

# Специфические тревожные расстройства и риск развития биполярного аффективного расстройства: общенациональное исследование.

Тревожные расстройства широко распространены среди людей с биполярным аффективным расстройством<sup>1</sup> и существенно ухудшают как течение болезни, так и реакцию на лечение<sup>2-4</sup>. Тревожные расстройства обычно предшествуют манифестации биполярного аффективного расстройства<sup>2,5,6</sup> и поэтому могут являться маркерами риска развития биполярного аффективного расстройства. Тем не менее, тревожные расстройства гетерогенны, а крупномасштабных исследований, изучающих их связь с биполярным аффективным расстройством, недостаточно.

Мы провели крупное популяционное исследование, чтобы определить, какие специфические тревожные расстройства повышают риск развития биполярного аффективного расстройства. Была оценена вероятность перехода униполярного аффективного расстройства в биполярный у пациентов с тревожными расстройствами, выявлены специфические тревожные расстройства родителей, повышающие риск развития биполярного аффективного расстройства у детей.

Используя Danish Civil Registration System<sup>7</sup> (Датская система регистрации актов гражданского состояния), мы выбрали когорту из 3 379 205 человек, рождённых в Дании с 1 января 1955 г. по 31 ноября 2006 г. На основании данных Danish Psychiatric Central Register<sup>8</sup> (Датский центральный психиатрический регистр) и Danish National Hospital Registry<sup>9</sup> (Датский национальный госпитальный регистр) были выявлены все пациенты с биполярным аффективным расстройством (МКБ-8 296.19 и 296.39; МКБ-10: F30.00-F31.90). Затем мы выделили диагнозы тревожных расстройств, приведшие к амбулаторным и стационарным обращениям, у самих пациентов и их родителей (МКБ-10: F40.00-F40.20, F41.00-F41.10, F42.00-F42.99, F43.10), включая агорафию, генерализованное тревожное расстройство (ГТР), обсессивно-компульсивное расстройство, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, специфические фобии и социофобию, а также психиатрические заболевания в анамнезе в целом (МКБ-8 коды: 290-315; МКБ-10 коды: F00-F99).

Были изучены и оценены посредством анализа выживаемости (статистический метод, позволяющий оценить вероятность наступления события – прим. ред.) данные членов когорты за период, начиная с их пятого дня рождения или 1 января 1995 г. и до дебюта биполярного расстройства, даты смерти, эмиграции из Дании или 31 декабря 2012, в зависимости от того, что возникло первым. Посредством анализа заболеваемости был определен риск развития биполярного аффективного расстройства у пациентов с тревожными расстройствами в сравнении с общей популяцией. Использовалась модель вероятностного распределения дискретного типа Пуассона, внедрённого в SAS, версия 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA), настроенная по календарному году, возрасту, полу, месту жительства при рождении и взаимосвязи возраста с полом. Мы последовательно проверили, были ли тревожные расстройства также связаны с более высоким риском биполярного аффективного расстройства среди людей с психиатрическими заболеваниями в анамнезе. Наконец, мы сравнили влияние на риск развития биполярного аффективного расстройства специфических тревожных расстройств и тревожных расстройств в целом.

В исследовании, нацеленном на изучение риска перехода униполярной депрессии в биполярное аффективное расстройство, отслеживались данные представителей когорты от момента их обращения по поводу депрессии (код МКБ-8: 296.09, 269.29, 296.89, 269.99, 298.09, 298.19, 300.49 и 301.19; код МКБ-10: F32.00-F32.9, F33.00-F33.99, F34.10-F34.90 и F38.00-F39.99) или с 1 января 1995 г. до первого установления диагноза биполярного аффективного расстройства, даты смерти, даты эмиграции из Дании или до 31 декабря 2012 г., в зависимости от того, что возникло первым. Мы сравнили частоту переходов от специфических тревожных расстройств к тревожным расстройствам в целом. Посредством использования иерархической модели, одновременно отрегулированной по календарному году, возрасту, полу, месту жительства при рождении и взаимосвязи возраста с полом, был определен фактор влияния тревожных расстройств у родителей. Соотношение показателей заболеваемости (IRR – incidence rate ratio) было рассчитано, посредством оценки логарифмической вероятности. Достоверность (значения  $p$ ) и 95% доверительные интервалы (CI) оценивались на основании теста отношения правдоподобия.

Среди 3 167 632 человек, отслеженных с 1995 г. по 2012 г., 9 283 имели диагноз биполярного аффективного расстройства при риске 49 148 258 человеко-лет. Из этих пациентов 8,0% ранее получили диагноз тревожного расстройства, соответствуя грубому IRR=13,03 (95% CI=12,10-13,78) и скорректированному IRR=9,11 (95% CI=8,44-9,82) для пациентов с тревожными расстройствами относительно общей численности населения. Все специфические тревожные расстройства повышали риск развития биполярного аффективного расстройства, причем ГТР (IRR=12,20, 95% CI=10,47-14,11) и паническое расстройство (IRR=10,25, 95% CI=9,01-11,59) – сильнее, чем тревожные расстройства в целом. В подгруппе, ограниченной людьми с психическими расстройствами, диагноз тревожного расстройства также был связан с повышенным риском биполярного аффективного расстройства (1,41, 95% CI=1,31-1,53).

