

Анализ связи между возрастом начала заболевания, семейным анамнезом и клиническим исходом у 1665 пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа (международное исследование)

Ross J. Baldessarini^{1,2}, Leonardo Tondo^{1,2,3}, Gustavo H. Vazquez^{2,4}, Juan Undurraga^{1,5}, Lorenza Bolzani^{2,6}, Aysegul Yildiz^{2,7}, Hari-Mandir K. Khalsa², Massimo Lai⁸, Beatrice Lepri³, Maria Lolich⁴, Pier Mario Maffei⁶, Paola Salvatore^{1,2,9}, Gianni L. Faedda^{2,10}, Eduard Vieta^{2,5}, Mauricio Tohen^{2,11}

¹ Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

² International Consortium for Bipolar Disorder Research, McLean Hospital, Belmont, MA, USA

³ Lucio Bini Mood Disorder Center, Cagliari, Italy

⁴ Department of Neuroscience, Palermo University, Buenos Aires, Argentina

⁵ Department of Psychiatry, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Spain

⁶ Viarnetto Psychiatric Clinic, Lugano, Switzerland; ⁷Department of Psychiatry, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

⁸ Clinique Lyon-Lumière, Lyon, France

⁹ Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, University of Parma, Italy

¹⁰ Lucio Bini Mood Disorders Center, New York, NY, USA

¹¹ Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA

Перевод: Алфимов П.В. (Москва)

Редактор: Карпенко О.А. (Москва)

Раннее начало биполярного аффективного расстройства (БАР) связывают с неблагоприятным клиническим исходом и высоким риском аффективной патологии среди членов семьи. Нами проведен совокупный анализ данных из 7 клинических центров с целью выявления взаимосвязи между семейным анамнезом, симптоматическими и функциональными показателями болезненности у взрослых с одной стороны и возрастом начала заболевания с другой стороны. Выделено три периода начала заболевания: в детском (<12 лет), подростковом (12-18 лет) и во взрослом (19-55 лет) возрасте. Среди 1665 взрослых пациентов с диагнозом БАР I типа по критериям DSM-IV выявлено следующее распределение по возрасту начала заболевания: 5 % в детстве, 28 % в подростковом возрасте и 53 % в возрасте 15–25 лет. Группы с началом заболевания в подростковом и взрослом периодах не различались по симптоматическим показателям болезненности (число эпизодов в год, процент «болезненных» месяцев в году, коморбидные психические расстройства, частота госпитализаций, попытки суицида) и по семейному анамнезу. Выявлена следующая взаимосвязь между возрастом начала заболевания и благоприятным функциональным исходом (трудоустройство, независимое проживание, вступление в брак, рождение детей, а также комбинированный показатель, включающий уровень образования): взрослый период > подростковый период > детский период. При начале в детском возрасте (по сравнению с подростковым) отмечаются большая годовая частота эпизодов и большее число коморбидных психических расстройств. Отягощенность семейного анамнеза по аффективным расстройствам имела преобладающее значение при начале в детском возрасте, относительно одинаковое умеренное значение при возрасте начала заболевания от 12 до 40 лет и практически не имела значения при начале в более позднем возрасте. Многомерное моделирование поддерживает гипотезу о том, что отягощенный семейный анамнез и неблагоприятный функциональный (но не симптоматический) исход связаны с более ранним началом заболевания, в частности — с началом в детском возрасте. В исследовании показано, что раннее начало БАР в большей степени связано с неблагоприятным функциональным исходом, но не с симптоматической болезненностью. Наиболее неблагоприятный клинический исход и наиболее отягощенный семейный анамнез связаны с началом БАР в детском возрасте.

Ключевые слова: биполярное расстройство, функциональный уровень взрослых, болезненность, возраст начала заболевания, клинический исход.

(*World Psychiatry* 2012;11:40-46)

Средний возраст начала биполярного аффективного расстройства (БАР) I типа составляет от 12 до 24 лет. Пациенты с БАР II типа заболевают в более позднем возрасте, пациенты с униполярным депрессивным расстройством — в наиболее позднем возрасте [1-3]. Регистрируемый возраст начала заболевания варьирует в зависимости от метода оценки, страны, в которой проводилось исследование, и культуральных особенностей популяции [1-6]. Раннее начало БАР в детском и подростковом возрасте представляет отдельный интерес, поскольку может помочь разделить популяции пациентов на подгруппы. Начало заболевания в периоде до совершеннолетия регистрируется в 39–65 % случаев, включая несовершеннолетних и взрослых пациентов [2, 4-7]. Больные БАР с ранним началом представляют значительный интерес для генетических и биомедицинских исследований; кроме того, раннее нача-

ло, очевидно, имеет важное клиническое значение [8-11]. Интерес исследователей к генетическим аспектам заболевания связан, в первую очередь, с относительно высокой частотой аффективных расстройств среди членов семей пациентов с БАР, а также с особенностями заболевания при его ранней манифестации [5-11]. Раннее начало представляет сложность для врача в виду трудностей выявления, прогнозирования течения и лечения БАР. У молодых пациентов течение заболевания отличается от такового при типичных «взрослых» случаях, а установка диагноза и адекватное лечение, как правило, откладываются по разным причинам на несколько лет [7, 12-15].

