подрабатывала в модельном бизнесе.

С 20 лет стали более продолжительными и выраженными колебания настроения: периоды подавленности, вялости апатии, «упадка сил», когда с трудом могла заставить себя заниматься привычными делами, сменялись периодами повышенной активности, общительности, «душевного подъема», сопровождавшиеся снижением потребности во сне. Подобные состояния длились по 1-2 месяца, обходились без медицинской помощи. Проживала в семье родителей, практически полностью ими обеспечивалась. После получения диплома о высшем образовании поступила в аспирантуру, с увлечением занималась написанием диссертационной работы, однако отказалась от ее защиты, не смогла до конца оформить текст и собрать необходимую документацию. Объясняла это «ленью». После аспирантуры в течение нескольких лет работала преподавателем по истории музыки, читала лекции студентам и аспирантам, проводила семинары. Отмечала, что у нее чаще стали возникать перепады настроения, однако, за медицинской помощью в тот период не обращалась. В 1985 году (39 лет) после смерти отца от онкологического заболевания возникло выраженное снижение настроения, подавленность, тоска, апатия, потеря аппетита, постепенно сменившаяся чувством «опустошенности», равнодушия к происходящему. Не смогла провести семинар на привычную для себя тематику, перестала справляться с работой. Ничем не могла заниматься, в течение 2 недель большую часть времени проводила дома, лежала, отвернувшись лицом к стене. Отказывалась от общения с близкими, от пищи, часто не замечала обращенных к себе вопросов. Бригадой скорой медицинской помощи была доставлена в психиатрическую больницу №3,

где находилась на лечении около 1,5-2 месяцев с диагнозом «Маниакально-депрессивный психоз. Депрессивное состояние». Получала амитриптилин, стелазин. После выписки чувствовала себя неплохо, отмечала прилив сил, энергии, повышение активности, без сожаления уволилась из музыкальной академии, начала работать смотрительницей в музее музыки. С увлечением относилась к новой работе, была на хорошем счету у коллег и начальства, вскоре стала руководителем музейного отдела. Некоторое время принимала некие различные антидепрессанты, нейрорептики, стабилизаторы настроения, названия которых не запоминала. В осенне-весенний период, продолжали возникать эпизоды пониженного настроения, сопровождавшиеся рассеянностью, снижением концентрации внимания, трудностями принятия решений, апатией, потерей аппетита, изменением тембра голоса. Подобные состояния длились около 3-4 недель, после чего в течение 1 суток внезапно сменялись чувством прилива сил, восторженности, беспечности, многоречивости, отсутствием потребности в отдыхе в течение 2-3 месяцев. В такие периоды начинала массу новых дел, проектов, переделывала экспозиции в музее, придумывала новые темы для семинаров, организовывала их, писала новые лекции и т.п. Во время смены аффективной фазы каждый раз в течение одной ночи отмечала сокращение сна до 1,5 – 2 часов, учащенное мочеиспускание до 35 раз за ночь. В 1988 году (42 года) после очередного спада настроения и активности повторно лечилась в психиатрической больнице по месту жительства, после введения в схему терапии карбоната лития отмечала значительное улучшение своего состояния, в дальнейшем на протяжении нескольких лет на фоне приема карбоната лития чувствовала себя удовлетворительно, продолжала работать в музее, проживала одна, общалась с многочисленными друзьями и подругами. Продолжали возникать перепады настроения, однако, оставалась в меру активной, продуктивной, потребности в повторных госпитализациях не возникало. После открытия филиала музея была переведена туда на руководящую должность. В свободное от работы время читала художественную литературу, ходила с другом на концерты, интересовалась новостями в мире искусства. В 2009 году (63 года) после отмены карбоната лития

