

Касьянов Евгений Дмитриевич

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
АФФЕКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ В СЕМЬЯХ С ОТЯГОЩЁННЫМ АНАМНЕЗОМ ПО
ДЕПРЕССИВНОМУ И БИПОЛЯРНОМУ АФФЕКТИВНОМУ РАССТРОЙСТВАМ**

14.01.06 – психиатрия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России.

Научный руководитель:

Мазо Галина Элевна, доктор медицинских наук, руководитель отделения трансляционной психиатрии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Гречаный Северин Вячеславович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Усов Григорий Михайлович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, медицинской психологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита состоится 23 декабря 2021 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета Д 208.093.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте института: bekhterev.ru

Автореферат разослан 22 ноября 2021 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Аффективные расстройства (рекуррентное депрессивное расстройство [РДР] и биполярное аффективное расстройство [БАР]) играют наиболее значимую роль в структуре глобального бремени заболеваний среди психической патологии: по прогнозу Всемирной Организации Здравоохранения к 2030 году аффективные расстройства станут одной из ведущих причин нетрудоспособности населения (World Health Organization, 2020). Рост распространенности аффективных расстройств, а также их вклад в глобальное бремя болезней сделали изучение биологических основ РДР и БАР ключевым направлением в области биологической психиатрии и превентивной медицины, где одной из главных научных целей стало выявление в популяции лиц с высоким уровнем риска аффективных расстройств (Кибитов А.О. и др., 2020).

РДР и БАР являются мультифакториальными полигенными патологиями, что предполагает вовлечённость множества молекулярных механизмов в формирование их фенотипа (Howard D.M. et al., 2019; Mullins N. et al., 2021; Касьянов Е.Д. и др., 2021). Вклад генетических факторов в развитие аффективных расстройств, согласно близнецовым исследованиям, составляет 37% для РДР и 85% для БАР (Bienvenu O. J. et al., 2011). Кроме того, высокая клиническая коморбидность аффективных расстройств с соматическими заболеваниями (Correll C.U. et al., 2017) во многом объясняется их ассоциацией с различными иммунометаболическими нарушениями на генетическом и молекулярном уровнях (Lang U.E. et al., 2013; Amare A.T. et al., 2017; Rukavishnikov G. et al., 2021). Однако, несмотря на значительное количество фундаментальных исследований аффективных расстройств, пока не продемонстрировано каких-либо убедительных результатов в отношении устойчивых маркеров данных заболеваний, в связи с чем они не могут рекомендоваться для использования в клинической практике (Cai N. et al., 2020; McIntyre R.S. et al., 2020). Причинами подобных результатов могут быть высокая фенотипическая гетерогенность РДР и БАР (Fried E.I. et al., 2015), а также их крайне полигенная природа (Golan D. et al., 2014).

Одним из возможных методов снижения гетерогенности в выборках для изучения более биологически детерминированных случаев заболевания – является использование семейного дизайна в исследованиях. Отягощённый семейный анамнез, как факт выявления в семье случаев одного заболевания, может быть очень информативным для прогнозирования риска заболевания человека на основе полигенных и общих внешнесредовых компонентов риска (Wen Y. et al, 2017; Касьянов Е.Д. и др., 2018). Изучение семейного анамнеза также имеет практическое значение, т.к. является стандартной частью психиатрического интервью и может использоваться в качестве дополнительного диагностического критерия при дифференциальной диагностике РДР, БАР и других психических расстройств (Zimmerman M. et al., 2006).

Целесообразность таких подходов, применяемых в клинической практике и научных исследованиях, подкрепляют эпидемиологические данные: лица по крайней мере с одним кровным родственником с РДР, примерно в 2,8 раза чаще сами страдают данной патологией по сравнению с общей популяцией (Sullivan P.F. et al., 2000), а лица с БАР – до 19 раз (Smoller J.W. et al., 2003). Более того, наиболее высокому риску развития аффективных расстройств подвержены потомки двух поколений с данными патологиями (Talati A. et al., 2013), что даёт возможность сделать предположение о генетическом характере семейной агрегации РДР и БАР (Smoller J.W. et al., 2003; Flint J. et al., 2014). При этом нельзя исключить роль общих патогенных

пре- и перинатальных, стрессовых, экологических и других средовых факторов, накапливающихся в семьях (Srinivasan R. et al., 2020). Сюда же относятся факторы психотравмирующих событий в детском возрасте и особенностей темперамента – как базовой характеристики индивидуальной реактивности человека на отрицательные и положительные события (Разумникова О. 2005; Azorin J.M., et al. 2012; Koenders M.A. et al., 2020).

Однако если в первых семейных исследованиях лишь количественно оценивали риски аффективных расстройств, то в последующих работах учёные сфокусировались на поиске клинических особенностей «семейных» форм РДР и БАР (Мазо Г.Э. и др., 2021). Однако опубликованные исследования с семейным дизайном крайне разнородны как по методологии, так и по клиническим характеристикам, изучаемым в них. Таким образом, изучение феномена семейной агрегации аффективных расстройств и влияния отягощённого семейного анамнеза на различные клинические характеристики является актуальной темой для исследования.

Степень разработанности темы исследования

В российской популяции проводилось только одно исследование с семейным дизайном, в котором участвовали пациенты как с аффективными расстройствами, так и расстройствами шизофренического спектра (Голимбет В.Е., 2003). В данном исследовании впервые были выявлены специфические ассоциации генов-кандидатов серотониновой и дофаминовой систем с особенностями течения шизофрении, шизоаффективного и аффективного психозов. При этом основные результаты, касающиеся родственников пациентов, были представлены только для расстройств шизофренического спектра или смешанной категории аффективных расстройств (Голимбет В. Е., 2003). Два других исследования, в которых изучался семейный отягощённый анамнез аффективными расстройствами, имели кросс-секционный дизайн, и в них не проводилось прямого диагностического интервью с родственниками, в связи с чем использовались только данные самоотчётов пациентов (Нуллер Ю.Л. и др., 1988; Усов Г.М. и др., 2016). В работе Нуллера Ю.Л. и др. (1988) впервые были представлены данные зарубежных семейных исследований БАР и проведён межгрупповой анализ негенетических факторов риска данного расстройства. В работе Усова Г. М. и др. (2016) впервые были получены данные об агрегации различной аффективной патологии в семьях пациентов с БАР с психотическими симптомами. Таким образом, в приведённых отечественных исследованиях с семейным дизайном в большей степени изучались пациенты с шизофренией и БАР, причём нередко именно психотического уровня. В единственном исследовании с семейным дизайном, куда включались пациенты с аффективными расстройствами, основной фокус был сделан именно на генетические аспекты, но не на оценку рисков и клинические характеристики РДР и БАР. Кроме того, в приведённых исследованиях имели место быть различные методологические ограничения, такие как отсутствие стандартизированных методик для верификации диагнозов на основе международных диагностических критериев, отсутствие групп сравнения со здоровыми пробандами и отсутствие поправок на пол и возраст при проведении статистического анализа.

В зарубежных публикациях, несмотря на хорошую представленность семейных исследований РДР и БАР в разных популяциях, имеет место быть подобная методологическая гетерогенность, а также конфликтные результаты о влиянии отягощённого семейного анамнеза на клиническую картину аффективных расстройств (Smoller J.W. et al, 2003; Nierenberg A.A. et al., 2007). Кроме того, опубликовано мало данных о взаимосвязи психотравмирующих факторов в детском возрасте и личностных характеристик с аффективными расстройствами в семьях пациентов (Zaninotto L. et al., 2016; Koenders M.A. et al., 2020). Малоразработанным

направлением также является изучение коморбидности аффективных расстройств и соматических заболеваний в семьях с проверкой гипотезы о роли в развитии РДР и БАР генетических полиморфизмов, связанных с нарушением одноуглеродного метаболизма (ОУМ) (Wan L. et al., 2018).

Гипотеза исследования

Аффективные расстройства имеют тенденцию агрегироваться в семьях, а сам отягощённый семейный анамнез ассоциирован с определёнными клиническими характеристиками, генетическими полиморфизмами и другими коморбидными заболеваниями.

Цель исследования

Разработка методов раннего выявления и прогноза течения аффективных расстройств на основании данных об отягощённом семейном анамнезе, изучение особенностей агрегации РДР и БАР в семьях с учётом личностных, клинических и генетических факторов.

Задачи исследования:

1. Определить клинические особенности течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по РДР и БАР.
2. Изучить выявляемость и риски развития аффективных расстройств среди родственников пациентов с РДР и БАР и родственников психически здоровых пробандов.
3. Оценить выявляемость соматических заболеваний среди родственников пробандов с аффективными расстройствами.
4. Оценить влияние психотравмирующих факторов в детском возрасте на риск манифеста аффективных расстройств проанализировать личностные характеристики пациентов с РДР и БАР.
5. Сравнить частоту генетических полиморфизмов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с ОУМ, среди пациентов с РДР и БАР, их кровных родственников, а также проанализировать их влияние на клинические характеристики заболевания.

