
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ
RESEARCH REVIEWS

ФАКТОРЫ РИСКА И ХРОНИФИКАЦИИ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА: БИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

Т.В. ДОВЖЕНКО*,
МНИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН
имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия,
dtv99@mail.ru

Д.М. ЦАРЕНКО**,
МНИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН
имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия,
dropship@rambler.ru

Для цитаты:

Довженко Т.В., Царенко Д.М., Юдеева Т.Ю. Факторы риска и хронификации биполярного аффективного расстройства: биологические и психосоциальные аспекты // Консультативная психология и психотерапия. 2019. Т. 27. № 4. С. 81—97. doi: 10.17759/cpp.2019270406

* *Довженко Татьяна Викторовна*, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории психологического консультирования и психотерапии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dtv99@mail.ru

** *Царенко Дмитрий Михайлович*, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психологического консультирования и психотерапии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: dropship@rambler.ru

Т.Ю. ЮДЕЕВА***,
МНИИ психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН
имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия,
tatiana.yudeeva@yandex.ru

В обзоре литературы приведены результаты эпидемиологических исследований биполярного аффективного расстройства (БАР). Подробно рассмотрены биологические факторы риска и неблагоприятного течения БАР, в том числе генетические (БАР как генетически детерминированное расстройство, имеющее общие неспецифические генетические факторы риска с расстройствами депрессивного и шизофренического спектра). Рассмотрены данные о нарушениях различных нейротрансмиттерных систем, которые могут играть роль в патогенезе заболевания. Проанализированы результаты исследований биологических маркеров в крови, а также морфологических нарушений в структурах головного мозга при БАР. В качестве психосоциальных факторов БАР рассмотрены стрессовые ситуации, которые могут усугубить проявления генетической, биохимической предрасположенности, а также нарушения эмоциональных и когнитивных психических процессов, нейрокогнитивный дефицит, дисфункциональные семейные отношения.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство (БАР), психосоциальные факторы БАР, биологические факторы БАР.

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — хроническое заболевание, проявляющееся чередованием аффективных фаз (подъемы, спады и смешанные состояния). БАР характеризуется наличием эпизодов нарушения настроения, нейропсихологическим дефицитом, биохимическими, физиологическими изменениями, нарушениями повседневного и социального функционирования [32]. Этиология заболевания остается недостаточно изученной, однако в последнее десятилетие появляется все больше свидетельств генетических нарушений, лежащих в основе патогенеза, выделяются факторы риска заболевания, особенности продромального периода, исследуются взаимодействия генов и условий среды.

Эпидемиология биполярного аффективного расстройства

Метаанализ, включающий 25 исследований, показал, что общая распространенность на протяжении жизни составляет 1,06% и 1,57% для БАР

*** Юдеева Татьяна Юрьевна, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник лаборатории психологического консультирования и психотерапии, Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «НМИЦ ПН имени В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: tatiana.yudeeva@yandex.ru

I и II типа соответственно [9]. Большинство рассмотренных исследований в данном метаанализе проведены в Северной или Южной Америке. Аналогичные данные получены в Великобритании, Германии и Италии [17], а в систематическом обзоре исследований из африканских стран была обнаружена распространенность в течение жизни от 0,1% до 1,83% [16].

В России проведено мало исследований, посвященных эпидемиологии БАР, что затрудняет анализ показателей распространенности. Согласно данным статистики деятельности психиатрических служб в Российской Федерации, общая распространенность БАР, включая психотические формы, в 2013 г. составила 8,52 человек на 100 тыс. населения (не более 0,001%) [1], что на несколько порядков ниже, чем в зарубежных исследованиях.

К настоящему времени в многочисленных исследованиях накоплены данные, показывающие, что развитию и неблагоприятному течению БАР способствует целый ряд факторов, включающий биологические и психосоциальные аспекты. В статье рассматриваются эти факторы с учетом анализа последних исследований.

Биологические факторы риска и неблагоприятного течения биполярного аффективного расстройства

К биологическим факторам риска и неблагоприятного течения БАР относят: генетические, биохимические, нейроанатомические и нейрофизиологические, пренатальные и перинатальные, социально-биологические, хронобиологические, диетические факторы.

Важную роль в риске развития БАР играют наследственные факторы. Многочисленные исследования показывают, что это заболевание является одним из наиболее генетически детерминированных. Риск возникновения болезни среди родственников первой степени родства приблизительно в 7 раз выше, чем в общей популяции [11]. По оценкам специалистов, риск возникновения БАР у ребенка, один родитель которого болеет БАР, составляет 30—35%. Для потомства пары, в которой оба родителя имеют БАР, риск составляет приблизительно 70—75% [6].

Наследуются также отдельные аспекты заболевания, и прежде всего это относится к суицидальному поведению (наследуемость достигает 43%), в формировании которого генетические факторы играют не меньшую роль, чем клинические или психосоциальные [19].

При этом ряд исследований свидетельствует о наличии общего неспецифического генетического риска между БАР, шизофренией, аутизмом, шизоаффективным и рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) [29; 44].