в связи с жалобами на тремор рук вновь резко снизилось настроение, стала апатичной, вялой, подавленной, залеживалась в постели, перестала следить за собой, совершать гигиенические процедуры, готовить пищу. Питалась не каждый день, преимущественно готовыми блюдами. Избегала общения с друзьями и коллегами, отказывалась открывать им дверь в квартиру, забирать домашнюю еду, оставленную под дверью. Вновь была госпитализирована в психиатрическую больницу по месту жительства с тоскливо-апатической депрессией, получала антидепрессанты и нейрорептики. После выписки на непродолжительное время отмечала душевный подъем, прилив сил, периодически становилась раздражительной, конфликтовала с начальством музея. В течение 2010 года состояние оставалось неустойчивым, подъемы настроения непрерывно чередовались со спадами, трижды лечилась в психиатрическую больницу №3 с диагнозом «Биполярное аффективное расстройство», получала кветиапин, зуклопентиксол, карбонат лития, различные СИОЗС, кломипрамин. Тогда же была направлена на медико-социальную экспертизу, получила 2 группу инвалидности по психическому заболеванию сроком на 1 год. После выписки чувствовала себя неплохо, отмечала ровный фон настроения, вернулась к прежнему образу жизни. Отмечала, что в последние годы периоды подъема настроения стали более изнуряющими и по окончании вместо ровного настроения переходили в упадок сил, апатию, чувство «опустошенности». Периодически конфликтовала с начальством из-за своего длительного отсутствия на рабочем месте во время периодов нетрудоспособности. В 2011 году (65 лет) повторно госпитализировалась в психиатрическую больницу №3 с целью прохождения повторной МСЭ и продления группы инвалидности. После выписки уволилась с работы без сожалений, с тех пор периодически читала лекции по музыковедению в различных организациях на общественных началах. Продолжали чередоваться подъемы и спады настроения и активности преимущественно в осенне-весенний период. В 2014 году (68 лет) была выявлена желчекаменная болезнь, в связи с обтурацией желчного протока камнем и развитием механической желтухи была госпитализирована в гастроэнтерологический стационар и прооперирована

(эндоскопическая папиллосфинктеротомия). Послеоперационный период протекал благоприятно, колебаниями настроения не сопровождался. В августе 2015 года (69 лет) в связи с возобновлением апатии, вялости, отсутствия сил и желаний обратилась в психоневрологический диспансер по месту жительства, начала посещать дневной стационар. Принимала пароксетин с положительным эффектом на протяжении месяца, после чего отмечала повышение активности, продуктивности, стала деятельной, возобновила чтение лекций, помогала друзьям и коллегам в их работе. В ноябре 2015 года вновь отмечала снижение настроения, стала вялой, апатичной, отказывалась от общения с окружающими, запиралась в квартире одна. Состояние длилось около 2,5 месяцев. Принимала венлафаксин, сульпирид, карбонат лития 300-600мг. Постепенно становились все более заторможенными движения, присоединился тремор рук. В феврале 2016 года, находясь дома одна, оступилась, упала вниз лицом на пол и ударилась головой, рассекла губу. Потери сознания, головокружения, тошноты не отмечала. Через несколько часов возник подъем настроения, вновь стала активной, беспечной, веселой, отказалась от обращения в травмпункт для наложения на губу швов. Состояние длилось на протяжении 2 месяцев, после чего с конца апреля вновь возникла подавленность, вялость, апатия, отсутствие сил, перестала справляться с хозяйством, готовить, выполнять косметические процедуры, снизилась концентрация внимания, нарушился ночной сон, пропал аппетит. Большую часть дня лежала, отвернувшись лицом к стене. Вновь обратилась в дневной стационар при психоневрологическом диспансере по месту жительства, получала кломипрамин и карбонат лития, однако, находясь дома, пропускала прием лекарств, улучшения в своем самочувствии не отмечала. Состояние длилось на протяжении 2 месяцев, после чего приняла решение о необходимости госпитализации в стационар для подбора терапии и постоянного контроля за ее приемом. 5 июля 2016 года была осмотрена в амбулаторном отделе, проконсультирована и госпитализирована в НЦПЗ.