Научная новизна

Впервые было проведено классическое семейное исследование аффективных расстройств в российской популяции. Впервые продемонстрирована связь между особенностями характера и темперамента и развитием аффективных расстройств среди поражённых и здоровых родственников, а также построена модель оценки риска аффективных расстройств с учётом отягощённого семейного анамнеза и черт темперамента. Впервые проанализирована частота выявляемости разных видов насилия и пренебрежения в детстве в семьях среди пациентов с аффективными расстройствами и их родственников, а также в семьях с пробандами без психических расстройств. Впервые проведен анализ генетических полиморфизмов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с нарушением одноуглеродного метаболизма, у лиц с аффективными расстройствами в рамках семейного дизайна в российской популяции.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты диссертационного исследования значительно расширили существующие представления о влиянии отягощённого семейного анамнеза по аффективным расстройствам на развитие и течение РДР и БАР у пациентов. Выявленные социально-демографические, клинические и генетические факторы риска развития аффективных расстройств у пациентов с семейным отягощённым анамнезом по РДР и БАР имеют высокую практическую значимость в определении необходимости дополнительного скрининга сопутствующих психических и соматических патологий, а также в определении прогноза развития данных расстройств у незатронутых родственников ещё в доманифестном периоде. Полученные результаты диссертационного исследования также применимы при проведении семейного консультирования родственников пациентов с аффективными расстройствами как с целью психообразовательных и антистигматизационных интервенций, так и с целью снижения бремени заболевания для семьи с использованием скрининга психических расстройств в группах риска неклинической популяции и проведением психокоррекционных методик для профилактики травмирующих событий у детей и подростков. Полученные результаты послужат основой для разработки рекомендаций и методических пособий для врачей-психиатров, медицинских генетиков и клинических психологов.

Методология и методы исследования

Научное исследование одобрено Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол №7, №ЭК-2013). Сбор материала для исследования производился на базе отделения трансляционной психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Для решения поставленных задач данное исследование было выполнено в три основных этапа:

I Этап (n=172): кросс-секционное исследование клинических особенностей течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам (ДЭ/РДР или БАР) в сравнении с пациентами без отягощённого семейного анамнеза.

II Этап (n=180): семейное кросс-секционное исследование выявляемости аффективных расстройств у кровных родственников пробандов с ДЭ/РДР или БАР и пробандов без каких-либо психических расстройств. В изучаемых группах также анализировались особенности темперамента и характера и частота психотравмирующих факторов детства.

III Этап (n=99): кросс-секционное исследование частоты встречаемости полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, среди пациентов с аффективными расстройствами, их кровных родственников в сравнении с группой здоровых лиц.

Таким образом, участниками исследования являлись лица европейского происхождения, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании, и отвечающие следующим критериям включения:

1. Пациенты (пробанды) старше 18 лет, чьё состояние отвечало диагностическим критериям МКБ-10 для депрессивного эпизода (ДЭ) или РДР (F32 или F33), а также БАР (F31). В исследование включались пациенты с коморбидными расстройствами тревожного спектра и расстройствами пищевого поведения.

1.1 Кровные родственники пробандов с ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет (необходимо обоюдное подтверждение кровного родства пациентом и родственником 1-й или 2-й степеней родства).

2. Пробанды старше 18 лет без ДЭ/РДР или БАР, а также других установленных в процессе осмотра психических расстройств.

2.1 Кровные родственники пробандов без ДЭ/РДР или БАР первой и второй степеней родства в возрасте старше 18 лет (необходимо обоюдное подтверждение кровного родства пациентом и родственником 1-й или 2-й степеней родства).

Критериями невключения для всех участников исследования являлись: сопутствующий психический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00-09, F20-29, а также F60-99; эпизоды судорог в анамнезе, за исключением случаев единичных простых фебрильных судорог в возрасте от 6 месяцев до 5 лет; наличие в анамнезе тяжелой травмы головного мозга, острого нарушения кровообращения или инфекционного заболевания нервной системы с устойчивым неврологическим дефицитом, а также тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации. *Критериями исключения* для всех участников исследования являлись: желание участника прекратить участие в нём; неспособность участника исследования продолжать участие из-за агрессивного поведения, а также угрозы для собственной жизни или жизни других людей.

Каждый из участников проходил комплексное обследование по специально разработанной карте исследования, которая включала стандартные социо-демографические и антропометрические данные, сведения об отягощённом семейном анамнезе психическими расстройствами и соматическими заболеваниями, а также различные клинические характеристики аффективных расстройств. На этапе включения в исследование все участники (пациенты и их кровные родственники) проходили диагностическое обследование с помощью полуструктурированного интервью MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview). В ходе исследования использовались следующие психометрические инструменты: Опросник Клонингера для оценки черт характера и темперамента (Temperament Character Inventory, TCI) (Cloninger C.R., 1994), Опросник детских травм (Childhood Trauma Questionnaire, CTQ) (Pennebaker J.W. et al., 2013), Рейтинговая шкала депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS, Montgomery – Asberg Depression Rating Scale) (Williams J.B., et al., 2008).

Генетический анализ. Для долговременного хранения биоматериала (кровь) были применены современные методики её стабилизации. Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Молекулярная диагностика аллелей полиморфизмов генов MTHFR (C677T и A1298C), MTR (A2756G) и MTRR (A66G) осуществлялась методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами («SNP-экспресс-РВ») и последующей детекцией в режиме реального времени. Использовалась тест-система для выделения ДНК из лейкоцитов «ДНК-Экспресс-кровь». Для определения аллелей однонуклеотидных полиморфизмов использовались наборы производства НПФ «Литех», г. Москва. ПЦР-анализ осуществлялся с помощью программируемых амплификаторов с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме реального времени (Rotor-Gene3000/6000 [CorbettResearch, Австралия] Rotor-GeneQ [Qiagen, Германия]).

Статистический анализ и визуализация данных проводились на языке программирования R (версия 4.0.2) в RStudio v1.4.1717 и IBM SPSS Statistics 23. В качестве мер центральной тенденции использовались арифметическая средняя и стандартное отклонение – $M(\sigma)$, а также медиана и межквартильный размах – $Md (IQR)$. Категориальные переменные описывались процентными долями с приведением абсолютных чисел – $\%(n)$. Распределение количественных определялось согласно критерию Колмогорова – Смирнова. Межгрупповые

сравнения были проведены при помощи непараметрических критериев. Для анализа количественных переменных использовались тест Крускала – Уоллиса и пост-хок критерий Манна – Уитни для попарных сравнений. Для анализа категориальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае анализа таблиц с малым числом наблюдений также применялся двусторонний точный критерий Фишера. При проведении множественного тестирования гипотез применялась поправка Бонферрони. Дополнительно вычислялся размер эффектов по критериям Cramer's V для результатов генетического анализа, которые интерпретировались следующим образом: $ES \leq 0,2$ – слабый результат, $0,2 < ES \leq 0,6$ – умеренный результат, $ES > 0,6$ – результат сильный. Для определения факторов риска применялась линейная, а также бинарная логистическая регрессия с различными зависимыми и независимыми переменными и анализом ROC-кривых с оценкой чувствительности и специфичности. В качестве критического уровня значимости (p), при котором отвергалась нулевая гипотеза, было выбрано значение 0,05. Значение $0,05 < p < 0,09$ принималось в качестве тенденции к значимости. Для каждого фенотипа аффективного расстройства на II этапе исследования дополнительно был рассчитан широко используемый параметр семейной агрегации – семейный риск рецидива (λ_s или FRR, familial recurrence risk) – определяющийся как доля пораженных пар родителей и пробандов среди всех пар родителей и пробандов выборки (K_s) в сравнении с распространенностью заболевания в нормальной популяции (K) – $\lambda_s = K_s/K$ (Khoury M.J., Beaty T.H., et al., 1988).

Положения, выносимые на защиту

1. Аффективные расстройства (РДР или БАР) демонстрируют высокий уровень агрегации в семьях, а также являются факторами риска наличия соматических и неврологических заболеваний у кровных родственников.

2. Пациенты с ДЭ/РДР и отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам характеризуются большей частотой коморбидных расстройств тревожного спектра, а также специфическими клиническими характеристиками с моделирующим эффектом пола.

3. Пробанды с аффективными расстройствами и отягощённым семейным анамнезом характеризуются высокой частотой разных видов насилия и пренебрежения в детстве, а также специфическими особенностями темперамента и характера.

4. Пробанды с аффективными расстройствами и отягощённым семейным анамнезом характеризуются носительством минорных аллелей полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и метионин синтазы MTR 2756A>G, а минорный аллель полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами.

Степень достоверности и апробация результатов

Высокая степень достоверности результатов диссертации обоснована достаточным размером исследуемых выборок, использованием валидных методик, согласно поставленным целям и задачам, применением корректных методов статистического анализа данных. Основные результаты диссертационной работы доложены на таких мероприятиях, как: European College of Neuropsychopharmacology Seminar, Saint Petersburg (5–7 декабря 2018 года, Санкт-Петербург), 19th WPA World Congress of Psychiatry (21–24 августа 2019 года, Лиссабон, Португалия), II

Российская зимняя Школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике и персонализированной терапии (12–15 февраля 2019 года, Москва), 29th European Congress of Psychiatry (10–13 апреля 2021 года, виртуально); 2021 American Psychiatric Association Annual Meeting (1–3 мая 2021 года, виртуально), XVII Съезд психиатров России (15–18 мая 2021 года, Санкт-Петербург), International “Stress and Behavior” Neuroscience Conferences 2021 (16–19 мая 2021 года, Санкт-Петербург).

