

УДК: 616.89-008.454 + 616.89-008.87

Г. М. ВЕРБЕНКО

## РОЗШИРЕНИЙ ПОГЛЯД НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ БАР

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С. І. Георгієвського»

**Ключові слова:** біполярний афективний розлад, диференційна діагностика, клініка, перебіг, когнітивне функціонування

**Актуальність.** Термін «депресія» об'єднує різно-рідну групу афективних розладів, що характеризуються різною сприйнятливостю до різних видів лікування. У медичній науковій літературі проблеми адекватної діагностики біполярної депресії в класичному варіанті піднімали Н. Уолш і Г. Паркер, демонструючи при цьому протилежні точки зору. Н. Уолш наполягав на необхідності акцентування проблеми монополярної депресії, у той же час Г. Паркер наголошував на гіподіагностиці біполярної депресії за рахунок діагнозів клінічної депресії або розладів особистості. Українські реалії в діагностиці біполярного афективного розладу також відповідають загальносвітовій тенденції [1; 2; 4; 28].

Перебіг афективних розладів, за даними довготривалих досліджень, включає коливання настрою різної градації від субсиндромального до синдромального рівня. Причому, субклінічний перебіг афективних розладів є частим явищем та кількість осіб, що мають такий варіант перебігу приблизно дорівнює кількості осіб із розгорнутою картиною уніполярної депресії та БАР [7]. Середній проміжок часу між початковими проявами афективних симптомів і першим курсом терапії, за даними R. Hirschfield складає майже 10 років. Відтермінування початку терапії пов'язане з гіршим соціальним функціонуванням, частішими госпіталізаціями та більш високими показниками самогубств [3]. Клінічний досвід свідчить, що у молодих пацієнтів з появою симптомів біполярного розладу більш імовірний розвиток алко-гольної залежності та інших проблем зі зловживанням психоактивними речовинами. Ці проблеми також погіршують перебіг біполярного розладу і збільшують кількість госпіталізацій. Серед інших психічних розладів, клінічно пов'язаних з біполярним розладом, можна

назвати анорексію, булімію, розлади уваги, панічний розлад і соціальну фобію [1–3; 5; 6; 18].

Отже, зараз відбувається розширення поглядів на БАР з патології, що характеризується лише зміною депресивної та маніакальної фаз до більш об'ємного розуміння. У другій половині минулого століття Bertelsen A. та співавтори на основі дослідження з участю монозиготних близнюків визначили можливих кандидатів на включення до біполярного спектра: шизоафективний розлад, манія, депресія з гіпоманією (без врахування тривалості гіпоманії), депресія, асоційована з циклотимним та гипертимним темпераментом, рекурентна (псевдоуніполярна) депресія із сімейним анамнезом по БАР, циклічні депресії, що відповідають на терапію літєм та іншими нормотиміками [11]. Benazzi F. провів аналіз спільних факторів між великим депресивним розладом (ВДР) та БАР (табл. 1), підкреслив багато спільних ризик для ВДР та БАР2, що не дозволяє віднести їх до різних класифікаційних категорій. У той же час це не стосується ВДР та БАР1 [8].

У клінічному плані є цікавою також змішана депресія; вже існує велика кількість доказів у підтвердження її біполярної природи. По-перше, переважна більшість осіб із змішаною депресією має позитивний сімейний анамнез щодо БАР та знаходиться в групі підвищеного ризику для розвитку як БАР1, так и БАР2. При чому вираженість інтрадепресивних симптомів гіпоманії корелює із ступенем сімейної обтяженості щодо БАР. По-друге, симптоматика гіпоманії при змішаній депресії має схожу структуру із такою при БАР. Крім того, при лікуванні антидепресантами змішаної депресії є велика ймовірність її трансформації в епізод манії або гіпоманії [13].

