

На правах рукописи

Шпилова Елена Сергеевна

**БИПОЛЯРНОЕ АФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО
В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ**

14.01.06. – «Психиатрия» (Медицинские науки)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научный центр психического здоровья»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Михайлова Наталия Михайловна

Официальные оппоненты:

Аведисова Алла Сергеевна доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ
«Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии
им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел
терапии психических и поведенческих расстройств, руководитель.

Тювина Нина Аркадьевна доктор медицинских наук, профессор, Институт
клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Федерального государственного
автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый
Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
кафедра психиатрии и наркологии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» **сентября 2021 года в 11.00** на заседании диссертационного
совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном
учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва,
Каширское шоссе, дом 34

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального
государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического
здоровья» <http://www.ncpz.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2021 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность проблемы исследования

Вследствие известного демографического феномена старения населения в мире наблюдается неуклонное увеличение численности 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 [Рохлина М. Л., 1965; Almeida O.P., Fenner S., 2002; Banga A. et al., 2013; Rouch I. et al., 2015]. В настоящее время пациенты позднего возраста составляют до 25% от общего числа больных БАР, госпитализированных в психиатрические стационары [Sajatovic M. et al., 2005, 2015; Сафарова Т.П. с соавт., 2013; Eulner L.T. et al., 2019]. Ожидается, что более 50% больных БАР к 2030 году достигнут пожилого и старческого возраста [Rej S. et al., 2018]. Вместе с тем, в последние годы обращается внимание на гиподиагностику БАР в России [Мучник П.Ю., Снедков Е. В., 2013; Усов Г. М., 2017].

Манифестация БАР в позднем возрасте или рецидивирование заболевания в период старения оказывает влияние на клиническую картину и течение БАР. Исследования, посвященные проблеме БАР у пожилых пациентов, ограничиваются изучением отдельных проявлений аффективных эпизодов БАР или течения заболевания в период старения [Depp C.A., Jeste D. V., 2004; Kessing L.V., 2006, 2017; Sajatovic M. et al., 2011, 2015; Safer D.J. et al., 2012; Dols A. et al., 2014].

К особенностям течения БАР у больных позднего возраста относят тенденцию к увеличению продолжительности аффективных эпизодов, учащению фаз и формированию континуальных и быстроциклических форм течения [Sajatovic M. et al., 2014; Kessing L. V., Andersen P. K., 2017].

В настоящее время формируется тенденция рассмотрения БАР в качестве мультисистемного заболевания [Незнанов Н. Г. с соавт., 2020]. Актуальным аспектом исследований БАР в позднем возрасте является изучение особенностей когнитивного функционирования во время аффективных эпизодов и в ремиссии [Masouy A. et al., 2011; Azorin J.M. et al., 2012; Dols A. et al., 2016; Papazacharias A. et al., 2017]. С развитием нейронаук актуализировалось изучение БАР у больных позднего возраста на современном методическом уровне с использованием нейровизуализации, биомаркеров и нейропсихологического обследования [Forlenza O.V. et al., 2014, 2016; Valiengo L. da C. et al., 2016; Coppola F. et al., 2018; Alves G.S. et al., 2019].

Лечение БАР в позднем возрасте представляет известную клиническую проблему, обусловленную ухудшением переносимости психофармакотерапии,

снижением терапевтического ответа, увеличением риска истинной и ложной лекарственной резистентности [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; Dols A., Beekman A., 2020]. Несмотря на расширение возможностей фармакотерапии БАР за счет появления препаратов новых поколений, до сих пор не разработаны персонализированные терапевтические подходы к лечению этого заболевания в позднем возрасте, мало изучены вопросы оптимизации терапии аффективных эпизодов БАР и их профилактики. Специальное внимание уделяется выявлению и коррекции когнитивной дисфункции у этих больных [McIntyre R.S., Yoon J., 2012; Yatham L.N. et al., 2013; Almeida O.P. et al., 2018; Alves G.S. et al., 2018] и изучению нейротрофического действия препаратов, применяемых для лечения и профилактики БАР (в частности, препаратов лития) у больных позднего возраста [Nunes P.V. et al., 2007; Mendec S.T. et al., 2009; Ladeira R.V. et al., 2013].

Обобщение данных научных публикаций подтверждает актуальность проведения многоаспектного исследования БАР в позднем возрасте с разным возрастом манифестации заболевания.

Степень разработанности темы исследования

Большинство современных исследований, посвященных БАР в позднем возрасте, направлены на изучение лишь отдельных проявлений заболевания без дифференциации в зависимости от возраста манифестации заболевания в первую или вторую половину жизни. Отмечено более частое развитие континуальных форм течения по типу «быстрых циклов» у больных с манифестацией заболевания в юношеском, молодом и зрелом возрасте [Симуткин Г. Г., 2010]. Недостаточно изучено течение БАР и варианты исхода заболевания в период старения. Мало разработанными остаются формы БАР, начавшиеся в позднем возрасте, в связи с чем интерес исследователей к ним увеличивается [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 клинко-психопатологических особенностей БАР на современной популяции больных позднего возраста в сравнительном аспекте с учетом возраста манифестации заболевания.