Несколько исследователей применили статистический метод смешанного анализа к распределению возраста начала заболевания. Показано, что пиковая распространенность приходится на подростковый и ран-

ний взрослый периоды с небольшим уклоном в сторону подросткового [16-21]. В крупных выборках пробандов с БАР I типа, оцененных с помощью этого метода, обнаружено три предположительно независимые модели нормального гауссового распределения возраста начала заболевания: 17,1±1,7; 25,3±1,8; 38,0±4,3 [16-21]. Результаты этих исследований не обнаружили значимых различий по географическим регионам (включая Канаду, Францию, Италию, США и Уэльс). Статистические находки согласуются, несмотря на этническую и клиническую гетерогенность обследованных популяций. Нужно отметить, что вклад каждой из подгрупп возраста начала заболевания в общее число больных значительно различался (от 36 % до 80 %, от 7 % до 39 %, от 13 % до 25 %, соответственно). Во всех исследованиях преобладала подгруппа наиболее раннего начала заболевания, и именно с ней был связан неблагоприятный клинический исход.

В более ранних исследованиях высказывалось предположение, что БАР с ранним началом отличается более тяжелым течением. Тяжесть обуславливается относительно высокой частотой быстроциклического течения, хронизацией, важной ролью психотических и тревожных черт, злоупотреблением психоактивными веществами (ПАВ) и недостаточным реагированием на нормотимическую терапию (по сравнению с БАР с началом во взрослом периоде [4, 5, 7, 22-24]). Неблагоприятный клинический исход может быть связан со следующими обстоятельствами: 1) склонность к затяжному и тяжелому течению при раннем начале БАР, 2) отсроченное лечение или отсутствие лечения у детей и подростков, 3) вводящий в заблуждение клиницистов характер течения заболевания в раннем возрасте, не всегда имеющий четко эпизодический характер, как у взрослых 4) возможные дестабилизирующие эффекты антидепрессантов и психостимуляторов, часто используемых для лечения поведенческих нарушений у детей и подростков [7, 12, 13]. Другим возможным патопластическим фактором является неблагоприятное влияние БАР на процесс созревания, приводящее к низкому функциональному уровню у взрослых (в особенности это касается начала в детском возрасте) [25]. Тем не менее, гипотеза о связи раннего начала с более неблагоприятным клиническим исходом и значительной тяжестью БАР по сравнению с началом заболевания во взрослом возрасте поддерживается далеко не всеми исследователями [26-28]. Кроме того, в смешанном анализе показано наличие отдельных подгрупп, которые не имеют четкой связи с возрастными периодами, представляющими клинический интерес (детство, подростковый возраст, ранний взрослый период, средний возраст, поздний возраст).

Мы провели настоящее исследование в связи с очевидной важностью своевременного выявления тяжелого, инвалидизирующего и подчас фатального течения рано начинающегося БАР, а также в связи с относительно низким числом и несогласованностью результатов крупных сравнительных исследований долгосрочных симптоматических и функциональных исходов у женщин и мужчин, соответствующих стандартным диагностическим критериям БАР I типа в различных культуральных условиях. Мы постарались ограничить влияние потенциальной географической и культуральной вариативности путем совокупного анализа демографических и клинических данных 1665 взрослых пациентов, отвечающих диагностическим критериям DSM-IV, из 7 центров лечения аффективных расстройств в Аргентине, Италии, Испании, Швейцарии, Турции и США. Гипотезы, проверяемые в настоящем исследовании: 1) раннее начало БАР сопряжено с более тяжелым течением заболевания, фиксируемым доступными методами оценки, 2) имеет место обратная пропорциональная и непрерывная связь между ранним

началом БАР и отягощенностью семейного анамнеза по аффективным расстройствам. Среди других целей исследования были: выявление различий между группами начала заболевания в детстве, подростковом и взрослом возрасте, а также сравнение симптоматических и функциональных исходов в этих группах.

МЕТОДЫ

Исследуемая популяция

Проведен совокупный анализ данных 1665 пациентов с диагнозом БАР I типа по критериям DSM-IV (диагноз всем пациентам установлен во взрослом возрасте). Пациенты включались в исследование в 7 клинических центрах, входящих в Международный консорциум по исследованию БАР (International Consortium for Bipolar Research): Больница Маклин, Медицинский Университет Гарварда (McLean Hospital, Harvard Medical School); Центр аффективных расстройств им. Лючио Бини (Lucio Bini Mood Disorders Center), Кальяри, Италия (n = 586); Аргентинский центр биполярных расстройств Университета Палермо (Argentine Network for Bipolar Disorders at Palermo University), Буэнос-Айрес, Аргентина (n = 328); Больница Маклин (McLean Hospital), Бостон, Массачусетс, США (n = 215); Клиника Университета Барселоны (Barcelona University Clinic), Испания (n = 204); Психиатрическая клиника Виарнетто (Viarnetto Psychiatric Clinic), Лугано, Швейцария (n = 174); Кафедра психиатрии университета Dokuz Eylül, Измир, Турция (n = 134); Центр аффективных расстройств юношеского возраста им. Лючио Бини (Lucio Bini Juvenile Mood Disorder Center), Нью-Йорк, США (n = 24). В центрах США в целях повышения репрезентативности выборки набирались пациенты с началом заболевания в юношеском возрасте (возраст до 18 лет включительно, Нью-Йорк), а также пациенты с первым эпизодом (Бостон). Включенные пациенты в последующем наблюдались до наступления взрослого возраста, также как и в других центрах. Пациенты проходили обследование и лечение, а затем наблюдались в течение 3-5 лет с использованием методов, описанных нами в более ранних работах [29-35].