Наследование биполярности явно не соответствует менделевской схеме. В исследованиях не выявлены отдельные гены, тесно ассоциированные с данным расстройством. При этом установлено, что генетический риск частично обусловлен множественными однонуклеотидными полиморфизмами, которые в целом широко распространены среди населения и в каждом индивидуальном случае способствуют только небольшому повышению риска развития заболевания [12]. В целом, данные свидетельствуют об агрегированном полигенном риске наследования БАР.

БАР, особенно I типа, имеет важный генетический фактор риска с установленным участием ряда генов — кодирующих BDNF, генов ANK3, COMT, SCA1C, ODZ4, CLOCK и ряда других [18; 39].

В последнее время особый интерес вызывают эпигенетические исследования, привлекающие внимание к роли взаимодействия генов и среды в манифестации БАР. Так, в нескольких исследованиях показано наличие у пациентов с БАР взаимодействия между тяжелыми стрессами в период детства и полиморфизмами гена нейротрофического фактора BDNF [35].

Еще одним перспективным направлением генетических исследований являются работы, посвященные ранней идентификации нонреспондеров лекарственной терапии. Развитие фармакогенетики может существенно повлиять на успешность фармакологического лечения БАР и, как следствие, на более благоприятное течение заболевания [8].

Нарушения нескольких важных нейротрансмиттерных систем могут играть роль в этиопатогенезе БАР и являться фактором риска развития этого заболевания. Усиление адренергической, норадренергической, дофаминергической передач способствует развитию мании, а снижение этих медиаторов вызывает депрессию. Интересны данные, указывающие на вклад глутамата в развитие БАР и униполярной депрессии. Постмертное исследование лобных долей больных этими расстройствами показало увеличение уровня глутамата [22].

Успешное применение блокаторов кальциевых каналов для лечения мании может свидетельствовать о значении в развитии БАР нарушения регуляции внутринейронного обмена кальция, что подтверждается экспериментальными и генетическими данными [21].

Кроме того, появляется все больше исследований, посвященных значению митохондриальной дисфункции, воспаления и окислительного стресса в развитии БАР [3].

Гормональные дисбалансы, нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечной оси, патология щитовидной железы также могут являться факторами риска развития БАР [27].

Актуальными являются исследования биологических маркеров БАР в крови. В подобных работах обнаружены различные белки, тесно связанные с расстройствами настроения, включая БАР. В частности, одно

из последних исследований показало повышение уровня известного биомаркера воспаления С-реактивного белка во всех фазах БАР, причем более существенно в мании [41]. Повышенный уровень мочевой кислоты в крови исследователи считают прогностическим фактором конверсии униполярной депрессии в БАР [14].

Морфологические изменения в центральной нервной системе, негативно влияющие на нейронные функциональные связи, также могут являться фактором риска развития и неблагоприятного течения БАР. В частности, внимание исследователей сфокусировано на морфофункциональных нарушениях в белом и сером веществе мозга, мозолистом теле, миндалевидном теле, подполях гипокампа [25].

Вместе с тем все чаще подчеркивается роль нарушений нейрогенеза и процессов апоптоза в этиопатогенезе БАР [23]. В связи с этим представляются перспективными нейрофизиологические исследования. В многочисленных работах показано значение данных ЭЭГ как факторов риска и неблагоприятного течения заболевания [45].

Ряд исследований указывают на связь перинатальных инфекций с некоторыми психическими расстройствами, включая БАР. Однако исследования ассоциаций между БАР и 10 инфекционными заболеваниями не обнаружили связи БАР с вирусами Эпштейна-Барр, герпеса человека или ветряной оспы. Данные о связи БАР с цитомегаловирусной инфекцией и гриппом у матери оказались противоречивыми и требующими дальнейшего уточнения. При этом получены более убедительные доказательства связи между риском развития БАР и серопозитивной токсоплазменной инфекцией [13].

БАР имеет гендерные особенности. В некоторых исследованиях показано, что пол является фактором риска более раннего развития БАР и может оказывать влияние на течение заболевания. У мужчин БАР начинается раньше, чем у женщин, при этом первой фазой у них чаще бывает маниакальная, а у женщин — депрессивная [37]. Мужчины с БАР подвергаются более высокому риску смерти от самоубийства, чем женщины, среди которых частота завершенных суицидов меньше. У женщин манифестация заболевания часто связана с менструально-генеративной функцией и периодами гормональной перестройки в организме (пубертатный, послеродовой период, климактерий) [7].

Другим важным фактором риска является возраст манифестации заболевания. Большинство авторов придерживаются мнения, что начало БАР в детском и подростковом возрасте ассоциировано с худшим прогнозом. Подростки, у которых диагностировано БАР, подвергаются более высокому риску самоубийства, чем подростки с другими поведенческими нарушениями. Внутрисемейный конфликт и злоупотребление психоактивными веществами экспоненциально увеличивают этот риск [4].

Современные исследования указывают на высокое значение хронобиологических механизмов как факторов риска развития и течения БАР, и подчеркивают их роль в реализации различных методов терапии [2]. В этиопатогенезе БАР принимают участие не только сезонные факторы, включая инсоляцию, но и нарушения цикла сна—бодрствования. Особенности гена CLOCK, регулирующего циркадные ритмы, исследуются на моделях мании у животных. Показано, что животные с удалением этого гена становятся гиперактивными и мало спят. Такое состояние нормализуется при лечении литием, который влияет на биохимию циркадной активности [40].