Родители 180 пациентов с диагнозом биполярного аффективного расстройства сами обращались по поводу тревожных расстройств с повышенным скорректированным IRR 2.72 (95% CI: 2.39-3.08) относительно населения в целом. Риск, связанный с тревожными расстройствами у родителей был значительно выше, чем риск, связанный с диагностированным у родителей любым другим психическим расстройством (IRR=2,16, 95% CI=2,06-2,27) кроме биполярного аффективного расстройства (IRR=7,91, 95% CI=7,23-8,64). Агорафобия (IRR=3,80, 95% CI=2,54-5,43) и социальная фобия (IRR=3,52, 95% CI=2,27-5,17) у родителей пациентов были теми тревожными расстройствами, которые повышают риск больше чем любое другое психическое расстройство.

Среди пациентов с первоначально установленным диагнозом депрессии, у 4,7% диагноз был изменен на биполярное аффективное расстройство при риске 548,370 человеко-лет, соответствуя уровню заболеваемости 69,61 на 10 000 человеко-лет. Среди тех, чей диагноз изменился, 14% имели ранее установленный диагноз тревожного расстройства, что соответствует скорректированному показателю вероятности перехо-

да в 1,22 (95% CI=1,11-1,33). Среди специфических тревожных расстройств только ГТР (IRR=1,28, 95% CI=1,06-1,52) и паническое расстройство (IRR=1,26, 95% CI=1,07-1,46) были связаны с повышенным риском перехода. Биполярное аффективное расстройство (IRR=2,64, 95% CI=2,29-3,04) и тревожные расстройства у родителей (IRR=1,20, 95% CI=0,99-1,45) дополнительно повышали риск перехода у детей.

Результаты данного проспективного исследования показали, что у пациентов с тревожными расстройствами в 9 раз выше риск развития биполярного аффективного расстройства относительно населения в целом. Эффект специфических тревожных расстройств оказался различным: ГТР и паническое расстройство повышали риск развития биполярного аффективного расстройства сильнее, чем тревожные расстройства в целом. У пациентов с коморбидными тревожными расстройствами униполярное аффективное расстройство с большей вероятностью переходит в биполярное. Тревожные расстройства были связаны с повышенным риском развития биполярного аффективного расстройства по всей популяции: тревожные расстройства у родителей значительно повышали риск диагностирования биполярного аффективного расстройства и перехода униполярного в биполярное аффективное расстройство у детей. Несмотря на то, что прямой причинно-следственной связи быть не может, эти взаимосвязи могут иметь большое значение для клинической практики. Скрининг тревожных расстройств может позволить выявить группу риска, лицам из которой может помочь тщательный контроль над настроением и, возможно, целенаправленные мероприятия (например, люди с тревожными расстройствами, чьи родители имели биполярное аффективное расстройство).

**Sandra M. Meier<sup>1,2</sup>, Rudolf Uher<sup>3,4</sup>,**

**Ole Mors<sup>2,5</sup>, S ren Dalsgaard<sup>1,2</sup>,**

**Trine Munk-Olsen<sup>1,2</sup>, Thomas M. Laursen<sup>1,2</sup>,**

**Manuel Mattheisen<sup>2,6</sup>, Merete Nordentoft<sup>2,7</sup>,**

**Preben B. Mortensen<sup>1,2</sup>, Barbara Pavlova<sup>3,4</sup>**

<sup>1</sup>National Centre for Register-Based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark;

<sup>2</sup>Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research, Denmark;

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Dalhousie University, Halifax, NS, Canada; <sup>4</sup>Nova Scotia

Health Authority, Halifax, NS, Canada; <sup>5</sup>Research Department P, Aarhus University

Hospital, Risskov, Denmark; <sup>6</sup>Department of Biomedicine, Aarhus University,

Aarhus, Denmark; <sup>7</sup>Mental Health Center Copenhagen, University of Copenhagen,

Copenhagen, Denmark

Перевод: Красавин Г.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Руженкова В.В. (Белгород)

(World Psychiatry 2016; 15: 2 187-188)

#### Библиография

1. Pavlova B, Perlis RH, Alda Met al. Lancet Psychiatry 2015;2:710-7.
2. Sala R, Goldstein BI, Morcillo C et al. J Psychiatr Res 2012;46:865-72.
3. Coryell W, Solomon DA, Fiedorowicz JG et al. Am J Psychiatry 2009;166:1238-43.
4. Azorin JM, Kaladjian A, Adida Met al. Psychopathology 2009;42:380-6.
5. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. Br J Psychiatry 2014;204:122-8.
6. Skjelstad DV, Malt UF, Holte A. J Affect Disord 2011;132:333-43.
7. Pedersen CB, Gotzsche H, Moller JO et al. Dan Med Bull 2006;53:441-9.
8. Mors O, Pertou GP, Mortensen PB. Scand J Public Health 2011;39:54-7.
9. Andersen TF, Madsen M, Jorgensen J et al. Dan Med Bull 1999;46:263-8.