Оценка предполагаемого возраста начала заболевания проводилась ретроспективно — в расчет брались первые клинически очевидные проявления заболевания, доходящие до синдромального уровня. Данные собирались из анамнеза, предоставленного пациентами и членами их семей, а также из медицинской документации. Исследованная популяция была разделена на следующие группы по возрасту начала заболевания: детский возраст (<12 лет), подростковый возраст (12-18 лет), взрослый возраст (≥19 лет) или возраст начала заболевания рассматривался как непрерывный показатель. Для оценки семейного анамнеза включались все случаи с разделением на подгруппы по десятилетиям начала заболевания, включая детский возраст, подростковый возраст, ранний взрослый период и поздние возрасты.

Оценка данных

В качестве непрерывных симптоматических показателей заболеваемости рассматривались следующие: число эпизодов в год (эпизоды БАР по критериям DSM-IV — мания или гипомания, большая депрессия, смешанное состояние, психоз) с момента начала заболевания, а также процент «болезненных» месяцев в году (оба непрерывных показателя оценивались за ≥2 года наблюдения). Кроме того, рассматривались некоторые категориальные клинические показатели: наличие любого коморбидного расстройства либо злоупотребления ПАВ по оси I DSM-IV; имевшие место когда-либо в анамнезе психотические симптомы; имевшая место когда-либо госпитализация в психиатрический стационар; имевшая место когда-либо суицидальная

попытка. Принимались в расчет следующие показатели функционального (социального) исхода: полное среднее или высшее образование; вступление в брак; наличие детей; трудоустройство, приносящее доход, обучение в ВУЗе либо занятие домашним хозяйством с момента последнего наблюдения; незасимовое проживание (на основе этих функциональных показателей проводилась комбинированная категоризация). Комбинированный показатель функционального исхода представлял собой сумму взвешенных показателей трудоустройства (10 баллов), независимого проживания (5 баллов), вступления в брак (2 балла), наличия детей (1 балл) и получения полного среднего образования (1 балл). «Неблагоприятный функциональный исход» соответствовал общему баллу, равному нулю. Также проводилась оценка отягощенности семейного анамнеза психическими расстройствами (аффективным расстройствам и злоупотреблением ПАВ) среди родственников первой степени родства.

Анализ данных

Проведено сравнение предварительно заданных клинических показателей среди пациентов с началом заболевания в детском возрасте (<12 лет), подростковом возрасте (12–18 лет), а также в периоде до достижения совершеннолетия (≤ 18 лет) с таковыми при начале во взрослом периоде (≥ 19 лет). Данные семейного анамнеза сравнивались между указанными подгруппами, а также между группами, выделенными по десятилетиям начала заболевания. Оценка клинического исхода проводилась у пациентов, наблюдавшихся минимум с 25 лет. Это было необходимо для достижения всеми больными «взрослых» индексов функциональной зрелости. Кроме того, исход оценивался у пациентов, чье заболевание манифестировало минимум 2 года назад — это требовалось для исключения риска преувеличенной прогностической оценки при более коротком периоде наблюдения [35]. Для оценки исхода не использовались данные пациентов с возрастом начала ≤ 55 лет (во избежание включения случаев вторичной мании [36]). Всего в анализ клинического исхода вошло 1368 случаев (82,2 % от общего числа пациентов).

Гистографический анализ включал все выявленные возрасты начала заболевания. Для сравнения выборок с категориальным показателем исхода был использован анализ таблиц сопряженности (χ^2) и было выполнено сравнение случаев с началом заболевания в детском возрасте (<12 лет), подростковом возрасте (12–18 лет) и раннем взрослом периоде (19–55 лет). Кроме того, с помощью методов дисперсионного анализа (F) проводилось сравнение между категориями возраста начала по непрерывным показателям, которые включали логарифмически нормализованный возраст начала, число эпизодов в год и доля «болезненных» периодов. Приведены степени свободы (df). Для факторов, имеющих значимую и независимую связь с подгруппами возраста начала заболевания применялась пошаговая множественная логистическая регрессия, а также многомерное линейное регрессионное моделирование для репрезентативных факторов, связанных с возрастом начала заболевания в качестве непрерывной переменной. В обоих случаях анализируемая выборка была ограничена 1368 пациентами, как указано выше. В качестве средних величин использовались средние \pm среднеквадратическое отклонение (SD) или медианы с межквартильным размахом (IQR), если не указано другое.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие характеристики исследуемой популяции

Среди 1665 пациентов с БАР I типа 52,3 % составляли женщины. Средний возраст начала заболевания составил $25,7 \pm 11,3$. Общая медиана (IQR) возраста начала

