

Содержание

Соавторы	9
Сокращения	15
Предисловие.....	17

Holly A. Swartz, M.D., Trisha Suppes, M.D., Ph.D.

Часть I

Диагностика

1	Состояние, которому не уделяют должного внимания	21
	<i>Holly A. Swartz, M.D., Trisha Suppes, M.D., Ph.D.</i>	
2	Диагностика биполярного расстройства II типа	37
	<i>Nicole Kramer, M.A., M.S., Trisha Suppes, M.D., Ph.D.</i>	
3	Пограничное расстройство личности и биполярное расстройство II типа.....	77
	<i>Mark Zimmerman, M.D., Theresa A. Morgan, Ph.D.</i>	
4	Сочетание биполярного расстройства II типа с другими психическими и соматическими заболеваниями	99
	<i>Joshua D. Rosenblat, M.D., Michael J. Ostacher, M.D., M.P.H., M.M.Sc. Roger S. McIntyre, M.D., F.R.C.P.C.</i>	
5	Биполярное расстройство II типа и самоубийство.....	129
	<i>Ayal Schaffer, M.D., F.R.C.P.C., Mark Sinyor, M.Sc., M.D., F.R.C.P.C.</i>	

Часть II

Современные представления

6	Генетика биполярного расстройства II типа	155
	<i>Melvin McInnis, M.D.</i>	

- 7** Функциональная визуализация мозга и нейронные детерминанты при биполярном расстройстве II типа173
Anna Manelis, Ph.D., Adriane M. Soehner, Ph.D., Mary L. Phillips, M.D., M.D. (Cantab.)

Часть III

Лечение

- 8** Применение стабилизаторов настроения и антипсихотиков при биполярном расстройстве II типа 205
Eva Solé, M.D., Marina Garriga, M.D., Eduard Vieta, M.D., Ph.D.
- 9** Применение антидепрессантов при биполярном расстройстве II типа..... 225
Susan L. McElroy, M.D., Alex Israel, M.D.
- 10** Психосоциальные вмешательства при биполярном расстройстве II типа 247
Danielle M. Novick, Ph.D., Holly A. Swartz, M.D.

Часть IV

Особые группы пациентов

- 11** Биполярное расстройство II типа у детей и подростков 281
Manivel Rengasamy, M.D., Boris Birmaher, M.D.
- 12** Биполярное расстройство II типа у женщин репродуктивного возраста..... 307
Eydie L. Moses-Kolko, M.D., Crystal T. Clark, M.D., M.Sc. Sarah DeBrunner, M.D., Katherine L. Wisner, M.D., M.S.

Соавторы

Boris Birmaher, M.D.

Professor of Psychiatry and Endowed Chair in Early Bipolar Disorder, Director of the Child and Adolescent Bipolar Services Program, Co-Director of Psychiatry Research Pathway Program, Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

Crystal T. Clark, M.D., M.Sc.

Assistant Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences and Obstetrics and Gynecology, Asher Center for the Study and Treatment of Depressive Disorders, Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Sarah DeBrunner, M.D.

Clinical Assistant Professor, University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Psychiatry, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Marina Garriga, M.D.

Psychiatrist, Department of Psychiatry and Psychology, Institute of Neuroscience, University of Barcelona, Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

Alex Israel, M.D.

Graduate Medical Resident in Psychiatry, Western Psychiatric Institute and Clinic, Pittsburgh, Pennsylvania

Nicole Kramer, M.A., M.S.

Doctoral Candidate and Research Assistant, Prevention and Intervention Laboratory, Stanford University School of Medicine, Stanford, California

Anna Manelis, Ph.D.

Assistant Professor, Department of Psychiatry, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania

Предисловие

Что такое биполярное расстройство II типа (БР II)? Действительно ли существуют разные типы БР? Какое это имеет значение?

Даже многие опытные врачи нередко удивительно мало знают о БР II. Несмотря на распространенность данного заболевания, представления о нем зачастую неверны, его игнорируют и редко уделяют то внимание, которого оно заслуживает. У многих врачей нет четкой схемы диагностики и лечения БР II, в результате оно часто остается нераспознанным. Как только диагноз поставлен, многие врачи начинают лечение, опробованное у больных с БР I, притом что эти состояния сильно различаются. Настоящая книга родилась из общего чувства разочарования тем, как мало существует публикаций о БР II для профессионалов; мы поставили себе цель создать исчерпывающее руководство для тех, кто хочет знать больше. Мы надеемся, что эта книга послужит источником знаний для врачей, которые ведут пациентов с БР II, для изучающих его исследователей, всех, кто обеспокоен состоянием таких пациентов и помогает им, а также для тех, кто хочет больше узнать о собственной болезни. Все эти люди могут найти в настоящей книге много интересного, хотя она написана в первую очередь для профессионалов.

Книга разделена на 4 части: 1) диагностика БР II с акцентом на дифференциальную диагностику; 2) современные представления об этом расстройстве, среди которых основное внимание уделено биологии; 3) лечение в виде фармако- и психотерапии; 4) особые группы пациентов, а именно дети, подростки и женщины. Отдельные главы написаны экспертами в области феноменологии, генетики, нейровизуализации, психофармакологии, психотерапии, детской психиатрии и репродуктивного психического здоровья, которые переосмыслили то, что в настоящее время известно о БР II и ведении таких пациентов. В книге читатели найдут клинические примеры,

иллюстрирующие практическое применение научной литературы, обсуждаемой в каждой главе. Для удобства анализа и отсылок суть каждой главы изложена в виде ключевых положений.

Нас обрадовало то, что с момента введения в практику в 1994 г. диагноза БР II в представлениях о нем произошел значительный прогресс. Однако нас смущают многочисленные пробелы, которые остаются в доказательной базе, в частности касающейся оптимального лечения, а также понимания нейробиологии этого расстройства. В настоящей работе внимание обращается не только на то, что мы узнали о БР II, но и на то, что еще предстоит открыть. Эта книга призвана дать ответ на многие нерешенные насущные вопросы о БР II, интересующие практикующих психиатров. Еще мы очень надеемся, что подтолкнем других задавать еще больше вопросов и находить на них более совершенные ответы.

Holly A. Swartz, M.D.

Trisha Suppes, M.D., Ph.D.

Часть I

Диагностика

Состояние, которому не уделяют должного внимания

Holly A. Swartz, M.D.

Trisha Suppes, M.D., Ph.D.

Несмотря на широкую распространенность БР II и причиняемый им вред, данному заболеванию уделяется пренебрежительно мало внимания. По самым скромным оценкам (Merikangas et al., 2011), БР II поражено около 0,4% населения, оно вызывает значительные страдания и мешает психосоциальному функционированию (Rosa et al., 2010; Ruggero et al., 2007). Научные данные подтверждают, что БР II существует как фенотип, отличный от БР I и других состояний биполярного спектра (American psychiatric association, 1994). Мы гораздо меньше знаем о БР II, чем о БР I и о том, как вести соответствующих пациентов. Врачи могут не распознать болезнь, и многие не имеют понятия, как с ней справиться. Следовательно, тысячи людей не знают, что у них есть БР II, и их либо не лечат, либо лечат неправильно.

В этой книге представлен всесторонний обзор современных представлений о БР II. Чтобы предоставить читателям самые последние знания о БР II, мы анализируем феноменологию расстройства, обсуждаем его биологические основы и обобщаем тактику ведения таких пациентов. Мы надеемся, что, повышая осведомленность о БР II, мы способствуем тому, что большее число людей быстрее получит правильный диагноз и надлежащее лечение. Однако поскольку БР II занимались слишком мало, в наших знаниях о нем существует

множество пробелов. Поэтому мы надеемся, что данная книга также будет побуждать к исследованиям, которые в конечном итоге улучшат диагностику, понимание и терапию БР II.

В этой главе мы представляем БР II, его клиническую значимость и исторические взгляды на него. Далее мы описываем 4 тематических раздела книги: диагностика, современные представления, лечение и особые группы пациентов. Клинический пример в конце данной главы иллюстрирует основные темы, анализируемые в этой книге, на примере опыта человека с БР II. Все имена, особенности клинических случаев и идентификационные данные изменены, чтобы гарантировать неприкосновенность частной жизни пациентов.

Почему важно выделять биполярное расстройство II типа?

Несмотря на относительно позднее появление на диагностической сцене, БР II имеет значение для общественного здравоохранения. Хотя распространенность обоих типов БР сопоставима (Forte et al., 2015), БР II характеризуется выраженным нарушением психосоциального функционирования (Rosa et al., 2010), хроническим течением (MacQueen and Young, 2001) и высокой частотой самоубийств (Novick et al., 2010). Для него типичны когнитивные нарушения (Torrent et al., 2006) и множественные сопутствующие заболевания (Merikangas et al., 2011). Экономическое бремя БР II в 4 раза выше, чем БР I (Dilsaver et al., 2011).

