

Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства

Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б.

ФГБУ «Московский НИИ Психиатрии Минздрава РФ»

РЕЗЮМЕ. Целью данного исследования было выявление среди больных с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) пациентов, отвечающих диагнозу БАР II типа по критериям МКБ 10 и DSM-IV.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: В неинтервенционное диагностическое исследование, проводившееся в период с 2008 по 2012 г., было включено 409 амбулаторных и стационарных пациентов Московского НИИ психиатрии и ГКПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина в возрасте от 18 до 65 лет с текущим диагнозом РДР, с длительностью заболевания 3 года и более, с наличием двух и более перенесенных аффективных эпизодов в анамнезе. Подтверждение или изменение диагноза проводилось опытным психиатром и дополнительно верифицировалось с использованием структурированного интервью MINI. Другой психиатр опрашивал пациента по шкале HCL-32, индексу биполярности (ИБ) и шкале личного и социального функционирования PSP.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Диагноз РДР был подтвержден у 242 (59,2 %) пациентов, остальным 167 (40,8 %) был установлен диагноз БАР II (35,9 %) или БАР I (4,9 %). Среднее время до установления диагноза БАР у этих пациентов составило 15 лет. Шкала HCL-32 показала высокую диагностическую ценность, ее чувствительность и специфичность в выявлении БАР II типа составили соответственно 83,7 и 71,9 %. ИБ продемонстрировал достоверные различия между группами, оптимальное соотношение чувствительности и специфичности ИБ (73,5 и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке 22 балла. Однако основным пунктом ИБ, повлиявшим на диагностику, оказался пункт о наличии гипоманиакальных эпизодов в анамнезе, остальные имели лишь вспомогательное значение.

ВЫВОДЫ: Диагностические ошибки являются важной причиной недостаточной диагностики БАР II в России. При прицельном обследовании с использованием диагностических инструментов диагноз БАР II может быть установлен более чем у 40 % пациентов, наблюдающихся с диагнозом РДР. Валидизированная русская версия опросника HCL-32 может быть рекомендована в качестве удобного и надежного инструмента для скрининга БАР II, ИБ может иметь вспомогательное значение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диагностика БАР II, HCL-32, индекс биполярности.

КОНТАКТ: profmosolov@mtu.net.ru

Диагностика биполярного аффективного расстройства (БАР) сопряжена со значительными сложностями. Согласно результатам зарубежных эпидемиологических исследований, правильный диагноз БАР своевременно устанавливается лишь у 20 % пациентов, в то время как 35 % больных наблюдаются с другим диагнозом в среднем на протяжении 10 лет [75]. Последствия диагностических ошибок включают в себя ухудшение течения заболевания, повышенный риск суицида, алкоголизма, злоупотребления психоактивными веществами, заражения инфекциями, передающимися половым путем, совершения противоправных действий и ведут к значительным экономическим расходам системы здравоохранения [2, 27, 39, 105]. Особые трудности вызывает выявление эпизодов гипомании, поэтому диагностические ошибки встречаются у большинства больных БАР II типа, у 60 % которых до установления правильного диагноза происходит смена трех-четырех диагнозов, при этом лидирующие позиции среди первичных диагнозов занимает РДР [25, 114]. Неправильная диагностика приводит к неадекватной терапевтической тактике, назначению антидепрессантов, в том числе ТЦА, на длительный срок, что может ухудшать прогноз заболевания и приводить к формированию быстроциклического течения [3].

В РФ своевременную диагностику БАР осложняет отсутствие диагностических критериев для БАР II в классификации МКБ-10, что делает установление диагноза БАР при отсутствии развернутых маний практически невозможным, хотя формально диагноз БАР II присутствует в разделе F 31.8.

Современные данные о распространенности БАР в России отсутствуют. Согласно результатам исследова-

ний, проведенных в 80-х годах прошлого века, доля больных БАР среди состоящих на учете в ПНД составляет 0,045 % [5], а распространенность БАР I – 0,36 случая на 1000 населения (0,036 %) [1], что как минимум на порядок ниже соответствующих зарубежных показателей [47, 89]. Распространенность БАР II в российской популяции пациентов никогда не изучалась.

Целью данного исследования было выявление среди больных с текущим диагнозом РДР пациентов, отвечающих диагнозу БАР II по критериям МКБ-10 и DSM-IV.

Материалы и методы

Участниками эпидемиологического диагностического исследования, проводившегося в период с 2008 по 2012 г., были амбулаторные и стационарные пациенты Московского НИИ психиатрии и ГКПБ № 4 им. П.Б. Ганнушкина в возрасте от 18 до 65 лет с текущим диагнозом РДР. Критерии включения/исключения из исследования приведены в табл. 1.

Инструменты и процедура оценки

Сбор основных социально-демографических и клинических данных проводили в течение одного визита путем опроса пациента и анализа медицинской документации. Окончательный диагноз устанавливали на основании клинической оценки и подтвер-

Таблица 1. Критерии включения/исключения из исследования

Критерии включения	Критерии исключения
Наличие подписанного информированного согласия	Неспособность или нежелание пациента подписать информированное согласие
Текущий диагноз РДР	Текущий диагноз БАР
Возраст 18 до 65 лет	Наличие аффективного расстройства вследствие органического поражения ЦНС
Длительность заболевания не менее трех лет	
Наличие в анамнезе двух и более эпизодов заболевания	

ждали результатами структурированного интервью по опроснику MINI [115]. Для выявления гипоманий пользовались шкалой HCL-32 [12], которая представляет собой самоопросник, однако в предыдущих исследованиях самостоятельное заполнение его больными было сопряжено со значительным удлинением времени тестирования и увеличением числа выбывших участников из-за невозвращения анкет [59], в связи с чем в нашем исследовании опрос проводил исследователь.

Наличие и выраженность дополнительных признаков, позволяющих заподозрить принадлежность пациента к биполярному спектру, определяли по Индексу биполярности (ИБ) [112]. Уровень функционирования всех участников оценивали по шкале PSP (the Personal and Social Performance Scale) [90].

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica (версия 9.0). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. Количественные показатели анализировали с помощью критерия Стьюдента, данные представляли в виде среднего арифметического и среднего квадратического отклонения (SD). Для сравнения бинарных показателей использовали критерий сопряженности Пирсона χ^2 , а в случае, когда ожидаемая частота составляла менее 5, – критерий Фишера. Для анализа многомерных таблиц сопряженности использовали критерий χ^2 с последующим анализом статистической значимости разности процентов по таблицам сопряженности (программа Medcalc 9.0). Для количественной оценки каждого пункта шкал и для оценки бинарных переменных, полученных редуцированием категориальных переменных, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал к ОШ по методу Вульфа. Построение диаграмм рассеивания, а также анализ ROC-кривых выполняли в программе MedCalc 9.0.

Результаты исследования

В исследование было включено 409 больных с текущим диагнозом РДР. Средний возраст участников составил 48,4 года ($SD = 10,8$); соотношение лиц мужского и женского пола – 22,2/77,8; 90,2 % участников находились на стационарном и 9,8 % на амбулаторном лечении.

Верификация диагноза по опроснику MINI

По результатам обследования по диагностическому структурированному интервью MINI пациенты были разделены на три группы: 1) с подтвержденным диагнозом РДР; 2) с диагнозом, измененным на БАР II; 3) с диагнозом, измененным на БАР I. Диагноз РДР был подтвержден у 242 (59,2 %) пациентов, остальным 167 (40,8 %) был установлен диагноз БАР II (35,9 %) или БАР I (4,9 %). Пациенты последней группы были исключены из дальнейшего анализа, так как дифференциация между РДР и БАР I не входила в цели исследования. Таким образом, в окончательный анализ были включены данные 389 пациентов с диагнозами РДР и БАР II.

Социально-демографические показатели больных с БАР II и РДР

Пациенты групп сравнения статистически значимо не различались по возрасту, полу и уровню образования (табл. 2). В целом у пациентов с БАР II и РДР не наблюдалось различий в уровне занятости, в том числе работе по специальности. Единственным достоверным различием было большее число пациентов в группе РДР, занимавшихся домашним хозяйством, – 14,1 % по сравнению с 7,5 % в группе БАР II ($p = 0,049$).

В группе РДР доля лиц, состоявших в официальном браке, была больше (47,5 % по сравнению с 39,5 %), но различия не достигали статистической значимости ($p = 0,15$). В целом число повторных браков в группе БАР II достоверно превышало таковое в группе РДР на 13,5 % (38,9 % по сравнению с 25,4 %, $p = 0,007$), а у одного пациента с БАР II в течение жизни было 10 браков, включая 4 официальных.