Личный вклад соискателя

Автором самостоятельно проведён анализ отечественных и зарубежных исследований по изучаемому направлению, разработан дизайн исследования, выполнено комплексное обследование пациентов и их родственников с последующим анализом результатов. Первый этап исследования проводился в рамках Российского национального консорциума по психиатрической генетике; доля участия в подготовке и сборе данных – 60 %, в статистическом анализе – 100 %, в обобщении и анализе материала – 90 %. Интерпретация полученных данных, формулирование выводов и практических рекомендаций проводились при непосредственном участии автора. Доля участия автора на последующих этапах в сборе данных исследования – 100 %, в статистическом анализе – 100 %, в обобщении и анализе материала – 90 %.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование, изучающее вопросы клинических и генетических факторов риска развития аффективных нарушений в семьях с отягощённым анамнезом по депрессивному и биполярному аффективному расстройствам, соответствует формуле специальности 14.01.06 – «Психиатрия» и областям исследования: п. 1 – «Общие патогенетические основы психической патологии» и п. 4 – «Клиника, диагностика, терапия психических расстройств и реабилитация психически больных».

Публикация результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 6 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК, 3 статьи, индексируемых в международных базах данных «Scopus» и «Web of Science».

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 122 страницах машинописного текста. Работа содержит введение, три главы, обсуждение, выводы, список условных обозначений, список литературы. Диссертация проиллюстрирована 18 таблицами и 22 рисунками. Список литературы включает 203 наименования, в том числе 13 отечественных и 190 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Клинические особенности течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам

На I этапе исследования было включено 172 пациента, из них 64,5% женщин (n=111) и 35,5% мужчин (n=61). Средний возраст пациентов в данной выборке составил 40,87 (15,86) года

(M(SD)), у женщин – 43,52 (16,29) года, у мужчин – 36,08 (13,95) года. Депрессивный эпизод отмечался у 30,2% (n=52) пациентов, РДР – у 69,8% (n=120). Среди женщин наличие депрессивных эпизодов в течение беременности отмечали у себя 5,4% (n=6), а послеродовой депрессии – 10,8% (n=12). Более трёх депрессивных эпизодов в течение жизни отмечалось у 24,4% (n=42) участников исследования. Среднее количество перенесенных депрессивных эпизодов по выборке – 2,98 (2,3). Средняя продолжительность самого длительного эпизода депрессии – 13,76 (6,2) месяца. Средняя длительность заболевания по выборке составила 10,35 (12,09) лет. Средний возраст манифеста составил 30,59 (12,56) года. Ранний манифест (развитие первого депрессивного эпизода до медианного возраста манифеста по выборке $Me=29$ ($Q1 = 20$, $Q3 = 38$) лет) отмечался у 49,4% пациентов (n=85), очень ранний манифест (до 18 лет) – у 18,6% пациентов (n=32).

Историю суицидных попыток имели 11,6% (n=20) пациентов, при этом повторяющиеся мысли о смерти или о конкретном плане совершения самоубийства в течение жизни имели 30,8% (n=53) пациентов.

У пациентов с депрессивными расстройствами (депрессивным эпизодом или РДР) наиболее часто встречались следующие коморбидные психические расстройства: генерализованное тревожное расстройство (ГТР) в 26,2% (n=45) случаев, паническое расстройство (ПР) – в 24,4% (n=42), социальное тревожное расстройство (СТР) – в 13,4% (n=23). На момент обследования текущий депрессивный эпизод отмечался у 72,1% (n=122) пациентов, остальные пациенты находились в ремиссии (n=50).

В течение депрессивных эпизодов подавленное настроение большую часть дня отмечали 87,8% (n=151) пациентов, заметное уменьшение интереса или удовольствия во всех или почти во всех мероприятиях большую часть дня – 93,6% (n=161), усталость или потерю энергии почти каждый день – 94,2% (n=162). Из дополнительных симптомов депрессии у себя отмечали: значительную потерю веса или аппетита 48,8% (n=84) пациентов, значительное увеличение веса или аппетита – 13,4% (n=23), бессонницу почти каждый день – 58,1% (n=100), гиперсомнию почти каждый день – 22,1% (n=38), психомоторную ажитацию – 18% (n=31) или заторможенность – 57% (n=98) почти каждый день, ухудшение мыслительной способности или снижение концентрации внимания – 83,1% (n=143), чувство собственной бесполезности или чрезмерной вины – 68% (n=117), снижение либидо – 66,3% (n=114), наличие галлюцинаций – 1,7% (n=3) и бредовых идей – 2,3% (n=4).

Данные об отягощенном семейном анамнезе были получены на основании самоотчёта пациентов в процессе клинического интервью. О наличии кровных родственников с историей депрессивного эпизода или РДР сообщили 26,7% (n=46) пациентов, о наличии родственников с БАР – 3,5% (n=6). В целом, отягощённый семейный анамнез по аффективным расстройствам был выявлен у 30,2% пациентов (n=52), из них женщин 59,6% (n=31) и мужчин 40,4% (n=21). При разделении выборки по полу было выявлено, что у женщин (n=111) отягощённый семейный анамнез отмечался в 27,9% (n=31) случаев, среди мужчин (n=61) – у 34,4% (n=21), разница статистически незначима ($\chi^2=0,8$; $p=0,375$) (Рисунок 1).

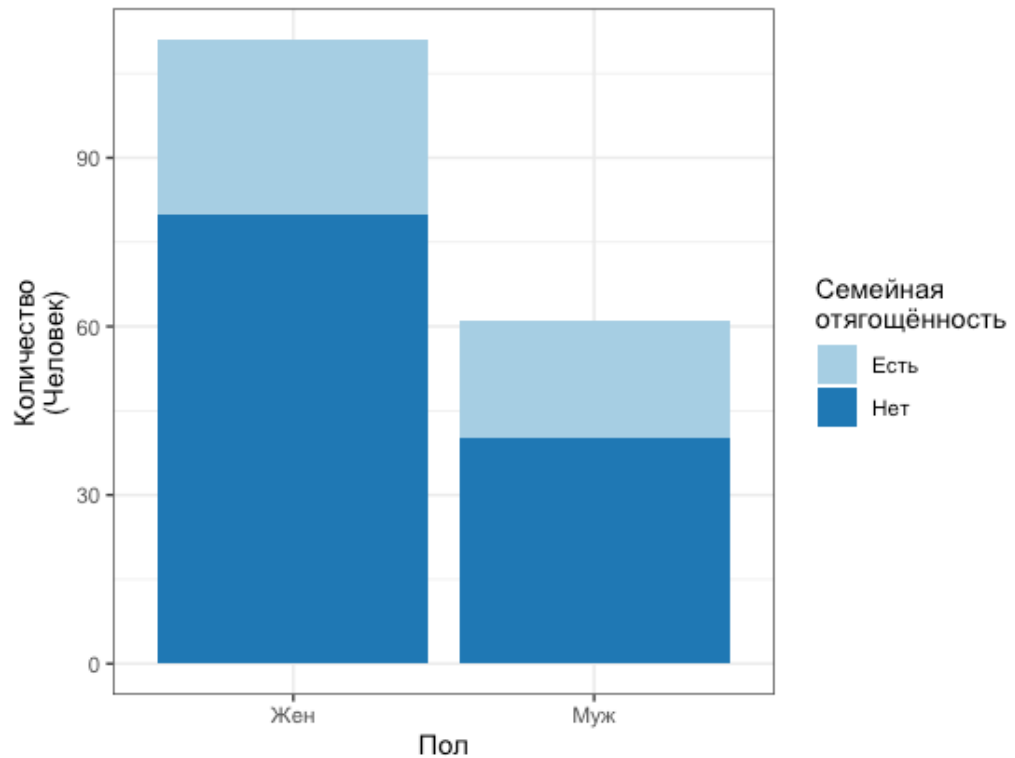


Рисунок 1 – Частота отягощённого семейного анамнеза у мужчин и женщин

Примечание к рисунку 1: Разница по частоте отягощённого семейного анамнеза у мужчин и женщин статистически не значима ($p > 0,05$).

В группе пациентов с отягощённым семейным анамнезом чаще встречалось наличие сопутствующего ГТР по сравнению с группой пациентов без отягощённого семейного анамнеза (38,5% [20] vs. 20,8% [25]; $\chi^2=5,8$; $p=0,016$). Также у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам отмечалась на уровне тенденции меньшая частота ангедонии (88,5% [46] vs 95,8% [115]; $\chi^2=3,3$; $p=0,09$) и снижения веса или аппетита (38,5% [20] vs 53,3% [64]; $\chi^2=3,2$; $p=0,07$), но также реже была представлена гиперсомния (13,5% [7] vs 25,8% [31]; $\chi^2=3$; $p=0,07$).