БР II лишено патогномичной для БР I мании, которая делает последнее одним из наиболее легко идентифицируемых психических расстройств (Regier et al., 2013); но хотя БР II протекает менее ярко, чем БР I, вред оно наносит не меньший. Некоторые называют БР II «менее тяжелой» формой БР, но такое представление ошибочно. БР II характеризуется многочисленными повторными депрессивными эпизодами, между которыми изредка встречаются эпизоды гипомании. В одном продольном исследовании соотношение депрессивных и гипоманиакальных эпизодов составляло 3:1 (Kupka et al., 2007). Таким образом, в фенотипе БР II доминирует депрессия, которая, хотя и протекает менее впечатляюще, чем мания, может породить существенно больше проблем (Drancourt et al., 2013; Hlastala et al., 1997). Депрессия при БР с трудом поддается лечению, а также вносит значительный вклад в заболеваемость и смертность (Kessler et al., 2006).

БР II важно также потому, что часто остается нераспознанным. Гипоманию, неотъемлемую черту БР II, нередко трудно выявить у тех, кто воспринимает эти эпизоды как «положительные», что приводит к гипердиагностике большого депрессивного расстройства (БДР). Многие клиницисты также не распознают ажитированные депрессии, которые возникают в рамках смешанной депрессии. До постановки правильного диагноза БР I в среднем проходит 5 лет, а до диагноза БР II – более 10 лет (Drancourt et al., 2013; Ghaemi et al., 2000). Таким образом, люди с БР II часто страдают больше 10 лет из-за неточного диагноза и ненадлежащего лечения.

Почему представления о биполярном расстройстве II типа зачастую неверны и оно остается нераспознанным?

Для всех БР, включая БР II, характерны колебания настроения. Люди с чередованием эпизодов повышенного и пониженного настроения описывались начиная с греко-римского периода (Jackson, 1986). Однако современные представления о БР были частично сформулированы немецким психиатром Эмилем Крепелином в начале XX века (Goodwin, Jamison, 2007). Крепелин, работая с европейскими коллегами над описанием и классификацией аномального поведения человека, выделил 2 категории хронических психотических расстройств по наличию приступов и особенностям течения болезни. Для непрерывно текущих психотических расстройств с плохим прогнозом стало использоваться название *dementia praecox*, или «раннее слабоумие» (позднее переименовано в *шизофрению*). Маниакально-депрессивным психозом было названо приступообразно протекающее заболевание (т.е. характеризующееся отдельными эпизодами нарушенного настроения, разделенными бессимптомными интервалами) с относительно хорошим прогнозом (по сравнению с *dementia praecox*). Категория маниакально-депрессивных психозов объединила расстройства с повторяющимися эпизодами нарушенного настроения, будь то мания или депрессия.

К середине XX века феноменологи выдвинули концепцию биполярно-монополярной дихотомии, основанную на наличии или отсутствии в анамнезе мании. Так, расстройства с рецидивирующими депрессивными эпизодами и как минимум 1 эпизодом мании были отнесены

к биполярной категории, а расстройства, протекающие только с депрессией (рецидивирующей или нет), – к монополярной (Leonhard, 1979). В США эти концепции были закреплены в 3-м издании «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» (DSM-III; American Psychiatric Association, 1980). Таким образом, в зависимости от того, был ли в анамнезе приступ мании или нет, у лиц с депрессией диагностировали либо монополярное, либо биполярное аффективное расстройство.

В 1960-е годы David Dunner заинтересовался больными, которые не подходили ни под одну из категорий: у них не было ни монополярного, ни биполярного аффективного расстройства. Изучая истории болезни пациентов, госпитализированных с депрессией в Национальный институт психического здоровья, Dunner и соавт. выявили «интересную группу лиц, госпитализированных по поводу депрессии и имевших в прошлом эпизоды гипомании, но не мании» (Dunner, 2017, р. 520). Чтобы описать данное заболевание, он придумал термин «биполярное расстройство II типа». Эти пациенты отличались от людей с БР I отсутствием маниакальных приступов, а от пациентов с монополярным расстройством – тем, что перенесли по меньшей мере I гипоманиакальный эпизод. Больные с БР II с той же вероятностью, что и люди с БР I, но реже, чем пациенты с монополярными расстройствами, имели родственников с манией в анамнезе. По сравнению с другими группами депрессивных пациентов у лиц с БР II была выше частота самоубийств (Dunner et al., 1976). Накапливающиеся данные об отличиях от БР I в клинической картине, семейном анамнезе, течении болезни и результатах фармакологического лечения привели к тому, что в 1994 г. БР II было официально включено как отдельное расстройство в DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994). Всемирная организация здравоохранения признала БР II в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), которая за первое десятилетие XXI века постепенно вошла в практику мировой психиатрии.

Феноменологически БР было описано еще в V веке до н.э., но до 1994 г. БР II официально не признавалось. Таким образом, в течение почти 2500 лет БР II включали в неспецифические категории, такие как маниакально-депрессивные заболевания, монополярное или биполярное аффективное расстройство. До тех пор, пока Dunner и

Диагностика биполярного расстройства II типа

Nicole Kramer, M.A., M.S.
Trisha Suppes, M.D., Ph.D.

Чередующиеся состояния мании и меланхолии – одно из самых первых описанных заболеваний человека: его отмечали еще древнегреческие врачи, философы и поэты (Angst, Marneros, 2001). Гиппократ (460–337 гг. до н.э.), создавший первую классификацию психических расстройств, оставил систематическое описание биполярных состояний, а именно меланхолии, мании и паранойи. Более 2 тысячелетий спустя Эмиль Крепелин, который считается одним из основоположников современной психиатрии, рассматривал маниакально-депрессивные расстройства как единое заболевание. Позднее был описан ряд БР, что привело к созданию концепции *биполярного спектра*, объединяющего различные клинические проявления (Benazzi, Akiskal, 2008). Сегодня термин «*биполярный спектр*» имеет 2 взаимодополняющих значения: 1) спектр тяжести симптомов БР; 2) комбинация состояний настроения, включающая маниакальный/гипоманиакальный и депрессивный компоненты (Angst, 2007). Обе эти концепции отражают более многомерный взгляд на расстройства настроения, чем прежние категориальные подходы. Текущие размышления о диагностических границах служат основой для исследований и клинических дискуссий о БР II.

БР II – это расстройство настроения, протекающее в виде циклов большой депрессии и гипомании. Впервые включенное в DSM-IV

в 1994 г. (American Psychiatric Association, 1994), БР представляет собой клинически неоднородное состояние (Hozer, Houenou, 2016), что может приводить к диагностической неоднозначности, хотя этот диагноз, поставленный опытным клиницистом, по-видимому, можно рассматривать как надежный и последовательный (Simpson et al., 2002). БР II нередко трактуется как менее серьезное расстройство биполярного спектра, чем БР I, поскольку не имеет характерных маниакальных эпизодов последнего. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что оба расстройства примерно одинаково воздействуют на повседневную жизнь, ее качество и риск самоубийства (Judd et al., 2003; Novick et al., 2010).

По определению БР II состоит по меньшей мере из одного гипоманиакального и одного большого депрессивного эпизода. Однако его диагностика не столь проста, как кажется. Во-первых, диагностические критерии депрессивного эпизода в рамках БР II идентичны таковым для депрессивного эпизода в рамках БДР, что при одномоментном взгляде делает их неразличимыми. Во-вторых, пациенты с трудом отличают гипоманию, которая по определению менее тяжела, чем мания, от нормального настроения с избытком энергии и счастья или возбуждения. В-третьих, при БР II очень часты смешанные состояния. Гипоманиакальные эпизоды с вкраплениями симптомов депрессии, а также ажитированная депрессия – сложные нарушения настроения, которые и пациенты, и клиницисты могут легко пропустить. Наконец, БР II труднее заметить, чем БР I, из-за отсутствия такого показательного события, как маниакальный эпизод.

Несмотря на трудности, связанные с распознаванием БР II, в полевых испытаниях диагностическая концепция DSM показала себя сравнительно неплохо. Согласно испытаниям критериев DSM-V, проведенным еще до их принятия, БР I было одним из наиболее хорошо распознаваемых психических заболеваний, тогда как БР II выявлялось несколько хуже, однако достаточно надежно. Примечательно, что надежность диагностики БР II была выше, чем БДР, которое с точки зрения способности врача распознавать и правильно диагностировать его по критериям DSM-V попало в категорию «сомнительное» (Regier et al., 2013).

Исследования показывают, что возможна как гипер-, так и гиподиагностика БР II (Phelps, Ghaemi, 2012; Zimmerman et al., 2008), однако все

признают, что необходима более точная и своевременная постановка диагноза БР II. Цель этой главы – улучшить диагностические навыки читателей путем анализа ключевых диагностических факторов, их особенностей и неясных моментов. Мы рассмотрим диагностические критерии БР II, их изменения при переходе от DSM-IV к DSM-V и соответствующие спецификаторы, ключевые для суждения о диапазоне клинических проявлений БР II. Также будут обсуждаться распространенные подводные камни дифференциальной диагностики БР II, а именно исключение других расстройств настроения и выявление симптомов БР II при таких часто встречающихся состояниях, как тревога, злоупотребление психоактивными веществами и расстройства личности. Кроме того, будут рассмотрены особенности течения болезни, в частности быстрая смена циклов. Некоторые ключевые положения главы будут проиллюстрированы клиническим примером.