Число курящих в настоящее время пациентов и бросивших курить в группе БАР II было достоверно выше, чем в группе РДР. Никогда не курили более половины (51,9 %) больных РДР, тогда как среди пациентов с БАР II таких было только 37,4 % ($p = 0,03$). Однако различия по количеству выкуриваемых сигарет среди курящих пациентов отсутствовали. Участники в среднем выкуривали менее пачки сигарет в день – 16,5 ($SD = 9,5$) в группе БАР II и 15,3 ($SD = 8,5$) в группе РДР ($p = 0,41$).

В группе БАР II заболевание начиналось несколько в более молодом возрасте (34 года по сравнению с 36 годами в группе РДР), а первые доманифестные симптомы заболевания при БАР II появлялись досто-

Таблица 2. Основные социально-демографические характеристики больных БАР II и РДР

Показатель	Число (%) пациентов с БАР II (n = 147)	Число (%) пациентов с РДР (n = 242)	χ^2	p
Возраст	47 (SD = 11)	49 (SD = 11)	НП*	0,22
Пол (М/Ж)	31 (21,1 %)/116 (78,9 %)	53 (21,9 %)/189 (78,1 %)	0,035	0,85
Образование				
Незаконченное среднее	2 (1,4 %)	0 (0 %)	8,55	0,03
Среднее	20 (13,6 %)	20 (8,3 %)		
Среднее специальное	42 (28,6 %)	93 (38,4 %)		
Высшее	83 (56,5 %)	129 (53,3 %)		
Занятость				
Учится	4 (2,7 %)	2 (0,8 %)	2,16	0,14
Работает по специальности	47 (32,0 %)	86 (35,5 %)	0,52	0,47
Ведет домашнее хозяйство	11 (7,5 %)	34 (14,1 %)	3,85	0,049*
Не работает и не учится	20 (13,6 %)	30 (12,4 %)	0,12	0,73
Инвалид	11 (7,5 %)	18 (7,4 %)	0,0003	0,99
Пенсионер	22 (15,0 %)	28 (11,6 %)	0,94	0,33
Иждивенец	0 (0 %)	2 (0,8 %)	1,22	0,27
Брачный статус				
Официальный брак	58 (39,5 %)	115 (47,5 %)	2,59	0,63
Гражданский брак	11 (7,5 %)	14 (5,8 %)		
Одинокий (не женат / не замужем)	16 (10,9 %)	25 (10,3 %)		
Разведен/разведена	41 (27,9 %)	59 (24,4 %)		
Вдовец/вдова	21 (14,3 %)	29 (12,0 %)		
Число браков				
0	11 (7,5 %)	19 (7,9 %)	9,01	0,11
1	79 (53,7 %)	160 (66,7 %)		
2	42 (28,6 %)	45 (18,8 %)		
3	12 (8,2 %)	14 (5,8 %)		
4	2 (1,4 %)	2 (0,8 %)		
10	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)		
Курение				
Курят	62 (42,2 %)	72 (30,3 %)	8,7	0,034*
Бросили	30 (20,4 %)	42 (17,6 %)		
Никогда не курили	55 (37,4 %)	123 (51,7 %)		
Не известно	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)		
Потребление алкоголя				
Не употребляли	34 (23,1 %)	96 (40,3 %)	12,18	0,007*
Эпизодическое употребление	107 (72,8 %)	135 (56,7 %)		
Бытовое пьянство	2 (1,4 %)	3 (1,3 %)		
Алкоголизм	4 (2,7 %)	4 (1,7 %)		

* Неприменимо.

верно раньше ($p = 0,035$), чем при РДР, – в 32 ($SD = 11$) против 34 ($SD = 11$) лет.

Пациенты с БАР II несколько раньше попадали в поле зрения психиатра – первый психиатрический диагноз им устанавливался в 38 лет ($SD = 11$), в то время как больным РДР – в 39 лет ($SD = 11$), но время до установления окончательного (верифицированного) диагноза в группе БАР II было достоверно больше – 15 лет против 12 лет в группе РДР ($p = 0,045$).

В группе БАР II статистически значимо преобладали пациенты, наблюдавшиеся стационарно, среди них практически отсутствовали пациенты, ни разу не госпитализировавшиеся в связи с психическим заболеванием в течение жизни (1,4 % по сравнению с 9,9 % в группе РДР, $p < 0,01$). Среднее число госпитализаций у больных БАР II превосходило таковое у больных РДР (3,5 ($SD = 2,1$) против 3,0 ($SD = 2,5$), медиана госпитализаций составила соответственно 3,0 и 2,0 ($p = 0,006$).

Данных о наличии психических заболеваний в семейном анамнезе пациентов обеих групп оказалось крайне мало, поэтому провести их статистическую обработку не удалось.

Суицидальные тенденции и сопутствующие психиатрические диагнозы у больных БАР II и РДР по результатам обследования по MINI

На момент обследования суицидальные тенденции отсутствовали у большинства пациентов с обоими диагнозами, в том числе у 103 (70,1 %) пациентов с БАР II и у 179 (74,0 %) пациентов с РДР. В анамнезе суицидальные попытки были зарегистрированы у трех (2 %) пациентов с БАР II и у 12 (5 %) с РДР. Статистически значимые различия по этому признаку между группами отсутствовали ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,13$). Высокий риск самоубийства несколько чаще отме-

Таблица 3. Наиболее частые сопутствующие соматические заболевания среди пациентов с БАР и РДР

Заболевания	Число (%) пациентов с БАР II	Число (%) пациентов с РДР	χ^2	p
Сердечно-сосудистые заболевания	52 (35,4 %)	74 (30,6 %)	0,9603923	0,32709
Сахарный диабет	12 (8,2 %)	6 (2,5 %)	6,694726	0,00967*
Ожирение	20 (13,6 %)	13 (5,4 %)	7,985309	0,00472*
Дисфункция щитовидной железы	32 (21,8 %)	28 (11,6 %)	7,291289	0,00693*
Расстройства пищеварения	68 (46,3 %)	73 (30,2 %)	10,24937	0,00137*
Головные боли	38 (25,9 %)	63 (26,0 %)	1,668673	0,19644
Заболевания легких	13 (8,8 %)	15 (6,2 %)	0,9579237	0,32771
Заболевания опорно-двигательного аппарата	5 (3,4 %)	13 (5,4 %)	0,8046491	0,36971
Заболевания почек	9 (6,1 %)	12 (5,0 %)	0,2425216	0,62239

* Достоверные различия между группами.

чался у пациентов с РДР, однако эти различия не достигали статистической значимости.

Наиболее распространенным коморбидным расстройством тревожного спектра в обеих группах было паническое расстройство, которое в течение жизни встречалось примерно с одинаковой частотой среди пациентов с БАР II и РДР (12,2 и 14,5 % соответственно). Социальная фобия на момент обследования присутствовала у 13 участников в каждой группе, у одного пациента из группы БАР II она отмечалась в прошлом. Распространенность обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) в целом была невысока, оно было зарегистрировано лишь у 19 участников, но достоверно чаще встречалось у пациентов с БАР II по сравнению с пациентами с РДР (11,6 и 0,8 %, $p < 0,0001$). Распространенность посттравматического синдрома (ПТСР) была крайне низкой в обеих группах пациентов.

Психотические симптомы в период текущей депрессии отмечались лишь у одного пациента с БАР II (0,7 %), а на протяжении жизни – у 3 (2,0 %) пациентов с БАР II и у двух (0,8 %) с РДР. Во всех случаях они наблюдались только в период депрессивной фазы.

Наличие наркотической зависимости и злоупотребление наркотиками в момент обследования признал лишь 1 пациент (0,7 %) с БАР II, наличие алкогольной зависимости – 7 (4,8 %) пациентов с БАР II и 5 (2,1 %) с РДР.

Сопутствующие соматические заболевания у больных БАР II и РДР

Среди сопутствующих соматических заболеваний у пациентов с БАР II достоверно чаще, чем у пациентов с РДР, наблюдались расстройства пищеварения, сахарный диабет, ожирение и нарушения функции щитовидной железы (табл. 3).

Оценка пациентов по шкале HCL-32

Общий балл по шкале HCL-32 получают путем суммирования положительных ответов на 32 вопроса, предназначенных для определения самооценки пациентом периода «подъема» настроения. Пациенты с БАР I из дальнейшего анализа были исключены.

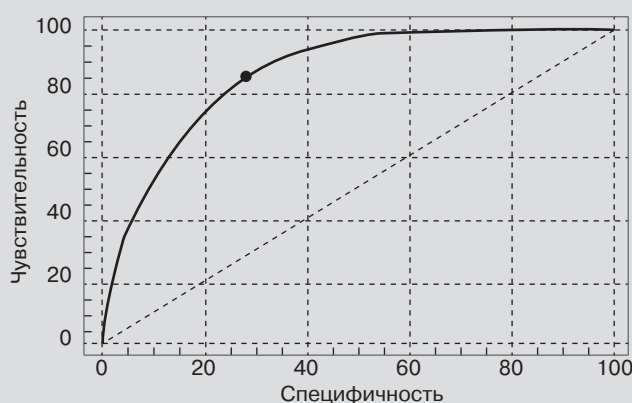
В соответствии с предложенной автором шкалы диагностической дискриминации в 14 баллов пациенты были разделены на «положительных» (более 14) и «отрицательных» (менее 14).