Несмотря на то, что статистически значимых различий по частоте отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами в зависимости от пола пациента выявлена не было ($p > 0,05$), были обнаружены клинические особенности, которые присутствовали у пациентов с отягощённым семейным анамнезом и зависели от пола. Так, у женщин с отягощённым семейным анамнезом чаще встречался ранний манифест депрессии (до 18 лет) по сравнению с женщинами без отягощённого семейного анамнеза (32,3% [10] vs 12,5% [10]; $\chi^2=2,9$; $p=0,015$). В то же время, у мужчин с отягощённым семейным анамнезом чаще встречалось наличие сопутствующего ГТР (47,6% [10] vs 20% [8]; $\chi^2=5$; $p=0,025$), а также отмечалась тенденция к большей частоте встречаемости попыток самоубийства по сравнению с мужчинами без отягощённого семейного анамнеза (28,6% [6] vs 10% [4]; $\chi^2=3,47$; $p=0,063$).

На следующем этапе исследования была проведена бинарная логистическая регрессия для оценки отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами как фактора риска развития сопутствующих психических расстройств, специфических клинических симптомов и раннего манифеста с учетом возраста в качестве ковариаты. Получены данные,

свидетельствующие, что наличиеотягощённого семейного анамнеза у пациентов с депрессивными расстройствами является фактором риска сопутствующего ГТР ($p=0,019$, $OR=2,4$, ДИ 95% [1,15 – 4,79]). По прочим переменным статистически значимых результатов получено не было ($p>0,05$).

Несмотря на то, что отягощённый семейный анамнез в данной выборке не был ассоциирован с ранним манифестом депрессивных расстройств ($p>0,05$), в других исследованиях более ранний возраст развития депрессивных эпизодов был описан как независимый фактор риска истории аффективных расстройств в семьях (Weissman M.M. et al., 1984; Nierenberg A.A. et al., 2007; Tozzi F. et al., 2008). Учитывая также тот факт, что на данном этапе исследования не проводилось прямое интервью с родственниками для исключения или подтверждения у них психических расстройств (что могло привести к увеличению ложноотрицательных данных об отягощённом семейном анамнезе), была отдельно проанализирована ассоциация раннего манифеста с определёнными клиническими характеристиками депрессивных расстройств с учетом возраста в качестве ковариаты. Было обнаружено, что ранний манифест (до 18 лет) ($p=0,036$, $OR=3,4$, ДИ 95% [1,08 – 10,53]) является фактором риска наличия сопутствующего обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). Кроме того, ранний манифест депрессивных расстройств является фактором риска определенных психопатологических нарушений: гиперсомнии ($p=0,024$, $OR=3,02$, ДИ 95% [1,23 – 4,75]) и пониженного либидо ($p=0,007$, $OR=3,03$, ДИ 95% [1,67 – 3,93]). Линейная регрессия также выявила, что более ранний манифест влияет на течение заболевания и приводит к более длительной продолжительности депрессивного эпизода ($p=0,001$, $\beta=-0,19$, ДИ 95% [-0,11 – -0,25]) (Рисунок 2).

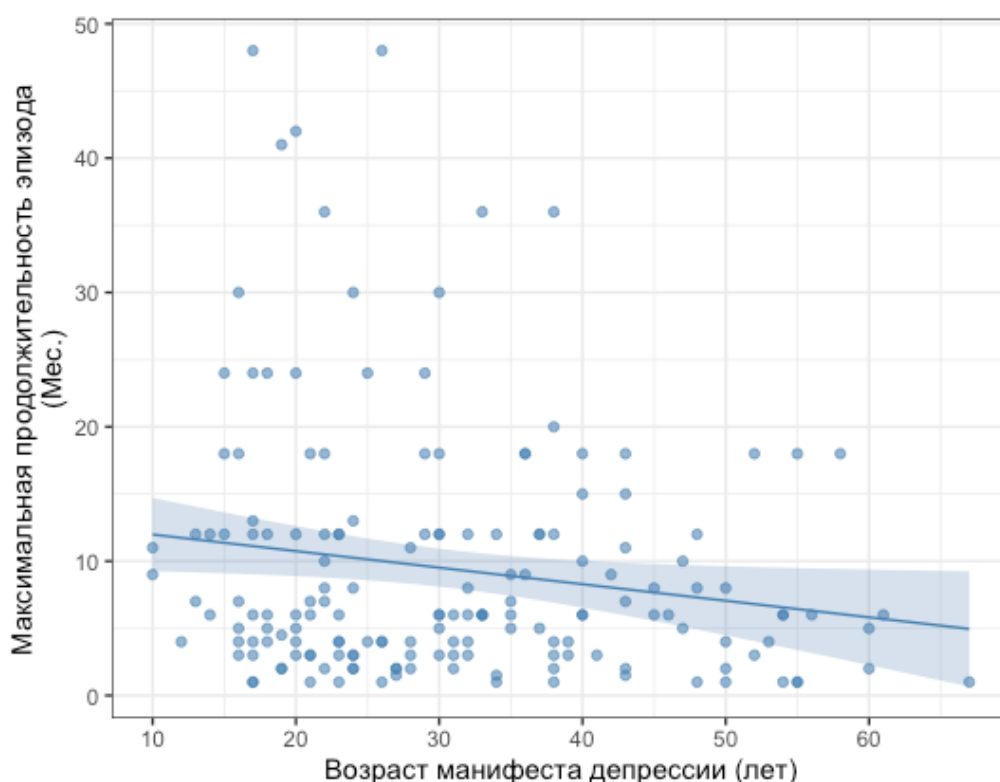


Рисунок 2 – Результаты линейной регрессии оценки влияния возраста манифеста депрессии на максимальную продолжительность эпизода

Примечание к рисунку 2: Возраст манифеста депрессии ассоциирован с длительностью депрессивных эпизодов ($p=0,001$, $\beta=-0,19$, ДИ 95% [-0,11 – -0,25]).

Частота и риски развития аффективных расстройств и соматических заболеваний среди кровных родственников пациентов с РДР и БАР

На II этапе исследования был использован классический семейный дизайн. С целью сравнения частоты выявления аффективных расстройств среди родственников пробандов с РДР и БАР (исследовательская группа – 36 семей) и родственников пробандов без каких-либо психических расстройств (группа сравнения – 23 семьи) были сформированы две основные группы (Таблица 1). Все участники исследования, включая кровных родственников, после получения информированного согласия были осмотрены врачом-психиатром по единой схеме. Диагнозы были верифицированы на основании MINI.

Таблица 1. Описание групп семейного исследования аффективных расстройств (АР).

Исследовательская группа (n=104)		Группа сравнения (n=76)	
Пробанды с АР n=36 (%)	Родственники пробандов с АР n=68 (%)	Пробанды без АР n=23 (%)	Родственники пробандов без АР n=53 (%)
Из них: - с РДР n=16 (44,4%) - с БАР n=20 (55,6%)	Из них: - здоровых n= 33 (48,5%) - с РДР n=14 (20,6%) - с БАР n=21 (30,9%)	Из них: - здоровых n=23 (100%)	Из них: - здоровых n=49 (89,8%) - с РДР n=4 (8,2%) - с БАР n=1 (2%)

Характеристика семейных случаев. В исследовательскую группу было включено 36 семей с пробандами с диагнозами РДР 44,4% (n=16) и БАР 55,6% (n=20), а также их родственники как первой степени родства 75% (n=51), так и второй – 25% (n=17). В группу сравнения было включено 23 семьи со здоровыми пробандами. У пробандов без аффективных расстройств были обследованы родственники только первой степени родства (n=53). Только у 25% (n=5) пробандов с БАР не было отягощённого семейного анамнеза, в остальных случаях у пробандов с БАР были выявлены родственники с каким-либо аффективным расстройством. Доля пробандов с РДР без отягощённого семейного анамнеза составила 31,25% (n=5), во всех остальных случаях у пробандов с РДР также были выявлены родственники с каким-либо аффективным расстройством. Только у 12,5% (n=2) пробандов с РДР были выявлены родственники с подтверждённым диагнозом БАР, и только в 15% (n=3) семей пробандов с БАР были выявлены родственники с РДР. В контрольной группе в 21,7% семей (n=5) имелись родственники с аффективными расстройствами у пробандов без каких-либо психических расстройств (Рисунок 3).

Характеристика пробандов с аффективными расстройствами и их родственников. Доля женщин среди пробандов с РДР или БАР исследовательской группы составляет 69,4% (n=25), доля мужчин – 30,6% (n=11). Средний возраст составил 30,81 (11,52) лет. Средний возраст появления субклинических симптомов аффективных расстройств составил 16,38 (9,38) лет, а

возраст манифеста заболевания – 20,7 (8,8) лет. Средняя длительность заболевания в исследовательской группе составила 7,6 (6,5) лет.