Таблиця 1

## Порівняльна характеристика ВДР та БАР (modif. Benazzi F., 2007) [8].

Спільні риси	Відмінності
Висока розповсюдженість змішаних станів	Дебют БАР виникає у більш молодому віці, ніж ВДР
Висока розповсюдженість позитивного анамнезу щодо ВДР у осіб із БАР2	БАР1 частіше зустрічається у осіб із сімейною обтяженістю щодо БАР
Неможливість чіткого виокремлення симптомів БАР та ВДР	Різна розповсюдженість БАР та ВДР серед чоловіків та жінок
Високий ризик трансформації ВДР у БАР2	Депресія при БАР1 має більше атипичних рис
Рекурентність ВДР	Більша кількість епізодів при БАР
Висока розповсюдженість симптомів гіпоманії при ВДР	
Схожі когнітивні патерни осіб із ВДР та БАР	

Benazzi F. провів валідацію цих критеріїв на експериментальній вибірці з 245 пацієнтів із БАР2 та 189 – із ВДР, яких обстежили на наявність змішаного інтрадепресивного компонента з використанням структурованого інтерв'ю для DSM-IV та інтерв'ю для гіпоманії (Hypomania Interview Guide). Як і очікувалось, БАР2 у порівнянні із ВДР мав набагато більше інтрадепресивних гіпоманіакальних симптомів (політ думок, роздратованість, психомоторна ажитація, підвищена потреба у розмові, підвищення направленої та ризикованої активності). Депресивний епізод із 3-ма або більше гіпоманіакальними симптомами зустрічався у 68,7% пацієнтів із БАР2 та у 42,3% – із ВДР. Депресивний епізод та  $\geq 1$  симптом манії мав найвищу чутливість та найнижчу специфічність, на той час як депресивний епізод та  $\geq 4$  симптомів гіпоманії – найнижчу чутливість та найвищу специфічність. Найкращий баланс чутливості та специфічності мав критерій  $>2$  симптомів гіпоманії, використовуючи позитивний сімейний анамнез у якості валідатора [8].

У своїй більш пізній роботі Benazzi F. наводить схожі дані зустрічальності змішаної депресії серед осіб із діагнозом БАР2 та ВДР (64,5% та 32,1% відповідно). У своїх висновках автор підкреслює, що БАР2 у порівнянні із МДР мала значно менший вік дебюту, більшу рекурентність, частіше виникнення атипової та змішаної депресії, позитивний сімейний анамнез щодо БАР. Також автор помітив суттєву кореляцію між кількістю або вираженістю симптомів депресії та кількістю інтрадепресивних гіпоманіакальних симптомів та змішаних епізодів, що наводить його на думку про можливе існування континууму БАР2-ВДР [9].

McGory P. D. та співавтори та Berk M. та співавтори помітили стадійність процесу розвитку БАР. Зазвичай, цей розлад починається з асимптоматичного періоду за наявності факторів ризику (стадія 0). Пізніше з'являються неспецифічні симптоми (стадія 1а), які маніфестуються в продромальні симптоми (стадія 1б). Далі розвивається повноцінний афективний епізод, зазвичай депресивний (стадія 2), який може супроводжуватись появою підпорогових (стадія 3а) або повноцінних (стадія 3б) симптомів хвороби після ремісії та подальшим повторенням патерну ремісія-рецидив (стадія 3с). На той час як у одних осіб можуть спостерігатися симптоматичні ремісії, у інших перебіг хвороби може бути неремітуючим

або рефрактерним до лікування (стадія 4). На кожній із цих стадій автори пропонують свій набір інтервенцій, включаючи сімейну освіту та отримання інформації особами щодо використання ліків на всіх стадіях; ознайомлення з літературою про психічне здоров'я та короткотривалий тренінг когнітивних навичок на стадії 0; література про психічне здоров'я, психологічне консультування та проблемно-орієнтована психотерапія на стадії 1а; когнітивно-поведінкова терапія, когнітивні соціальні інтервенції та нейропротектори на стадії 1б; когнітивно-поведінкова терапія, атипичні антипсихотики та професійна реабілітація на стадії 2; довготривала стабілізація на стадії 3; клозапін та призначення додаткових препаратів на стадії 4 [10; 24].