По результатам обследования по HCL-32, 123 (83,7 %) с БАР II оказались «положительными» и только 24 (16,3 %) «отрицательными». В группе РДР, напротив, 174 (71,9 %) были скринированы как «отрицательные», и лишь 68 (28,1 %), как «положительные» ($p < 0,0001$).

Чувствительность и специфичность шкалы HCL-32 составили, соответственно, 83,7 и 71,9 %. На основании полученных данных была построена характеристическая (ROC) кривая. Площадь под ROC-кривой (рис. 1) составила 0,84, что свидетельствует о высокой диагностической ценности шкалы HCL-32 [4].

Таблица 4. Суммарный балл по шкале HCL-32 у пациентов с верифицированными диагнозами по MINI

Диагноз (по MINI)	Балл по HCL-32 (SD)	p
РДР ($n = 242$)	10,85 (5,81)	$p_{1-2} = 0,000001$ $p_{2-3} = 0,01$
БАР II ($n = 147$)	18,2 (4,22)	
БАР I ($n = 20$)	20,9 (4,13)	

**Рисунок 1.** Характеристическая кривая для показателя суммы по шкале HCL-32

Оценка пациентов по индексу биполярности (ИБ)

Индекс биполярности состоит из пяти подразделов:

- 1) описание эпизода;
- 2) возраст начала;
- 3) течение болезни и дополнительные симптомы;
- 4) эффект терапии;
- 5) наследственность.

Каждый из подразделов содержит набор признаков, оцениваемых в баллах от 0 (наименьшая вероятность при БАР) до 20 (наибольшая вероятность при БАР), баллы в рамках подраздела не суммируются.

Суммарный балл по ИБ существенно различался у пациентов с верифицированным по MINI диагнозом РДР и диагнозом, измененным на БАР II (табл. 5).

Точка разделения для дифференциации БАР, согласно данным разработчиков ИБ [107], соответствует значению более 60 баллов, однако в нашем

исследовании этот балл набрали лишь 4 (2,7 %) пациентов с БАР II и 0 пациентов с РДР. В связи с этим были созданы 4 интервала (более 60, 60–40, 20–40, менее 20). Распределение пациентов с БАР II и РДР по суммарному баллу ИБ, приведены в табл. 6.

Была выявлена статистически значимая сопряженность между диагнозом и упорядоченными категориями. В первую категорию (менее 20 баллов) попала половина (50,0 %) больных РДР и только 16,3 % больных БАР II, во вторую категорию (20–40 баллов) – примерно одинаковая доля пациентов обеих групп. Более высокие суммы баллов, соответствующие третьей и четвертой категориям (более 40 баллов), значительно чаще наблюдались при БАР II (34 %), чем при РДР (3,7 %).

Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности шкалы ИБ (73,5 % и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке 22 балла, которую можно рассматривать в качестве точки разделения БАР II и РДР. Площадь под характеристической (ROC) кривой составила 0,78 (рис. 2), что является хорошим показателем диагностического инструмента [4].

Наиболее значимые различия между больными БАР II и РДР наблюдались по таким признакам, как «Описание эпизода» и «Течение болезни, дополнительные симптомы». Так, при анализе «Описания эпизода» в анамнезе у большинства больных с БАР II (55,1 %) были выявлены или очерченные гипомании, или отчетливые признаки циклотимии, или маниакальные состояния, спровоцированные приемом антидепрессантов (10 баллов), а для больных с РДР преимущественно (57,9 %) было характерно типичное униполярное течение заболевания (2 балла).

Высокая статистическая значимость ($p < 0,0001$) по разделу «Течение болезни, дополнительные симптомы» отмечалась в результате «очерченных гипоманиакальных эпизодов», разделенных периодами нормального самочувствия (15 баллов), которые в группе БАР II наблюдались у 39,5 % пациентов по сравнению с 0,4 % в группе РДР (ОШ = 157,05). Также возможны различия по подпункту, соответствующему пяти баллам, однако он содержит множество различных элементов, имеющих одинаковое значение, вклад каждого из которых практически невозможно оценить.

Возраст начала заболевания, по результатам анализа соответствующего раздела шкалы ИБ, у большинства пациентов соответствовал диапазону 30–40 лет. Достоверных статистических различий по этому показателю достигнуто не было ($\chi^2 = 6,06$; $p = 0,13$). Ранее начало заболевания (до 20 лет) отмечено у 10,2 % пациентов с БАР II и у 8,7 % пациентов с РДР, разница носила недостоверный характер ($p = 0,31$). Однако начало заболевания в возрасте до 30 лет достоверно чаще наблюдалось в группе БАР II (42,2 % против 30,6 %, $p = 0,027$), чем в группе РДР.

Признак «Эффект терапии» статистически значимо различался между группами БАР II и РДР ($p = 0,00331$) за счет пациентов, набравших 0 баллов («Ничего из нижеперечисленного или отсутствие терапии в анамнезе») и 5 баллов («Резистентность к терапии: отсутствие эффекта 3 или более адекватных по продолжительности курсов антидепрессантов или развитие мании или гипомании при отмене антидепрессантов»). Различия по этим показателям составляли 64,6 % против 77,3 %, ($\chi^2 = 3,5$, $p = 0,009$)

Таблица 5. Суммарный балл по шкале «Индекс биполярности» у пациентов с БАР II и РДР

Диагноз по MINI	Суммарный балл ИБ (SD)	$p < 0,00001$
РДР ($n = 242$)	20,2 (7,8)	
БАР II ($n = 147$)	31,8 (12,4)	

Таблица 6. Распределение пациентов с БАР II и РДР в зависимости от числа суммарного балла по ИБ

Сумма ИБ	Число (%) пациентов с БАР II	Число (%) пациентов с РДР	χ^2	p
Менее 20	24 (16,3 %)	121 (50,0 %)	83,8	$p < 0,0001$
20–40	73 (49,7 %)	112 (46,3 %)		
40–60	46 (31,3 %)	9 (3,7 %)		
Более 60	4 (2,7 %)	0 (0,0 %)		

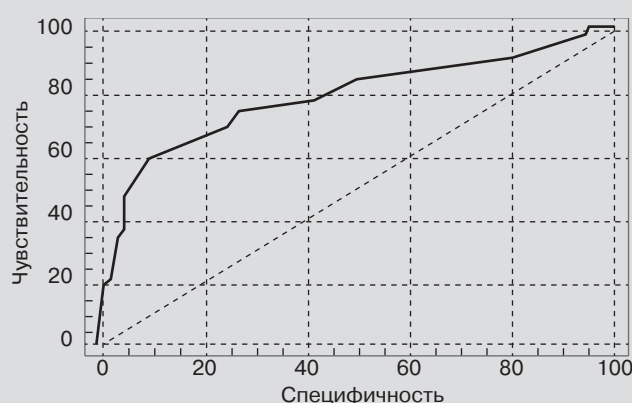


Рисунок 2. Характеристическая кривая для показателя суммы баллов по шкале ИБ

и 15,6 % против 5,4 % ($\chi^2 = 10,1$, $p = 0,001$) соответственно.

Достоверные различия по признаку «Наследственность» ($p = 0,003$) между группами сравнения наблюдались за счет пациентов, набравших 5 баллов («Диагностированное БАР или анамнестические сведения о его наличии в семье или диагностированное РДР в семье») – 15,6 % в группе БАР II против 5,4 % в группе РДР.

Шкала личностного и социального функционирования (PSP)

Шкала PSP предназначена для оценки социального функционирования больных в различных областях и включает следующие показатели:

- а) социально значимые виды деятельности, включая работу и учебу;
- б) личные взаимоотношения и отношения в обществе;
- в) самообслуживание;
- г) вызывающее или агрессивное поведение.

Значения общего балла оценки по шкале PSP в обеих группах пациентов колебались от 40 до 97, т. е. от полного отсутствия нарушений функционирования во всех четырех основных областях до значительных затруднений в определенных областях. Общий балл в диапазоне 1–30, соответствующий крайне выраженному нарушению функционирования, при котором больной нуждается в активной поддержке или надзоре, не отмечен ни у одного пациента. Сильно выраженные или значительные затруднения, по крайней мере, в одной из областей а–с, или значительные проблемы в области d выявлены у одного больного из группы БАР II вследствие его повышенной агрессивности.