Диагностические критерии

Для постановки диагноза БР II необходимо, чтобы за время болезни человек пережил хотя бы один гипоманиакальный и один депрессивный эпизод (блок 2.1). Критерии эпизодов каждого типа обобщены в таблице 2.1.

Блок 2.1. Диагностические критерии БР II типа согласно DSM-V

Для постановки диагноза БР II необходимо, чтобы гипоманиакальный и большой депрессивный эпизоды (в настоящее время либо в прошлом) соответствовали следующим критериям.

Гипоманиакальный эпизод

- A. Отдельный период аномального, постоянно приподнятого настроения с повышенной общительностью или раздражительностью и аномальной, постоянно повышенной активностью или энергией, которые сохраняются большую часть дня по меньшей мере 4 дня подряд.
- B. В период нарушенного настроения, прилива сил и возрастания активности сохраняются 3 (и более) или 4 (если настроение только раздражительное) из нижеперечисленных симптомов, которые заметно отличаются от обычного поведения и выражены в значительной степени:
 1. Завышенная самооценка или идеи величия.
 2. Снижение потребности во сне (например, больной чувствует себя отдохнувшим после 3 ч сна).
 3. Несвойственные для обычного состояния разговорчивость или речевой напор.

4. Скачка идей или субъективное ощущение ускорения мыслей.
 5. Повышенная отвлекаемость (т.е. слишком легкий переход внимания к второстепенным или несущественным внешним стимулам), ощущаемая больным или фиксируемая окружающими.
 6. Повышенная целенаправленная активность (социальная, трудовая, школьная, сексуальная) или наличие психомоторного возбуждения (ажитации).
 7. Чрезмерная увлеченность занятиями, которые могут иметь печальные последствия (например, необузданное стремление совершать покупки, неразборчивость в половых связях или опрометчивые инвестиции).
- С. Эпизод сопровождается явными изменениями психосоциального функционирования пациента, нехарактерными для него при отсутствии указанных симптомов.
- Д. Нарушения настроения и изменения психосоциального функционирования заметны окружающим.
- Е. Этот эпизод недостаточно тяжел, чтобы существенно ухудшить социальное или профессиональное функционирование больного или же потребовать его госпитализации. Однако при наличии психотической симптоматики эпизод по определению считается маниакальным.
- Ф. Эпизод не может объясняться физиологическим действием какого-либо вещества (например, наркотического или лекарственного средства), другой терапией или другим заболеванием.

Примечание. Развернутый гипоманиакальный эпизод, возникший во время лечения депрессии (например, медикаментозного, электросудорожной терапии), но сохраняющийся на развернутом синдромальном уровне по окончании физиологического эффекта такого лечения, достаточен для постановки диагноза гипомании. Однако следует проявлять осторожность, чтобы не принять 1–2 симптома (особенно повышенную раздражительность, нервозность или ажитацию после приема антидепрессантов) за достаточное основание для диагностики гипоманиакального эпизода; они также необязательно указывают на предрасположенность к БР.

Большой депрессивный эпизод

- А. В течение того же 2-недельного периода наблюдаются 5 (и более) из следующих симптомов, которые отличаются от прежнего поведения больного. По меньшей мере один из симптомов представляет собой (1) сниженное настроение либо (2) утрату интереса или чувства удовольствия.

Примечание. Сюда не относятся симптомы, которые явно связаны с каким-либо соматическим заболеванием.

1. Настроение снижено в течение большей части дня почти каждый день. На сниженное настроение указывают сообщения самого больного (например, ощущение грусти, пустоты или безысходности) или наблюдения окружающих (например, «выглядит заплаканным»). (**Примечание:** у детей и подростков может наблюдаться раздражительность.)
2. Явное снижение интереса или чувства удовольствия от всех или почти всех видов деятельности (на это указывают субъективное мнение больного либо наблюдения окружающих) в течение большей части суток почти каждый день.

3. Значительная потеря массы тела или, наоборот, ее прибавка (например, изменение массы тела более чем на 5% в месяц) при отсутствии соблюдения диеты либо снижение или повышение аппетита почти каждый день. (**Примечание:** у детей может отсутствовать ожидаемая прибавка массы тела.)
 4. Бессонница или повышенная сонливость почти каждый день.
 5. Психомоторное возбуждение или заторможенность почти каждый день (наблюдаемые окружающими, а не просто субъективное ощущение неусидчивого беспокойства или замедленности).
 6. Усталость или упадок сил почти каждый день.
 7. Ощущение собственной никчемности, а также чрезмерной или несоответствующей ситуации вины (которая может быть бредовой) почти каждый день (а не только самобичевание или чувство вины за то, что болен).
 8. Ухудшение способности к мыслительной деятельности или способности концентрироваться либо нерешительность (по субъективному мнению больного или наблюдениям окружающих) почти каждый день.
 9. Повторяющиеся мысли о смерти (не только страх смерти), возвращающиеся мысли о самоубийстве без определенного плана, суицидальная попытка или конкретный план совершения самоубийства.
- V. Симптоматика вызывает клинически значимый дистресс или нарушения в социальной, профессиональной или других важных областях.
- C. Этот эпизод не может быть приписан физиологическому воздействию какого-либо психоактивного вещества или другого заболевания.

Примечание. Критерии А–С описывают большой депрессивный эпизод.

Примечание. Реакция на значительную потерю (например, утрату близких, финансовый крах, потери в результате стихийного бедствия, серьезную болезнь или инвалидность) может включать упомянутые в критерии А чувство сильной печали, навязчивые размышления об утраченном, бессонницу, плохой аппетит и снижение массы тела; подобная реакция может напоминать депрессивный эпизод. Хотя такие симптомы представляются психологически понятными или адекватными утрате, следует тем не менее подумать, нет ли здесь в дополнение к нормальной реакции на значительную утрату эпизода БДР. Подобные случаи неизбежно требуют клинических суждений, основанных на данных анамнеза и нормах выражения горя в рамках соответствующей культуры¹.

¹ Горе характеризуется преобладанием ощущения пустоты и утраты, в то время как при эпизоде БДР наблюдается постоянно подавленное настроение и неспособность предвкушать счастье или удовольствие. У горящего человека дисфория через несколько дней или недель, скорее всего, ослабнет; характерны волнообразные колебания выраженности горя. Эти приступы скорби сопровождаются мыслями или воспоминаниями об умершем. При БДР сниженное настроение более стойко и не привязано к конкретным мыслям или озабоченности чем-либо. У скорбящего наряду с душевной болью могут наблюдаться положительные эмоции и юмор, которые нехарактерны для всеобъемлющего чувства несчастья и страданий при эпизоде БДР. Связанные с горем размышления обычно характеризуются поглощенностью мыслями и воспоминаниями об умершем, а не самокритикой или пессимистической умственной жвачкой,

БР II

- A. Критерии соответствовали минимум одному гипоманиакальному эпизоду (см. выше критерии А–F в разделе «Гипоманиакальный эпизод») и минимум одному большому депрессивному эпизоду (см. выше критерии А–С в разделе «Большой депрессивный эпизод»).
- B. Ни одного маниакального эпизода не было.
- C. Развитие гипоманиакального(ых) и большого(ых) депрессивного(ых) эпизодов невозможно лучшим образом объяснить наличием шизофрении, шизоаффективного, шизофреноформного, бредового либо другого уточненного или неуточненного расстройства шизофренического спектра, как и другого психотического расстройства.
- D. Симптоматика депрессии или непредсказуемость дальнейшего течения, вызванная частой сменой депрессии и гипомании, вызывают клинически значимое страдание или ухудшение в социальной, профессиональной или других важных областях.

Процедуры кодирования и регистрации

БР II имеет единственный диагностический код: 296.89 в DSM-V (F31.81 в МКБ-10). Тяжесть состояния, наличие психотических признаков, течение болезни и другие уточняющие признаки не кодируются, но их необходимо указать в описании (например, 296.89 [F31.81] БР II, текущий эпизод депрессии умеренной тяжести с симптомами смешанного состояния; 296.89 [F31.81] БР II, частичная ремиссия, последний эпизод был депрессивным).