составила 23,0 (13,0). Медиана (IQR) среди мужчин составила 22,0 (12,0) года, среди женщин — 24,0 (14,4) года (по логарифмически нормализованному возрасту начала: $F=9,21$, $p=0,002$). Начало в юношеском/несовершеннолетнем периоде (≤ 18 лет) отмечалось у 26,6 % пациентов ($n=477$), из них 83 (5,0 % всех случаев) являлись детьми. Средний возраст участников исследования составил $40,8 \pm 14,4$ года, стаж заболевания в среднем составлял $15,1 \pm 11,5$ года. Процент пациентов с началом в несовершеннолетнем периоде (≤ 18 лет) в среднем составил 28,6 % (26,9 % в Измире, 24,7 % в Буэнос-Айресе, 22,0 % в Кальяри, 21,6 % в Барселоне и 17,8 % в Лугано). В связи с особыми критериями включения пациенты из США значительно чаще обнаруживали начало заболевания в несовершеннолетнем возрасте: 63,7 % в Бостоне, включая пациентов с первым эпизодом и последующим проспективным наблюдением; 79,2 % в Нью-Йорке в педиатрическом центре аффективных расстройств. Медианы (IQR) раннего начала в США составили 16,0 (7,8) и 13,5 (10,5) года, соответственно.

Распределение по возрасту начала заболевания

Общая медиана (IQR) возраста начала заболевания составила 24,0 (13,1) года с небольшим уклоном в сторону возрастного периода от 15 до 25 лет при сравнении с нормальным гауссовым распределением (см. рис. 1). Пиковая распространенность начала заболевания (53,0 % всех 1665 случаев) наблюдалась в возрастном периоде от 15 до 25 лет. Распространенность начала заболевания < 5 % наблюдалась в возрастных группах < 15 лет и > 45 лет.

Характеристики возрастных подгрупп

Мы провели сравнение различных демографических и клинических характеристик у пациентов с началом заболевания в детском (<12 лет), подростковом (12–18 лет) и взрослых (19–55 лет) периодах. Выборка была ограничена упомянутыми выше критериями исключения (возраст начала < 55 лет, стаж заболевания ≥ 2 лет, наблюдение с возраста ≥ 25 лет). Статистическое сравнение между различными группами возраста начала заболевания проведено в демонстративных целях, а также для проведения последующего многомерного моделирования, они не скорректированы для проведения множественного сравнения (см. таблицу 1). Выявлены следующие значимые статистические взаимосвязи. Отягощенный семейный анамнез значимо связан с началом в раннем возрасте, он значительно чаще выявляется при начале заболевания в детском возрасте по сравнению с началом в подростковом возрасте ($\chi^2 = 11,1$; $df = 1$; $p = 0,004$). Основной показатель симптоматической болезненности (число эпизодов в год) был наиболее высок в группе с началом в детском возрасте и наиболее низок в группе с началом в подростковом возрасте ($F = 3,92$; $p = 0,02$). Имела место обратная пропорциональная связь между отношением «болезненных» месяцев к году и ранним началом заболевания. Это отношение не имело значимых различий между группами начала заболевания в детском, подростковом и взрослом периодах. В группе с началом в детском возрасте также выявлена чуть большая распространенность коморбидных психических расстройств и злоупотребления ПАВ по сравнению с группой с началом в подростковом возрасте ($\chi^2 = 2,67$; $p = 0,07$). Распространенность психотических симптомов значительно различалась среди пациентов с началом заболевания в детском и подростковом периодах ($\chi^2 = 24,8$; $p < 0,0001$); распространенность психотических симптомов, в целом, убывала в группах с более ранним началом. Что касается комбинированного показателя функционального уровня взрослых, выявлен значительно более высокий риск неблагоприятного

Таблица 1. Сравнение характеристик пациентов с БАР I типа с началом заболевания в детском, подростковом и взрослых периодах

	Возрастная группа начала заболевания				
	Детский период (<12 лет)	Подростковый период (12-18 лет)	Взрослый период (19-55)	χ^2 или F	p
Число случаев (n)	53	335	980	—	—
Процент женщин (%)	34,0	53,1	57,4	11,6	0,003
Возраст начала заболевания (годы)					
Среднее \pm SD	7,94 \pm 2,03	16,9 \pm 1,78	30,2 \pm 10,2	—	<0,001
Медиана (IQR)	8,00 (4,00)	16,0 (2,00)	28,0 (13,1)	—	—
Текущий возраст (годы, среднее \pm SD)	34,1 \pm 9,83	38,4 \pm 11,1	45,7 \pm 12,8	59,7	<0,0001
Стаж заболевания (среднее \pm SD)	26,2 \pm 9,54	22,0 \pm 11,4	15,5 \pm 10,4	64,9	<0,0001
Отягощенность семейного анамнеза по аффективной патологии (%)*	88,6	66,3	61,6	11,1	0,004
Число эпизодов в год (среднее \pm SD)	1,06 \pm 1,71	0,68 \pm 0,72	0,79 \pm 0,89	3,92	0,02
% месяцев болезненного состояния в году (среднее \pm SD)	46,9 \pm 41,1	39,7 \pm 35,4	33,7 \pm 32,7	2,69	0,07
Госпитализация в анамнезе (%)	82,9	86,2	81,3	2,35	0,31
Психотические симптомы в анамнезе (%)	16,2	38,9	53,5	24,8	<0,0001
Суицидальные попытки в анамнезе (%)	27,3	27,8	20,4	4,45	0,11
Коморбидные психические расстройства (%)	90,9	54,1	57,4	5,71	0,06
Образование более общего среднего (%)	53,8	61,6	63,1	1,05	0,59
Состоит/состоял(а) в браке (%)	37	44,7	58,4	24,2	<0,0001
Наличие детей (%)	10	29,2	38,1	6,52	0,04
Трудоустройство (%)	37,5	62	71,8	28,2	<0,0001
Независимое проживание (%)	0	43,9	75,5	16,9	0,0002
Нарушение функционального уровня (%)	60,9	42,7	30,2	31,5	<0,0001

*Значительно отличается у пациентов с началом заболевания в детском возрасте по сравнению с началом во взрослом периоде
SD = standard deviation, среднеквадратичное отклонение
IQR = interquartile range, межквартильный размах (IQR)



функционального исхода при начале в раннем возрасте, при этом большая распространенность наблюдалась при начале в детском возрасте по сравнению с началом в подростковом возрасте ($\chi^2 = 31,5$; $p < 0,0001$; см. таблицу 1).