Средний общий балл по шкале PSP составил в группе БАР II 70,7 ($SD = 70,84$), в группе РДР – 68,6 ($SD = 10,0$). Различия носили достоверный характер ($p < 0,03$), однако средний балл в обоих случаях относился к интервалу 61–70 – заметные, но не достигающие значительного уровня затруднения в одной или более областях а–с или небольшие проблемы в области d.

В целом больные с РДР и БАР II не имели существенных различий в уровне социального функционирования.

Предшествующее лечение

Какую-либо профилактическую курсовую фармакотерапию длительностью 3 и более месяцев в предшествующем исследованию году получали 150 пациентов, в том числе 110 в группе РДР и только 40 в группе БАР II (табл. 7). Наиболее часто назначаемыми препаратами в обеих группах были антидепрессанты: ТЦА получали 25 (32 %) пациентов с РДР и 9 (31 %) – с БАР II, СИОЗС – 49 (62,8 %) и 16 (55,2 %) соответственно. Нормотимики получали по три пациента в каждой группе, что составило 10,3 % в группе БАР II и 3,8 % в группе РДР, однако различия носили недостоверный характер. Другие группы препаратов (анксиолитики, антипсихотики) назначались достаточно редко. Статистически значимых различий в частоте их назначений больным РДР и БАР II также не выявлено.

Обсуждение результатов

Результаты многочисленных исследований не оставляют сомнений в том, что БАР II является относительно самостоятельным заболеванием [36, 61]. Существенные различия между БАР I и БАР II были продемонстрированы в области генетики [11, 34, 105], биологии [69], нейропсихологии [58] и клиники [64–67]. Между тем в нашей стране диагноз БАР II практически не устанавливается, что прежде всего связано с отсутствием критериев диагностики в МКБ-10 [6].

Исследования последних лет не позволяют подтвердить и ранее выдвинутое предположение о том, что БАР II отличается от БАР I более легким течением и лучшими исходами [74]. У пациентов с БАР II риск хронического симптоматического течения заболевания с преобладанием депрессивной симптоматики выше, чем у пациентов с БАР I [60], а качество жизни хуже даже в периоды эутимии [33, 54, 85, 108]. Есть данные о том, что личностные черты больных БАР II (меньшая экстраверсия, менее выраженные позитивные эмоции и более выраженный невротизм по сравнению с БАР I) повышают их уязвимость к стрессу и предрасполагают к более частому развитию депрессии и реакций дезадаптации, что может оказывать негативное влияние на социальное функционирование в различных сферах [10, 68]. Кроме того, риск суицидального поведения и завершеного суи-

Таблица 7. Предшествующая фармакотерапия у больных

№ п/п	Фармакологические группы	БАР II	РДР	χ^2	p
1	Трициклические антидепрессанты	9 (31,0 %)	25 (32,0 %)	0,01	0,92
2	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	16 (55,2 %)	49 (62,8 %)	0,52	0,47
3	Нормотимики	3 (10,3 %)	3 (3,8 %)	1,7	0,17
4	Анксиолитики	6 (20,7 %)	15 (19,2 %)	0,03	0,87
5	Традиционные антипсихотики	1 (3,4 %)	6 (7,7 %)	0,62	0,43
6	Атипичные антипсихотики	5 (17,2 %)	9 (11,5 %)	0,60	0,44

цида у пациентов с БАР II, по крайней мере, не уступает таковому у пациентов с БАР I [90], а возможно, и превосходит его [106].

Значительный вклад в ухудшение течения, исходов заболевания и повышение его стоимости для общества, которая только в Великобритании составляет 342 млн фунтов стерлингов в год [131], вносят диагностические ошибки, встречающиеся при БАР II существенно чаще, чем при БАР I [25]. Поскольку симптомы депрессии у больных БАР II на протяжении жизни наблюдаются в 39 раз чаще, чем симптомы гипомании [63], наиболее часто им устанавливается диагноз депрессии, а при повторении эпизодов – РДР [8, 57]. В многочисленных зарубежных исследованиях показано, что от 20 до 69 % больных с диагнозом РДР на самом деле страдают БАР, преимущественно БАР II [7, 9, 13, 14, 47, 57, 94, 116, 118], а результаты ряда исследований позволяют предположить, что БАР II встречается у каждого второго пациента, обращающегося за медицинской помощью по поводу депрессии [9, 16, 23, 53, 57, 62].

В первом в России исследовании, посвященном диагностике БАР II среди 409 больных, наблюдавшихся с диагнозом РДР, критериям диагностики БАР отвечали 167 (40,8 %) пациентов, в том числе БАР I – 20 (4,9 %) и БАР II 147 (35,9 %).

До установления правильного диагноза пациенты с БАР II, как правило, длительно наблюдаются с другими диагнозами. Среднее время от начала заболевания до верификации диагноза у этих пациентов, согласно результатам зарубежных исследований, составляет от 8 до 12 лет [47, 48, 57, 83], за это время им проводится смена трех-четырех диагнозов [25, 45, 114]. В нашем исследовании оно было еще более длительным и составило 15 лет. У больных с верифицированным диагнозом БАР II единственным предшествующим диагнозом было РДР в 4,1 % случаев, у 17,4 % пациентов этой группы на протяжении жизни проводилась смена нескольких диагнозов (в среднем два-три). Наиболее частыми среди них были депрессивный эпизод и смешанное тревожно-депрессивное расстройство. В соответствии с неправильным диагнозом 17 % пациентов получали длительную терапию антидепрессантами (в том числе ТЦА), которые могут приводить к инверсии фазы и формированию цикличности.

Верификация диагноза в нашем исследовании проводилась с помощью специальных инструментов – структурированного диагностического интервью MINI, самоопросника HCL-32 и Индекса биполярности. Следует отметить, что русскоязычные версии HCL-32 и Индекса биполярности были впервые апробированы, а шкала HCL-32 с согласия разработчика была валидизирована для российской популяции в данном исследовании [92, 93]. Выбор HCL-32, специально разработанного для выявления симптомов гипомании [12], был обусловлен благоприятными результатами зарубежных исследований по валидации этого инструмента [29, 46, 51, 80, 84, 90, 113, 124, 126–128]. Полученные нами результаты практически полностью совпадают с таковыми в зарубежных исследованиях. Оптимальная точка разделения для диагностики БАР II и РДР так же, как в исследовании разработчиков и в большинстве других исследований, составила не менее 14 баллов. При этом соотношение чувствительности и специфичности в точке раз-

деления в нашем исследовании было даже несколько лучше, чем в большинстве зарубежных исследований, – 83,67 и 71,90 % соответственно (например, в исследовании разработчиков чувствительность составила 80 %, специфичность – 51 %) [12]. В нашем исследовании, в отличие от ряда других, значимые различия в показателях суммарного балла по шкале HCL-32 были выявлены не только между группами с БАР II и РДР, но и между группами с БАР II и БАР I. Поскольку пациенты с БАР I были исключены из дальнейшего анализа, диагностическая ценность HCL-32 в отношении дифференцирования между БАР II и БАР I не определялась.

Наше исследование было одним из первых в мире исследований по апробации ИБ. Этот инструмент был разработан группой опытных экспертов в области БАР для дифференциации между униполярной депрессией и БАР и используется в клинической практике в Массачусетской больнице (Massachusetts General Hospital) [112]. В настоящее время это единственный опросник, предложенный для оценки «степени заболевания», т. е. для определения места пациента в едином континууме биполярных расстройств [102]. ИБ не оценивался в сравнительных исследованиях пациентов с РДР со здоровыми лицами или с больными БАР [102]. Согласно мнению разработчиков, наиболее убедительными свидетельствами диагноза БАР является общий балл по шкале ИБ, равный 100 (т. е. максимальное количество баллов по каждому из пяти признаков), однако на практике большинство пациентов с БАР I набирают более 60 баллов по этой шкале [112]. Другие эксперты рассматривают ИБ в качестве модели для систематизации других маркеров биполярности, помимо мании, позволяющей систематизировать сбор информации и количественно оценить дополнительные факторы [112]. В нашем исследовании суммарный балл более 60 не набрал ни один пациент с РДР, в группе БАР II оказалось лишь 4 (2,7 %) пациента, набравших более 60 баллов. Однако различия по суммарному баллу между группами сравнения оказались достоверны на высоком уровне значимости ($p = 0,00001$). Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности ИБ (73,5 и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке более 22 баллов, что, по-видимому, связано с тем, что в нашем исследовании ИБ применялся для дифференциации между РДР с БАР II, а не с БАР I. Площадь под характеристической (ROC) кривой составила 0,78, что соответствует хорошему уровню модели [4].