В последнее время появляется все больше исследований, посвященных влиянию состояния микробиомы и микробиоты кишечника на развитие депрессивных и маниакальных эпизодов. В ряде работ, сфокусированных на особенностях питания и пищевого поведения, показано, что особенности диеты и индекс массы тела могут быть прогностическими факторами у пациентов с БАР [20].

Психосоциальные факторы риска и неблагоприятного течения биполярного аффективного расстройства

В качестве психосоциальных факторов риска и неблагоприятного течения БАР выделяются стрессогенные события, нарушения в сферах эмоциональных и когнитивных психических процессов, семейные процессы.

В ряде случаев цикличность при БАР может быть непосредственно связана с внешними стрессовыми ситуациями или внешние негативные факторы среды могут усугубить и способствовать проявлению генетической или биохимической предрасположенности к БАР. Так, двухгодичное наблюдение за биполярными амбулаторными пациентами обнаружило, что больные с высоким уровнем жизненного стресса в 4,5 раза более склонны к рецидиву расстройства настроения, чем пациенты с низким уровнем жизненного стресса [15].

События, которые могут вызвать сбой в повседневной жизни (транс-континентальные авиаперелеты, смена графика работы и т. п.) или сбой циркадных циклов, позволяют с очень большой вероятностью предсказать ухудшение эмоционального состояния пациента с БАР. Такие события происходят в течение 8-недельного периода перед эпизодом и чаще приводят к гипомании, чем к депрессии [31].

Стресс, связанный с жестоким обращением в детском возрасте, один из хорошо изученных факторов риска БАР. Тяжесть пережитых стрессов в детстве, по-видимому, связана с более тяжелыми и частыми эпизодами

нарушения настроения, ранним началом, повышенным риском самоубийства и злоупотреблением ПАВ.

Недавний метаанализ [42], посвященный проблемам в детском возрасте у пациентов с БАР в сравнении со здоровым контролем, выявил существенную связь между развитием БАР и физическим, сексуальным и эмоциональным насилием в детстве, а также физическим и эмоциональным отвержением. Самая большая ассоциация была связана с эмоциональным насилием, которое встречалось в 4 раза чаще у биполярных пациентов, чем в контрольной группе. Также результаты исследований показывают, что раннее несчастье, пережитое в детском возрасте, оказывает сенсibiliзирующее воздействие на биполярных пациентов, делая их восприимчивыми к воздействию актуальных стрессоров, в особенности мелких негативных событий [42].

У пациентов с БАР наблюдается полярность как в аффективной, так и в когнитивной сферах, что проявляется в экстремальном, поляризованном мышлении, обнаруживаются экстремальные дисфункциональные убеждения (как позитивного, так и негативного содержания) [43]. Эти особенности рассматриваются как предикторы расстройств и факторы риска колебаний настроения.

Помимо дефицита ментализации, выявленного у больных БАР, пациенты также обнаруживают нарушения эмпатических способностей [42].

В настоящее время появляются данные, свидетельствующие о том, что способность к созданию адекватной модели психического (*theory of mind*, *ToM*) нарушается при биполярном расстройстве. Как свидетельствует один из недавних метаанализов, все показатели модели психического (аффективные, когнитивные, вербальные и визуальные) у пациентов с БАР значительно ниже по сравнению с контрольной группой. Дефицит модели психического был значительно более тяжелым во время острых эпизодов [5]. Авторы приходят к выводу о том, что этот дефицит может способствовать значительным межличностным проблемам.

Одна из центральных ролей в патогенезе БАР отводится нарушению эмоций. В исследованиях показано, что основные нарушения связаны с подавлением эмоций и их переоценкой [24]. Сильные негативные эмоции, слабые позитивные в сочетании с подавлением эмоций связаны с более низким функционированием. При этом позитивный аффект считается пациентами признаком субъективного счастья. Тем не менее, слишком высокий уровень положительного аффекта связан с риском мании и гипомании.

Большинство исследований, посвященных нейрокогнитивной дисфункции при БАР в различных фазах заболевания, в том числе и в состоянии ремиссии, подтверждают наличие отклонений от нормы основных когнитивных процессов на протяжении всех фаз, с выраженным ухудше-

нием в периоды острых состояний [28]. Получены данные о нарушениях скорости обработки информации, функций внимания, оперативной и долгосрочной памяти и исполнительных функций. Нейрокогнитивный дефицит при БАР служит важным аспектом психосоциального функционирования, а возможность восстановления когнитивных функций является важной терапевтической задачей.

Биполярное расстройство является серьезным заболеванием, которое затрагивает не только самого пациента, но и всю его семью.

Идея о влиянии на течение БАР стресса, семейных отношений отслеживается с самых ранних исследований МДП, проведенных Э. Крепелиным [26] и отмеченных в наблюдениях психоаналитиков [10].