Целью настоящей работы являлось изучение клинко-психопатологических особенностей аффективных эпизодов и течения БАР в период старения, клинко-патогенетических корреляций и анализ опыта терапии БАР в позднем возрасте.

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 в зависимости от возраста манифестации заболевания
3. Изучить и проанализировать клинико-психопатологические особенности аффективных эпизодов в позднем возрасте
4. Изучить отдельные клинико-патогенетические аспекты БАР в позднем возрасте (преморбидные личностные особенности, частота когнитивной дисфункции, нейроиммунные маркеры воспаления).
5. Изучить и проанализировать опыт применения и оптимизации купирующей терапии и поддерживающего лечения БАР с учетом особенностей переносимости и терапевтического ответа у больных позднего возраста.

Научная новизна исследования

Впервые в отечественной психиатрии при исследовании БАР в позднем возрасте использован сравнительно-возрастной анализ для изучения особенностей проявлений заболевания. Выделено 3 варианта БАР в зависимости от возраста его манифестации – в молодом и зрелом возрасте, в возрасте 50-64 лет и в период старения (65 лет и старше). Подход к дифференциации БАР с ранним и поздним началом используется во многих современных зарубежных мультицентровых исследованиях БАР в позднем возрасте. Пороговые значения возраста манифестации во второй половине жизни варьируются от 50 до 65 лет [Dols A. et al., 2014, 2019, 2020; García-López A. et al., 2017; Chen P. et al., 2017; Rej S. et al., 2017; Orhan M. et al., 2020; Sajatovic M. et al., 2020].

Впервые проведено исследование сплошной выборки пациентов пожилого и старческого возраста, госпитализированных в психогериатрическое отделение с диагнозом БАР. Показано, что больные пожилого и старческого возраста составляют значительную долю (26,5%) среди всех пациентов с диагнозом БАР, поступающих в психиатрический стационар. Это подтверждает данные о распространенности БАР у больных позднего возраста, полученные в 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].

При сравнении трех групп больных установлена связь клинико-психопатологических особенностей и типов течения БАР или их изменения во вторую половину жизни с возрастом манифестации заболевания.

Выявленные клинико-психопатологические особенности аффективных эпизодов совпадают с результатами других исследований БАР в позднем возрасте

[Kessing L.V., 2006; Андрусенко М.П., 1986, 2004; Тювина Н.А., 2011; Safer D.J. et al., 2012; Авдеева Т.И., 2013; Chen P. et al., 2017; García-López A. et al., 2017]. Подтверждено более частое развитие смешанных аффективных эпизодов в период старения при БАР с ранним началом [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.

Многие авторы рассматривают поздний возраст больных БАР как фактор риска суицидальности [Aizenberg D. et al., 2006; Ciulla L. et al., 2014; Rise I.V. et al., 2016; Лебедева Е. В., Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г. с соавт., 2017; Зинчук М. С., Аведисова А. С. с соавт., 2018]. В настоящей работе выявлено увеличение суицидального риска у пожилых больных БАР с ранней манифестацией заболевания, а также у пациентов с континуальным типом течения БАР в позднем возрасте.

Изучение когнитивного функционирования в последние годы приобрело характер отдельного направления исследований аффективных заболеваний в позднем возрасте [Panza F. et al., 2008, 2010; Dols A. et al., 2016, 2018; Valiengo L. da S. et al., 2016; Faustino P. R. et al., 2020]. В настоящей работе показано, что риск ухудшения когнитивных функций у больных БАР в позднем возрасте проявляется различным образом при аффективных эпизодах разного полюса и в зависимости от возраста начала заболевания.

В клинико-биологической части настоящего исследования подтверждена гипотеза о вкладе системного воспаления в патогенез аффективных заболеваний [Modabbernia A. et al., 2013; Munkholm K. et al., 2013, 2013; Bauer I.E. et al., 2017; Ключник Т.П. с соавт., 2018; Симонов А. Н. и соавт., 2020]. Выделены иммунотипы, отражающие различные варианты воспалительной реакции, реализующиеся на психопатологическом уровне разнообразными клиническими характеристиками БАР в позднем возрасте.