Психическое состояние при поступлении: Выглядит моложе паспортного возраста, опрятно одета, аккуратно причесана. Без следов косметики на лице, лицо

одутловатое, вокруг глаз – темные круги, носит солнцезащитные очки в помещении. Движения торпидные. Походка замедленная. Гипомимична, выражение лица напряженное, встревоженное, смотрит в одну точку прямо перед собой. Жестикуляция практически отсутствует, руки сцеплены в замок. Голос средней громкости, монотонный, высокий, с пугающими интонациями. Речь ускорена по темпу, грамотная. Охотно вступает в беседу, на поставленные вопросы отвечает развернуто, преимущественно по существу, в то же время, несколько бездумно. Жалуется на подавленность, апатию, отсутствие сил, желаний, потерю интересов, вялость, быструю утомляемость, нежелание общаться с людьми, чем-либо заниматься, обслуживать себя и т.п., в связи с чем забросила ведение хозяйства, перестала следить за собой, начала опекаться друзьями. Помимо этого, предъявляет жалобы на чувство несостоятельности, «недееспособности», снижение концентрации внимания, рассеянность, забывчивость, трудности в принятии решений. Также жалуется на чувство вины перед собой, своими друзьями и «перед самой жизнью», утверждает, что «растратила ее зря», корит себя за отсутствие семьи, детей. Суточный ритм с улучшением состояния к вечеру. Аппетит снижен, похудела на 3-5кг. Ночной сон с ранним утренним пробуждением. Наличие суицидальных мыслей на момент осмотра отрицает. Обманов восприятия в процессе беседы выявить не удается. С критикой относится к своему состоянию, настроена на лечение.

На второй день пребывания в отделении после утреннего пробуждения стала многоречивой, с трудом перебиваемой, чрезмерно общительной, суетливой, строила планы о перестановке мебели и комнатных растений в отделении, настаивала на том, чтобы персонал неоднократно ее выслушивал по этому поводу, требовала к себе повышенного внимания. Общалась с недостаточным чувством дистанции, на замечания реагировала с раздражением. Согласилась продолжать лечение в условиях стационара с целью подбора терапии.

Психометрическая оценка при поступлении: HAM-D-17 20 баллов, HARS 19 балла, YMRS 5 баллов, MoCA 26 баллов, MMSE 27 баллов.

Психометрическая оценка на вторые сутки после госпитализации (инверсия аффекта): HAM-D-17 4 балла, HARS 4 балла, YMRS 20 баллов, MoCA 26 баллов, MMSE 27 баллов.

Соматическое состояние при поступлении: Нормостенического телосложения, подкожно-жировая клетчатка выражена умеренно, ИМТ = 23. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. ЧДД 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Пульс 80 в мин. АД 120/80 мм рт.ст. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень у края реберной дуги. Симптом "поколачивания" отрицательный с обеих сторон. Стул, мочеиспускание регулярные. Аллергологический анамнез не отягощен.

Осмотр терапевта: Вегетососудистая дистония. ИБС, б/б форма с нарушением проведения по типу блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса. НК 0 ЖКБ, хронический гепатит. Узловой зоб. Артроз мелких суставов рук, ног. Назначено: *Silibiumi mariani fructuum extract* - 1 месяц.

Общий анализ крови: WBC  $7,5 \times 10^9/L$ , RBC  $4,39 \times 10^{12}/L$ , HGB 130 g/l, PLT  $363 \times 10^9/L$ , п/я 1%, с/я 55 %, э 4%, б отс., л 36%, м 4%, СОЭ 30мм/ч

Биохимический анализ крови: АЛТ 60 U/l, АСТ 55 U/l, билирубин общ. 6,7  $\mu\text{mol/l}$ , мочевины 4,0 mmol/l, альбумин 40,9 g/l, глюкоза 5,3 mmol/l, холестерин 5,9 mmol/l, общ. белок 71,7 г/л, ГГТ2 194,9 U/l, ЩФ 205 U/l.

Гормональное исследование: Т3 4,2пмоль/л, Т4 10,3пмоль/л, ТТГ 2,57 мМЕ/л, антиТПО <0,2МЕ/мл, анти-рТТГ 0,4МЕ/л.