Укажите текущий или последний эпизод:

**гипоманиакальный
депрессивный**

Укажите, есть ли:

**тревожный дистресс
симптомы смешанных состояний
быстрая смена циклов
признаки меланхолии
атипичные симптомы
психотические симптомы, конгруэнтные настроению
психотические симптомы, неконгруэнтные настроению**

**кататония. Указания по кодированию: используйте дополнительный код 293.89 (F06.1)
начало в околородовом периоде
сезонный характер**

которые можно видеть при БДР. У горящего обычно сохраняется самоуважение, в то время как при БДР часты ощущение никчемности и ненависть к себе. Если скорбь сопровождается самоуничижительными мыслями, то, как правило, они касаются очевидных неудач в отношениях с умершим (например, скорбящий недостаточно часто его навещал или не говорил, как его любит). Если человек, понесший утрату, думает о смерти и умирании, такие мысли, как правило, концентрируются вокруг умершего и, возможно, «воссоединения» с ним, в то время как при БДР мысли направлены на прекращение собственной жизни из-за чувства никчемности, недостойности жизни или неспособности справиться с вызванной депрессией болью. – *Прим. авт.*

Если на момент обследования присутствуют не все критерии аффективного эпизода, *укажите* период заболевания:

частичная ремиссия

полная ремиссия

Если на момент обследования присутствуют все критерии большого депрессивного эпизода, *укажите* степень тяжести:

легкая

умеренная

тяжелая

Цит. no: American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. – 5th Ed. – Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013. © 2013 American Psychiatric Association. Используется с разрешения правообладателя.

Гипоманиакальный эпизод во многом идентичен маниакальному эпизоду, отличаясь от него прежде всего тяжестью и продолжительностью. Диагноз гипоманиакального эпизода ставят, если у больного в течение не менее 4 дней имеются минимум 3 гипоманиакальных симптома (см. табл. 2.1), но их влияние на социальную и профессиональную деятельность не настолько серьезно, чтобы заметно их нарушить или потребовать госпитализации. Отсутствие при гипомании выраженных нарушений приводит к тому, что некоторые пациенты воспринимают эти симптомы как «светлую сторону» расстройства, особенно по сравнению с депрессивной симптоматикой, поскольку те сопровождаются повышенным настроением и активностью (Brand et al., 2011). Гипомания может сопровождаться и некоторыми депрессивными симптомами, что создает картину смешанного расстройства, крайне стрессогенного и тягостного для пациентов (Suppes et al., 2005). Следует отметить, что хотя гипоманиакальные эпизоды при БР II необязательно сопровождаются выраженным страданием, общие критерии БР II требуют, чтобы вызванные им *депрессия* или *неустойчивость настроения* были мучительными или нарушали деятельность. Кроме того, эти изменения должны быть заметны окружающим.

Большая часть времени с патологически измененным настроением при БР II приходится на депрессивное состояние. Депрессивный эпизод характеризуется минимум 5 симптомами депрессии (см. табл. 2.1), отличается от обычного состояния пациента и продолжается не менее 2 нед. (хотя часто гораздо дольше). 1 из 5 симптомов должен быть подавленным настроением либо ангедонией (утрата интереса или

Таблица 2.1. Диагностические критерии эпизодов расстройств настроения согласно DSM-V

Критерии гипоманиакального эпизода	Критерии депрессивного эпизода
<i>Критерий А:</i> четкий период аномально и постоянно повышенного или раздражительного настроения, а также повышенной общительности ^а	<i>Критерий А:</i> подавленное настроение ^б Утрата интереса к какой-либо деятельности или к получению удовольствия ^б
Повышенная активность или прилив сил ^а	
<i>Критерий В:</i> речевой напор	<i>Критерий В:</i> снижение двигательной активности
Завышенная самооценка или идеи величия	Упадок сил или чрезмерная усталость
Чрезмерная увлеченность занятиями с высокой вероятностью печальных последствий	Чувство вины или никчемности
Отвлекаемость	Суицидальная настроенность
Усиление целенаправленной деятельности	Ослабленная способность сосредотачиваться; нерешительность
Ускоренное мышление или скачка идей	Нарушение сна: бессонница, гиперсомния
Снижение потребности во сне	Изменение аппетита или массы тела (<5% в месяц)
Число симптомов из критерия В^а	Гипомания
≥ 5	≥ 3
Продолжительность^а	Мания
2 нед. и более	≥ 3
Функционирование^а	7 дней и более или госпитализация
Причиняет значительные страдания или нарушает обычную деятельность	Нарушает социальную и профессиональную деятельность или приводит к госпитализации, или сопровождается психотическими признаками

^а Требуется для постановки диагноза. ^б Для постановки диагноза необходим хотя бы один критерий. *Цит. по:* American Psychiatric Association, 2013.

Пограничное расстройство личности и биполярное расстройство II типа

Mark Zimmerman, M.D.

Theresa A. Morgan, Ph.D.

БР II и ПРЛ – серьезные заболевания, значительно нарушающие психику и социальную жизнь больных, они ответственны за бремя хронически существующих симптомов и повышенную смертность (Angst et al., 2002; Bryant-Comstock et al., 2002; Comtois, Carmel, 2014; Gunderson et al., 2011; Morgan et al., 2005; Oldham, 2006; Rugero et al., 2007; Skodol et al., 2002). Поскольку эмпирически обоснованная терапия для каждого из этих состояний разная, клинически важно проводить грань между БР II и ПРЛ.

При обоих расстройствах больные чаще всего обращаются к врачу во время депрессии (Zimmerman et al., 2017). По сравнению с БР I депрессивные эпизоды при БР II и ПРЛ нередко более выраженные и частые, а промежутки благополучного состояния – более короткие (Benazzi, 2007). Чтобы поставить диагноз БР II у пациента, поступившего с депрессией, надо убедиться, что наряду с этим он ранее перенес еще и гипоманиакальный эпизод. Признано, что гиподиагностика БР у пациентов, обратившихся по поводу депрессии, – это серьезная клиническая проблема, поскольку воспоминания ненадежны, а врачи нередко не расспрашивают пациентов как следует о маниакальных или гипоманиакальных эпизодах в прошлом (Angst et al.,

2011; Bowden, 2001; Ghaemi et al., 2000; Ghaemi et al., 2002; Hantouche et al., 1998; Hirschfeld, 2001; Hirschfeld, Vornik, 2004; Manning et al., 1997; Perugi et al., 1998; Yatham, 2005). Неспособность распознать БР II у больных с депрессией имеет значительные последствия: больные не получают стабилизаторов настроения, повышается риск быстрого циклического течения, возрастает стоимость терапии (Birnbaum et al., 2003; Ghaemi et al., 2000; Matza et al., 2005; Shi et al., 2004). Когда постановка диагноза запаздывает, растет число осложнений, поэтому многие эксперты призывают эффективнее выявлять БР (Bowden, 2001; Ghaemi et al., 2002; Hirschfeld, 2001; Yatham, 2005).

В течение последних нескольких лет врачей усиленно учили распознаванию БР, что создало противоположную проблему – гипердиагностику БР. Дифференциальную диагностику БР и ПРЛ затрудняет их феноменологическое сходство. Особенно это касается БР II, при котором расстройства настроения не столь масштабны и тяжелы, как при БР I. Феноменологическое сходство прежде заставляло некоторых экспертов рассматривать ПРЛ как часть биполярного спектра (включая БР I и БР II), что не способствовало должному распознаванию БР (Akiskal, 2004; Perugi et al., 2003). И наоборот, другие исследователи считали, что ПРЛ способствует гипердиагностике БР в целом (Zimmerman et al., 2010b), хотя ни в одном исследовании этот вопрос в отношении БР II конкретно не рассматривался.

Отдельный, но гораздо меньший пласт литературы посвящен гиподиагностике ПРЛ, несвоевременному его обнаружению и вытекающим из этого последствиям (Comtois, Carmel, 2014; Magnavita et al., 2010; Zimmerman, Mattia, 1999b). В этой главе мы сосредоточим внимание на четырех аспектах взаимоотношений между ПРЛ и БР II. Во-первых, мы рассматриваем наиболее изученный вопрос о взаимосвязи между этими двумя расстройствами: их диагностическую близость. Далее мы перейдем к вопросу о диагностических границах и о том, следует ли рассматривать ПРЛ как часть биполярного спектра и, следовательно, связано ли оно диагностически с БР II. В-третьих, мы рассматриваем проблему гипо- и гипердиагностики БР II, уделяя особое внимание вкладу в гипердиагностику ПРЛ. Наконец, мы обсуждаем разработку диагностических инструментов для БР II и ПРЛ, в частности скрининговых шкал, а также возможные риски и достоинства такого подхода.

Сочетание пограничного расстройства личности и биполярного расстройства II типа

Частота пограничного расстройства личности у пациентов с биполярным расстройством II типа

Могут ли больные с БР II также иметь ПРЛ? Диагностическое сходство БР II и ПРЛ играет важную роль, поскольку указывает на возможность сосуществования обоих расстройств и частоту таких случаев.