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 исследования

В настоящем исследовании решена задача комплексной оценки клинических проявлений и течения БАР у больных позднего возраста. Сопоставление БАР с ранним и поздним началом позволяет выявить прогностическую значимость возраста манифестации заболевания, оказывающего влияние на клинические проявления аффективных эпизодов и течение БАР. Оценка суицидального риска у

обследованных больных показала его увеличение у больных с ранней манифестацией заболевания. Выявлена связь возраста начала БАР и личностных особенностей в доманифестном периоде. Обоснована необходимость мониторинга уровня когнитивного функционирования у больных позднего возраста с диагнозом БАР. Изучены нейроиммунологические маркеры, свидетельствующие о роли системного воспаления в патогенезе БАР в позднем возрасте. Показаны возможности 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 научных исследованиях, так и в практической деятельности врачей-психиатров. Полученные данные могут служить основой для дальнейшего изучения БАР в позднем возрасте, диагностики и организации ведения и лечения больных пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР, обеспечения доступной госпитальной помощи и внебольничного наблюдения, организации поддерживающей терапии и мониторинга когнитивного функционирования, мер реабилитации и помощи членам семьи с обязательным образовательным сегментом. Результаты исследования могут быть использованы при обучении и повышении квалификации психиатров, гериатров и врачей общей практики.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в отделе гериатрической психиатрии (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор С.И. Гаврилова). В исследование была включена сплошная выборка больных 65 лет и старше с диагнозом БАР (n=163), поступавших в клинические отделения отдела гериатрической психиатрии НЦПЗ в 2014–2017 гг. В дальнейшем осуществлялась обработка полученных данных и клинико-динамическое наблюдение за обследованными больными. Обследованные больные были разделены на три группы сравнения в зависимости от возраста манифестации заболевания. Группы сравнения были сопоставимы по основным социально-демографическим характеристикам.

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

Критерии невключения были следующими: 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 работе применялись клинико-психопатологический, клинико-динамический и психометрический методы с целью определения особенностей и закономерностей клинических проявлений и течения БАР в позднем возрасте. Для определения клинико-патогенетических особенностей применялись параклинические методы исследования (нейропсихологический¹ и нейроиммунологический²). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA для Windows OS.

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).

Основные положения, выносимые на защиту

1. БАР может манифестировать в любом возрасте, в том числе в период 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 зависит от возраста манифестации и длительности заболевания. У больных с манифестацией БАР в первую половину жизни чаще отмечаются неблагоприятные формы течения БАР в период старения.

3. Аффективные эпизоды БАР у больных пожилого и старческого возраста имеют клинико-психопатологические особенности, обусловленных поздним возрастом.

4. Клинико-патогенетические сопоставления 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 маркеров воспаления в патогенез и прогрессирование заболевания.

¹ - совместно с ведущим научным сотрудником отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, кандидатом психологических наук И. Ф. Рошиной (руководитель отдела – доктор медицинских наук, профессор С. И. Гаврилова)

² - совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ, кандидатом биологических наук Л. В. Андросовой и ведущим научным сотрудником лаборатории нейроиммунологии, кандидатом биологических наук С. А. Зозулей (руководитель лаборатории – доктор медицинских наук, профессор Т. П. Ключник).

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.

Достоверность научных положений и выводов исследования обеспечивается тщательным изучением сплошной выборки госпитализированных пациентов позднего возраста с диагнозом БАР; 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, что создало возможность адекватного достижения цели и решения поставленных 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.

Личный вклад автора в работу. Автором лично проведен поиск и анализ научной литературы по теме диссертации, оценена степень разработки проблемы исследования. Автором лично разработан дизайн исследования, сформулированы критерии включения и невключения больных в исследование. Автором лично проведено клинико-психопатологическое и клинико-динамическое обследование, а также психометрическая оценка степени тяжести аффективных эпизодов у 163 пациентов позднего возраста с диагнозом БАР. Автором лично выполнен анализ полученных результатов, создана типология БАР у больных позднего возраста, проведена оценка прогностической значимости выделенных типологических разновидностей. Благодаря проведенной работе, автор лично сформулировала положения, выносимые на защиту, обосновала полученные решения, научные рекомендации и выводы, подготовила публикации по теме исследования. Полученные результаты были оформлены автором в виде диссертационной работы.

Апробация диссертации состоялась «16» февраля 2021 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Результаты данного исследования внедрены: в практическую работу ГБУЗ ПКБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина ДЗМ, филиала ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» «Психоневрологический диспансер №8», «Психоневрологический диспансер № 9».

Публикация результатов исследования

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.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 253 страницах машинописного текста (основной текст – 202 страницы, приложение – 22 страницы) 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Больные пожилого и старческого возраста с диагнозом БАР (n=163) составили 26,5% от всех пациентов, госпитализированных первично или повторно в клинику НЦПЗ с этим заболеванием, из них 50,9% (n=83) – мужчины и 49,1% (n=80) – женщины. Средний возраст обследованных больных – 71,5 лет. Этот показатель на 5 лет больше, чем в аналогичном исследовании М.Л. Рохлиной (1965), что подтверждает отмеченную уже тогда и продолжающуюся до настоящего времени тенденцию к «постарению» БАР (ранее биполярного варианта МДП).