Так как начало в детском возрасте (<12 лет) отмечалось в минимальном числе случаев (5,0%), мы провели сравнение клинических исходов среди всех пациентов с началом в несовершеннолетнем возрасте (возраст ≤ 18 лет; 33,0% от общего числа случаев) и пациентов с более поздним началом в ограниченной выборке, состоящей из 1368 пациентов. Функциональные показатели исхода у взрослых значительно различались между группами с ранним и поздним началом заболевания (в отличие от симптоматических показателей исхода). К примеру, взвешенный индекс успешного функционального исхода был на 41% ниже при раннем начале заболевания ($\chi^2 = 17,0$; $p < 0,0001$); схожие результаты получены для показателей трудоустройства, независимого проживания и состояния в браке. Среди симптоматических показателей (число эпизодов в год, коморбидные расстройства, госпитализация,

психотические симптомы) не обнаружено значимых различий между группами начала заболевания. Тем не менее, при раннем начале заболевания процент «болезненных» месяцев в году был на 31 % выше ($F = 5,65$; $p = 0,02$), а суицидальные попытки отмечались на 33 % чаще ($\chi^2 = 4,47$; $p = 0,04$). Также отмечено, что влияние возраста начала заболевания на функциональный уровень взрослых было значительно выше среди мужчин по сравнению с женщинами (отношение рисков по возрасту начала в несовершеннолетнем периоде/во взрослом периоде составило 1,68 среди мужчин и 1,17 среди женщин).

Обнаруженные находки были схожи во всех географических регионах. Важно отметить, что трудоустройство как функциональный показатель исхода встречалось значительно реже среди пациентов с началом заболевания в несовершеннолетнем возрасте (в среднем в $1,37 \pm 0,16$ раз реже) как в США, так и в других клинических центрах.

Семейный анамнез

Обнаружена значимая связь между частотой аффективной патологии и злоупотреблением ПАВ среди родственников первой степени родства и возрастом начала заболевания у пробанда (см. рисунок 2). Распространенность отягощенного семейного анамнеза была наиболее высокой при начале заболевания в детском возрасте (83,1 %), чуть ниже при начале заболевания в периоде от 12 до 39 лет (в среднем $60,7 \pm 1,4$ %) и значительно ниже при начале заболевания в поздних возрастных группах: 52,8 % для периода от 40 до 49 лет, 39,4 % для периода от 50 до 59 лет и лишь 20,0 % при начале заболевания в возрасте старше ≥ 60 лет.

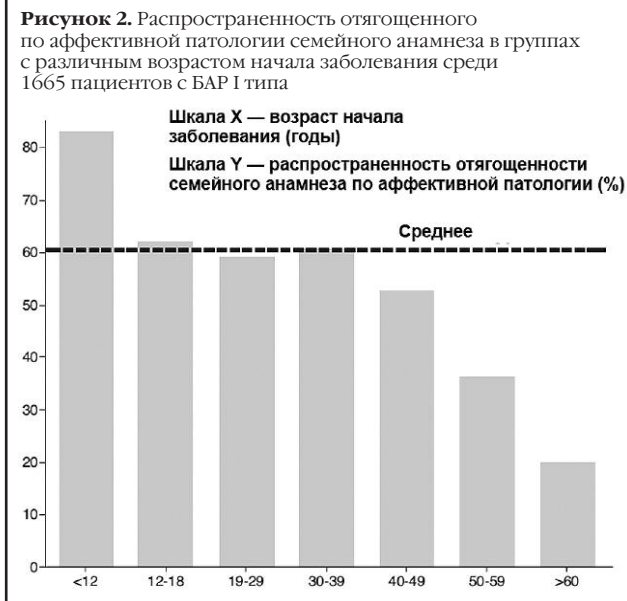
Многомерный анализ факторов, связанных с возрастом начала заболевания

Было применено линейное (фактический возраст начала заболевания) и логистическое (несовершеннолетний возраст в сравнении с взрослым, детский возраст в сравнении с подростковым) многомерное регрессионное моделирование для выявления значимых и независимых связей между выбранными факторами и возрастом начала заболевания (см. таблицу 2). В частности проверялась гипотеза о том, что функциональный исход и отягощенный семейный анамнез (но не показатели симптоматической болезненности, т. е. число эпизодов в год и др.) связаны с более ранним началом заболевания. Данное утверждение было проверено в обеих моделях. Также было подтверждено мнение о том, что клинический исход в целом более неблагоприятен, а семейный анамнез более отягощен при начале заболевания в детском возрасте по сравнению с началом в подростковом возрасте (см. таблицу 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показана взаимосвязь между несколькими демографическими, клиническими и функциональными факторами и различным возрастом начала заболевания в крупной международной выборке пациентов с диагнозом БАР I типа по критериям DSM-IV. Анализ клинических исходов выполнен на ограниченной выборке пациентов с возрастом начала заболевания < 55 лет, стажем заболевания более 2 лет и периодом наблюдения с 25 лет и старше. Ограничение выборки было выполнено для исключения потенциального влияния функциональной незрелости, короткого стажа заболевания [36] и риска вторичной мании [37].