Наиболее значимым фактором, обуславливающим статистическую значимость различий между группами сравнения при оценке по ИБ, оказалось наличие гипоманиакальных состояний в анамнезе при оценке признака «Течение болезни, дополнительные симптомы». При оценке признака «Эффект терапии» внимания заслуживают достоверные различия в группе пациентов, набравших 5 баллов, т. е. оказавшихся резистентными к терапии антидепрессантами, или тех пациентов, у которых отмена антидепрессантов провоцировала развитие мании или гипомании. Статистически значимые различия (преобладание в группе БАР II) наблюдалось и по наследственной отягощенности, хотя объективными сведениями по данному вопросу обладало лишь ограниченное число участников, большинство же могли ответить

лишь, что родственники находились под наблюдением психиатра, что является одной из отличительных особенностей организации психиатрической помощи в России. Единственным признаком шкалы ИБ, по которому не было выявлено достоверных различий, оказался возраст начала заболевания, в том числе ранний (до 20 лет). Однако начало заболевания в возрасте до 30 лет достоверно чаще наблюдалось в группе БАР II (42,2 против 30,6 %, $p = 0,027$), чем в группе РДР.

Возрасту начала заболевания при аффективных расстройствах придается настолько важное клиническое значение, что подразделение больных на подгруппы с ранним и поздним началом заболевания предложено для включения в классификацию [22, 32]. Ранний возраст начала БАР ассоциируется с более тяжелым и хроническим течением заболевания, преобладанием депрессивных эпизодов на протяжении жизни и их большей тяжестью, наличием психотических симптомов во время аффективного эпизода, особенно у женщин, более высокой коморбидностью, прежде всего с тревожными расстройствами и злоупотреблением психоактивными веществами, более высокой частотой быстрой цикличности, смешанных эпизодов, суицидального поведения, аффективной лабильности, худшим ответом на лечение и неблагоприятным прогнозом [18, 35, 40–42, 56, 77, 81, 82, 87, 100, 113, 130]. Раннее начало заболевания также коррелирует с наличием в семейном анамнезе более высокой заболеваемости аффективными расстройствами, алкоголизмом и социопатиями, что позволяет подозревать генетическую предрасположенность этих пациентов к развитию БАР [81, 82, 114, 119].

Однако на сегодняшний день нет четко определенного критерия возраста раннего начала заболевания [98]. В большинстве исследований под «ранним» подразумевали начало заболевания до 20 лет. Ряд исследователей предлагает подразделять пациентов с БАР в зависимости от возраста возникновения биполярной депрессии на три подгруппы – с ранним, средним и поздним началом [20, 21, 24, 52, 86]. При этом возраст раннего начала заболевания колеблется от 15,5 до 18,7 лет [20, 21, 52, 98], среднего – от 22,8 до 28,3 лет [52, 86, 98] и позднего – от 32,2 до 46,2 лет [20, 21, 98, 122].

Большинство участников нашего исследования при любом подразделении относились к группе с поздним началом заболевания. Возможно, это связано с преобладанием среди участников женщин, так как есть данные, что у женщин БАР начинается в среднем на 3,2–8,3 года позже, чем у мужчин [17, 71, 104, 109, 125].

В целом БАР II начинается в более раннем возрасте, чем РДР [15, 101], но в более позднем, чем БАР I [15, 18, 26, 79, 119, 121]. Аналогичная тенденция прослеживалась и в нашем исследовании (средний возраст начала – 34 года в группе БАР II и 36 лет – РДР), однако разница не достигла статистической значимости. При этом первые доманифестные симптомы заболевания при БАР II появлялись достоверно раньше, чем при РДР (32 против 34 лет, $p = 0,035$).

Преобладание больных БАР II с поздним началом заболевания может быть причиной отсутствия различий между группами сравнения и по некоторым социально-демографическим признакам (например, уровню образования, занятости, доли одиноких лиц).

При этом у больных с БАР прослеживалась тенденция к более редкому вступлению в брак и было достоверно больше повторных браков, что совпадает с результатами других исследований [72, 119].

Позднее начало заболевания может объяснять и меньшую выраженность наследственного фактора. Невысокая распространенность психических расстройств в семейном анамнезе больных БАР II также может быть следствием невыявленных заболеваний у родственников в связи со стигмой обращения за психиатрической помощью. Тем не менее среди пациентов, у которых были родственники с БАР или РДР, достоверно (на высоком уровне статистической значимости) преобладали больные из группы БАР II (15,6 против 5,4 %, $p = 0,00349$).

Возможно, поздним возрастом начала заболевания объясняется и относительно невысокая коморбидность с тревожными расстройствами и злоупотреблением психоактивными веществами, а также невысокий риск суицидального поведения. Низкий уровень потребления алкоголя и других психоактивных веществ больными БАР II может быть также связан с преобладанием среди участников исследования женщин [30, 55, 60]. В этом отношении наши данные существенно отличаются от результатов других исследований, где уровень злоупотребления алкоголем среди больных БАР составлял в среднем 30 %, другими психоактивными веществами – от 14 до 60 % [30], наиболее вероятным объяснением этого является нежелание пациентов признавать злоупотребление психоактивными веществами. Достоверные различия между группами сравнения (преобладание у пациентов с БАР II) были получены по показателю курения, однако число выкуриваемых в сутки сигарет достоверно не различалось.

Для больных БАР характерна высокая частота сопутствующих соматических заболеваний, способствующих ухудшению качества их жизни и сокращению ее продолжительности [73, 97]. БАР рассматривается как основная причина преждевременной смерти во всем мире вследствие повышенного риска суицида (примерно в 2 раза по сравнению с другими депрессиями) и высокой соматической коморбидности, которая встречается не менее чем у половины пациентов [31, 79, 110]. В частности, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с БАР в 2,3 раза превышает таковой для населения в целом [97]. Основные факторы риска сердечно-сосудистой патологии (ожирение, гипертензия, дислипидемия, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа) также значительно чаще встречаются у этих пациентов, чем в среднем в популяции [43]. Например, распространенность сахарного диабета 2-го типа среди больных БАР в 3 раза выше общепопуляционного уровня [28]. Этому могут способствовать общие патофизиологические механизмы развития заболеваний, опосредованные через гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось и дисфункцию митохондрий, общие генетические связи и эпигенетические взаимодействия, а также образ жизни больных БАР, феноменология биполярных симптомов и побочные эффекты фармакотерапии [28]. В среднем продолжительность жизни у больных БАР в результате суицидов и сопутствующих соматических заболеваний сокращается на 9 лет, период трудоспособности – на 14 лет [75, 95, 134].

К числу наиболее частых соматических заболеваний у пациентов с БАР, помимо ожирения, сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета, также относится дисфункция щитовидной железы, хронические боли, особенно головные, заболевания органов дыхания и пищеварения [34, 42, 73, 77, 91, 100]. У участников нашего исследования в группе БАР II достоверно чаще, чем в группе РДР, наблюдались расстройства пищеварения, сахарный диабет, ожирение и нарушения функции щитовидной железы.

Уровень социального функционирования в целом существенно не различался у больных БАР II и РДР, несмотря на то что различия по общему баллу шкалы PSP носили статистически значимый характер (70,7 против 68,6, $p < 0,03$). Это согласуется с данными зарубежных исследований, в которых было показано, что во время эпизода депрессии тяжесть нарушений социального функционирования определяется тяжестью клинических симптомов и не зависит от типа депрессивного расстройства [65, 114]. Различий в уровне нарушения психосоциального и нейрокогнитивного функционирования не было выявлено как между больными РДР и общей популяцией больных БАР [49, 50, 68], так и между больными РДР, БАР I и БАР II [65, 116].

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что диагностические ошибки являются основной причиной невыявления БАР, прежде всего БАР II, в российской популяции пациентов. Среди больных, наблюдающихся с диагнозом РДР, доля пациентов с БАР составляет 40,8 %, в том числе с БАР I – 4,9 % и с БАР II – 35,9 %. Среднее время до установления правильного диагноза БАР II составляет 15 лет с момента начала заболевания.

Другим важным результатом нашего исследования было подтверждение диагностической ценности при дифференциации между РДР и БАР II русскоязычной версии опросника HCL-32. В оптимальной точке разделения для диагностики БАР II и РДР (более 14,0 баллов) ее чувствительность составила 83,7 %, специфичность – 71,9 %.

Апробация русскоязычной версии Индекса биполярности показала достоверные на высоком уровне значимости ($p < 0,00001$) различия по суммарному баллу между больными РДР и БАР II. Оптимальное соотношение чувствительности и специфичности данной шкалы (73,5 и 72,3 % соответственно) наблюдалось в точке более 22 баллов. Однако основную роль в разделении БАР II и РДР по ИБ играло наличие отчетливых гипоманиакальных состояний, а другие факторы имели лишь дополнительное значение.