Изученные случаи разделены на три группы по возрасту манифестации БАР. К 1-й группе отнесены пациенты с ранней манифестацией БАР в юношеском, молодом и зрелом возрасте (до 50 лет; n=103; 63,2%) и последующим рецидивированием заболевания в течение жизни вплоть до старости. Во 2-ю группу вошли больные с началом БАР в возрасте 50-64 лет (n=45; 27,6%). В 3-ю группу включены больные с поздней манифестацией БАР (65 лет и старше; n=15; 9,2%). Полученный в настоящей работе показатель манифестации БАР после 50 лет (36,8%) превышает аналогичный показатель манифестации после 50 лет (26,5%) в исследовании М. Л. Рохлиной (1965), как за счёт всё более частого дожития до старости рано заболевших пациентов, так и за счёт впервые заболевших в позднем возрасте. В связи с постарением населения увеличивается и численность случаев БАР, впервые выявленного в позднем возрасте. В настоящем исследовании случаи позднего начала БАР составили 9,2%, в то время как по результатам более ранних работ на долю манифестных форм БАР после 65 лет приходится от 5% до 8% от общего количества

случаев БАР в позднем возрасте [Almeida O.P., Fenner S., 2002; Zung S. et al., 2009; Banga A. et al., 2013].

В выборке обследованных больных преобладали случаи БАР II типа, в то время как наблюдения БАР I типа составили всего 34,4% (n=56).

Отличительные особенности, ассоциированные с поздним возрастом, обнаруживались прежде всего в характере течения заболевания, что послужило основанием для типологической дифференциации БАР в настоящем исследовании.

Выделено 3 типа течения БАР: альтернирующее, течение «сдвоенными фазами» и континуальное течение. Каждый из трёх типов был разделен на два подтипа: альтернирующее течение с полными и неполными ремиссиями; течение «сдвоенными фазами» с переходом депрессивного эпизода в маниакальный или с переходом маниакального эпизода в депрессивный; континуальное течение по типу «быстрых циклов» и по типу «медленных циклов» (по М. А. Звягельскому, 1988).

У обследованных больных на момент включения в исследование наиболее часто наблюдалось классическое альтернирующее течение БАР (n=85; 52,1%). Альтернирующее течение с развитием полных ремиссий выявлено у 41 больного из всей выборки (25,2%). Этот тип течения отмечался в основном в группах сравнения с манифестацией БАР в возрасте 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 выявлено 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) из всей выборки обследованных пациентов. Альтернирующее течение с неполными ремиссиями чаще наблюдалось у пациентов с манифестацией заболевания после 65 лет (40,0%; $p < 0,05$) и реже – при начале БАР до 50 лет и в возрасте 50-64 лет (27,2% и 22,3% соответственно).

Несколько реже у обследованных больных встречалось течение по типу «сдвоенных фаз» разной полярности (n=49; 30,1%; $p < 0,05$). У большинства больных с этим типом течения БАР отмечалась инверсия депрессивного аффекта в маниакальное состояние (n=30; 18,4%). Сдвоенные фазы, начинавшиеся с маниакального состояния с последующим переходом в депрессию, наблюдались реже (n=19; 11,7%).

Континуальный тип течения выявлен у 29 больных (17,3%). У 2,5% больных отмечалось континуальное течение по типу «быстрых циклов» (n=4) – 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. Более часто в выборке больных было представлено континуальное течение по типу «медленных циклов» (n=25; 15,3%;).

Относительно неблагоприятные типы течения БАР с неполными ремиссиями, «сдвоенными фазами» разной полярности и континуальной сменой эпизодов чаще выявлялись у длительно болеющих пациентов с ранней манифестацией БАР (n=89; 86,4%; $p < 0,001$). У обследованных больных с началом БАР в возрасте 50-64 лет эти типы течения наблюдались более редко (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%; $p < 0,001$), за исключением течения с неполными ремиссиями, наиболее характерного для БАР с поздним началом (40%; $p < 0,05$).

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 в виде 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. Установлено увеличение доли смешанных аффективных эпизодов в качестве манифестных фаз по мере увеличения возраста начала заболевания. При ранней манифестации БАР начало заболевания со смешанного аффективного эпизода наблюдалось всего у 1% больных, в то время как при позднем начале заболевания отмечалось увеличение доли манифестных смешанных аффективных эпизодов до 26,7% ($p < 0,001$). Помимо этого, при позднем начале БАР выявлено увеличение доли манифестных маниакальных (n=2; 13,3%) и гипоманиакальных (n=2; 13,3%) эпизодов.

Средняя длительность аффективных эпизодов у обследованных больных также варьировалась в зависимости от возраста манифестации заболевания. Наиболее затяжные аффективные эпизоды наблюдались при ранней (до 50 лет) и поздней (65 лет и старше) манифестации БАР. Средняя длительность депрессий (Me) при раннем и при позднем начале составила 4,5 и 4,0 месяца соответственно ($p < 0,001$); средняя длительность маний (Me) – 2,3 и 3,0 месяца соответственно. Наименее продолжительные депрессивные и маниакальные эпизоды отмечались в группе больных с началом заболевания в возрасте 50-64 лет (Me 3,0 и 1,0 месяца соответственно). Противоположная тенденция была отмечена в длительности смешанных аффективных эпизодов в позднем возрасте. Как при ранней, так и при поздней манифестации БАР длительность смешанных аффективных эпизодов (Me) составила 2,0 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 ($p < 0,001$). Затяжные

«сдвоенные фазы» наблюдались в группе с поздним началом БАР (Me - 6,3 месяца; $p < 0,05$). В группе с ранним началом и продолжающимся рецидивированием в период старения их длительность уменьшалась до 4,5 месяцев ($p < 0,05$), подтверждая известную тенденцию к учащению фаз в позднем возрасте.