В целом исследование показало неожиданную однородность симптоматической болезненности среди групп с началом в подростковом и взрослых периодах. Функциональные показатели исхода при этом были



более благоприятными при позднем начале заболевания (значительные различия обнаружены между группами начала заболевания в детском и подростковом периодах). Отягощенность семейного анамнеза по аффективным расстройствам имела преобладающее значение при начале заболевания в детском возрасте, относительно одинаковое умеренное значение при возрасте начала заболевания от 12 до 40 лет и практически не имела значения при начале в более позднем возрасте. Общая тенденция к наличию аффективной патологии в семьях пробандов с более ранним началом заболевания хорошо известна [4-11], однако резкие различия между группами начала заболевания в детском, подростковом, среднем и более позднем возрастах являются новыми и неожиданными. Многомерное моделирование поддерживает гипотезу о том, что отягощенный семейный анамнез и неблагоприятный функциональный (но не симптоматический) исход связаны с более ранним началом заболевания, в частности более значительная болезненность и более высокий риск аффективной патологии в семье связан с детским возрастом начала заболевания (по сравнению с началом в подростковом периоде).

Важно отметить, что настоящие находки указывают на то, что случаи БАР с началом до 18 лет могут иметь разный исход — особенно «прогностически злокачественным» является начало в детском возрасте. Более того, получены сведения о том, что при начале заболевания до 18 лет функциональный исход с большей вероятностью будет неблагоприятным, чем симптоматический исход и другие клинические показатели. В случае подтверждения этих гипотетических находок они приобретут важное клиническое значение. Эффекты БАР, связанные с развитием и созреванием, приобретают огромную значимость, особенно при начале заболевания в детском возрасте.

Остаются неуточненными некоторые дискуссионные вопросы, в частности, возможная связь наблюдавшегося влияния на функциональный уровень и депрессивно-дисфорических компонентов БАР, которые встречаются довольно часто и представляют серьезные терапевтические сложности [32, 38]. Как депрессия [7], так и мания/гипомания [39] достаточно часто встречаются при БАР с ранним началом. Когнитивное снижение при БАР также может вносить определенный вклад в наблюдаемый неблагоприятный функциональный исход, связанный с ранним началом заболевания [40]. Какими бы ни были истинные причины неблагоприятного исхода при очень раннем начале БАР, мы

Таблица 2. Многомерное регрессионное моделирование: факторы, связанные с возрастом начала заболевания**Факторы, связанные с началом заболевания в несовершеннолетнем возрасте: логистическая регрессия**

Факторы	Отношение рисков (95% ДИ)	χ^2	<i>p</i>
Неблагоприятный функциональный исход	2,00 (от 1,34 до 2,95)	8,82	0,003
Большая распространенность отягощенного семейного анамнеза	1,71 (от 1,20 до 2,43)	5,86	0,015
Большее число эпизодов в году	1,08 (от 0,89 до 1,33)	0,63	0,43

Факторы, связанные с началом заболевания в детском возрасте по сравнению с подростковым возрастом: логистическая регрессия

Факторы	Отношение рисков (95% ДИ)	χ^2	<i>p</i>
Неблагоприятный функциональный исход	2,70 (от 1,08 до 6,77)	4,51	0,03
Большая распространенность отягощенного семейного анамнеза	4,65 (от 1,04 до 20,8)	4,04	0,04
Большее число эпизодов в году	4,85 (от 1,05 до 22,4)	0,63	0,04

Факторы, связанные с началом заболевания в более раннем возрасте: линейная регрессия

Факторы	Коэффициент β (95% ДИ)	<i>t</i>	<i>p</i>
Большая распространенность отягощенного семейного анамнеза	2,78 (от 1,05 до 4,41)	3,35	0,001
Неблагоприятный функциональный исход	2,61 (от 1,01 до 4,21)	3,2	0,001
Число эпизодов в году	0,62 (от -1,90 до 1,43)	1,5	0,13

ДИ = доверительный интервал

предполагаем, что большую роль здесь играет задержка в развитии, связанная с болезненностью.

Наблюдаемая нехватка доказательств в пользу более тяжелой симптоматической болезненности среди больных БАР с началом заболевания до 18 лет, наблюдавшихся в дальнейшем более 2 лет, не согласуется с большинством публикаций по этой теме [4, 7, 22-24]. Тем не менее, наши находки согласуются с результатами некоторых исследований [26-28]. Эта несогласованность может отражать различия в критериях включения случаев БАР с началом в детском и подростковом возрастах. В большинстве исследований, включавших оценку предполагаемого возраста начала БАР в детском или подростковом возрасте, имела места значительная вариабельность диагноза и болезненности при их поздней верификации в зрелом возрасте. Лишь некоторые исследования включали прямое и систематическое сравнение случаев с началом в раннем и зрелом возрастах, а также в детском и подростковом возрастах [4, 7, 23].