Zimmerman и Morgan (2013) проанализировали литературу на предмет частоты сопутствующих расстройств личности при БР. Согласно анализу 7 исследований, в которых в общей сложности участвовал 261 человек с БР II, распространенность ПРЛ составила 22,9% ($n=60$). Это в 2 раза выше, чем сообщалось для БР I (10,7%). Важно отметить, что только две группы исследователей представили данные как по БР I, так и по БР II: Vieta и соавт. в Испании и Zimmerman и соавт. в США. Vieta и соавт. (2000, 2001) обнаружили, что ПРЛ в 2 раза чаще диагностируется у больных с БР II, чем с БР I (12,5% vs 6,2%), хотя эта разница не была статистически значимой. Аналогичным образом Zimmerman и Mattia (1999a) сообщили о статистически незначимо более высокой заболеваемости ПРЛ у больных с БР II. Таким образом, хотя обобщение данных исследований позволяет предположить, что ПРЛ в 2 раза чаще встречается у больных с БР II, чем с БР I, только в 2 работах проводилось прямое сравнение, и они не обнаружили статистически значимых различий.

Является ли пограничное расстройство самым частым расстройством личности у пациентов с биполярным расстройством II типа?

Учитывая, сколько внимания уделяется связи между ПРЛ и БР, можно было бы думать, что ПРЛ – самый частый вариант расстройства личности у пациентов с БР II. Однако мы смогли обнаружить только 2 исследования, в которых этот вопрос рассматривался исключительно применительно к БР II; оба они отнесли ПРЛ к наиболее часто диагностируемым расстройствам личности. Напротив, диагноз ПРЛ был наиболее частым только в 4 из 15 исследований, в которых изучался весь спектр расстройств личности у пациентов с более широко понимаемыми БР (Zimmerman, Morgan, 2013).

Больше ли распространено пограничное расстройство личности у пациентов с биполярным расстройством II типа, чем в контрольных группах больных с большим депрессивным расстройством?

У больных с БДР частота расстройств личности повышена. Таким образом, другой способ взглянуть на своеобразие связи ПРЛ и БР заключается в сравнении частоты ПРЛ у больных с БР и у пациентов с БДР. Частота расстройств личности изучалась при БР II и БДР в 4 исследованиях; в 3 из них была обнаружена повышенная частота ПРЛ в группе БР II по сравнению с группой БДР (Zimmerman, Morgan, 2013).

Клинический пример: сочетание пограничного расстройства личности и биполярного расстройства II типа

Стив – 22-летний мужчина. Терапевт направил Стива в дневной стационар, поскольку после разрыва с подругой его депрессия усугубилась. При поступлении пациент указал, что у него ранее диагностировалось БР, это подтверждается описанием множественных гипоманиакальных эпизодов. Однако главная его жалоба звучала так: «Мое сердце разбито, и я никому не верю». Стив описал многочисленные «взлеты и падения» в отношениях с этой женщиной: от ненависти он переходил к объяснениям в любви. Когда боялся, что она порвет с ним, топал ногами и кричал. «На прошлой неделе я порезал себе запястье и показал ей, думая, что это заставит ее остаться со мной. Это моя самая большая проблема... Я привык к тому, что добиваюсь своего, и впервые мне это не удалось». Свое настроение Стив описывает как «счастливое, тоскливое и сварливое», «я ненавижу, а потом люблю». Сообщил, что «не понимает себя», причем почувствовал это до завершения любовных отношений («я никогда не пытался понять, кто я»). Он не может держать себя в руках. Заметил, что «срыгается и орет на свою собаку». Говорил, что чувствует себя «с каждым днем все хуже» и что гнев вызван ее презрением к нему. Он считает, что его характер неуправляем и «гнев находит какой-нибудь выход». В напряжении он чувствует, что комната вращается, и у него периодически темнеет в глазах («Из-за этого я однажды попал в больницу. Я завелся, а потом очнулся на полу в ванной комнате. Мне сказали, что судорог не было. Последний раз это произошло на прошлой неделе»). Стив также сказал, что в стрессовой ситуации видит «тени» за пределами поля зрения, а еще становится подозрительным («Я всегда ее подозревал.

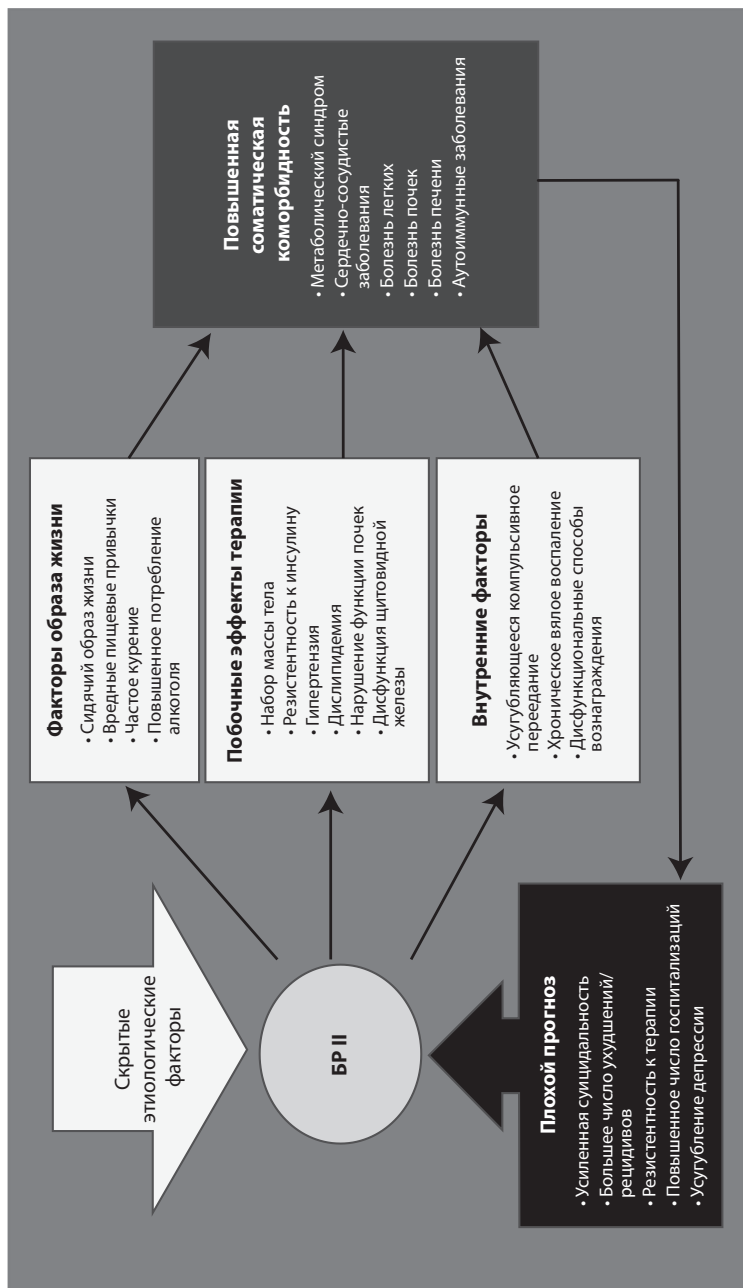


Рис. 4.1. Факторы, обуславливающие повышенную частоту соматических заболеваний при BR II.

стабилизаторов настроения (Kupfer, 2005; McElroy, Keck, 2014); однако после учета этих факторов связь остается статистически значимой. Следовательно, можно предполагать, что за этой связью стоят дополнительные механизмы, возможно, связанные с патофизиологией БР (Leboyer et al., 2012).

Все большее значение в этиологии и патофизиологии БР придается дисфункции иммунной системы (Rosenblat, McIntyre, 2017a). Многочисленные исследования БР I и БР II продемонстрировали повышение (центральное и периферическое) во время депрессивных эпизодов уровня провоспалительных цитокинов, что свидетельствует о хроническом вялотекущем воспалении с последующей иммунной дисрегуляцией (Goldsmith et al., 2016). На доклинических и клинических моделях также удалось продемонстрировать многочисленные механизмы, с помощью которых дисфункция иммунной системы может привести к наблюдаемым при БР когнитивной дисфункции и изменениям настроения. Эти механизмы подробно описаны в других работах; среди прочего они включают дисфункцию микроглии, изменения моноаминов, окислительный стресс и дисрегуляцию системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники (Rosenblat, McIntyre, 2016, 2017a). Воспаление также было предложено в качестве одного из медиаторов наблюдаемого при БР нейропрогрессирования и феномена усиления: аффективные эпизоды кумулятивно влияют на функцию мозга посредством нейровоспалительных эффектов (Berk et al., 2017).

При большинстве коморбидных заболеваний (например, при сердечно-сосудистых заболеваниях, нарушениях обмена веществ, аутоиммунных заболеваниях, хронических инфекциях, расстройствах с болевым синдромом) воспаление выступает в качестве ключевого патофизиологического механизма прогрессирования. Таким образом, дисфункция иммунитета может быть распространенным скрытым механизмом, провоцирующим и поддерживающим симптоматику БР, а также проявляющимся системно в виде соматических воспалительных состояний (Leboyer et al., 2012; Rosenblat, McIntyre, 2015). Причинная связь, вероятно, двусторонняя: доказано, что воспалительные состояния имеют место еще до первых проявлений БР и усугубляются после дебюта БР (Marric et al., 2018). Учитывая воспалительный компонент БР и сопутствующих ему заболеваний,

целенаправленная работа с иммунной системой представляется перспективной с позиции одновременного улучшения состояния как БР, так и сопутствующих ему расстройств. Действительно, исследования показывают, что противовоспалительные препараты могут оказывать при БР антидепрессивное действие (Rosenblat et al., 2016).