Вбачаючи відсутність доказової бази щодо визначення стадії 0 (фактори ризику) у даній моделі, Cosci F. та Fava G. A. запропонували інше тлумачення стадій БАР. У цій моделі стадія 1 характеризується наявністю продромальних симптомів. До стадії 2 автори відносять гостру маніфестацію у вигляді депресивного епізоду або епізоду манії/гіпоманії, що може мати своє продовження після курсу лікування у вигляді резидуальних симптомів (стадія 3), включаючи поведінкові, когнітивні, афективні та/або соціальні прояви. Ці симптоми можуть розвиватись у повноцінний афективний епізод, незважаючи на стабілізаційне лікування, що характеризує 4-ту стадію БАР (табл. 2) [15].

Відомо, що в основі психічних розладів та розладів поведінки лежать генетичні, нейробіологічні та психосоціальні механізми. У своїй більшості, дослідження, які вивчають взаємозв'язок психосоціальних факторів та БАР однакові у тому, що стресові життєві події, мають значний вплив на перебіг цього розладу та можуть бути тригером його дебюту.

Ще у 80-х роках минулого століття Glassner V. та Haldipur S.V., використовуючи шкалу соціальної адаптації Холмса-Раге знайшли докази того, що у осіб із пізнім початком БАР (після 20 років), виникнення першого та останнього епізоду асоційовано із стресовими подіями [16]. Hammen C. та Gitlin M. змогли підтвердити ці дані на вибірці із 52 осіб з діагнозом БАР. За пацієнтами проводили спостереження протягом 2 років. На періодичних обстеженнях вчені проводили інтерв'ю, яке включало питання про пережиті стресові події. Всього нові епізоди були зареєстровані у 36 пацієнтів, ця категорія пацієнтів

Таблиця 2

Стадії біполярного розладу (modif. Cosci F. та Fava G. A., 2013) [15]

Стадія 1	А. неспецифічні симптоми афективного розладу або симптоми легкого ступеня тяжкості/ продромальна фаза (підвищення самовпевненості, настрою, життєвої енергії, зміни настрою)
	Б. Циклотимія
Стадія 2	Гостра маніфестація у вигляді повноцінного афективного епізоду (депресія/манія/гіпоманія)
Стадія 3	Резидуальні симптоми зі значним порушенням у когнітивній сфері та функціонуванні, незважаючи на лікування нормотиміками
Стадія 4	Гострі епізоди, незважаючи на лікування нормотиміками

достовірно частіше повідомляла про наявність стресових подій протягом останніх 3 та 6 місяців до виникнення епізоду у порівнянні з особами без рецидиву БАР [18].

Malkoff-Schwartz S. та співавтори досліджували взаємозв'язок між стресовими подіями та дебютом БАР з використанням опитувальника Бедфордського коледжу по життєвим подіям (Bedford College Life Event and Difficulty Schedule). Наявність стресогенних подій визначалася протягом 8 останніх тижнів до моменту виникнення першого епізоду, їх кількість та значимість для індивіда в цей період порівнювалась із подіями, що виникли під час контрольного періоду. Також визначався вплив цих подій на порушення звичного соціального ритму. Згідно із результатами 33% пацієнтів із БАР пережили  $\geq 1$  стресогенної події, що призвела до порушення соціального ритму у період перед виникнення першого епізоду у порівнянні із 13%, що пережили цю подію протягом контрольного періоду ( $p=0,05$ ), не пов'язаного із дебютом БАР [цит. за 4].

Ambelas A., обстеживши 67 пацієнтів з манією, помітив, що 28% із них пережили стресову подію протягом останніх 4-х тижнів перед госпіталізацією у порівнянні з 6% пацієнтів із контрольної групи [5]. Joffe R. T. та співавтори за допомогою опитувальника PERI-M відмітили достовірну відмінність у кількості осіб з епізодом манії, що пережили неконтрольовані та непрогнозовані події перед госпіталізацією, у порівнянні з пацієнтами з БАР в ремісії [19]. Подальші дослідження на цю тему продемонстрували більш сильний зв'язок саме депресивних епізодів у рамках БАР із стресовими подіями [17; 20]. Пацієнти з біполярним афективним розладом, на думку J. R. Calabrese, у два рази частіше говорять про проблеми на роботі, а також мають приблизно в 5 разів більше шансів бути ув'язненими/засудженими за злочини (крім водіння автомобіля у стані алкогольного сп'яніння) [цит. за 4].