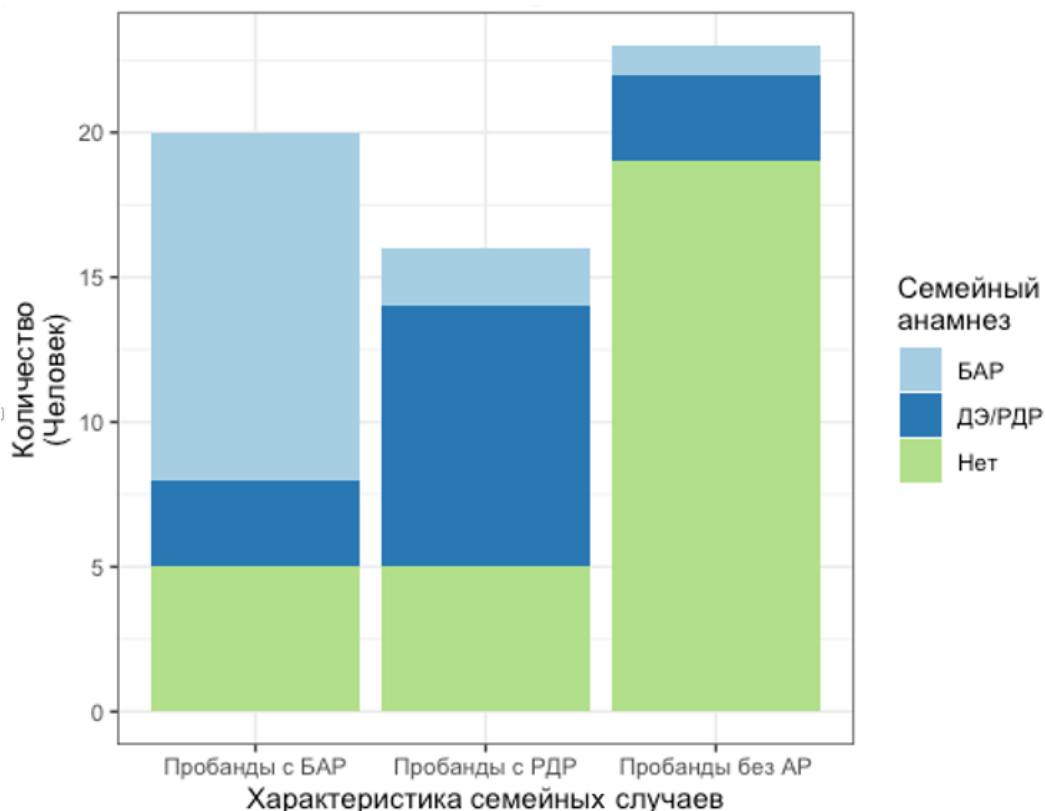


Рисунок 3 – Описательная статистика выявляемости отягощённого семейного анамнеза у пробандов с и без аффективных расстройств (АР)

Среднее количество депрессивных эпизодов у пациентов с РДР – 2,89 (1,44), с БАР – 4,04 (2,7). Более трёх депрессивных эпизодов в течение жизни отмечалось у 66,7% (n=24) участников исследовательской группы. Среднее количество маниакальных эпизодов у пациентов с БАР – 3,45 (2,1), гипоманиакальных эпизодов – 2 (2,2). Более трёх гипо-/маниакальных эпизодов в течение жизни отмечалось у 25% (n=9) участников исследовательской группы. Историю суицидных попыток имели 25% (n=9) пациентов исследовательской группы, при этом повторяющиеся мысли о смерти или о конкретном плане совершения самоубийства в течение жизни имели 52,7% (n=19) пациентов.

У пробандов с аффективными расстройствами наиболее часто встречались следующие коморбидные психические расстройства: ГТР в 41,7% (n=15) случаев, ПР – 33,3% (n=12), СТР – 13,9% (n=5), ОКР – 13,9% (n=5). Также встречались следующие группы соматических и неврологических заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 8,3% (n=3), эндокринологические заболевания – 11,1% (n=4), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – 33,3% (n=12), урогенитальные заболевания – 8,3% (n=3), новообразования – 2,8% (n=1), инсульт любого типа – 2,8% (n=1).

Доля женщин среди родственников пробандов с аффективными расстройствами составляет 61,7% (n=42), доля мужчин – 38,3% (n=26). Средний возраст составил 49,13 (10,7) лет. После проведения психиатрического осмотра среди родственников (n=68) пробандов с РДР или БАР были выявлены как психически здоровые лица n=33 (48,5%), так и лица с установленными

диагнозами РДР $n=14$ (20,6%) и БАР $n=21$ (30,9%). Среднее количество депрессивных эпизодов у кровных родственников исследовательской группы с РДР – 4,6 (2,11), с БАР – 4,3 (2,9). Средний возраст появления первых симптомов составил 20,6 (7,2) лет, а возраст манифеста заболевания – 25,4 (5,8) лет. Средняя длительность заболевания в родственников пробандов составила 19,8 (6,2) лет.

У родственников пробандов с аффективными расстройствами, у которых были диагностированы РДР или БАР, наиболее часто встречались следующие коморбидные психические расстройства: ГТР в 43,5% ($n=20$) случаев, ПР – 19,6% ($n=9$), приступообразное переедание 13% ($n=6$). Также были зарегистрированы следующие группы соматических и неврологических заболеваний: ССЗ – 57,4% ($n=39$), эндокринологические заболевания – 41,2% ($n=28$), заболевания ЖКТ – 80,9% ($n=55$), урогенитальные заболевания – 25% ($n=17$), мышечно-скелетные заболевания – 1,5% ($n=1$), новообразования – 23,5% ($n=16$), инсульт любого типа – 13,2% ($n=9$), деменции – 2,9 ($n=2$).

Характеристика участников группы сравнения. Доля женщин среди пробандов без аффективных расстройств составил 60,8% ($n=14$), доля женщин среди родственников пробандов без аффективных расстройств – 57,6% ($n=34$). Средний возраст пробандов без аффективных расстройств составил 29,4 (5,4) лет, средний возраст родственников – 45,8 (6,9) лет.

У пробандов без аффективных расстройств также встречались следующие группы соматических и неврологических заболеваний: ССЗ – 8,7% ($n=2$), эндокринологические заболевания – 8,7% ($n=2$), заболевания ЖКТ – 39,1% ($n=9$), урогенитальные заболевания – 4,3% ($n=1$), новообразования – 4,3% ($n=1$). У родственников пробандов без аффективных расстройств также встречались следующие группы соматических и неврологических заболеваний: ССЗ – 39,6% ($n=21$), эндокринологические заболевания – 37,7% ($n=20$), заболевания ЖКТ – 83% ($n=44$), урогенитальные заболевания – 24,5% ($n=13$), мышечно-скелетные заболевания – 5,7% ($n=3$), новообразования – 20,8% ($n=11$), инсульт любого типа – 1,9% ($n=1$).

Сравнение демографических и клинических характеристик пробандов и их кровных родственников исследовательской группы и группы сравнения. Пробанды исследовательской группы и группы сравнения не различались по полу, возрасту и длительности образования ($p>0,05$). Родственники пробандов с аффективными расстройствами были значимо младше родственников пробандов без аффективных расстройств (46,7 [17,2] vs 55 [6,7]; $p=0,02$), но не различались по полу и длительности образования ($p>0,05$).

При сравнении пробандов с аффективными расстройствами с их родственниками, у которых было диагностировано РДР или БАР, было выявлено, что у первых возраст манифеста основного заболевания значимо меньше (21,2 [8,6] vs 25,4 [9,2]; $p=0,01$), а длительность гипо-/маниакальных эпизодов значимо продолжительнее (1,5 [1,1] vs 0,9 [0,5]; $p=0,01$). Вместе с тем, у родственников с РДР, но не БАР, значимо выше количество депрессивных эпизодов (2,9 [1,4] vs 2,3 [1,6]; $p=0,04$), что можно объяснить разницей в возрасте и, следовательно, более длительным течением заболевания. При этом количество гипо-/маниакальных эпизодов значимо не различалось у пробандов с БАР и их родственников ($p>0,05$). Кроме того, в исследовательской группе у пробандов-женщин отмечалась значимо более высокая частота депрессивных состояний во время беременности и послеродовом периоде, чем у женщин с аффективными расстройствами из подгруппы кровных родственников (6 [25%] vs 4 [11,4%]; $p=0,03$).

Оценка риска развития аффективных расстройств среди кровных родственников пациентов с РДР и БАР. С использованием бинарной логистической регрессии были построены модели, в которых, согласно дизайну исследования, предиктором выступал факт наличия у пробанда отягощённого семейного анамнеза по 1) любым аффективным расстройствам, 2)

ДЭ/РДР, 3) БАР, а исходом – наличие или отсутствие у пробанда соответствующего диагноза аффективного расстройства; также во все модели в качестве ковариат включались пол и возраст.

Все анализируемые модели продемонстрировали факт агрегации аффективных расстройств в семьях. Так, отягощённый семейный анамнез смешанным фенотипом аффективных расстройств являлся значимым фактором риска для наличия диагноза ДЭ/РДР или БАР у пробандов ($p=0,001$, $OR=9$, ДИ 95% [2,6 – 30,8]). По результатам моделей, анализирующих ДЭ/РДР и БАР по отдельности, была выявлена та же тенденция: отягощённый семейный анамнез по ДЭ/РДР является значимым фактором риска для наличия соответствующего фенотипа ($p=0,001$, $OR=6,3$, ДИ 95% [3,43 – 24,1]), для пробандов с БАР отягощённый семейный анамнез по данному расстройству также является значимым фактором риска ($p=0,001$, $OR=28,8$, ДИ 95% [5,5 – 94,8]).