Пациенты с началом БАР в раннем и, в частности, в детском возрасте отличаются от пациентов с типич-

ным началом заболевания и представляют значительные диагностические трудности. У таких больных часто не бывает четко очерченных эпизодов, имеется склонность к быстроциклическому, хаотичному и хроническому течению. Кроме того, среди таких больных высока частота психотических симптомов и коморбидных расстройств, включая тревожные расстройства, нарушения внимания, расстройств поведения и злоупотребление ПАВ [2, 3, 12, 19, 23, 24]. Указанные выше характеристики популяции больных с ранним началом могут натолкнуть на мысль, что БАР у таких больных течет тяжелее, чем у больных с началом в зрелом возрасте. Безотносительно того, оправдает себя эта гипотеза или нет, можно утверждать, что сейчас как никогда требуются новые методы лечения и диагностики БАР с ранним началом [7, 13-16]. Существует еще одна гипотеза, требующая дальнейшего подтверждения: по своим клиническим характеристикам БАР с «детским началом» отличается не только от БАР с «взрослым началом», но также и от БАР с манифестацией в подростковом периоде.

Ограничения настоящего исследования включают потенциальные различия между центрами в методах оценки болезненности и регистрации случаев. Тем не менее, возраст начала заболевания (за исключением пациентов, включенных в США) и репрезентативные показатели исхода были сопоставимы во всех географических регионах. Другим ограничением является то, что оценка факторов болезненности, а также возраста возникновения была во многом ретроспективной. Например, во многих случаях от пациентов и членов их семей требовалось воспроизводить события многолетней давности. Некоторые показатели (суицидальные попытки, коморбидные расстройства, психотические симптомы) имели относительно низкую распространенность, что ограничивает достоверность их оценки. Кроме того, наблюдавшиеся длительное время пациенты, очевидно, не отражают характеристик пациентов, которые были недоступны или не соглашались на долгосрочное наблюдение и лечение.

Также нужно принять во внимание возможное влияние таких показателей, как «годы риска» (годы жизни с начала заболевания) и годы взрослой жизни. Так как при раннем начале продолжительность заболевания больше, нельзя исключить того, что длительный стаж болезни повышает вероятность некоторых клинических исходов (госпитализация, суицидальные попытки, психоз, тревожное расстройство, другие коморбидные психические расстройства и злоупотребление ПАВ). Длительный стаж заболевания с ранним началом, вероятно, ограничивает относительные показатели болезненности (например, число эпизодов в год) [36]. Лечение не контролировалось исследователями и могло повлиять на долгосрочную болезненность, предположительно, случайным образом. Важным преимуществом настоящего исследования являлось то, что все пациенты отвечали диагностическим критериям DSM-IV для БАР I типа у взрослых. Это избавило нас от трудностей и неопределенности, связанных с установкой диагноза в педиатрической практике [41]. Несмотря на описанные выше потенциальные ограничения, находки настоящего исследования были на удивление согласованы между различными географическими регионами и при использовании различных методов анализа.

В заключении подчеркнем, что результаты настоящего исследования предполагают наличие важных взаимосвязей между некоторыми клиническими факторами и возрастом начала БАР I типа. Обнаружены достоверные различия между группой начала заболевания в детском возрасте с одной стороны и группами начала заболевания в подростковом и взрослом периодах с другой стороны. Мы обнаружили особенно сильную корреляцию между началом БАР до 18 лет и неблагоприятными социальным и функциональным исходами (включая отсутствие трудоустройства, неспособность к независимому проживанию, вступлению в брак и рождению детей). При этом показатели симптоматической болезненности практически не были связаны с возрастом начала заболевания. Кроме того, нами обнаружена особенно высокая распространенностьотягощенного семейного анамнеза среди пациентов с началом заболевания в детском возрасте. Если эти наблюдения действительно и воспроизводимы, можно предположить, что раннее и, в особенности, детское начало заболевания оказывает важное влияние на процесс созревания и функциональную успешность во взрослой жизни и при этом лишь незначительно влияет на симптоматические проявления БАР. Сильная корреляция между началом заболевания в детском возрасте и высокой распространенностью аффективной патологии среди членов семей пробандов предполагает наличие специальных фенотипических подгрупп, пред-

ставляющих интерес для генетических и других биомедицинских исследований. Возраст начала заболевания предложен в качестве спецификатора течения БАР в будущей версии диагностического и статистического руководства DSM-V [42]. Наконец, результаты настоящего исследования указывают на необходимость разработки новых методов ранней диагностики и профилактики нарушений созревания (в широком смысле) и функционального снижения среди молодых пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством.

Благодарность

Исследование было частично поддержано фондом Bruce J. Anderson Foundation, а также фондами McLean Private Donors Research Fund for Bipolar Disorders и Lucio Bini Private Donors Research Fund.