Базуючись на припущенні, що пацієнти з «реактивними» епізодами краще відповідають на лікування, ніж з «ендогенними», було опубліковано декілька досліджень, що вивчали взаємозв'язок із стресом та відновленням після афективних епізодів. У декількох роботах, присвячених уніполярній депресії, вчені продемонстрували, що наявність стресових подій є негативним предиктором для відповіді на терапію. Monge S. M. та співавтори у проспективному дослідженні за участю 91 пацієнта з депресією продемонстрували цей взаємозв'язок також і для стресових подій, що виникли під час лікування. Це знайшло своє підтвердження і для біполярного розладу [14]. У дослідженні Johnson S. L. та Miller I. пацієнти, що пережили  $\geq 1$  стресову подію під час епізоду, досягали ремісії в 3 рази довше, ніж інші особи з БАР [20].

Нині існують намагання пояснити зв'язок БАР зі стресом з нейропсихологічної, нейрофізіологічної та психосоціальної позиції. Згідно із моделлю кіндлінгово-поведінкової сенситизації, розробленої Post R. M. та співавторами, перший афективний епізод БАР має більш тісну асоціацію із психосоціальними стресовими факторами, ніж наступні. Дана модель базується

на 2-х нейропсихологічних принципах – електрофізіологічному кіндлінгу та поведінковій сенситизації. У дослідженнях з використанням тваринних моделей було виявлено, що після декількох спроб стимуляції мигдалини з метою виникнення епілептичних нападів у подальшому спонтанні напади будуть виникати навіть за відсутності електричної стимуляції. У контексті БАР тригерні стресори сприяють виникненню першого епізоду, а подальші епізоди можуть виникати після незначних стимулів. Із цієї моделлю пов'язані два феномени – епізод-сенситизація та стрес-сенситизація. Перший феномен пояснює підвищення тяжкості, поглиблення симптоматики та зменшення періоду ремісії між епізодами протягом курсу хвороби, другий тлумачить той факт, що для провокації нових епізодів потрібний все менший рівень стресу [28].

Також детально вивчається роль гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової (ГГА) осі як одного із механізмів, що пояснює вплив стресу на розвиток БАР. Так, у осіб, які пережили стрес, спостерігається підвищення рівня адреналіну, норадреналіну та кортизолу. Підвищення рівня останнього спостерігається і при виникненні депресивного епізоду. У дослідженнях виявлені й інші ознаки порушення ГГА осі у депресивних пацієнтів, включаючи підвищення рівня глюкокортикостероїдів у спинномозковій рідині, плазмі крові, сечі. Подібні зміни із підвищенням рівня кортизолу у спинномозковій рідині та сечі спостерігали також при змішаних та маніакальних епізодах [12; 22]. Слід відмітити, що підвищений рівень кортикостероїдів чинить пошкоджуючий вплив на гіпогамп, що призводить до його структурних змін. Sheline Y. I. співавтори провели дослідження з використанням МРТ за участю 10 пацієнтів з депресією та 10 здорових добровольців. Отримані у ході його проведення дані продемонстрували достовірне зменшення об'єму лівого та правого гіпокампі у осіб із депресією на 15% та 11% відповідно, при чому тривалість депресії корелювала із ступенем атрофії. Цей факт знаходить своє відображення у порушеннях когнітивних функцій при афективних розладах, включаючи порушення декларативної пам'яті [27]. Таким чином, погіршення когнітивних функцій, опосередковане ремоделюванням гіпокампі, яке спостерігається також і у еутимних пацієнтів, є однією із головних причин підвищення тяжкості епізодів БАР із зростанням кількості епізодів та тривалості хвороби.

На думку Ehlers C. L. та співавторів, відповідальними за розвиток афективних розладів є ті стресові події, що призводять до порушення соціальних та, як наслідок, біологічних ритмів. На підтримку теорії порушення соціальних ритмів Goodwin F. K. та Jamison K. R. відмічають, що нестійкість є фундаментальною дисфункцією при БАР, а її головною причиною може слугувати порушення звичного укладу життя [17]. Дійсно, як демонструють дослідження у пацієнтів із БАР спостерігається зміна звичного розкладу щоденної активності, яка передуює розвитку епізоду, а підвищення регулярності соціального ритму під час активної фази знижує ризик рецидиву під час підтримуючої фази лікування [1; 3; 28].