Список литературы

- Беляев Б.С. Клиническая дифференциация и систематика эндогенных аффективных психозов // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1991. – № 1. – С. 51–55.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия / Под ред. С.Н. Мосолова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 384 с.
- Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ушкалова А.В. и др. Алгоритмы биологической терапии биполярного аффективного расстройства // Современная терапия психических расстройств. – 2013. – № 4. – С. 31–39.
- Паклин Н. Логистическая регрессия и ROC-анализ – математический аппарат. – BaseGroup Labs, 1995–2009.
- Паничева Е.В. Популяционное исследование периодических эндогенных психозов (демографические данные и сравнительная характеристика течения) // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1982. – Т. 82. – № 4. – С. 557–564.
- Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Проблемы диагностики и терапии биполярной депрессии: от доказательных научных исследований к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина – клинической практике / Под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2012. – С. 491–529.
- Akiskal H.S., Akiskal K.K., Lancrenon S. et al. Validating the bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: overview of the phenomenology and relative prevalence of its clinical prototypes // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 96 (3). – P. 197–205.
- Akiskal H.S., Benazzi F. Optimizing the detection of bipolar II disorder in outpatient private practice: toward a systematization of clinical diagnostic wisdom // J Clin Psychiatry. – 2005. – Vol. 66 (7). – P. 914–921.
- Akiskal H.S., Bourgeois M.L., Angst J. et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders // J Affect Disord. – 2000. – Vol. 59. – Suppl. – P. 5–30.
- Akiskal H.S., Kilzieh N., Maser J.D. et al. The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients // J Affect Disord. – 2006. – Vol. 92. – P. 19–33.
- Andreasen N.C., Rice J., Endicott J. et al. Familial rates of affective disorder. A report from the National Institute of Mental Health Collaborative Study // Arch Gen Psychiatry. – 1987. – Vol. 44. – P. 461–469.
- Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients // J Affect Disord. – 2005. – Vol. 88. – P. 217–233.
- Angst J., Azorin J.M., Bowden C.L. et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE study // Arch Gen Psychiatry. – 2011. – Vol. 68 (8). – P. 791–798.
- Angst J. The bipolar spectrum // Br J Psychiatry. – 2007. – Vol. 190. – P. 189–191.
- Angst J. The course of affective disorders // Psychopathology. – 1986. – Vol. 19 (2). – P. 47–52.
- Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder // J Affect Disord. – 1998. – Vol. 50 (2–3). – P. 143–51.
- Arnold L.M. Gender differences in bipolar disorder // Psychiatr Clin North Am. – 2003. – Vol. 26. – P. 595–620.
- Baldessarini R.J., Bolzani L., Cruz N. Onset-age of bipolar disorders at six international sites // J Affect Disord. – 2010. – Vol. 121. – P. 143–146.
- Baldessarini R.J., Tondo L., Vazquez G.H. et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients // World Psychiatry. – 2012. – Vol. 11 (1). – P. 40–46.
- Bellivier F., Golmard J.L., Henry C. et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder // Arch Gen Psychiatry. – 2001. – Vol. 58. – P. 510–512.
- Bellivier F., Golmard J.L., Rietschel M. et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups // Am J Psychiatry. – 2003. – Vol. 160. – P. 999–1001.
- Benazzi F. Classifying mood disorders by age-at-onset instead of polarity // Prog Neuropsychopharmacol B Psychiatry. – 2009. – Vol. 33 (1). – P. 86–93.
- Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management // CNS Drugs. – 2007. – Vol. 21 (9). – P. 727–740.
- Benazzi F. Early-versus late-onset bipolar II disorder // JPN. – 2000. – Vol. 25. – P. 53–57.
- Berk M., Dodd S. Bipolar II disorder: a review // Bipolar Disord. – 2005. – Vol. 7 (1). – P. 11–21.
- Brugue E., Colom F., Sanchez-Moreno J. et al. Depression subtypes in bipolar I and II disorders // Psychopathology. – 2008. – Vol. 41. – P. 111–114.
- Calabrese J.R., Hirschfeld R.M., Reed M. et al. Impact of bipolar disorder on a U.S. community sample // J Clin Psychiatry. – 2003. – Vol. 64 (4). – P. 425–432.
- Calkin C.V., Gardner D.M., Ransom T., Alda M. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders // Ann Med. – 2013. – Vol. 45 (2). – P. 71–81.
- Carta M.G., Hardoy M.C., Cadeddu M. et al. The accuracy of the Italian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the screening of bipolar disorders and comparison with the Mood Disorder Questionnaire (MDQ) in a clinical sample // Clin Pract Epidemiol Ment Health. – 2006. – Vol. 8 (2). – P. 2–4.
- Cassidy F., Ahearn E.P., Carroll B. J. Substance abuse in bipolar disorder // Bipolar Disord. – 2001. – Vol. 3 (4). – P. 181–188.
- Chang J.C., Chen H.H., Yen A.M. et al. Survival of bipolar depression, other type of depression and comorbid ailments: ten-year longitudinal follow-up of 10,922 Taiwanese patients with depressive disorders (KCIS no. PSY1) // J Psychiatr Res. – 2012. – Vol. 46 (11). – P. 1442–1448.
- Colom F., Vieta E. The road to DSM-V: bipolar disorder episode and course specifiers // Psychopathology. – 2009. – Vol. 42. – P. 209–218.
- Cooke R.G., Robb J.C., Young L.T. et al. Well-being and functioning in patients with bipolar disorder assessed using the MOS 20-item short form (SF-20) // J Affect Disord. – 1996. – Vol. 39. – P. 93–97.
- Coryell W., Endicott J., Reich T. et al. A family study of bipolar II disorder // Br J Psychiatry. – 1984. – Vol. 145. – P. 49–54.