Интерес представляет также высокая частота желудочно-кишечных заболеваний при БР II. В одном исследовании, включавшем 136 пациентов, БР II сочеталось с повышенной частотой случаев воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника, язвенной болезни желудка и гепатита (Karling et al., 2016). Кроме того, по неизвестной причине частота желудочно-кишечных заболеваний выше при БР II, чем при БР I или БДР (Forty et al., 2014; Lee et al., 2015; Tseng et al., 2016). В качестве фактора, опосредующего высокую частоту сопутствующих желудочно-кишечных расстройств и БР, предложена дисфункция кишечной микробиоты (Alam et al., 2017; Cryan, Dinan, 2012). Доказано, что нарушения в микробиоте кишечника повышают риск развития ряда желудочно-кишечных заболеваний (из-за локального отрицательного воздействия бактерий), а также способны негативно влиять на работу мозга через нервную регуляцию пищеварительной системы (Cryan, Dinan, 2012). Нарушения микробиоты кишечника могут одновременно отрицательно воздействовать непосредственно на желудочно-кишечный тракт, а также на настроение и когнитивную функцию: прямо – через нейроэндокринные регуляторные пути пищеварительного тракта и косвенно – через выделение в желудке и кишечнике провоспалительных цитокинов (Rios et al., 2017). Особый интерес аномальная микробиота представляет при синдроме раздраженного кишечника, поскольку это единственная «органическая» этиология, идентифицированная при данном расстройстве, которое часто характеризуется как «функциональное расстройство кишечника», т.е. имеющее преимущественно психогенное происхождение. Синдром раздраженного кишечника неизменно сопровождается значительно повышенной частотой БР, о чем свидетельствуют многочисленные крупные эпидемиологические исследования и метаанализы (Forty et al., 2014; Lee et al., 2015).

Принципы лечения сопутствующих соматических заболеваний

При скрининге на излечимые сопутствующие заболевания вначале необходимо получить следующие сведения: перечень известных соматических сопутствующих заболеваний, интенсивность курения, употребление алкоголя, наличие/отсутствие беременности, текущий прием лекарственных средств и семейный анамнез факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Получение такой информации позволяет оценить вероятность наличия сопутствующих заболеваний. Знание о сопутствующих заболеваниях также может повлиять на выбор лечения, поскольку многие стабилизаторы настроения утяжеляют течение определенных сопутствующих заболеваний (например, прием кветиапина и оланзапина ухудшает кардиометаболические профили) (Rosenblat, McIntyre, 2017b). Перед началом любой лекарственной терапии для определения исходных показателей необходимо также измерить окружность талии, индекс массы тела (масса тела и рост), артериальное давление, общий анализ крови с подсчетом лейкоцитарной формулы, концентрацию электролитов, мочевины, креатинина, показатели функции печени, а также уровень глюкозы и липидный профиль натощак. После начала приема стабилизатора(ов) настроения следует провести специфический для этого(их) препарата(ов) мониторинг, описанный в соответствующих рекомендациях, чтобы как можно раньше выявить новые соматические расстройства или их ухудшение (Ng et al., 2009). В дополнение к скринингу и мониторингу пациентам нужно рассказывать о конкретных кардиометаболических рисках, имеющихся у большинства препаратов, и о важности здорового образа жизни (например, здоровом питании, необходимости физических нагрузок и ограничения приема алкоголя и других веществ, вреде курения) (Bauer et al., 2016).

Если анамнез или обследование указывает на какие-либо сопутствующие заболевания, может потребоваться сотрудничество с врачом первичного звена и/или соответствующим медицинским специалистом (например, эндокринологом, нефрологом, кардиологом, ревматологом) для дальнейшей их оценки и лечения. Хотя терапия сопутствующих заболеваний обычно не входит в компетенцию психиатра, нередко именно он посещает пациента чаще, чем другие специалисты, и поэтому может играть важную роль в пропаганде надлежащей медицинской помощи. Учитывая очевидные доказательства

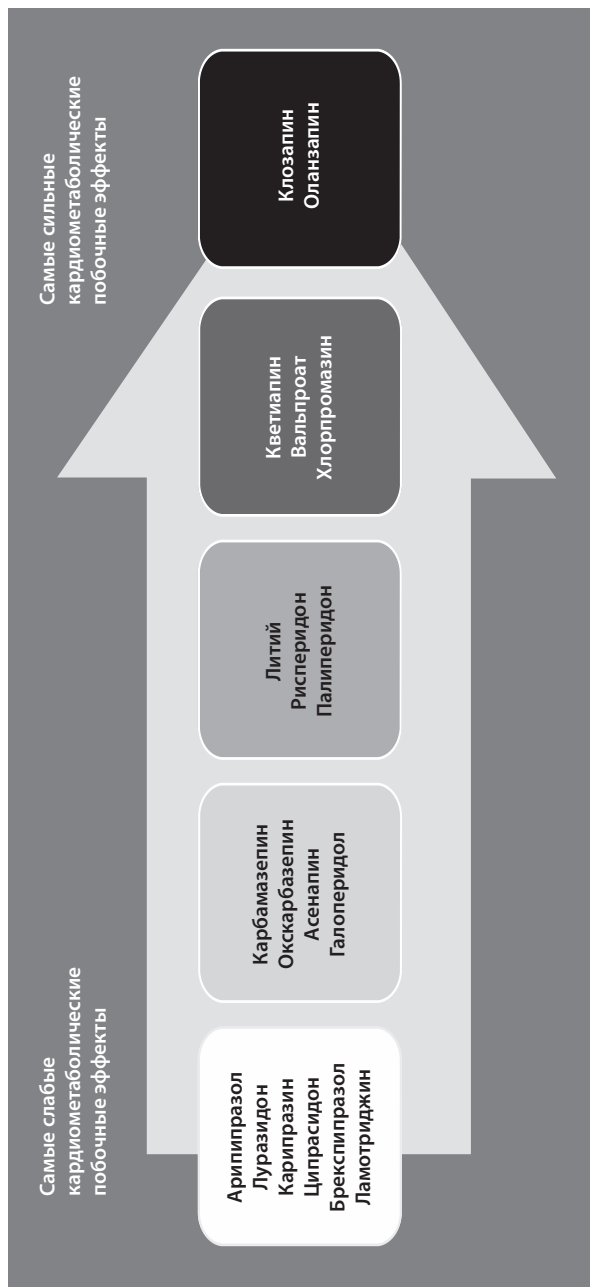


Рис. 4.2. Побочные кардиометаболические эффекты распространенных стабилизаторов настроения.

К препаратам с такими свойствами относятся традиционные стабилизаторы настроения (литий, вальпроат, карбамазепин, окскарбазепин), антипсихотики второго поколения (арипипразол, луразидон, карипразин, зипрасидон, брексипипразол, азеналин, рисперидон, палиперидон, клозапин, оланзапин), антипсихотики первого поколения (галоперидол, хлорпромазин) и ламотриджин (последний применяется в основном при депрессии в рамках БР; доказательства его эффективности при гипоманиакальных эпизодах малочисленны). (Цит. по: Rosenblat JD, McIntyre RS. Pharmacological Approaches to Minimizing Cardiometabolic Side Effects of Mood Stabilizing Medications // Current Treatment Options in Psychiatry. 4(4): 319–332, 2017b.)

© 2017, Springer Nature. Используется с разрешения правообладателя.

с группированием различных факторов, которые могли бы помочь оценить риск самоубийства при БР (рис. 5.1). В основу данной модели положено предположение о том, что для исходной оценки повышенного риска самоубийства имеет значение не только диагноз БР сам по себе, но и многочисленные релевантные факторы, как присущие самому БР, так и меняющиеся в его присутствии. Из этого следует, что понимание каждого из этих факторов и учет его вклада в оценку риска приведут к более индивидуализированной оценке риска.