Частота аффективных эпизодов в позднем возрасте также менялась в зависимости от возраста начала заболевания. Наибольшая средняя частота аффективных эпизодов в год на протяжении всего заболевания отмечалась у больных с ранним началом БАР (1,6 эпизодов в год), при манифестации БАР во вторую половину жизни отмечалось более редкое их возникновение по мере увеличения возраста начала заболевания (в среднем – 1,1 эпизода в год). В группах сравнения с ранним началом БАР и в период 50-64 лет отмечалось увеличение средней частоты аффективных эпизодов в год после 65 лет (1,8 и 2,2 эпизода в год соответственно).

Доманифестные личностные особенности отличались при разном возрасте манифестации БАР. В преморбиде у большинства больных преобладали личностные особенности гипертимного ($n=44$; 27,2%), циклотимного ($n=36$; 22,1%) и истерического ($n=29$; 17,8%) круга, представленные на уровне акцентуации. Разнообразие заостренных личностных черт (истерических, шизоидных, психастенических и др.) в доманифестном периоде наблюдалось преимущественно в группе с ранней манифестацией заболевания. При позднем начале БАР чаще, чем при начале БАР в возрасте 50-64 лет и при ранней манифестации заболевания, отмечались личностные особенности гипертимного и циклотимического круга. Реактивная лабильность с эпизодами невротических реакций чаще наблюдалась среди лиц с ранним началом БАР (69,8%) и манифестацией заболевания в период 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%). Этому соответствовала более стойкая социальная адаптация больных с поздней манифестацией БАР.

Случаи семейной отягощенности психическими заболеваниями чаще выявлялись при ранней манифестации заболевания ($n=38$; 41,3%), в то время как при начале заболевания в период 50-64 лет и в возрасте 65 лет и старше доля больных с наследственной отягощенностью была меньше (31,4% и 26,3% соответственно). Одинаковая частота суицидальной активности, в том числе завершенных суицидов среди родственников больных отмечалась как при ранней, так и при поздней манифестации БАР у обследованных больных (6,5% и 6,7% соответственно).

Выявлено увеличение суицидального риска у обследованных больных позднего возраста с ранним началом заболевания при развитии депрессивных и

смешанных аффективных эпизодов во вторую половину жизни. Отмечен рост частоты антивитальной активности (75,9%) у пациентов с континуальным типом течения БАР в период старения. 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]. Саморазрушительное поведение в виде бесконтрольного употребления алкоголя (58,6%; $p < 0,05$) и бензодиазепиновых транквилизаторов (37,9%; $p < 0,05$) также оказалось характерным для континуального типа течения БАР в период старения.

Таким образом, при ранней манифестации БАР течение заболевания в позднем возрасте было самым неблагоприятным с тенденцией к формированию наименее курабельных форм заболевания, таких как континуальное течение по типу «быстрых циклов» и «медленных циклов». При позднем начале БАР неблагоприятное течение проявлялось неполными ремиссиями с резидуальной аффективной симптоматикой.

В клинической картине аффективных эпизодов БАР у большинства обследованных больных отмечались психопатологические особенности, обусловленные влиянием позднего возраста и выраженные 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%).

Биполярная депрессия была представлена апатическими и адинамическими депрессиями (54%), тревожно-тоскливыми депрессиями (27,6%), сенесто-ипохондрическими вариантами (17,4%). Доля апатических и адинамических депрессий 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 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 и незначительно увеличивалась в группе с началом БАР в период 50-64 лет. Тяжелые депрессии тревожно-тоскливой и сенесто-ипохондрической структуры у больных позднего возраста в 8,3% случаев достигали психотического уровня и сопровождались элементами ипохондрического нигилистического бреда Котара с отрицанием функционирования внутренних органов на высоте состояния.

Степень тяжести биполярной депрессии по мере увеличения возраста манифестации БАР уменьшалась. Так, Ме суммарного балла по шкале HAM-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 – Ме суммарного балла по шкале HARS в группе с ранней манифестацией составляла 27,0 баллов, а при поздней – 21,5 баллов.

Маниакальные эпизоды у обследованных больных были представлены в 50% случаев гневливыми маниями, в 37,5% - расторможенными маниями (37,5%), и лишь в единичных случаях отмечалась классическая веселая мания. По мере увеличения возраста манифестации БАР отмечалось увеличение доли больных с гневливыми маниями. 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 проявлялись только в виде характерных для старческого возраста расторможенных маний с нецеленаправленным поведением по «лобному» типу, близкому к полевому.