35. Coryell W., Fiedorowicz J., Leon A.C. et al. Age of onset and the prospectively observed course of illness in bipolar disorder // *J Affect Disord*. – 2013. – Vol. 20–146 (1) – P. 34–38.
36. Coryell W., Endicott J., Maser J.D. et al. Long term stability of polarity distinctions in the affective disorders // *Am J Psychiatry*. – 1995. – Vol. 152 – P. 385–390.
37. Coulston C.M., Bargh D.M., Tanius M. et al. Is coping well a matter of personality? A study of euthymic unipolar and bipolar patients // *J Affect Disord*. – 2013. – 145 (1). – P. 54–61.
38. Douzenis A., Seretis D., Nika S. et al. Factors affecting hospital stay in psychiatric patients: the role of active comorbidity // *BMC Health Serv Res*. – 2012. – Vol. 12. – P. 166.
39. Dunner D.L. Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder // *Bipolar Disord*. – 2003. – Vol. 5 (6). – P. 456–463.
40. Engstrom C., Braendstroem S., Sigvardsson S. et al. Bipolar disorder II: Personality and age of onset // *Bipolar Disord*. – 2003. – Vol. 5. – P. 340–348.
41. Ernst C.L., Goldberg J.F. Clinical features related to age at onset in bipolar disorder // *J Affect Disord*. – 2004. – Vol. 82. – P. 21–27.
42. Etain B., Lafné M., Bellivier F. et al. Clinical expression of bipolar disorder type I as a function of age and polarity at onset: convergent findings in samples from France and the United States // *J Clin Psychiatry*. – 2012. – Vol. 73 (4). – P. 561–566.
43. Fagioli A., Frank E., Scott J.A. et al. Metabolic syndrome in bipolar disorder: findings from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians // *Bipolar Disord*. – 2005. – Vol. 7. – P. 424–433.
44. Ferrari A.J., Baxter A.J., Whiteford H.A. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder // *J Affect Disord*. – 2011. – Vol. 134 (1–3). – P. 1–13.
45. First M.B. DSM-5 proposals for mood disorders: a cost-benefit analysis // *Curr Opin Psychiatry*. – 2011. – Vol. 24(1). – P. 1–9.
46. Forty L., Smith D., Jones L. et al. Identifying hypomanic features in major depressive disorder using the hypomania checklist (HCL-32) // *J Affect Disord*. – 2009. – Vol. 114 (1–3). – P. 68–73.
47. Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K. "Cade's disease" and beyond: Misdiagnosis, antidepressant use, and proposed definition for bipolar spectrum disorder // *Can J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 47. – P. 125–134.
48. Ghaemi S.N., Sachs G.S., Chiou A.M. et al. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are depressants overutilized? // *J Affect Disord*. – 1999. – Vol. 52. – P. 135–144.
49. Godard J., Baruch P., Grondin S. et al. Psychosocial and neurocognitive functioning in unipolar and bipolar depression: a 12-month prospective study // *Psychiatry Res*. – 2012. – Vol. 196 (1). – P. 145–153.
50. Godard J., Grondin S., Baruch P. et al. Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder // *Psychiatry Res*. – 2011. – Vol. 190 (2–3). – P. 244–252.
51. Haghighi M., Bajoghli H., Angst J. et al. The Farsi version of the Hypomania Checklist 32 (HCL-32): applicability and indication of a four-factorial solution // *BMC Psychiatry*. – 2011. – Vol. 11. – P. 14.
52. Hamshere M.L., Gordon-Smith K., Forty L. et al. Age-at-onset in bipolar-I disorder: mixture analysis of 1369 cases identifies three distinct clinical sub-groups // *J Affect Disord*. – 2009. – Vol. 116. – P. 23–29.
53. Hantouche H.S., Akiskal S., Lancrenon J.F. et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multisite study (EPIDEP) // *J Affect Disord*. – 1998. – Vol. 50. – P. 163–173.
54. Harkavy-Friedman J.M., Keilp J.G., Grunebaum M.F. et al. Are BPI and BP-II suicide attempters distinct neuropsychologically? // *J Affect Disord*. – 2006. – Vol. 94 (1–3). – P. 255–259.
55. Hendrick V., Altshuler L.L., Gitlin M.J. et al. Gender and bipolar illness // *J Clin Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61. – P. 393–396.
56. Henry C., Van den B., Bellivier F. et al. Affective liability and affect intensity as core dimensions of bipolar disorders during euthymic period // *Psychiatry Research*. – 2008. – Vol. 159. – P. 1–6.
57. Hirschfeld R.M., Lewis L., Vernik L.A. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2003. – Vol. 64. – P. 161–174.
58. Hsiao Y.L., Wu Y.S., Wu J.Y. et al. Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder // *Bipolar Disord*. – 2009. – Vol. 11. – P. 547–554.
59. Hu C., Xiang Y.T., Ungvari G.S. et al. Undiagnosed bipolar disorder in patients treated for major depression in China // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 140. – P. 181–186.
60. İbiloğlu A.O., Cayköylü A. Distinctive sociodemographic, clinical and temperament characteristics of bipolar-I, bipolar-II and major depressive disorders // *Türk Psikiyatri Derg*. – 2011. – Vol. 22 (3). – P. 159–165.
61. Joyce P.R., Luty S.E., McKenzie J.M. et al. Bipolar II disorder: personality and outcome in two clinical samples // *Aust. NZ J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 38. – P. 433–438.
62. Judd L.L., Akiskal H.S. Depressive episodes and symptoms dominate the longitudinal course of bipolar disorder // *Curr Psychiatry Rep*. – 2003. – Vol. 5(6). – P. 417–418.
63. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P.J. et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder // *Arch Gen Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60 (3). – P. 261–269.
64. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P. J. et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study // *Arch Gen Psychiatry*. – 2005. – Vol. 62. – P. 1322–1330.
65. Judd L.L., Akiskal H.S., Schettler P. J. et al. The comparative clinical phenotype and long term longitudinal episode course of bipolar I and II: a clinical spectrum or distinct disorders? // *J Affect Disord*. – 2003. – Vol. 73. – P. 19–32.
66. Judd L.L., Schettler P. J., Akiskal H.S. et al. Long-term symptomatic status of bipolar I vs. bipolar II disorders // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2003. – Vol. 6. – P. 127–137.
67. Judd L.L., Schettler P.J., Solomon D.A. et al. Psychosocial disability and work role function compared across the long-term course of bipolar I, bipolar II and unipolar major depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 108 (1–2). – P. 49–58.
68. Kamat S.A., Rajagopalan K., Pethick N. et al. Prevalence and humanistic impact of potential misdiagnosis of bipolar disorder among patients with major depressive disorder in a commercially insured population // *J Manag Care Pharm*. – 2008. – Vol. 14(7). – P. 631–642.
69. Kato T., Takahashi S., Shioiri T. et al. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy // *J Affect Disord*. – 1994. – Vol. 31. – P. 125–133.
70. Kemp D.E., Gao K., Chan P. K. et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: relationship between illnesses of the endocrine/metabolic system and treatment outcome // *Bipolar Disord*. – 2010. – Vol. 12 (4). – P. 404–413.
71. Kennedy N., Boydell J., Kalidindi S. et al. Gender differences in incidence and age at onset of mania and bipolar disorder over a 35-year period in Camberwell, England // *Am J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162 (2). – P. 257–262.
72. Kessler R.C., Rubinow D.R., Holmes C. et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey // *Psychol Med*. – 1997. – Vol. 27 (5). – P. 1079–1089.
73. Ketter T.A. Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder // *J Clin Psychiatry*. – 2010. – Vol. 71 (6). – P. 14.
74. Kim B., Lim J.H., Kim S.Y. et al. Comparative Study of Personality Traits in Patients with Bipolar I and II Disorder from the Five-Factor Model Perspective // *Psychiatry Investig*. – 2012. – Vol. 9 (4). – P. 347–353.
75. Kleinman L.S., Lowin A., Flood E. et al. Costs of bipolar disorder // *Pharmacoeconomics*. – 2003. – Vol. 21 (9). – P. 601–622.
76. Kučukalić A., Bravo-Mehmedbašić A., Kulenović A.D. Frequency of Bipolar Affective Disorder in Patients with Major Depressive Episode with or without Psychiatric Comorbid Disorders // *Psychiatr Danub*. – 2012. – Vol. 3. – P. 321–325.
77. Kupka R.W., Nolen W.A., Altshuler L.L. et al. The Stanley Foundation Bipolar Network: preliminary summary of demographics, course of illness and response to novel treatments // *Br J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 178 (41). – P. 177–183.
78. Larsson S., Lorentzen S., Mork E. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample // *J Affect Disord*. – 2010. – Vol. 124. – P. 174–177.
79. Laursen T.M., Munk-Olsen T., Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6. – P. 245–297.
80. Leão I.A., Del Porto J.A. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Brazil: The 32 item hypomania symptom check-list, first Revision (HCL-32-R1) // *J Affect Disord*. – 2012. – Vol. 140 (3). – P. 215–221.
81. Leboyer M., Henry C., Paillere-Martinot M.L. et al. Age at onset in bipolar affective disorders: a review // *Bipolar Disord*. – 2005. – Vol. 7 (2). – P. 111–118.
82. Lin P.I., McInnis M.G., Potash J.B. et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – P. 240–246.
83. Lish J.D., Dime-Meenan S., Whybrow P. C. et al. The National Depressive and Manic-depressive Association (NDMDA) survey of bipolar members // *J Affect Disord*. – 1994. – Vol. 31 (4). – P. 281–294.
84. Łojko D., Rybakowski J., Dudek D. et al. Hypomania Check List (HCL-32) – hypomania symptoms questionnaire: description and application // *Psychiatr Pol*. – 2010. – Vol. 44 (1). – P. 39–46.
85. Maina G., Albert U., Bellodi L. et al. Health-related quality of life in euthymic bipolar disorder patients: differences between bipolar I and II subtypes // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68. – P. 207–212.
86. Manchia M., Lampus S., Chillotti C. et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients: evidence for three subgroups // *Bipolar Disord*. – 2008. – Vol. 10. – P. 443–446.
87. McElroy S.L., Altshuler L.L., Suppes T. et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder // *Am J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 420–426.
88. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Soczynska J.K. et al. Medical Comorbidity in Bipolar Disorder: Implications for Functional Outcomes and Health Service Utilization // *Psychiatr Serv*. – 2006. – Vol. 57, No 8. – P. 1140–1144.
89. Merikangas K.R., Jin R., He J.P. et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative // *Arch Gen Psychiatry*. – 2011. – Vol. 68 (3). – P. 241–251.
90. Meyer T.D., Hammelstein P., Nilsson L.G. et al. The Hypomania Checklist (HCL-32): its factorial structure and association to indices of impairment in German and Swedish nonclinical samples // *Compr Psychiatry*. – 2007. – Vol. 48 (1). – P. 79–87.
91. Morosini P. L., Magliano L., Brambilla L. et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning // *Acta Psychiatr Scand*. – 2000. – Vol. 101 (4). – P. 323–329.
92. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disord*. – 2014; doi: 10.1111/bdi.12192.
93. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Validation of the Russian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) for the detection of Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 155. – P. 90–95.
94. NDMDA. National Survey of NDMDA Members Finds Long Delay in Diagnosis of Manic Depressive Illness // *Hosp. Commun. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 44. – P. 800–801.