Выявление общих факторов риска самоубийства

Согласно данным литературы, можно выделить ряд социально-демографических и клинических факторов, связанных с суицидальными попытками и завершённым суицидом. Важное значение для понимания риска имеют обсуждаемые ниже факторы, такие как возраст, раса, психосоциальные источники стресса, мысли о самоубийстве в прошлом и настоящем, суицидальные попытки или преднамеренные

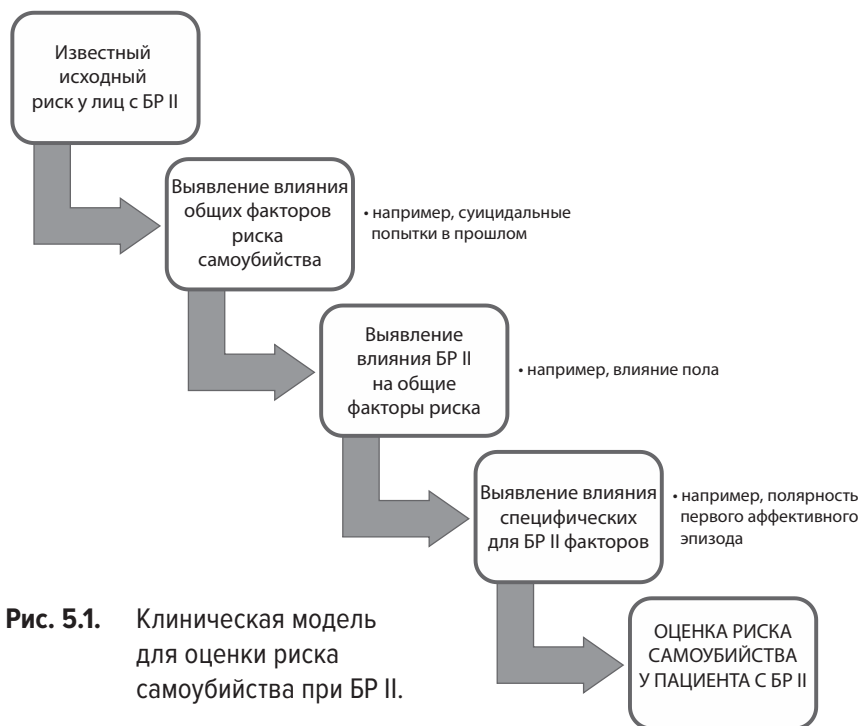


Рис. 5.1. Клиническая модель для оценки риска самоубийства при БР II.

Биполярное расстройство II типа у женщин репродуктивного возраста

Eydie L. Moses-Kolko, M.D.

Crystal T. Clark, M.D., M.Sc.

Sarah DeBrunner, M.D.

Katherine L. Wisner, M.D., M.S.

Несмотря на то что распространенность БР у мужчин и женщин одинакова, течение болезни и ее клинические признаки различны. У женщин выше вероятность гипомании, и им чаще ставится диагноз БР II, тогда как у мужчин выше вероятность мании (Baldassano et al., 2005; Schneck et al., 2008). У женщин, страдающих БР II, эпизоды депрессии возникают с большей частотой, чем у мужчин. При БР I у женщин выше, чем у мужчин, вероятность быстроциклического течения; со временем выраженность эпизодов у них усиливается (Erol et al., 2015). Кроме того, женщины с БР I и БР II чаще, чем мужчины, пытаются покончить жизнь самоубийством (Baldassano et al., 2005). Эти половые различия, скорее всего, проистекают из колебаний уровня женских половых гормонов в репродуктивном возрасте и их воздействия на нейроны (Brunton, Russell, 2008). В последующих разделах мы рассмотрим все, что известно об этих влияниях на эпидемиологию, клиническую картину и лечение БР II у женщин репродуктивного возраста.

Взаимосвязь биполярных расстройств и менструального цикла

Менархе

Сообщения о том, что более раннее начало менархе связано с более ранним началом и большей тяжестью расстройств настроения, противоречат друг другу. В крупнейшем исследовании, посвященном изучению такой связи при БР, она подтвердилась при БР I, но не при БР II. В течение года до менархе или после него БР I начинается в 8,5% случаев, а БР II – только в 4,5% (Tondo et al., 2017). В менее крупном исследовании (Freeman et al., 2002) было показано, что у 50% женщин БР возникает в течение года до или после менархе; однако на эти результаты может повлиять преобладание в выборке БР I ($n = 36$ vs $n = 13$ для БР II).

Нарушения менструального цикла

Под нарушениями менструального цикла, имеющими место у 20% женщин, понимают непредсказуемую длительность цикла, а также его продолжительность менее 25 или более 35 дней. Соматическими последствиями нарушений менструального цикла служат бесплодие, остеопороз и гиперплазия эндометрия. Рано возникшие нарушения менструального цикла (в первые 5 лет после менархе и до длительного воздействия психотропных препаратов) чаще встречались у пациенток с БР (34,2%), чем в контрольной группе здоровых женщин (22%) и группе женщин с БДР (25%) (ОШ = 1,7; 95% ДИ 1,1–2,4; Joffe et al., 2006b). Нарушения менструального цикла при БР I встречались в 3 раза чаще, чем при БР II или неуточненном БР.

Фертильность

Если для измерения фертильности использовать коэффициент рождаемости первого ребенка, у женщин с БР фертильность оказывается ниже (коэффициент 0,36), чем у женщин с БДР (коэффициент 0,57) и другими непсихотическими психическими расстройствами (коэффициент 0,70), причем это различие невозможно объяснить увеличением числа аборт по медицинским показаниям. Снижение рождаемости особенно выражено в течение 18 мес. после первой госпитализации в психиатрическую больницу и при более тяжелых заболеваниях (т.е. шизофрении); это позволяет предположить, что снижение рождаемости объясняется тяжестью заболевания (Laurson, Munk-Olsen, 2010).

Снижению фертильности способствуют некоторые стабилизаторы настроения, прежде всего вальпроевая кислота, антипсихотики первого поколения и рисперидон. При приеме вальпроевой кислоты есть риск развития синдрома поликистозных яичников, который возникает в результате прямого воздействия препарата на функцию яичников, либо вызванного инсулинрезистентностью увеличения массы тела (Joffe et al., 2006a). Уменьшение фертильности также может быть вызвано опосредованной антипсихотиками первого поколения блокадой D_2 -рецепторов дофамина в тубероинфундибулярном пути, последующей гиперпролактинемией и, в конечном счете, подавлением овуляции. Антипсихотики второго поколения, за исключением рисперидона, не повышают уровень пролактина до такой степени, как антипсихотики первого поколения (Kinon et al., 2003). Поскольку роль вальпроевой кислоты, антипсихотиков первого поколения и рисперидона в лечении БДР II незначительна, можно предположить, что женщины с БР II реже получают эти препараты и, следовательно, риск медикаментозно-опосредованного бесплодия у них меньше.

Влияние менструального цикла на настроение при биполярных расстройствах

Существующие данные указывают на то, что при БР II у пациенток выше склонность к ухудшению настроения, связанному с менструальным циклом, чем при БР I и других аффективных расстройствах. Сообщалось, что предменструальная дисфория у женщин с БР II встречается чаще (70%), чем у женщин с БР I (44%) или БДР (42%) (Endicott et al., 1985). По данным клиники, специализирующейся на лечении БР, перименструальное ухудшение настроения при БР II отмечалось чаще, чем при БР I (Perich et al., 2017). В одном из разделов исследования STEP-BD (Dias et al., 2011), в котором больные с БР II составляли 50% выборки, предменструальное ухудшение состояния при БР было предиктором более тяжелого течения, большего числа эпизодов в течение года, более быстрого наступления субсиндромального рецидива и более тяжелого расстройства настроения. Анализируя описания клинических случаев, Teatero и соавт. (2014) обнаружили неоднородное распределение симптомов во времени с усилением депрессивного либо гипоманиакального настроения не только перед менструацией, но и во время нее, а также в фазу

овуляции; более того, время появления симптомов в разных циклах у одной и той же женщины менялось.

В открытом исследовании женщин с БР (у 23 было БР I; у 24 – БР II; у 25 – неуточненное БР) для терапии расстройств настроения, связанных с менструальным циклом, к исходному режиму приема лекарственных средств был добавлен ламотриджин. По данным самоотчетов настроение было наиболее депрессивным в менструальную фазу; ламотриджин ослаблял депрессию. Кроме того, по мере увеличения дозы ламотриджина сглаживались колебания настроения внутри аффективной фазы (Robakis et al., 2015). Также было отмечено, что предменструальные симптомы БР ослабляются комбинированными оральными контрацептивами (КОК) (Rasgon et al., 2003).

Одной группой исследователей предменструальных биполярных аффективных расстройств (Smith, Frey, 2016) была подтверждена обоснованность следующего подхода: оптимизация терапии стабилизаторами настроения, а затем запись в течение 2 мес. графиков колебаний настроения для подтверждения диагноза предменструального дисфорического расстройства. В качестве вспомогательных препаратов рекомендуются не антидепрессанты, а гормональные средства. Их применяют совместно с изменениями образа жизни, ОПС и КПТ (несмотря на то, что поведенческие вмешательства при предменструальных биполярных аффективных расстройствах не изучались в клинических исследованиях).

Клинический пример: роль гормональных препаратов в лечении нарушений настроения в рамках биполярного расстройства II типа, связанных с менструальным циклом

Латаша – женщина 36 лет, страдающая БР II, в связи с чем принимает кветиапин (200 мг на ночь). Несмотря на такую терапию, перед началом менструации у Латаши ухудшается настроение. Предменструальные симптомы включают, помимо раздражительности, резкую схваткообразную боль в животе, высокую тревожность, беспричинные мысли о том, что ее отвергают окружающие, а также соматические проявления тревоги, такие как чувство сдавливания в груди, неприятные ощущения в эпигастрии и бессонница. В предменструальный период Латаша часто пропускает работу или затевает ссоры со своим молодым человеком. С началом менструации настроение улучшается и работоспособность восстанавливается.