Последние исследования показывают, что семьи пациентов с БАР значительно хуже функционируют в сравнении со здоровыми. Дисфункции обнаружены по параметрам: решение проблем, эмоциональная отзывчивость, контроль поведения, аффективное участие, связи между членами семьи и распределение ролей. Полученные результаты не зависят от возраста, IQ и социально-экономического статуса. Возможно, дети, выросшие в дисфункциональной семье, во взрослой жизни репродуцируют усвоенные в детстве дисфункции [30]. Отмечается, что активное участие семьи в лечении пациентов с БАР улучшает исход лечения [38].

В одном из исследований показано, что пациенты с диагнозом БАР, вернувшиеся после госпитализации в семьи с высоким индексом негативной эмоциональной экспрессии (с преобладанием негативного аффекта матери к пациенту), демонстрировали рецидив в течение 9 месяцев [34].

В целом, выражение эмоций в семье во время острого рецидива у пациентов с БАР напрямую связано с частотой рецидивов и рассматривается в качестве прогностического индикатора течения расстройства [33].

При этом предлагается модульная семейная терапия пациентов, страдающих БАР, не только состоящая из психообразовательной программы, но и направленная на повышение качества связей между членами семьи и выработку навыков решения проблем. Такая семейная терапия является эффективным дополнением к фармакотерапии для пациентов с биполярным расстройством, особенно на его ранних стадиях [36].

Очень важно при лечении пациентов с БАР не пренебрегать психосоциальными методами лечения, которые должны использоваться в комбинации с лекарственной терапией как основным методом. Отмечается, что на фоне генетических, биологических и когнитивных уязвимостей большое влияние оказывает семья пациента [33], что подразумевает работу с межличностными отношениями, тренинг социальных навыков, психообразование.

Выводы

В настоящее время выявлены многочисленные биологические и психосоциальные факторы риска БАР, большинство из которых не являются специфическими для биполярного расстройства. Для некоторых факторов имеются убедительные данные, подтверждающие их связь с биполярным расстройством, но при этом доказательства их причинности остаются слабыми.

Возрастает интерес к роли специфических взаимодействий генов и окружающей среды, а также в целом к взаимосвязи биологических и психосоциальных факторов риска и неблагоприятного течения БАР.

Для повышения эффективности ведения пациентов с БАР, улучшения прогноза течения БАР необходимы учет биологических и психосоциальных факторов, проведение комбинированного лечения, предполагающего использование не только биологических методов, но и психотерапии (индивидуальной и семейной).

Особое внимание для профилактики БАР необходимо уделять детям, чьи родители (или хотя бы один из них) страдают этим заболеванием. В этом случае факторами риска служат не только биологические предпосылки, но и семейные дисфункции, влияющие на психическое развитие ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демчева Н.К., Яздовская А.В., Сидорюк О.В., и др. Эпидемиологические показатели и показатели деятельности психиатрических служб в Российской Федерации (2005—2013 гг.): Статистический справочник. М.: ФГБУ «ФМИЦПН имени В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. 572 с.
2. Хронобиологическая гипотеза аффективных расстройств / Под ред. С.Н. Мосолова. М.: Аванпорт. 2014. 352 с.
3. Adzic M., Brkic Z., Bulajic S., et al. Antidepressant Action on Mitochondrial Dysfunction in Psychiatric Disorders // Drug Development Research. 2016. Vol. 77 (7). P. 400—406. doi:10.1002/ddr.21332
4. Birmaher B. Longitudinal course of pediatric bipolar disorder // American Journal of Psychiatry. 2007. Vol. 164 (4). P. 537—539. doi:10.1176/ajp.2007.164.4.537
5. Bora E., Bartholomeusz C., Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder // Psychological Medicine. 2016. Vol. 46 (2). P. 253—264. doi:10.1017/S0033291715001993
6. Chang K.D., Steiner H., Ketter T.A. Psychiatric Phenomenology of Child and Adolescent Bipolar Offspring // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. 2000. Vol. 39 (4). P. 453—460. doi:10.1097/00004583-200004000-00014
7. Chaudron L.H., Pies R.W. The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review // Journal of Clinical Psychiatry. 2003. Vol. 64 (11). P. 1284—1292. doi:10.4088/JCP.v64n1102