Клиническая выраженность маниакальной симптоматики подтверждалась результатами психометрической оценки. Интенсивность маниакальных симптомов была одинаковой при раннем и позднем начале БАР (Ме YMRS в обеих группах сравнения – 29,0 баллов); при начале заболевания в возрасте 50-64 лет интенсивность маниакальных симптомов незначительно снижалась (Ме 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%). При поздней манифестации БАР смешанные аффективные эпизоды проявлялись преимущественно дисфорической депрессией.

Клиническая выраженность депрессивной симптоматики в структуре смешанных аффективных эпизодов подтверждалась результатами психометрической оценки и незначительно варьировалась в зависимости от возраста манифестации заболевания. При поздней манифестации БАР наблюдались более выраженные депрессивные симптомы (Ме HAM-D-17 21,5 баллов), чем при начале БАР до 50 лет и в возрасте 50-64 лет (Ме HAM-D-17 19,5 и 20,5 баллов соответственно). В структуре всех вариантов смешанных аффективных эпизодов отмечалась

характерная для периода старения тревожно-ипохондрическая симптоматика различной степени интенсивности. Более высокая интенсивность симптомов тревоги наблюдалась при манифестации БАР в первую половину жизни и в возрасте 50-64 лет (Me HARS 23,5 и 24,0 баллов соответственно), в то время как при поздней манифестации тревожные нарушения были менее выраженными (Me HARS 21,5 баллов). Маниакальные симптомы в структуре смешанных аффективных эпизодов у всех обследованных больных были выражены с одинаковой интенсивностью.

Исследование когнитивных функций показало, что уровень когнитивного функционирования не выходил за пределы возрастной нормы, что подтверждалось результатами психометрических шкал MMSE и MoCA. Оценка уровня когнитивного функционирования проводилась после купирования остроты аффективного состояния. При нейровизуализационном обследовании рутинными методами у больных не обнаружено структурных изменений головного мозга, настораживающих в отношении деменции. Вместе с тем, у части больных, включенных в исследование, отмечалась тенденция к снижению уровня когнитивного функционирования во время аффективных эпизодов. Более заметными проявления когнитивных дисфункций, не достигавшие мягкого когнитивного снижения, были у пациентов с поздней манифестацией, переносивших маниакальные и смешанные аффективные эпизоды, а также у больных с началом БАР в возрасте 50-64 лет, переносивших биполярную депрессию.

Для уточнения состояния когнитивных функций больным БАР позднего возраста проводилось нейропсихологическое обследование по методике А. Р. Лурии (совместно с ведущим научным сотрудником, кандидатом психологических наук И. Ф. Рощиной). По результатам нейропсихологической оценки при преобладании депрессивной симптоматики в структуре аффективного эпизода ведущей оказалась левополушарная (лобная и височная) недостаточность в сочетании с симптомами со стороны подкорковых структур мозга. При преобладании маниакальной симптоматики на первый план выступала дисфункция передних (медии-базальных) отделов правого полушария головного мозга.

Выявлена тенденция к снижению уровня когнитивного функционирования не только при поздней манифестации БАР, но и при раннем начале заболевания. Так, при БАР с началом 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%; $p < 0,01$).

Когнитивные дисфункции чаще обнаруживались при континуальном течении БАР в позднем возрасте и реже – при альтернирующем течении и течении «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.

По результатам проспективного наблюдения, осуществлявшегося в течение 5 лет, развитие когнитивного снижения вплоть до начальных проявлений 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 при манифестации БАР в возрасте 50-64 лет (6,6%).

Выявление транзиторных когнитивных дисфункций в структуре аффективных эпизодов указывает на необходимость динамического исследования уровня когнитивного функционирования у пациентов позднего возраста с БАР в связи с риском развития когнитивного снижения.

В клинко-иммунологической части исследования (совместно с ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Л. В. Андросовой и ведущим научным сотрудником, кандидатом биологических наук С. А. Зозулей) впервые в отечественной биологической психиатрии проведено изучение различных иммунологических показателей (лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ -ПИ), уровня аутоантител к белку S-100b и основному белку миелина (ОБМ)) в плазме крови больных позднего возраста с диагнозом БАР. Набор материала осуществлялся как во время аффективных эпизодов, так и в ремиссии.

По результатам иммунологического исследования выявлено статистически значимое повышение функциональной активности $\alpha 1$ -ПИ ($p < 0,00001$), уровня аутоантител к S-100b ($p < 0,001$) и снижение протеиназно-ингибиторного индекса (ПИИ) ($p < 0,00001$) у всех больных БАР по сравнению с контрольной группой. Изменения уровня провоспалительных иммунных маркёров и их отличия от здорового контроля подтверждают гипотезу о вкладе системного воспаления в патогенез БАР. У больных БАР выявлен значительный разброс (снижение и повышение) иммунологических показателей. Наибольшая вариабельность была характерна для ЛЭ, в связи с чем этот маркер использовался в качестве кластеризующего фактора с выделением 2-х кластеров пациентов.