Психиатр обсуждал с ней такие варианты терапии, как прием СИОЗС в предменструальный период или добавление к лечению КОК (левоноргестрел 0,1 мг и этинилэстрадиол 0,02 мг). Поскольку Латаша опасалась, что, как и в прошлом, СИОЗС усилит ее раздражительность, то выбрала КОК. Кроме того, психиатр рекомендовал регулярно посещать психотерапевта, чтобы научиться справляться с предменструальными расстройствами настроения.

Латаша пришла на прием через 2 мес. после начала приема КОК и регулярной психотерапии. Она говорит, что предменструальная тревога, раздражительность, нарушения сна и боль уменьшились. Ее молодой человек сообщает, что она меньше злится и не пропустила ни одного рабочего дня.

Этот случай иллюстрирует роль КОК (одного из многих инструментов для стабилизации настроения в течение менструального цикла) в сочетании со стабилизатором настроения и техниками коррекции поведения при БР II.

Взаимодействие стабилизаторов настроения с гормональными контрацептивами

Некоторые из противосудорожных препаратов, используемые в качестве нормотимиков, взаимодействуют с КОК. В результате лечебное действие как КОК, так и нормотимика может пострадать (Reimers et al., 2015). Эстроген, чаще всего входящий в состав КОК, 17 α -этинилэстрадиол, снижает концентрацию ламотриджина в плазме за счет мощной индукции уридин-5'-дифосфатглюкуронозилтрансферазы (Christensen et al., 2007). Поэтому у женщин, принимающих ламотриджин, варианты контрацепции ограничены чистыми прогестгенами и внутриматочными контрацептивами (высвобождающими левоноргестрел либо содержащими медь). Карбамазепин и топирамат индуцируют метаболизм эстрогенов и прогестагенов; хотя женщины, принимающие эти противосудорожные препараты, могут безопасно использовать депо медроксипрогестерона ацетата и внутриматочные контрацептивы, высвобождающие левоноргестрел либо содержащие медь. В то же время ненадежной становится контрацепция, основанная на приеме КОК или чистых прогестинов, применении комбинированного трансдермального пластыря, комбинированного контрацептивного вагинального кольца, инъекционного норэтистерона энантата, левоноргестрела и имплантатов этоноргестрела (Reimers et al., 2015).

Перинатальный период

Течение биполярного расстройства II типа в антенатальном периоде

У женщин БР обычно развивается в репродуктивном возрасте. Распространенность БР II или гипомания за 12 нед. беременности колеблется от 0,3 до 1,4%, что соответствует годовой распространенности БР среди населения в целом (Sharma, Pope, 2012). Согласно исследованиям, проведенным в реальных условиях, беременные с БР II реже: 1) принимали психотропные препараты после I триместра (Driscoll et al., 2017; Viguera et al., 2007b); 2) получали лечение с доказанной эффективностью (Driscoll et al., 2017); 3) оставались в состоянии эутимии (Viguera et al., 2007b). Частота рецидивов депрессии/смешанных состояний при БР II у женщин составила 89%, а рецидивов гипомании – всего 4%, тогда как при БР I частота депрессивных/смешанных рецидивов была 41%, а гипоманиакальных/маниакальных – 20% (Viguera et al., 2007b). Рецидивы чаще возникали после прекращения терапии (86% vs 37%), особенно при резкой (менее чем за 2 нед.) отмене препаратов (Viguera et al., 2007b). В нескольких исследованиях перинатальных БР сообщалось о снижении приема психотропных средств во время беременности (46%) и более частом их применении после родов (73–86%) (Driscoll et al., 2017; Sharma et al., 2013).

Течение биполярного расстройства II типа в послеродовом периоде

Первый месяц после родов – это период с высоким риском рецидива БР I и госпитализации (Munk-Olsen et al., 2006), однако эпизоды БР II равномернее распределены по перинатальному периоду (Di Florio et al., 2013) и с госпитализацией не коррелируют. В метаанализе частота рецидивов послеродовых БР составила 37%, не различаясь между БР I и БР II (Wesseloo et al., 2016). Несмотря на то что сведений об эффективности профилактической фармакотерапии БР II нет, при БР I такая терапия сопровождалась снижением частоты послеродовых рецидивов (23% vs 65% по сравнению с отсутствием приема препаратов в конце беременности и раннем послеродовом периоде) (Wesseloo et al., 2016).

Эпизоды БР II возникают как в дородовой, так и в послеродовой периоды, в то время как эпизоды БР I тяготеют к первым 4 неделям после родов. Существует высокий риск перинатального рецидива депрессивных/смешанных эпизодов в рамках БР II, который можно ослабить, продолжая в этот период поддерживающую терапию. Поскольку сама болезнь и стабилизаторы настроения повышают риск неблагоприятных последствий для ребенка (недоношенность, низкая для гестационного возраста масса тела, микроцефалия, гипогликемия), а также снижения чувствительности матери к потребностям грудного ребенка, вопросы планирования семьи необходимо затрагивать на самых ранних этапах медицинской помощи. Центральная роль в перинатальном периоде отводится стабилизаторам настроения, вспомогательная – социальной поддержке и нормализации настроения; все вместе они помогают достичь ремиссии. Недавние исследования принесли успокаивающие результаты касательно рисков применения лития, антипсихотиков второго поколения и ламотриджина в перинатальный период и период лактации. Продолжающиеся исследования (фармакокинетика и эффективность терапии в перинатальном периоде, нервно-психическое развитие детей, подвергшихся воздействию препаратов) обещают сделать решения о терапии БР II в перинатальном периоде еще более обоснованными.

Ключевые положения

- При БР II вероятность колебаний настроения, связанных с менструальным циклом, выше, чем при БР I и БДР.
- Расстройствами биполярного спектра страдают 11–23% женщин с послеродовой депрессией и до 50% женщин с послеродовой депрессией, не поддающейся лечению антидепрессантами.
- По сравнению со страдающими БР I беременные с БР II чаще бросают принимать препараты ко II триместру и испытывают рецидивы, причем депрессивные/смешанные рецидивы преобладают над гипоманиакальными.
- Поскольку психические расстройства неблагоприятно влияют на развитие плода и ребенка, ключевыми компонентами ведения женщин с БР II в перинатальном периоде становятся стабилизаторы настроения, социальная поддержка и восстановление режима сна.

Литература

- Akiskal HS: Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Disord* 62(1–2):17–31, 2001 11172870
- Akiskal HS, Benazzi F: Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom. *J Clin Psychiatry* 66(7):914–921, 2005 16013908
- Albert U, Rosso G, Maina G, et al: Impact of anxiety disorder comorbidity on quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes. *J Affect Disord* 105(1–3):297–303, 2008 17617468
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Publishing, 2013
- Angst J: The bipolar spectrum. *Br J Psychiatry* 190(03):189–191, 2007 17329735
- Angst J: Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems, and perspectives. *Int J Bipolar Disord* 1:12, 2013 25505679
- Angst J, Marneros A: Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 67(1–3):3–19, 2001 11869749
- Angst J, Gamma A, Bowden CL, et al: Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5,635 patients with DSM-IV major depressive episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 262(1):3–11, 2012 21818629
- Bader CD, Dunner DL: Antidepressant-induced hypomania in treatment-resistant depression. *J Psychiatr Pract* 13(4):233–237, 2007 17667735
- Baethge C, Smolka MN, Gruschka P, et al: Does prophylaxis-delay in bipolar disorder influence outcome? Results from a long-term study of 147 patients. *Acta Psychiatr Scand* 107(4):260–267, 2003 12662248
- Balazs J, Benazzi F, Rihmer Z, et al: The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *J Affect Disord* 91(2–3):133–138, 2006 16458364
- Bauer M, Glenn T, Rasgon N, et al: Decreasing the minimum length criterion for an episode of hypomania: evaluation using self-reported data from patients with bipolar disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 261(5):341–347, 2011 21267744
- Bauer MS, Simon GE, Ludman E, et al: “Bipolarity” in bipolar disorder: distribution of manic and depressive symptoms in a treated population. *Br J Psychiatry* 187:87–88, 2005 15994577
- Benazzi F: A relationship between bipolar II disorder and borderline personality disorder? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32(4):1022–1029, 2008 18313825
- Benazzi F, Akiskal HS: How best to identify a bipolar-related subtype among major depressive patients without spontaneous hypomania: superiority of age at onset criterion over recurrence and polarity? *J Affect Disord* 107(1–3):77–88, 2008 17854907
- Betzler F, Stover LA, Sterzer P, et al: Mixed states in bipolar disorder: changes in DSM-5 and current treatment recommendations. *Int J Psychiatry Clin Practice* 21(4):244–258, 2017 28417647