Общий анализ мочи: цвет: светло желтый, прозрачность: полная, отн. плотность: 1015, реакция 7,0, белок 0,017 г/л, глюкоза abs, кетоновые тела abs, эпителий плоский незн. в п/з, лейкоциты ед. в п/з, эритроциты отс., слизь, цилиндры, соли, бактерии - нет.

ЭКГ: Синусовый ритм 80 в мин. Резкое отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левого желудочка. Изменения миокарда левого желудочка.

Осмотр гинеколога: практически здорова.

Неврологическое состояние при поступлении: Зрачки правильной формы обычного размера D=S, глазные щели симметричны, D=S, лицо симметричное, язык по средней линии. Сухожильные рефлексы ослаблены, D=S, патологических рефлексов нет. Патологии со стороны ЧМН не выявлено. Тремор рук, ног, головы. Мышечный тонус повышен в по пластическому типу в руках, ногах, шее. В позе Ромберга неустойчива, пошатывается без определенной сторонности. ПНП выполняет правильно.

Осмотр невролога: Смешанная энцефалопатия (резидуальная, токсическая, дисциркуляторная). Синдром паркинсонизма - гипокинетико-ригидная форма. Побочное действие психотропных препаратов. Назначено: Sol."Mexidol" 10,0 + Sol.NaCl 0,9% - 200,0 в/в капельно №15, Sol.Amantadini 500,0 в/в капельно №5.

По заключению нейропсихологического обследования от 15.07.2016: На фоне негрубых изменений нейродинамических составляющих праксиса и мнестической функции, соответствующих признакам нормального старения, наблюдается избыточный контроль за деятельностью в виде преобразования даже простых симультанных действий в развернутые (сукцессивные) вербально опосредованные, что свидетельствует о возрастной дисфункции правой гемисферы мозга.

В отделении адаптировалась сразу, пребыванием не тяготилась. На вторые сутки после госпитализации произошла инверсия аффективной фазы с развитием гипоманиакального состояния с идеаторной ускоренностью, суетливостью, снижением концентрации внимания, дисфорией, диссомническими нарушениями, отсутствием критики к состоянию. На фоне терапии карбонатом лития 600мг и оланзапином 7,5мг выровнялся аффект, упорядочилось поведение и мышление, нормализовался ночной сон и аппетит. Однократно была в домашнем отпуске, который прошел без нареканий. На момент выписки настроение ровное, внешне спокойна, доброжелательна, в поведении упорядочена. Жалоб не предъявляет. Строит реалистичные планы на будущее. Формально критична. Настроена на прием лекарств амбулаторно. Выписывается под наблюдение ПНД по месту

жительства на поддерживающей терапии: карбонат лития 150мг – 0 – 0 – 450мг, оланзапин 0 – 0 – 0 – 7,5мг.

Манифестация БАР у этой больной произошла в молодом возрасте с последующим рецидивированием на протяжении всей жизни, в связи с чем неоднократно лечилась в ПБ по месту жительства, получила инвалидность по психическому заболеванию. Аффективные эпизоды возникали аутохтонно, преимущественно в осенне-весенний период. Депрессивные эпизоды были представлены апатическими и адинамическими депрессиями по типу «клише». Гипоманиакальные состояния проявлялись повышением активности, раздражительностью, многоречивостью, бытовым планированием с переоценкой собственных сил. С 39 лет у больной отмечалось возникновение «сдвоенных фаз», начинавшихся с депрессии и переходившие в гипомании в течение суток, сопровождавшиеся массивной вегетативной симптоматикой в период перехода.

С 63 лет у больной наблюдалась практически непрерывная смена депрессивных и гипоманиакальных эпизодов вплоть до 3-4 раз в год, что соответствует *континуальному течению* заболевания по типу «медленных циклов». В последние годы у больной ухудшилась переносимость психотропной терапии, возникла постуральная неустойчивость, падения, гипокинетики-ригидный паркинсонизм, подтвержденный неврологическим осмотром.