Вплив розладів біполярного спектра на когнітивне функціонування є предметом вивчення багатьох наукових досліджень. Загалом, роботи, присвячені цій проблемі, однотайні у констатуванні наявності порушень у когнітивній сфері як під час епізоду, так і у фазі ремісії. Однак ступінь вираженості цих порушень та які саме функції найбільш часто порушуються – ці питання широко дискутуються у науковій літературі [21–25].

У дослідженні Martinez-Aran A. та співавторів брали участь 77 еутимних біполярних пацієнтів. Згідно із результатами Глобальної оцінки функціонування (Global Assessment of Functioning) учасників розділили на 2 групи із низьким та високим рівнем соціального, трудового та психосоціального функціонування. Ці дві групи, а також контрольну групу порівняли за клінічними та нейропсихологічними показниками. Результати продемонстрували, що групи з високим та низьким рівнем функціонування достовірно не відрізнялись за клінічними показниками, однак пацієнти із БАР мали достовірно нижчі показники когнітивного функціонування у порівнянні зі здоровими добровольцями. Найбільші відмінності спостерігались у осіб із низьким рівнем глобального функціонування у вербальній пам'яті та виконуючих функціях (планування майбутнього, змінювання реакції в залежності від контексту) [22].

В іншій роботі цієї групи вчених були отримані схожі результати. У дослідженні взяли участь 30 пацієнтів із БАР у фазі депресії, 34 – манії або гіпоманії та 44 – еутимних пацієнтів з БАР. Контрольну групу склали 30 здорових добровольців без психічних та неврологічних розладів в анамнезі. Нейропсихологічна батарея тестів включала оцінку виконуючої функції, уваги, вербальної та візуальної пам'яті. У всіх трьох групах спостерігали зниження когнітивного функціонування, насамперед це стосується вербальної пам'яті та виконуючої функції. Ступінь їх порушення корелював із тривалістю хвороби та кількістю афективних епізодів, госпіталізацій та суїцидальних спроб [23].

Robinson L. J. та співавтори провели систематичний огляд та мета-аналіз подібних досліджень. Для підрахунку сили феномену, тобто сили впливу БАР на когнітивні функції, використовували розмір ефекту Коена. Вибірка у включених до аналізу роботах складалась із еутимних біполярних пацієнтів. Великий розмір ефекту ( $d \geq 0,8$ ) відмічали для виконуючих функцій та вербального навчання, середній ( $0,5 \leq d < 0,8$ ) – для негайної та відстроченої вербальної пам'яті, абстрагування, підтримання уваги, психомоторної швидкості та інгібуванням відповіді. У своїх висновках автори підкреслили необхідність подальшого вивчення когнітивного дефіциту при БАР та доцільність використання специфічних інтервенцій для його корекції [25].

Ще в одному систематичному огляді, присвяченому цій проблемі, Robinson L. J. та Ferriter I. N. вивчали вплив різних релевантних факторів на когнітивне функціонування осіб із БАР. Так, епізод манії, на їх думку, асоційований із зниженням вербальної пам'яті, депресії – виконуючої функції, візуальної пам'яті, вербального

навчання та просторової робочої пам'яті (spatial working memory). Крім того, загальна кількість епізодів, кількість госпіталізацій, вік на момент маніфестації БАР та її тривалість також демонстрували зв'язок із когнітивним функціонуванням [26].