8. *Chen C.-H., Lee C.-S., Lee M.-T., et al.* Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder // *New England Journal of Medicine*. 2014. Vol. 370 (2). P. 119—128. doi:10.1056/NEJMoa1212444
9. *Clemente A.S., Diniz B.S., Nicolato R., et al.* Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature // *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2015. Vol. 37 (2). P. 155—161. doi:10.1590/1516-4446-2012-1693
10. *Cohen M., Baker G., Cohen R.A., et al.* An intensive study of 12 cases of manic-depressive psychosis // *Psychiatry*. 1954. Vol. 17 (2). P. 103—137.
11. *Craddock N., Jones I.* Genetics of Bipolar Disorder // *Journal of Medical Genetics*. 1999. Vol. 36 (8). P. 585—594. doi:10.1136/jmg.36.8.585
12. *Craddock N., Sklar P.* Genetics of Bipolar Disorder // *Lancet*. 2013. Vol. 381 (9878). P. 1654—1662. doi:10.1016/S0140-6736(13)60855-7
13. *De Barros J.L., Barbosa I.G., Salem H., et al.* Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. 2017. Vol. 209. P. 59—65. doi:10.1016/j.jad.2016.11.016
14. *Dos Santos Oliveira P.M., Santos V., Coroa M., et al.* Serum uric acid as a predictor of bipolarity in individuals with a major depressive episode // *Bipolar Disorders*. 2019. Vol. 21 (3). P. 235—243. doi:10.1111/bdi.12708
15. *Ellicott A., Hammen C., Gitlin, M., et al.* Life events and the course of bipolar disorder // *American Journal of Psychiatry*. 1990. Vol. 147 (9). P. 1194—1198. doi:10.1176/ajp.147.9.1194
16. *Esan O., Esan A.* Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016. Vol. 51 (1). P. 93—100. doi:10.1007/s00127-015-1091-5
17. *Fajutrao L., Locklear J., Priaux J., et al.* A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe [Электронный ресурс] // *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*. 2009. Vol. 5 (1). P. 3. URL: <https://crementalhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-0179-5-3> (дата обращения: 25.02.19). doi:10.1186/1745-0179-5-3
18. *Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., et al.* Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder // *Nature Genetics*. 2008. Vol. 40 (9). P. 1056—1058. doi:10.1038/ng.209
19. *Gonda X., Pompili M., Serafini G., et al.* Suicidal Behavior in Bipolar Disorder: Epidemiology, Characteristics and Major Risk Factors // *Journal of Affective Disorders*. 2012. Vol. 143 (1—3). P. 16—26. doi:10.1016/j.jad.2012.04.041
20. *Gondalia S., Parkinson L., Stough C., et al.* Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy // *Psychopharmacology*. 2019. Vol. 236 (5). P. 1433—1443. doi:10.1007/s00213-019-05248-6
21. *Guo X., Liu D., Wang T., et al.* Aetiology of bipolar disorder: contribution of the L-type voltage-gated calcium channels [Электронный ресурс] // *General Psychiatry*. 2019. Vol. 32 (2). URL: <https://www.gpsych.bmj.com/content/32/2/e100009> (дата обращения: 03.07.2019). doi:10.1136/gpsych-2018-100009
22. *Hashimoto K., Sawa A., Iyo M.* Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders // *Biological Psychiatry*. 2007. Vol. 62 (11). P. 1310—1316. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.017

23. Hayashi Y., Jinnou H., Sawamoto K., et al. Adult neurogenesis and its role in brain injury and psychiatric diseases // Journal of Neurochemistry. 2018. Vol. 147 (5). P. 584—594. doi:10.1111/jnc.14557
24. Johnson S.L., Tharp J.A., Peckham A.D., et al. Emotion in Bipolar I Disorder: Implications for Functional and Symptom Outcomes // Journal of Abnormal Psychology. 2016. Vol. 125 (1). P. 40—52. doi:10.1037/abn0000116
25. Johnston J.A., Wang F., Liu J., et al. Multimodal Neuroimaging of Frontolimbic Structure and Function Associated with Suicide Attempts in Adolescents and Young Adults with Bipolar Disorder // American Journal of Psychiatry. 2017. Vol. 174 (7). P. 667—675. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15050652
26. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone, 1921. 280 p.
27. Krishna V.N., Thunga R., Unnikrishnan B., et al. Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction // Asian Journal of Psychiatry. 2013. Vol. 6 (1). P. 42—45. doi:10.1016/j.ajp.2012.08.003
28. Kurz M., Gerraty R. A Meta-analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness: Profile and Effects of Clinical State // Neuropsychology. 2009. Vol. 23 (5). P. 551—562. doi:10.1037/a0016277
29. Lichtenstein P., Yip B.H., Bjork C., et al. Common Genetic Determinants of Schizophrenia and Bipolar Disorder in Swedish Families: A Population-Based Study // Lancet. 2009. Vol. 373 (9659). P. 234—239. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6
30. MacPherson H.A., Ruggieri A.L., Christensen R.E., et al. Developmental evaluation of family functioning deficits in youths and young adults with childhood-onset bipolar disorder // Journal of Affective Disorders. 2018. Vol. 235. P. 574—582. doi:10.1016/j.jad.2018.04.078
31. Malkoff-Schwartz S., Frank E., Anderson B., et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: A preliminary investigation // Archives of General Psychiatry. 1998. Vol. 55 (8). P. 702—707. doi:10.1001/archpsyc.55.8.702
32. Marwaha S., Durrani A., Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review // Acta Psychiatrica Scandinavica. 2013. Vol. 128 (3). P. 179—193. doi:10.1111/acps.12087
33. Miklowitz D.J., Alloy L.B. Psychosocial Factors in the Course and Treatment of Bipolar Disorder: Introduction to the Special Section // Journal of Abnormal Psychology. 1999. Vol. 108 (4). P. 555—557. doi:10.1037/0021-843X.108.4.555
34. Miklowitz D.J., Goldstein M.J., Nuechterlein K.H., et al. Family factors and the course of bipolar affective disorder // Archives of General Psychiatry. 1988. Vol. 45 (3). P. 225—231. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800270033004
35. Misiak B., Stramecki F., Gaweda L., et al. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review // Molecular Neurobiology. 2018. Vol. 55 (6). P. 5075—5100. doi:10.1007/s12035-017-0708-y
36. Morris C.D., Miklowitz D.J., Waxmonsky J.A. Family-Focused Treatment for Bipolar Disorder in Adults and Youth // Journal of Clinical Psychology. 2007. Vol. 63 (5). P. 433—445. doi:10.1002/jclp.20359