Литература:

1. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N et al. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *J Affect Dis* 2010;121:143-6.
2. Larsson S, Lorentzen S, Mork E et al. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *J Affect Disord* 2010; 124:174-7.
3. Tondo L, Lepri B, Cruz N et al. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:446-52.
4. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB et al. 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-BP). *Psychiatry* 2004;55:875-81.
5. Goodwin RK, Jamison KR (eds). *Manic-depressive illness*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 2007.
6. Beesdo K, Höfler M, Leibenluft E et al. Mood episodes and mood disorders: patterns of incidence and conversion in the first three decades of life. *Bipolar Disord* 2009;11:637-49.
7. Post RM, Leverich GS, Kupka RW et al. Early-onset bipolar disorder and treatment delay are risk factors for poor outcome in adulthood. *J Clin Psychiatry* 2010;71:864-72.
8. Leboyer M, Henry C, Paillere-Martinot ML et al. Age at onset of bipolar affective disorders: a review. *Bipolar Disord* 2005;7:111-8.
9. Pavuluri MN. Effects of early intervention on the course of bipolar disorder: theories and realities. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:490-8.
10. Faraone SV, Glatt SJ, Su J et al. Three potential susceptibility loci shown by a genome-wide scan for regions influencing the age at onset of mania. *Am J Psychiatry* 2004;161:625-30.
11. Priebe L, Degenhardt FA, Herms S et al. Genome-wide survey implicates the influence of copy number variants (CNVs) in the development of early-onset bipolar disorder. *Mol Psychiatry* (in press).
12. Faedda GL, Baldessarini RJ, Glovinsky IP et al. Pediatric bipolar disorder: phenomenology and course of illness. *Bipolar Disord* 2004;6:305-13.
13. Birmaher B, Axelson D. Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: review of the existing literature. *Dev Psychopathol* 2006;18:1023-35.
14. Leverich GS, Post RM, Keck PE Jr et al. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. *J Pediatr* 2007;150:485-90.
15. Suominen K, Mantere O, Valtonen H et al. Early age at onset of bipolar disorder is associated with more severe clinical features but delayed treatment-seeking. *Bipolar Disord* 2007;9:698-705.
16. Bellivier F, Golmard JL, Rietschel M et al. Age at onset in bipolar I affective disorder: further evidence for three subgroups. *Am J Psychiatry* 2003;160:999-1001.
17. Lin PI, McInnis MG, Potash JB et al. Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006;163:240-6.

18. Manchia M, Lampus S, Chillotti C et al. Age at onset in Sardinian bipolar I patients: evidence for three subgroups. *Bipolar Disord* 2008;10:443-6.
19. Hamshere ML, 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;116:23-9.
20. Ortiz A, Bradler K, Slaney C et al. An admixture analysis of the age at index episodes in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011;188:34-9.
21. Tozzi F, Manchia M, Galwey NW et al. Admixture analysis of age at onset in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011;185:27-32.
22. Schürhoff F, Bellivier F, Jouvent R et al. Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *J Affect Disord* 2000;58:215-21.
23. Craney JL, Geller B. A prepubertal and early adolescent bipolar disorder-I phenotype: review of phenomenology and longitudinal course. *Bipolar Disord* 2003;5:243-56.
24. Geller B, Tillman R, Bolhofner K et al. Child bipolar I disorder: prospective continuity with adult bipolar I disorder; characteristics of second and third episodes; predictors of 8-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:1125-33.
25. Goldstein TR, Birmaher B, Axelson D et al. Psychosocial functioning among bipolar youth. *J Affect Disord* 2009;114:174-83.
26. McGlashan TH. Adolescent versus adult onset of mania. *Am J Psychiatry* 1988;145:221-3.
27. Jairam R, Srinath S, Girimaji SC et al. Prospective 4–5-year followup of juvenile onset bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004;6:386-94.
28. Birmaher B, Axelson D, Strober M et al. Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:175-83.
29. Tohen M, Zarate CA Jr, Hennen J et al. The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *Am J Psychiatry* 2003;160:2099-107.
30. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Risks of suicidal ideation, attempts and suicides among 2826 men and women with types I and II bipolar, and recurrent major depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:419-28.
31. Yildiz A, Guleryuz S, Ankerst DP et al. Protein kinase C inhibition in the treatment of mania: a double-blind, placebo-controlled trial of tamoxifen. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:255-63.
32. Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM et al. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disord* 2010;12:264-70.
33. Tondo L, Lepri B, Baldessarini RJ. Reproduction in women and men with major affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:283-9.
34. Vázquez GH, Lolich M, Leiderman EA et al. Age-at-onset in 648 patients with major affective disorders: clinical and prognostic implications. *Mind Brain J Psychiatry* (in press).
35. Vieta E. Bipolar disorder units and programs: are they really needed? *World Psychiatry* 2011;10:152.
36. Baldessarini RJ, Tondo L, Baethge C et al. Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders. *Bipolar Disord* 2007;9:386-93.
37. Shulman KI, Tohen M, Kutcher S (eds). *Mood disorders across the life span*. New York: Wiley, 1996.
38. Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR et al. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry* 2010;18:143-57.
39. Bauer M, Glenn T, Rasgon N et al. Association between age of onset and mood in bipolar disorder: comparison of subgroups identified by cluster analysis and clinical observation. *J Psychiatr Res* 2010;44:1170-5.
40. Harvey PD, Wingo AP, Burdick K et al. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord* 2010;12:364-75.
41. Faedda GL, Baldessarini RJ, Suppes T et al. Pediatric-onset bipolar disorder: a neglected clinical and public-health problem. *Harv Rev Psychiatry* 1995;3:171-95.
42. Colom F, Vieta E. The road to DSM-V: bipolar disorder episode and course specifiers. *Psychopathology* 2009;42:209-18.