Нейропсихологічний дефіцит став предметом вивчення ще одного масштабного мета-аналізу, проведеного в 2008 році. Voга E. та співавтори провели пошук релевантної наукової літератури та включили до свого аналізу 45 робіт за участю 1423 еутимних пацієнтів із БАР та 17 робіт, що оцінювали близьких родичів осіб із БАР. Згідно із результатами, для осіб із БАР були характерні порушення у пригніченні відповіді на стимул, виконуючій функції, вербальній пам'яті та концентрації уваги у порівнянні із здоровими добровольцями. У родичів спостерігали зміни у швидкості обробки інформації та мови, а також у візуальній пам'яті. Когнітивний ендотип БАР, на думку вчених, свідчить про вентральну префронтальну, фронтотемпоральну та фронтотимбічну дисфункцію. Більшість цих порушень мають генетичне підґрунтя [12].

Матеріали і методи: Нами було проведено пілотне дослідження 74 хворих на змішані афективні розлади у віці 21–35 років, у тому числі 41 жінки та 33 чоловіка, які отримували лікування у психіатричному закладі. Всі пацієнти дали інформовану згоду на участь у дослідженні. Наявність порушень афективної сфери досліджувалася за допомогою оціночних психометричних шкал: шкали манії Янга (YMRS – Young Mania Rating Scale), оціночної шкали депресій Монгомері-Асберга (MADRS), шкали Гамільтону для оцінки депресії (HAM-D-17), шкали оцінки тяжкості суїциду Колумбійського університету (C-SSRS), нейрокогнітивних тестів.

Результати дослідження: Протягом життя пацієнти мали по декілька госпіталізацій з різними діагнозами, відмінними від БАР (табл. 3). Найбільша питома вага в первинних діагнозах належала саме депресивному розладу.

Таблиця 3

## Поточні діагнози протягом життя (n=74)

Діагноз	Абс.	%
Великий депресивний розлад	26	35,1
Розлад особистості	16	21,6
Тривожно-депресивний розлад	14	18,9
Алкогольна залежність	8	10,8
Неврастенія	6	8,1
Панічний розлад	3	4,1
Нервова анорексія	2	2,7

У 22 обстежених хворих (29, 8%) були виявлені порушення біполярного спектра в сімейному анамнезі. За результатами дослідження у 31 особи (41,9%) було виявлено суїцидальні думки та аутоагресивну поведінку з епізодами зловживанням алкоголем та психоактивними речовинами.

У клінічній картині у 46 пацієнтів (62,1%) переважали роздратованість та психомоторна ажитація поряд з тривогою, дисфорічними станами. Порушення когнітивної сфери виявлялися переважно у вигляді зниження показників вербальної пам'яті та концентрації уваги, виконавчих функцій (планування майбутнього) мали 29 обстежених хворих (39,2%). Суто гіпоманіакальні прояви (експансивний настрій, зниження потреби уві сні, підвищення енергійності та моторної активності) були у 10 осіб (13,5%).

Додатково нами було виявлено порушення зорово-просторового синтезу різного ступеня у 63 (85,1%) пацієнтів, а 44 (59,5%) – мали поєднання порушень зорово-просторових і виконавчих функцій. Для пацієнтів, яких ми ідентифікували як таких, що страждають на БАР, почасти були характерні спотворення цілісності сприйняття перцептивного поля, випадкова стратегія копіювання, метричні і структурно-топологічні спотворення, недотримання відстаней, пропорцій, спотворення кутів, ігнорування окремих елементів копіювання геометричних об'єктів, порушення сполучних ліній і точок перетину. З позицій нейропсихології виявлені особливості є патогномонічними для дисфункції правої півкулі головного мозку на тлі загальної гіперактивності лівої півкулі.

**Висновки.** Розлади афективної сфери поступово виходять на рівень розповсюджених захворювань сьогодення, а враховуючи великий ризик втрати працездатності розробка чітких діагностичних та терапевтичних рекомендацій для афективних розладів є однією із пріоритетних задач сучасної медицини. На сьогодні актуальною є оновлення концепції розладів біполярного спектра в напрямку розширення уявлення про афективні розлади як взаємопов'язану групу нозологій, що належать до одного континууму.

На особливу увагу заслуговують підпорогові симптоми гіпоманії при переважанні депресивної полярності як інтрадепресивні (змішана депресія), так і поза межами депресивного епізоду. Змішаний компонент депресії може проявлятися роздратованістю та ворожістю, активацією, резистентністю до терапії, окремими симптомами гіпоманії на тлі високої суїцидальної ідеї.