37. Nivoli A.M., Pacchiarotti I., Rosa A.R., et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity // *Journal of Affective Disorders*. 2011. Vol. 133 (3). P. 443—449. doi:10.1016/j.jad.2011.04.055
38. Perlick D.A., Rosenheck R.A., Clarkin J.F., et al. Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder // *Psychiatric Services*. 2004. Vol. 55 (9). P. 1029—1035. doi:10.1176/appi.ps.55.9.1029
39. *Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group*. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4 // *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43 (10). P. 977—983. doi:10.1038/ng.943
40. Roybal K., Theobald D., Graham A., et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007. Vol. 104 (15). P. 6406—6411. doi:10.1073/pnas.0609625104
41. Sanchez-Autet M., Arranz B., Safont G., et al. Gender differences in C-reactive protein and homocysteine modulation of cognitive performance and real-world functioning in bipolar disorder // *Journal of Affective Disorders*. 2018. Vol. 229. P. 95—104. doi:10.1016/j.jad.2017.12.038
42. Shamay-Tsoory S.G., Aharon-Peretz J., Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions // *Brain*. 2009. Vol. 132 (3). P. 617—627. doi:10.1093/brain/awn279
43. Stange J.P., Adams A.M., O'Garro-Moor J.K. Extreme Cognitions in Bipolar Spectrum Disorders: Associations with Personality Disorder Characteristics and Risk for Episode Recurrence // *Behavior Therapy*. 2015. Vol. 46 (2). P. 242—256. doi:10.1016/j.beth.2014.09.003
44. Sullivan P.F., Magnusson C., Reichenberg A., et al. Family History of Schizophrenia and Bipolar Disorder as Risk Factors for Autism // *Archives of General Psychiatry*. 2012. Vol. 69 (11). P. 1099—1103. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.730
45. Wada M., Kurose S., Miyazaki T. The P300 event-related potential in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Affective Disorders*. 2019. Vol. 256. P. 234—249. doi:10.1016/j.jad.2019.06.010

RISK FACTORS AND CHRONICITY OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER: BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL ASPECTS

T.V. DOVZHENKO*,

Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of The Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, dtv99@mail.ru

D.M. TSARENKO**,

Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of The Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, dropship@rambler.ru

T.YU. YUDEEVA**,

Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of The Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, tatiana.yudeeva@yandex.ru

The literature review provides the results of epidemiological studies of bipolar affective disorder (BAD). Biological risk factors and adverse course of BAD are considered in detail, including genetic ones (BAD is defined as a genetically determined disorder that has common non-specific genetic risk factors with depressive and schizophrenic spectrum disorders). We address the data on various neurotransmitter systems dysfunctions that may play a role in the pathogenesis of the disease. The results of studies of biological markers in the blood, as well

For citation:

Dovzhenko T.V., Tsarenko D.M., Yudeeva T.Yu. Risk Factors and Chronicity of Bipolar Affective Disorder: Biological and Psychosocial Aspects. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya [Counseling Psychology and Psychotherapy]*, 2019. Vol. 27, no. 4, pp. 81—97. doi: 10.17759/cpp.2019270406. (In Russ., abstr. in Engl.).

* *Dovzhenko Tatiana Viktorovna*, Doctor of Medicine, Professor, Chief Researcher, Laboratory of Psychological Counseling and Psychotherapy, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of The Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, e-mail: dtv99@mail.ru

** *Tsarenko Dmitry Mikhailovich*, Ph.D. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Psychological Counseling and Psychotherapy, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of The Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, e-mail: dropship@rambler.ru

*** *Yudeeva Tatiana Yuryevna*, Ph.D., Senior Researcher, Laboratory of Psychological Counseling and Psychotherapy, Moscow Research Institute of Psychiatry — Branch of The Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, e-mail: tatiana.yudeeva@yandex.ru

as morphological disorders in brain structures, are analyzed. Stressful situations, that can aggravate manifestations of a genetic and biochemical predisposition, disturbances in emotional and cognitive mental processes, neurocognitive deficiency, and dysfunctional family relationships are considered as psychosocial factors of BAD.

Keywords: bipolar affective disorder (BAD), psychosocial factors of BAD, biological factors of BAD.