95. Novick D.M., Swartz H.A., Frank E. Suicide attempts in bipolar I and bipolar II disorder: a review and meta-analysis of the evidence // *Bipolar Disord.* – 2010. – Vol. 12 (1). – P. 1–9.
96. Okasha T., Fikry M., Kowaleid A. et al. Screening for bipolar disorder among patients undergoing a major depressive episode: Report from the BRIDGE study in Egypt // *J Affect Disord.* – 2013. – Vol. 147 (1–3). – P. 217–224.
97. Oreški I., Jakovljević M., Aukst-Margetić B. et al. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences // *Psychiatr Danub.* – 2012. – Vol. 24 (1). – P. 80–85.
98. Ortiz A., Bradler K., Slaney C. et al. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 188 (1). – P. 34–39.
99. Osby U., Brandt L., Correia N. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden // *Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – P. 844–850.
100. Perlis R.H., Miyahara S., Marangell L.B. et al. STEP-BD Investigators. Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD) // *Biol Psychiatry.* – 2004. – Vol. 55. – P. 875–881.
101. Peselow E.D., Gulbenkian G., Dunner D.L. et al. Relationship between plasma lithium levels and prophylaxis against depression in bipolar I, bipolar II, and cyclothymic patients // *Compr Psychiatry.* – 1982. – Vol. 23. – P. 176–180.
102. Phelps J., Angst J., Katzow J. et al. Validity and utility of bipolar spectrum models // *Bipolar Disord.* – 2008. – Vol. 1 (1–2). – P. 179–193.
103. Poon Y., Chung K.F., Tso K.C. et al. The use of Mood Disorder Questionnaire, Hypomania Checklist-32 and clinical predictors for screening previously unrecognized bipolar disorder in a general psychiatric setting // *Psychiatry Res.* – 2012. – Vol. 195 (3) – P. 111–117.
104. Raymont V., Bettany D., Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: clinical characteristics of bipolar disorder I in a catchment area treatment sample // *Eur Psychiatry.* – 2003. – Vol. 18. – P. 13–17.
105. Rice J., Reich T., Andreasen N.C. et al. The familial transmission of bipolar illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1987. – Vol. 44. – P. 441–447.
106. Rihmer Z., Gonda X. The effect of pharmacotherapy on suicide rates in bipolar patients // *CNS Neurosci Ther.* – 2012. – Vol. 18 (3). – P. 238–242.
107. Rihmer Z., Pestaloty P. Bipolar II disorder and suicidal behavior // *Psychiatr Clin North Am.* – 1999. – Vol. 22 (3). – P. 667–673.
108. Robb J.C., Cooke R.G., Devins G.M. et al. Quality of life and lifestyle disruption in euthymic bipolar disorder // *J Psychiatr Res.* – 1997. – Vol. 31. – P. 509–517.
109. Robb J.C., Young L.T., Cooke R.G. et al. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores // *J Affect Disord.* – 1998. – Vol. 49. – P. 189–193.
110. Roshanaei-Moghaddam B., Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review // *Psychiatric Services.* – 2009. – Vol. 60. – P. 147–156.
111. Ruggero C.J., Chelminski I., Young D. et al. Psychosocial impairment associated with bipolar II disorder // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 104. – P. 53–60.
112. Sachs G.S. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management // *Acta Psychiatr Scand.* – 2004. – Vol. 422. – P. 7–17.
113. Schurhoff F., Bellivier F., Jouvett R. et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic depressive illness? // *J Affect Disord.* – 2000. – Vol. 58. – P. 215–221.
114. Scott J., Leboyer M. Consequences of delayed diagnosis of bipolar disorders // *Encephale.* – 2011. – Vol. 3 (3). – P. 173–175.
115. Sheehan D.V., Lecrubier Y., Harnett-Sheehan K. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59 (20). – P. 22–33.
116. Smith D.J., Ghaemi N. Is underdiagnosis the main pitfall when diagnosing bipolar disorder? // *BMJ.* – 2010. – Vol. 340. – P. 854.
117. Smith D.J., Griffiths E., Kelly M., et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression // *Br J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 199 (1). – P. 49–56.
118. Smith D.J., Thapar A., Simpson S.A. Bipolar spectrum disorders in primary care: optimising diagnosis and treatment // *Br J Gen Pract.* – 2010. – Vol. 60. – P. 322–324.
119. Suppes T., Leverich G.S., Keck P. E. et al. The Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. II. Demographics and illness characteristics of the first 261 patients // *J Affect Disord.* – 2001. – Vol. 67 (1–3). – P. 45–59.
120. Taylor M.A., Abrams R. Early- and late-onset bipolar illness // *Arch Gen Psychiatry.* – 1981. – Vol. 38. – P. 58–61.
121. Tondo L., Lepri B., Cruz N. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 121. – P. 446–452.
122. Tozzi F., Manchia M., Galwey N.W. et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder // *Psychiatr Res.* – 2011. – Vol. 185. – P. 27–32.
123. Vieta E., Gastor C., Otero A. et al. Differential features between bipolar I and bipolar II disorder // *Compr Psychiatry.* – 1997. – Vol. 38. – P. 98–101.
124. Vieta E., Sánchez-Moreno J., Bulbena A. et al. Cross validation with the mood disorder questionnaire (MDQ) of an instrument for the detection of hypomania in Spanish: the 32 item hypomania symptom check list (HCL-32) // *J Affect Disord.* – 2007. – Vol. 101 (1–3). – P. 43–55.
125. Viguera A., Baldessarini R., Tondo L. Response to lithium maintenance treatment in bipolar disorders: comparison of women and men // *Bipolar Disord.* – 2001. – Vol. 3. – P. 245–252.
126. Wu Y.S., Angst J., Ou C.S. et al. Validation of the Chinese version of the hypomania checklist (HCL-32) as an instrument for detecting hypo(mania) in patients with mood disorders // *J Affect Disord.* – 2008. – Vol. 106 (1–2). – P. 133–43.
127. Yang H.C., Xiang Y.T., Liu T.B. et al. Hypomanic symptoms assessed by the HCL-32 in patients with major depressive disorder: A multicenter trial across China // *J Affect Disord.* – 2012. – Vol. 143 (1–3). – P. 203–207.
128. Yang H.C., Yuan C.M., Liu T.B. et al. Validity of the 32-item Hypomania Checklist (HCL-32) in a clinical sample with mood disorders in China // *BMC Psychiatry.* – 2011. – Vol. 15 (11). – P. 84.
129. Yatham L.N., Kennedy S.H., O'Donovan C. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007 // *Bipolar Disord.* – 2007. – Vol. 8. – P. 721–739.
130. Yildiz A., Sachs G.S. Age onset of psychotic versus nonpsychotic bipolar illness in men and in women // *J Affect Disord.* – 2003. – Vol. 74. – P. 197–201.
131. Young A.H., Rigney U., Shaw S. et al. Annual cost of managing bipolar disorder to the UK healthcare system // *J Affect Disord.* – 2011. – Vol. 133 (3). – P. 450–456.

DIAGNOSTICS OF BIPOLAR II DISORDER AMONG PATIENTS WITH THE CURRENT DIAGNOSIS OF RECURRENT DEPRESSIVE DISORDER

Mosolov S.N., Ushkalova A.V., Kostyukova E.G., Shafarenko A.A., Alfimov P.V., Kostyukova A.B.

Moscow Research Institute of Psychiatry Minzdrava Rossi

SUMMARY. The objective of the study was detection of Bipolar II Disorder (BD II) among adult patients with the current diagnosis of Recurrent Depressive Disorder (RDD).

METHODS. A non-interventional diagnostic study conducted in the period from 2008 to 2012 included 409 in- and outpatients of the Moscow Research Institute of Psychiatry and the Moscow City Clinical Psychiatric Hospital № 4. The inclusion criteria were current diagnosis of RDD, age 18 to 65 years, an illness duration at least 3 years and history of two or more affective episodes. The diagnosis was confirmed or changed by an experienced psychiatrist and verified using a structured interview MINI. Another psychiatrist interviewed the patient using the HCL-32 scale, the Bipolarity Index (BI) and the Personal and Social Performance scale (PSP).

RESULTS. Patients with BD I were excluded from further analysis. The time lag between the first onset and establishing BD II diagnosis was 15 years. HCL-32 scale showed high diagnostic value, its sensitivity and specificity in detecting BD II were 83.7 and 71.9%, respectively. BI demonstrated significant differences between the groups, with the optimal ratio of sensitivity and specificity (73.5 and 72.3%, respectively) at the point of 22. However, the main BI item for differentiation of BD and UD was history of hypomanic episodes; other items had only secondary importance.

CONCLUSION: Diagnostic errors are the main reason of misdiagnosis of BD II in Russia. More than 40% of study participants had an inappropriate diagnosis of RDD for a mean period of 15 years. Russian versions of the MINI, the HCL-32 and the BI as additional instrument could be recommended as useful instruments for differentiating between BD II and RDD.

KEY WORDS: BD II diagnostics, HCL-32, the Bipolarity Index.

CONTACTS: profmosolov@mtu_net.ru