Характерні, але не патогномонічні, для осіб з БАР порушення когнітивної сфери у вигляді зниження показників вербальної пам'яті, концентрації уваги та виконавчих функцій (планування майбутнього) мають більш детально вивчатися і надалі враховуватися у лікувально-діагностичному процесі як чинник, що вагомо впливає на рівень функціонування пацієнта в цілому.

Враховуючи сучасні тенденції еволюції БАР, виникає необхідність розробки адекватних діагностичних інструментів для його виявлення та застосування комплексної системи терапевтичної інтервенції з урахуванням нейрофункціонального стану окремих структур головного мозку.

#### Література:

1. *Биполярное аффективное расстройство: диагностика и лечение.* — под ред. С.Н. Мосолова. — МЕДпресс-информ, 2008. — 384 с.
2. *Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні: Інформаційно-аналітичний огляд за 2001-2010 рр.* — Київ-Харків, 2011. — 173 с.
3. Хаустова Е. А., Безішейко В. Г., Романив А. П. *Современные аспекты диагностики и лечения биполярной депрессии* // *НейроNews.* - 2012. - №1 (36). - С.38-42
4. Чабан О. С., Хаустова Е. А. *Биполярная депрессия: проблемы диагностики и терапии* // *НейроNews.* - 2011. - №5 (32). - С.18-22.
5. Ambelas A. *Psychologically stressful events in the precipitation of manic episodes* // *Br. J. Psychiatry.* — 1979. — V. 135. — P. 15-21.
6. Beckham E. E., Leber W. R. *Handbook of Depression* — New York: Guildford Press, 1995. — 628 pp.
7. Benazzi F. *Is there a continuity between bipolar and depressive disorders?* // *Psychother. Psychosom.* — 2007. — V. 76. — P. 70-76.
8. Benazzi F. *Mixed depression: a clinical marker of bipolar II disorder* // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2005. — V. 29. — P. 267-274.
9. Bennazi F. *Challenging the unipolar-bipolar division: Does mixed depression bridge the gap?* // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* — 2007. — V. 31. — P. 97-103.
10. Berk M., Hallam K. T., McGorry P. D. *The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective* // *J. Affect. Disord.* — 2007. — P. 279-281.
11. Bertelsen A., Harvald B., Hauge M. *A Danish twin study of manic-depressive disorders* // *Br. J. Psychiatry.* — 1977. — V. 130. — P. 330-351.
12. Bora E., Yucel M., Pantelis C. *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives* // *J. Affect. Disord.* — 2009. — V. 113. — P. 1-20
13. Botlender R., Sato T., Kleindienst N. et al. *Mixed depressive features predict manifold switch during treatment of depression in bipolar I disorder* // *J. Affect. Disord.* — 2004. — V. 78. — P. 149-152.
14. Cohen A. N., Hammen C., Henry R. M., Daley S. E. *Effect of stress and social support on recurrence in bipolar disorder* // *J. Affect. Disord.* — 2004. — V. 82. — P. 143-147.
15. Cosci F., Fava G. A. *Staging of mental disorders: systematic review* // *Psychother. Psychosom.* — 2013. — V. 82. — P. 20-34.
16. Glassner B., Haldipur C. V. *Life events and early and last onset of bipolar disorder* // *Am. J. Psychiatry.* — 1983. — V. 140. — P. 215-217.
17. Goodwin F. K., Jamison K. R. *Manic Depressive illness.* — New York: Oxford University Press, 2007. — 1262 pp.
18. Hammen C., Gülin M. *Stress reactivity in bipolar patients and its relation to prior history of disorder* // *Am. J. Psychiatry.* — 1993. — V. 154. — P. 856-857.
19. Joffe R. T., MacDonald C., Kutcher S. P. *Life events and mania: A case-controlled study* // *Psychiatry Res.* — 1989. — V. 30. — P. 213-216.
20. Johnson S. L., Miller I. *Negative life events and time to recovery from episodes of bipolar disorder* // *J. Abnorm. Psychol.* — 1997. — V. 106. — P. 449-457.
21. Kessing L. V. *Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder* // *Psychol. Med.* — 1998. — V. 28. — P. 1027-1038.
22. Martinez-Aran A., Vieta E., Reinares M. et al. *Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder.* — 2004. — V. 161. — P. 262-270.
23. Martinez-Aran A., Vieta E., Torrent C. et al. *Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors* // *Bipolar Disorders.* — 2007. — V. 9. — P. 103-113.
24. McGorry P. D., Hickie I. B., Yung A. R. et al. *Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions* // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* — 2006. — V. 40. — P. 616-622.
25. Robinson L. J., Ferrier I. N., *Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence* // *Bipolar Disorders.* — 2006. — V. 8. — P. 103-116.
26. Robinson L. J., Thompson J. M., Gallagher P. et al. *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder* // *J. Affect. Disord.* — 2006. — V. 93. — P. 105-115.
27. Sabe L. *Dissociation between declarative and procedural learning in dementia and depression* // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 1995. — V. 17. — P. 841-848.
28. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology.* 3rd ed. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.

## РАСШИРЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БАР

Г. М. ВЕРБЕНКО

В статье обсуждаются актуальные вопросы обновления концепции расстройств биполярного спектра. Дискуссия направлена на расширение представления об аффективных расстройствах как взаимосвязанной группе нозологий, принадлежащих к одному континууму. В клиническом плане интересна смешанная депрессия: есть весомые доказательства подтверждения ее биполярной природы. В процессе дифференциальной диагностики также следует учитывать стадийность процесса развития БАР. Существенное влияние оказывают на БАР психосоциальные факторы, они могут быть триггером его дебюта и детерминантой его течения. Значительный удельный вес в дифференциальной диагностике БАР могут составить характерные нарушения когнитивного функционирования, которые требуют дальнейшего изучения.

По данным собственного исследования 74 больных со смешанными аффективными расстройствами в возрасте 21-35 лет, в течение жизни эти пациенты имели по несколько госпитализаций с различными диагнозами, отличными от БАР. Наибольший удельный вес в первичных диагнозах принадлежал именно депрессивным расстройствам. Были обнаружены характерные, но не патогномичные, для лиц с БАР нарушения когнитивной сферы в виде снижения показателей вербальной памяти, концентрации внимания и исполнительских функций (планирование будущего). Они должны более подробно изучаться и в дальнейшем учитываться в лечебно-диагностическом процессе как фактор, который весомо влияет на уровень функционирования пациента в целом.

Учитывая современные тенденции эволюции БАР, возникает необходимость разработки адекватных диагностических инструментов для его обнаружения и применения комплексной системы терапевтической интервенции с учетом нейрофункционального состояния отдельных структур головного мозга.

**Ключевые слова:** биполярное аффективное расстройство, дифференциальная диагностика, клиника, течение, когнитивное функционирование

## EXPANDED VIEW OF THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF BAR

G. M. VERBENKO

The article discusses current issues updates disorders bipolar spectrum concept. The discussion aims to expand notions of affective disorders as a coherent group of diseases belonging to the same continuum. In terms of clinical interest is mixed depression: there is strong evidence confirming its bipolar nature. In the process of differential diagnosis should also consider staging the development process BAR. Psychosocial factors have a significant impact on the BAR, they can be the trigger of his debut and determinanatoy its course. A significant proportion of the differential diagnosis of BAR can make specific cognitive disorders that require further study.

According to their own study of 74 patients with mixed affective disorders, aged 21-35 years, during the life of these patients had multiple hospitalizations with different diagnoses, different from the BAR. The largest share in the primary diagnoses of depressive disorders it belonged . Were found characteristic but not pathognomonic for persons with cognitive disorders BAR in the form of lower indices of verbal memory, concentration and executive functions ( planning for the future). They should be studied in more detail and further considered in medical – diagnostic process as a factor that affects the weighty level of functioning of the patient as a whole.

Given the current trends in the evolution BAR, there is a need to develop adequate diagnostic tools to detect and use an integrated system therapeutic intervention based on neurofunctional state different brain structures.

**Keywords:** bipolar disorder, differential diagnosis, clinical features, course, cognitive functioning