REFERENCES

1. Demcheva N.K., Yazdovskaya A.V., Sidoryuk O.V., et al. Epidemiologicheskie pokazateli i pokazateli deyatelnosti psikiatricheskikh sluzhb v Rossiiskoi Federatsii (2005—2013 gg.): Statisticheskii spravochnik [Epidemiological indicators and performance indicators of psychiatric services in the Russian Federation (2005—2013). Statistical Handbook]. Moscow: FGBU “FMITsPN im. V.P. Serbskogo” Minzdrava Rossii, 2015. 572 p.
2. Mosolov S.N. (ed.). *Khronobiologicheskaya gipoteza affektivnykh rasstroistv* [Chronobiological hypothesis of affective disorders]. Moscow: Avangard, 2014. 352 p.
3. Adzic M., Brkic Z., Bulajic S., et al. Antidepressant Action on Mitochondrial Dysfunction in Psychiatric Disorders. *Drug Development Research*, 2016. Vol. 77 (7), pp. 400—406. doi:10.1002/ddr.21332
4. Birmaher B. Longitudinal course of pediatric bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2007. Vol. 164 (4), pp. 537—539. doi:10.1176/ajp.2007.164.4.537
5. Bora E., Bartholomeusz C., Pantelis C. Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 2016. Vol. 46 (2), pp. 253—264. doi:10.1017/S0033291715001993
6. Chang K.D., Steiner H., Ketter T.A. Psychiatric Phenomenology of Child and Adolescent Bipolar Offspring. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 2000. Vol. 39 (4), pp. 453—460. doi:10.1097/00004583-200004000-00014
7. Chaudron L.H., Pies R.W. The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003. Vol. 64 (11), pp. 1284—1292. doi:10.4088/JCP.v64n1102
8. Chen C.-H., Lee C.-S., Lee M.-T., et al. Variant GADL1 and response to lithium therapy in bipolar I disorder. *New England Journal of Medicine*, 2014. Vol. 370 (2), pp. 119—128. doi:10.1056/NEJMoA1212444
9. Clemente A.S., Diniz B.S., Nicolato R., et al. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2015. Vol. 37 (2), pp. 155—161. doi:10.1590/1516-4446-2012-1693
10. Cohen M., Baker G., Cohen R.A., et al. An intensive study of 12 cases of manic-depressive psychosis. *Psychiatry*, 1954. Vol. 17 (2), pp. 103—137.
11. Craddock N., Jones I. Genetics of Bipolar Disorder. *Journal of Medical Genetics*, 1999. Vol. 36 (8), pp. 585—594. doi:10.1136/jmg.36.8.585
12. Craddock N., Sklar P. Genetics of Bipolar Disorder. *Lancet*, 2013. Vol. 381 (9878), pp. 1654—1662. doi:10.1016/S0140-6736(13)60855-7

13. De Barros J.L., Barbosa I.G., Salem H., et al. Is there any association between *Toxoplasma gondii* infection and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2017. Vol. 209, pp. 59—65. doi:10.1016/j.jad.2016.11.016
14. Dos Santos Oliveira P.M., Santos V., Coroa M., et al. Serum uric acid as a predictor of bipolarity in individuals with a major depressive episode. *Bipolar Disorders*, 2019. Vol. 21 (3), pp. 235—243. doi:10.1111/bdi.12708
15. Ellicott A., Hammen C., Gitlin, M., et al. Life events and the course of bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 1990. Vol. 147 (9), pp. 1194—1198. doi:10.1176/ajp.147.9.1194
16. Esan O., Esan A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 2016. Vol. 51 (1), pp. 93—100. doi:10.1007/s00127-015-1091-5
17. Fajutrao L., Locklear J., Priaux J., et al. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe [Elektronnyi resurs]. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2009. Vol. 5 (1), p. 3. Available at: <https://cpementalhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-0179-5-3> (Accessed 25.02.19). doi:10.1186/1745-0179-5-3
18. Ferreira M.A., O'Donovan M.C., Meng Y.A., et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nature Genetics*, 2008. Vol. 40 (9), pp. 1056—1058. doi:10.1038/ng.209
19. Gonda X., Pompili M., Serafini G., et al. Suicidal Behavior in Bipolar Disorder: Epidemiology, Characteristics and Major Risk Factors. *Journal of Affective Disorders*, 2012. Vol. 143 (1—3), pp. 16—26. doi:10.1016/j.jad.2012.04.041
20. Gondalia S., Parkinson L., Stough C., et al. Gut microbiota and bipolar disorder: a review of mechanisms and potential targets for adjunctive therapy. *Psychopharmacology*, 2019. Vol. 236 (5), pp. 1433—1443. doi:10.1007/s00213-019-05248-6
21. Guo X., Liu D., Wang T., et al. Aetiology of bipolar disorder: contribution of the L-type voltage-gated calcium channels [Elektronnyi resurs]. *General Psychiatry*. 2019. Vol. 32 (2). Available at: <https://www.gpsych.bmj.com/content/32/2/e100009> (Accessed 03.07.2019). doi:10.1136/gpsych-2018-100009
22. Hashimoto K., Sawa A., Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biological Psychiatry*, 2007. Vol. 62 (11), pp. 1310—1316. doi:10.1016/j.biopsych.2007.03.017
23. Hayashi Y., Jinnou H., Sawamoto K., et al. Adult neurogenesis and its role in brain injury and psychiatric diseases. *Journal of Neurochemistry*, 2018. Vol. 147 (5), pp. 584—594. doi:10.1111/jnc.14557
24. Johnson S.L., Tharp J.A., Peckham A.D., et al. Emotion in Bipolar I Disorder: Implications for Functional and Symptom Outcomes. *Journal of Abnormal Psychology*, 2016. Vol. 125 (1), pp. 40—52. doi:10.1037/abn0000116
25. Johnston J.A., Wang F., Liu J., et al. Multimodal Neuroimaging of Frontolimbic Structure and Function Associated with Suicide Attempts in Adolescents and Young Adults with Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2017. Vol. 174 (7), pp. 667—675. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15050652
26. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranoia. Edinburgh: Livingstone, 1921. 280 p.