Предпринятый кластерный анализ позволил выделить сбалансированный (повышение активности ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ) и несбалансированный (снижение активности

ЛЭ и повышение $\alpha 1$ -ПИ) иммунофенотипы, подтверждающие клиническое разнообразие заболевания. Оба иммунофенотипа оказались характерны для альтернирующего течения БАР и течения «сдвоенными фазами». При континуальном течении по типу «медленных циклов» преобладал сбалансированный иммунофенотип, в то время как у больных с континуальным течением по типу «быстрых циклов» - несбалансированный иммунофенотип.

Полученные результаты свидетельствуют о возможной обусловленности различий иммунных показателей разной способностью организма к обратимости аффективных расстройств, сохранностью или ослаблением этой тенденции в течении БАР в позднем возрасте, что может зависеть от степени выраженности нейродегенерации при прогрессировании заболевания.

Тактика и стратегии терапии БАР в позднем возрасте соответствуют положениям психофармакотерапии в гериатрии с применением препаратов в минимально эффективных дозах с учетом риска возникновения побочных эффектов и соматической отягощенности. Сопутствующая соматическая отягощенность приводит к необходимости постоянного приема базисной терапии соматотропными препаратами, подбор купирующей и поддерживающей медикаментозной терапии БАР в позднем возрасте должен производиться с учетом лекарственного взаимодействия. Для улучшения терапевтического ответа и профилактики когнитивных дисфункций у больных позднего возраста с аффективными заболеваниями целесообразно применение препаратов с нейротрофическим и нейрометаболическим действием. Метод аугментации разработан 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 на протяжении всего периода лечения и психиатрическое просвещение больных позднего возраста, направленные на формирование у пациентов комплаенса и адаптации к проявлениям заболевания.

В настоящем исследовании проведена комплексная оценка клинических проявлений и течения БАР у больных позднего возраста. Сопоставление БАР с ранним и поздним началом позволяет выявить прогностическую значимость возраста манифестации заболевания для особенностей течения заболевания и клинической картины аффективных эпизодов в позднем возрасте, а также основные отличительные тенденции в клинической динамике БАР в зависимости от возраста манифестации. Изучение нейроиммунных маркеров БАР в позднем возрасте, подтвердило роль системного воспаления в патогенезе заболевания. Показаны

возможности эффективной оптимизации терапии и профилактики рецидивирования БАР в период старения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие 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 три 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%) или 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 более 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 или 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 «быстрых циклов» отмечено у больных позднего возраста только при ранней манифестации БАР. Континуальное течение по типу «медленных циклов» также более часто наблюдается в позднем возрасте у больных с ранней манифестацией заболевания.

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

3. Выявлена взаимосвязь клинико-психопатологических особенностей аффективных эпизодов БАР 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. Их доля 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 единичных случаях 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 «лобными» чертами в поведенческих проявлениях.

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 Пожилые больные с БАР составляют группу риска исхода в когнитивное снижение и нуждаются в регулярном мониторинге когнитивных функций. 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.

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 сохранной 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 вклад системного воспаления в патогенез БАР в позднем возрасте и прогрессирование заболевания 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ:

Результаты диссертационного исследования имеют практическую значимость для диагностики и организации ведения и лечения больных позднего 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.

Психофармакотерапия биполярного аффективного расстройства в позднем возрасте должна включать персонифицированные методы лечения в сочетании с психотерапией.

Результаты проведенного исследования могут использоваться при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, врачей общей практики, медицинских психологов.

Принципы и методология исследования могут быть использованы организаторами здравоохранения для статистического учета клинико-эпидемиологических данных и катamnестического исследования.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК

1. Шипилова, Е. С. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара / С. И. Гаврилова, Я. Б. Калын, Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, В. С. Шешенин, В. В. Корнилов, Е. С. Шипилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №6. – С. 24 – 32.

2. Шипилова, Е. С. Опыт применения агомелатина (вальдоксан) в геронтопсихиатрическом стационаре для лечения пожилых больных с депрессией / Я. Б. Калын, Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, В. С. Шешенин, В. В. Корнилов, Е. С. Шипилова, С. И. Гаврилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – №11. – С. 55 – 62.

3. Шипилова, Е.С. Смешанные аффективные состояния в контингенте геронтопсихиатрического стационара / Е. С. Шипилова // Материалы конференции молодых психиатров, посвященной памяти А.В. Снежневского. Психиатрия. – 2015. – Т. 58. – №4. – С. 72 – 73.

4. Шипилова Е.С., Лобно-височная дисфункция у пациентов гериатрического стационара с биполярным аффективным расстройством / Е. С. Шипилова, Т. П.

Сафарова, И. Ф. Рощина, Я. О. Вологодина, Я. Б. Калын // Материалы конференции молодых психиатров, посвященной памяти А.В. Снежневского. Психиатрия. – 2016. – Т. 71. – № 3. – С. 87.