Для каждого фенотипа дополнительно был рассчитан широко используемый параметр семейной агрегации - семейный риск рецидива (FRR, *familial recurrence risk*) – определяющейся как доля пораженных пар родителей и пробандов среди всех пар родителей и пробандов выборки в сравнении с распространенностью заболевания в нормальной популяции. Данные о распространённости фенотипа аффективных расстройств, а также ДЭ/РДР и БАР по отдельности брались из исследования Kessler R.S. et al. (2012) в связи со значительными ограничениями российских данных.

С учётом того, что распространенность аффективных расстройств среди населения составляла 21,4%, ДЭ/РДР - 18,3%, БАР - 2,5% (Kessler R.S. et al., 2012), был рассчитан FRR (ДИ 95%) для каждого изучаемого фенотипа: все аффективные расстройства – 3,4 (2,3 – 5,1); ДЭ/РДР – 3 (2,2 – 5,5); БАР – 23 (8 – 76). Таким образом, данные результаты продемонстрировали, что у пробандов с отягощённым семейным анамнезом риск развития аффективных расстройств выше, чем в общей популяции, что также соотносится с предыдущими результатами.

Оценка риска развития соматических и неврологических заболеваний среди кровных родственников пациентов с РДР и БАР. Отягощённый семейный анамнез по соматическим и неврологическим заболеваниям у пробандов с и без аффективных расстройств определялся в ходе интервью и изучения медицинской документации их кровных родственников ($n=68$ и $n=56$ соответственно) (Таблица 2).

В группе пробандов с аффективными расстройствами значимо чаще встречался отягощённый семейный анамнез по ССЗ ($\chi^2=3,6$; $p=0,03$), эндокринологическим заболеваниям ($\chi^2=2,8$; $p=0,04$), инсультам любого типа ($\chi^2=5,9$; $p=0,001$) и деменциям ($\chi^2=3,4$; $p=0,02$) в сравнение с группой пробандов без аффективных расстройств.

С использованием бинарной логистической регрессии были построены модели, в которых предиктором выступал факт наличия у пробандов соответствующего диагноза аффективного расстройства, а исходом – факт наличия у родственников соматических и неврологических заболеваний; также во все модели в качестве ковариат включались пол и возраст.

Анализируемые модели продемонстрировали, что диагноз аффективного расстройства у пробандов является фактором риска наличия у их кровных родственников ССЗ ($p=0,03$, $OR=3,5$, ДИ 95% [1,4 – 11,1]) и эндокринологических заболеваний ($p=0,04$, $OR=3,7$, ДИ 95% [1,1 – 12,4]). Подобные результаты наблюдались также для инсультов любого типа ($p=0,001$, $OR=9,2$, ДИ 95% [2,3 – 19,5]) и синдрома деменции ($p=0,02$, $OR=5,1$, ДИ 95% [1,2 – 14]).

Таблица 2 – Отягощённый семейный анамнез по соматическим и неврологическим заболеваниям у пробандов с и без аффективных расстройств (АР).

Отягощённый семейный анамнез	Пробанды с АР (n=36)	Пробанды без АР (n=23)	Pearson's χ^2	p-value
ССЗ	66,7% (n=24)	43,4% (n=10)	3,6	0,03
Эндокринологические заболевания	47,2% (n=17)	39,1% (n=9)	2,8	0,04
Заболевания ЖКТ	80,6% (n=29)	82,5% (n=19)	0,7	0,3
Лёгочные заболевания	22,2% (n=8)	17,4% (n=4)	1,1	0,4
Урогенитальные заболевания	25% (n=9)	26,1% (n=6)	0,1	0,8
Мышечноскелетные заболевания	2,8% (n=1)	13% (n=3)	0,8	0,1
Новообразования	30,5% (n=11)	47,8% (n=11)	3,1	0,08
Деменция	41,6% (n=15)	30,4% (n=7)	3,4	0,02
Инсульт любого типа	47,2% (n=17)	17% (n=4)	5,9	0,001

Специфика темперамента и характера, а также психотравмирующих факторов детства у пробандов и их кровных родственников

Для психометрической оценки темперамента и психотравмирующих факторов в детском возрасте использовались Опросник Клонингера для оценки темперамента и характера (ТСИ-125) и Опросник детских травм (СТQ). Пробанды с аффективными расстройствами, в сравнении с кровными родственниками, имели статистически значимо более высокие баллы ТСИ-125 по таким дименсиям, как «поиск новизны» (10,2 [3,4] vs 7,5 [4,4]; p=0,004), «избегание опасности» (13,6 [4,7] vs 11,3 [4,9]; p=0,01), «зависимость от поощрения» (8,6 [2,8] vs 7 [3,8]; p=0,02), а также «самотрансцендентность» на уровне тенденции к значимости (6,9 [3,9] vs 5,5 [3,9]; p=0,08) (Рисунок 4).

Похожие результаты наблюдались и при анализе данных опросника СТQ. Статистически значимых различий между пробандами и родственниками с аффективных расстройств не выявлено (p>0,05). Однако при сравнении пробандов и родственников без аффективных расстройств выявлялись значимые различия, свидетельствующие о том, что пробанды чаще сталкивались с эмоциональным (12 [5,3] vs 5,9 [1,2]; p=0,001), физическим (8,6 [4,7] vs 5,9 [1,4]; p=0,009) или сексуальным (6,6 [2,9] vs 5 [0,2]; p=0,003) насилием, а также эмоциональным (13,4 [6,4] vs 7,4 [2,5]; p=0,001) и физическим (9,1 [3,7] vs 7 [2,1]; p=0,02) пренебрежением.

Пробанды с аффективными расстройствами имели статически более высокий балл по дименсии «избегания опасности» (13,6 [4,7] vs 9,7 [4,9]; p=0,002) в сравнении с пробандами без аффективных расстройств. Вместе с тем, родственники пробандов с аффективными расстройствами не имели статистически значимых различий с родственниками здоровых пробандов (p>0,05); отмечалась лишь тенденция к значимости к более низкому баллу по дименсии «зависимости от поощрения» (7 [3,8] vs 8 [2,6]; p=0,07). Важные результаты также получены при анализе опросника СТQ: у пробандов с аффективными расстройствами отмечался статистически более высокий балл во всех доменах за исключением физического насилия на

уровне тенденции к значимости ($p=0,07$) в сравнении со здоровыми пробами. У родственников пробандов с аффективными расстройствами отмечался более высокий балл по физическому пренебрежению в сравнении с родственниками здоровых пробандов (7,9 [3,1] vs 6,1 [1,7]; $p=0,02$).