27. Krishna V.N., Thunga R., Unnikrishnan B., et al. Association between bipolar affective disorder and thyroid dysfunction. *Asian Journal of Psychiatry*, 2013. Vol. 6 (1), pp. 42—45. doi:10.1016/j.ajp.2012.08.003
28. Kurz M., Gerraty R. A Meta-analytic Investigation of Neurocognitive Deficits in Bipolar Illness: Profile and Effects of Clinical State. *Neuropsychology*, 2009. Vol. 23 (5), pp. 551—562. doi:10.1037/a0016277
29. Lichtenstein P., Yip B.H., Bjork C., et al. Common Genetic Determinants of Schizophrenia and Bipolar Disorder in Swedish Families: A Population-Based Study. *Lancet*, 2009. Vol. 373 (9659), pp. 234—239. doi:10.1016/S0140-6736(09)60072-6
30. MacPherson H.A., Ruggieri A.L., Christensen R.E., et al. Developmental evaluation of family functioning deficits in youths and young adults with childhood-onset bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2018. Vol. 235, pp. 574—582. doi:10.1016/j.jad.2018.04.078
31. Malkoff-Schwartz S., Frank E., Anderson B., et al. Stressful life events and social rhythm disruption in the onset of manic and depressive bipolar episodes: A preliminary investigation. *Archives of General Psychiatry*, 1998. Vol. 55 (8), pp. 702—707. doi:10.1001/archpsyc.55.8.702
32. Marwaha S., Durrani A., Singh S. Employment outcomes in people with bipolar disorder: a systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2013. Vol. 128 (3), pp. 179—193. doi:10.1111/acps.12087
33. Miklowitz D.J., Alloy L.B. Psychosocial Factors in the Course and Treatment of Bipolar Disorder: Introduction to the Special Section. *Journal of Abnormal Psychology*, 1999. Vol. 108 (4), pp. 555—557. doi:10.1037/0021-843X.108.4.555
34. Miklowitz D.J., Goldstein M.J., Nuechterlein K.H., et al. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*, 1988. Vol. 45 (3), pp. 225—231. doi:10.1001/archpsyc.1988.01800270033004
35. Misiak B., Stramecki F., Gaweda L., et al. Interactions between variation in candidate genes and environmental factors in the etiology of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review. *Molecular Neurobiology*, 2018. Vol. 55 (6), pp. 5075—5100. doi:10.1007/s12035-017-0708-y
36. Morris C.D., Miklowitz D.J., Waxmonsky J.A. Family-Focused Treatment for Bipolar Disorder in Adults and Youth. *Journal of Clinical Psychology*, 2007. Vol. 63 (5), pp. 433—445. doi:10.1002/jclp.20359
37. Nivoli A.M., Pacchiarotti I., Rosa A.R., et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *Journal of Affective Disorders*, 2011. Vol. 133 (3), pp. 443—449. doi:10.1016/j.jad.2011.04.055
38. Perlick D.A., Rosenheck R.A., Clarkin J.F., et al. Impact of family burden and affective response on clinical outcome among patients with bipolar disorder. *Psychiatric Services*, 2004. Vol. 55 (9), pp. 1029—1035. doi:10.1176/appi.ps.55.9.1029
39. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nature Genetics*, 2011. Vol. 43 (10), pp. 977—983. doi:10.1038/ng.943
40. Roybal K., Theobald D., Graham A., et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007. Vol. 104 (15), pp. 6406—6411. doi:10.1073/pnas.0609625104

41. Sanchez-Autet M., Arranz B., Safont G., et al. Gender differences in C-reactive protein and homocysteine modulation of cognitive performance and real-world functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2018. Vol. 229, pp. 95—104. doi:10.1016/j.jad.2017.12.038
42. Shamay-Tsoory S.G., Aharon-Peretz J., Perry D. Two systems for empathy: a double dissociation between emotional and cognitive empathy in inferior frontal gyrus versus ventromedial prefrontal lesions. *Brain*, 2009. Vol. 132 (3), pp. 617—627. doi:10.1093/brain/awn279
43. Stange J.P., Adams A.M., O'Garro-Moor J.K. Extreme Cognitions in Bipolar Spectrum Disorders: Associations with Personality Disorder Characteristics and Risk for Episode Recurrence. *Behavior Therapy*, 2015. Vol. 46 (2), pp. 242—256. doi:10.1016/j.beth.2014.09.003
44. Sullivan P.F., Magnusson C., Reichenberg A., et al. Family History of Schizophrenia and Bipolar Disorder as Risk Factors for Autism. *Archives of General Psychiatry*, 2012. Vol. 69 (11), pp. 1099—1103. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.730
45. Wada M., Kurose S., Miyazaki T. The P300 event-related potential in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2019. Vol. 256, pp. 234—249. doi:10.1016/j.jad.2019.06.010