5. Шипилова, Е.С. Новые возможности оптимизации терапии депрессий в геронтопсихиатрической практике / Я.Б. Калын, Т.П. Сафарова, О.Б. Яковлева, В.С. Шешенин, В.В. Корнилов, Е.С. Шипилова, С.И. Гаврилова // Фарматека. – 2016. – Т.16. – №4. – С. 46 – 54.

6. Шипилова, Е. С. Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара / Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, В. С. Шешенин, В. В. Корнилов, Е. С. Шипилова // Психиатрия. – 2017. – Т. 75. – № 3. – С. 5 – 13.

7. Шипилова, Е. С. Биполярное аффективное расстройство в позднем возрасте / Е. С. Шипилова // Психиатрия. – 2017. – Т. 74. – № 2. – С. 46 – 61.

8. Шипилова, Е. С. Клинические типы биполярного аффективного расстройства в позднем возрасте / Е. С. Шипилова // Психиатрия. – 2018. – № 4. – С. 14 – 23.

9. Шипилова, Е. С. Клинические особенности биполярного аффективного расстройства у госпитализированных больных позднего возраста / Е. С. Шипилова // Психиатрия. – 2019. – Т. 17 – № 2. – С. 6 – 15.

Статьи и тезисы в других периодических изданиях.

10. Шипилова, Е. С. Клинические особенности биполярных аффективных расстройств и рекуррентных депрессий у больных позднего возраста / Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, Е. С. Шипилова // Современные подходы к диагностике и терапии биполярного аффективного расстройства: материалы Первой ежегодной научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню Биполярного расстройства. – 2015. – С. 120 – 123.

11. Шипилова, Е. С. Возрастные особенности клиники, течения и терапии депрессивных фаз при рекуррентных депрессиях и биполярных аффективных расстройствах / Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева, Е. С. Шипилова // XVI Съезд Психиатров России. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы», 23-26 сентября 2015 года, г. Казань [Электронный ресурс]: тезисы / под общей редакцией Н. Г. Незнанова. — СПб.: Альта Астра. – 2015. – С. 71 – 72.

12. Shipilova, E. Comparative efficacy and safety of antidepressive mono- and multimodal therapy with citicoline in elderly patients with depression in psychogeriatric

unit / Y. Kalyn, S. Gavrilova, T. Safarova, E. Shipilova // 24th European Congress of Psychiatry // European Psychiatry. – 2016. – 33S. – p. S583 – S584.

13. Шипилова, Е. С. Клинические особенности смешанных аффективных состояний в рамках БАР у больных геронтопсихиатрического стационара / Е. С. Шипилова // Материалы III-ей Всероссийской Костромской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья. – Кострома. – 2016. – С. 69 – 71.

14. Шипилова, Е. С. Клинико-нейропсихологическая диагностика когнитивной сферы у пациентов гериатрического стационара с биполярным аффективным расстройством / Е. С. Шипилова, Я. Б. Калын, И. Ф. Рощина, Я. О. Вологодина // Избранные вопросы нейрореабилитации: материалы VIII международного конгресса «Нейрореабилитация – 2016». – Москва. – 2016. – С. 418 – 420.

15. Shipilova, E. S. Frontotemporal dysfunction in elderly patients with bipolar disorder / Y. B. Kalyn, E. S. Shipilova, I. F. Roshchina, Y. O. Vologdina, T. P. Safarova // 10th International Conference on Frontotemporal Dementias. – Journal of Neurochemistry. – 2016. – Suppl. 1. – P. 274 – 275.

16. Шипилова, Е. С. Смешанные аффективные состояния у больных позднего возраста с биполярным аффективным расстройством / Е. С. Шипилова // Материалы научно–практической конференции «XIII Всероссийская школа молодых психиатров». – Суздаль. – 2017. – С. 430 – 433

17. Shipilova, E. S. Optimization of Antidepressive Treatment with Actovegin® of Late-life Unipolar and Bipolar Depression / E. S. Shipilova, T. P. Safarova, O. B. Yakovleva // WPA Inter zonal congress: poster abstracts book. – Vilnius. – 2017. – P. 42.

18. Шипилова, Е. С. Оптимизация антидепрессивной терапии с применением Актовегина для лечения монополярной и биполярной депрессии в позднем возрасте / Е. С. Шипилова, Т. П. Сафарова, О. Б. Яковлева // Материалы 4-ой Костромской Всероссийской школы молодых ученых и специалистов в области психического здоровья. – М.: «САМ полиграфист» – 2018. – С. 277 – 278.

19. Шипилова, Е. С. Клинические типы биполярного аффективного расстройства у больных позднего возраста в зависимости от возраста манифестации заболевания / Е. С. Шипилова // Материалы XIV Юбилейной Всероссийской Школы молодых психиатров «Суздаль-2019». – Суздаль. – 2019. – С. 376 – 379.