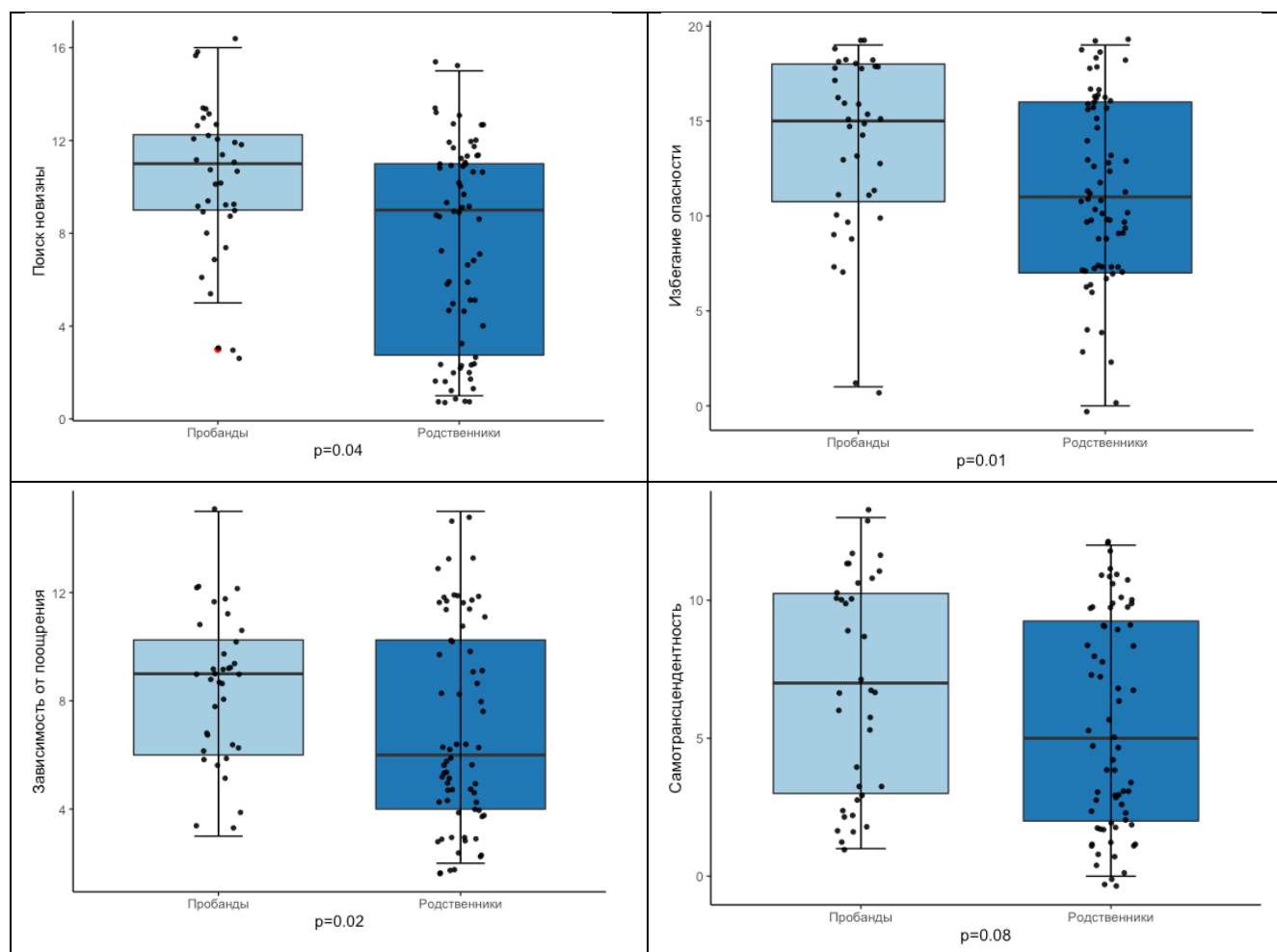


Рисунок 4 – Значимые различия дименсий темперамента и характера (TCI-125) у пробандов с аффективными расстройствами (АР) в сравнении с кровными родственниками

В исследовательский группе регрессионный анализ выявил ассоциацию детских травм и определённых дименсий темперамента и характера. Были рассчитаны модели для каждой из 7 дименсий TCI-125, где в качестве предикторов выступали 5 доменов опросника СТQ, а пол и возраст вводились в качестве ковариат. Было выявлено, что эмоциональное пренебрежение в детстве приводило к достоверному снижению балла по дименсии «кооперативность» ($p=0,04$, $\beta=-0,7$, ДИ 95% [-0,8 – -0,2]), а физическое пренебрежение приводило к повышению балла по дименсии «упорство» ($p=0,012$, $\beta=0,8$, ДИ 95% [0,06 – 0,4]).

Особый интерес представляло сравнение здоровых родственников пробандов с аффективными расстройствами и здоровых родственников пробандов без аффективных расстройств. Так, здоровые родственники пробандов с аффективными расстройствами имели статистически значимо более низкий балл по таким дименсиям, как «поиск новизны» (5,2 (3,9) vs 8,9 (3,7); $p=0,001$), «зависимость от поощрения» (5,7 [3,2] vs 8,2 [2,6]; $p=0,001$) и «самотрансцендентность» (4,3 [3,8] vs 6,4 [3,1]; $p=0,003$) в сравнении с родственниками пробандов без аффективных расстройств.

Для регрессионного анализа была построена модель, в которой для параметра наличия или отсутствия у здоровых родственников отягощённого семейного анамнеза по аффективным расстройствам в качестве предикторов вводились деменсии ТСІ-125, а также пол и возраст в качестве ковариат. Было выявлено, что более высокий балл по дименсии «поиск новизны» был ассоциирован с отсутствием отягощённого семейного анамнеза по аффективным расстройствам у здоровых родственников ($p=0,03$, $\beta=0,8$, ДИ 95% [0,7 – 1,1]).

Способ прогнозирования риска развития аффективных расстройств на основе отягощённого семейного анамнеза и личностных характеристик

Математическая модель прогноза риска развития аффективного расстройства была рассчитана методом логистической регрессии на основе анализа отягощённого семейного анамнеза и личностных характеристик пробандов, оцененных по ТСІ-125. По результатам разработанной модели по критерию Хосмера–Лемешова ($p=0,663$, R-квадрат Найджелкерка=0,575) были определены 2 предиктора, которые можно использовать для прогнозирования развития аффективных расстройств: наличие отягощённого семейного анамнеза по РДР и БАР, а также количество баллов по дименсии «избегание опасности» ТСІ-125. На ROC-кривой наглядно продемонстрирована точность прогнозируемых параметров, причем 95% доверительный интервал соответствует значениям площади под кривой (AUC), лежащим в диапазоне 0,617–0,880 для факта отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами и 0,594 – 0,865 для дименсии ТСІ-125 «избегание опасности» (Рисунок 5).

На основании полученных результатов регрессионная модель прогнозирования риска развития аффективных расстройств имеет вид: $p=1/1+e^{-z}$, где p - вероятность развития аффективного расстройства; e (основание натурального логарифма) = 2,718; $z = -3,424 + 2,782 \cdot [\text{отягощённый семейный анамнез (0 – нет; 1 – да)}] + 0,211 \cdot [\text{избегание опасности (ТСІ-125)}]$. При значении $p \geq 0,5$ предполагают развитие аффективного расстройства, при значении $p < 0,5$ – отсутствие развития аффективного расстройства.

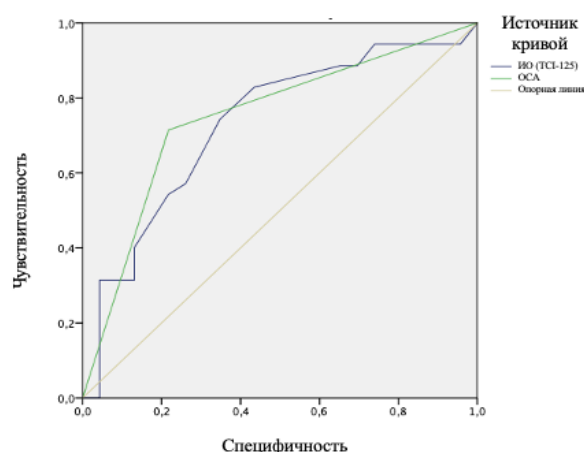


Рисунок 5 – ROC-кривые для определения оценки качества классификации выбранных предикторов

Чувствительность (доля истинно положительных случаев) и специфичность (доля истинно отрицательных случаев) разработанной модели составили 69,6% и 82,9% соответственно. Общий процент верно спрогнозированных результатов составил 77,6%. Более специфичный диагностический тест лучше диагностирует истинно больных, что может быть

важно в случае, когда гипердиагностика пациентов нежелательна вследствие необходимости начать лечение или когда лечение пациента связано с серьезными побочными эффектами.

Частота полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, среди пациентов с аффективными расстройствами, их кровных родственников в сравнении с группой здоровых лиц

Для генотипирования были отобраны 64 участника исследовательской группы, из них 24 пробанда с диагнозами РДР 45,8% (n=11) и БАР 54,2% (n=13) и 40 их кровных родственников, из которых здоровых 50% (n=20), с РДР 27,5% (n=11) и с БАР 22,5% (n=9). В группу сравнения было включено 35 человек без истории психических расстройств. Распределение частот полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T и MTHFR 128A>C, а также метионин синтазы MTR2756 A>G и метионин-синтазы редуктазы MTRR 66A>G в изучаемых группах соответствовало уравнению Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Пробанды с аффективными расстройствами статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С (генотипов АС и СС; 18/24, 75%) полиморфизма MTHFR 128A>C ($\chi^2=4,1$, $p=0,04$; Cramer's V=0,3), а также минорного аллеля G (генотипов AG и GG; 18/24, 75%) полиморфизма MTR 2756A>G ($\chi^2=9,4$, $p=0,002$; Cramer's V=0,4) в сравнении с группой здоровых лиц (17/35, 48,6% и 13/35, 37,1% соответственно). Однако при сравнении родственников пробандов с группой сравнения не было выявлено статистически значимых различий в носительстве минорных аллелей изучаемых полиморфизмов ($p>0,05$).

При стратификации кровных родственников пробандов по наличию (n=20) или отсутствию (n=20) аффективного расстройства, было выявлено, что пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма MTHFR 128A>C (18/24, 75% vs 9/11, 45%; $\chi^2=4,1$, $p=0,04$; Cramer's V=0,3) и минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G (18/24, 75% vs 9/11, 45%; $\chi^2=4,1$; $p=0,04$; Cramer's V=0,3). Вместе с тем при сравнении пробандов и родственников с аффективными расстройствами не было выявлено статистически значимых различий ($p>0,05$), также как и при сравнении здоровых родственников и группы сравнения ($p>0,05$).

При анализе клинических характеристик, было выявлено, что носительство минорного аллеля T полиморфизма MTHFR 677C>T ассоциировано с более длительными депрессивными эпизодами ($p=0,01$, OR=1,3, ДИ 95% [1,06 – 1,53]), что косвенно может указывать на более высокую тяжесть течения аффективного расстройства (см. рисунок 6). Вместе с тем, отсутствовала статистически значимая ассоциация полиморфизмов, связанных с ОУМ, с длительностью гипо-/маниакальных эпизодов, а также возрастом манифеста аффективного расстройства ($p>0,05$).

Кроме того, носительство минорного аллеля T полиморфизма MTHFR 677C>T у родственников пробандов с АР (n=40) было ассоциировано с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний ($p=0,007$, OR=5,2, ДИ 95% [1,6 – 17,2]). Для самих пробандов с аффективными расстройствами подобной ассоциации обнаружено не было ($p>0,05$), что в т.ч. можно объяснить более молодым возрастом и сложным фенотипом сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и инфаркт миокарда).

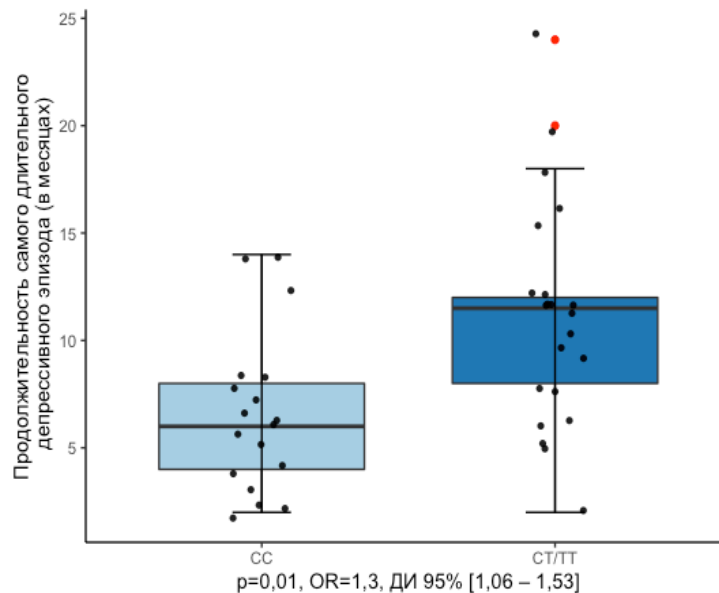


Рисунок 6 – Продолжительность самого длительного депрессивного эпизода в зависимости от носительства минорного аллеля Т полиморфизма МТНFR 677С>Т.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведённого исследования подтвердили, что рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР), демонстрируют высокий уровень агрегации в семьях, а также являются факторами риска наличия соматических и неврологических заболеваний у кровных родственников пациентов с аффективными расстройствами. Кроме того, у пробандов с аффективными расстройствами наблюдается более ранний манифест и более длительные гипо-/маниакальные эпизоды в сравнении с их родственниками с РДР или БАР, что может указывать на утяжеление течения данных патологий у лиц с отягощённым семейным анамнезом.

При анализе клинических особенностей течения депрессивных расстройств у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам (РДР, БАР) было сделано четыре основных наблюдения: во-первых, более трети пациентов с депрессивными расстройствами сообщили о наличии отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами (РДР и БАР). Во-вторых, были получены значимые межгрупповые различия, указывающие на то, что у пациентов с отягощённым семейным анамнезом чаще встречалось наличие сопутствующего ГТР, что также в дальнейшем было подтверждено данными логистической регрессии. В-третьих, при разделении выборки по полу было выявлено, что у пациентов женского пола с отягощённым семейным анамнезом чаще встречался ранний манифест депрессивных расстройств, а у мужчин - наличие сопутствующего ГТР, а также тенденция к большему наличию попыток самоубийства. В-четвёртых, ранний манифест депрессии, как одно из возможных проявлений генетического влияния, является фактором риска сопутствующего ОКР и наличия таких нейровегетативных симптомов, как гиперсомния и пониженное либидо, а также фактором риска наличия более продолжительного депрессивного эпизода в анамнезе.

На основе результатов изучения специфики темперамента и характера, а также психотравмирующих факторов детства у пробандов и их кровных родственников было показано,

что пробанды с аффективными расстройствами имеют значимые различия в дименсиях темперамента и характера в сравнении как с кровными родственниками, так и с пробандами без аффективных расстройств. Кроме того, как у родственников, так и, в большей степени, у самих пробандов выявляется отягощённый анамнез по разным видам насилия и пренебрежения в детстве. Обнаружено влияние детских травм на дименсии темперамента и характера: эмоциональное пренебрежение в детстве приводило к достоверному снижению балла по дименсии «кооперативность», а физическое пренебрежение приводило к повышению балла по дименсии «упорство». Низкий балл по дименсии «поиск новизны» у здоровых родственников ассоциирован с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам.

В результате регрессионного анализа была создана прогностическая модель риска развития аффективного расстройства на основе анализа отягощённого семейного анамнеза и личностных характеристик пробандов с использованием TCI-125. Модель показала хороший уровень чувствительности и специфичности, что позволит её в дальнейшем использовать в практике.

При анализе частоты полиморфных вариантов генов (MTHFR, MTR, MTRR), связанных с одноуглеродным метаболизмом, было выявлено, что пробанды с аффективными расстройствами и отягощённым семейным анамнезом статистически чаще являлись носителями минорного аллеля С полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и минорного аллеля G полиморфизма метионин синтазы MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц. При этом, несмотря на то, что минорный аллель Т полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T не встречался статистически чаще у пробандов, в сравнении с группой здоровых лиц, он был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, отражающими более тяжёлое течение основного расстройства. Кроме того, данный аллель был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ у родственников пробандов с аффективными расстройствами. Пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являлись носителями минорного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T, минорного аллеля С полиморфизма MTHFR 128A>C и минорного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G. При этом у родственников с аффективными расстройствами отмечалась тенденция к значимости к большей встречаемости минорного аллеля G полиморфизма метионин-синтазы редуктазы MTRR 66A>G, а также минорного аллеля G полиморфизма MTR2756 A>G в сравнении с группой здоровых лиц.

ВЫВОДЫ

1. Более трети пациентов (30,2%) с ДЭ/РДР сообщали о наличии отягощённого семейного анамнеза аффективными расстройствами. Полученные межгрупповые различия, указывали на то, что у пациентов с отягощённым семейным анамнезом чаще регистрировалось наличие сопутствующего ГТР, что также в дальнейшем было подтверждено данными логистической регрессии.

1.1 При разделении выборки по полу было выявлено, что у пациентов женского пола с отягощённым семейным анамнезом чаще встречался ранний манифест депрессивных расстройств, а у мужчин – наличие сопутствующего ГТР, а также тенденция к увеличению попыток самоубийства.

1.2 Ранний манифест депрессии, как одно из возможных проявлений генетического влияния, являлся фактором риска сопутствующего ОКР и наличия таких нейровегетативных

симптомов, как гиперсомния и пониженное либидо, а также фактором риска развития более продолжительного депрессивного эпизода в анамнезе.

2. Отягощённый семейный анамнез как смешанным фенотипом аффективных расстройств, так и изолированным РДР или БАР являлся значимым фактором риска наличия диагноза РДР или БАР у пробандов. Риски аффективных расстройств на основании оценки семейного риска рецидива (FRR) у пробандов с отягощённым семейным анамнезом также были выше, чем в общей популяции.

3. Диагноз аффективного расстройства у пробандов являлся фактором риска наличия у их кровных родственников ССЗ, эндокринологических заболеваний, инсультов любого типа, а также синдрома деменции.

4. Пробанды с аффективными расстройствами имели значимые различия в дименсиях темперамента и характера в сравнении как с кровными родственниками, так и с пробандами без аффективных расстройств. Низкий балл по дименсии «поиска новизны» у здоровых родственников, был ассоциирован с отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам.

4.1 Как у родственников, так и, в большей степени, самих пробандов выявлялся отягощённый анамнез по разным видам насилия и пренебрежения в детстве. При этом детские травмы имели влияние и на дименсии темперамента и характера: эмоциональное пренебрежение в детстве приводило к достоверному снижению балла по дименсии «кооперативности», а физическое пренебрежение приводило к повышению балла по дименсии «упорство».

5. Пробанды с аффективными расстройствами статистически чаще являлись носителями дефектного аллеля С полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и дефектного аллеля G полиморфизма метионин синтазы MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц.

5.1 Минорный аллель Т полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C>T был ассоциирован с более длительными депрессивными эпизодами, отражающими более тяжёлое течение основного расстройства.

5.2 Минорный аллель Т полиморфизма MTHFR 677C>T был ассоциирован с наличием сопутствующих ССЗ у кровных родственников пробандов с аффективными расстройствами.

5.3 Пробанды, в сравнении со здоровыми родственниками, статистически чаще являлись носителями дефектного аллеля Т полиморфизма MTHFR 677C>T, дефектного аллеля С полиморфизма MTHFR 128A>C и дефектного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G. У родственников пробандов, имеющих аффективное расстройство, отмечалась тенденция к значимости к большей встречаемости дефектного аллеля G полиморфизма метионин-синтазы редуктазы MTRR 66A>G, а также дефектного аллеля G полиморфизма MTR 2756A>G в сравнении с группой здоровых лиц.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с такими аффективными расстройствами, как РДР или БАР, необходимо проводить скрининг на наличие отягощённого семейного анамнеза по психическим расстройствам (в т.ч. методом прямого интервью с родственниками) для более точного определения прогноза основного заболевания и риска сопутствующих психических, неврологических и соматических заболеваний.

1.1 Пациентам с ДЭ и РДР с отягощённым семейным анамнезом по БАР рекомендуется проводить дополнительный диагностический скрининг для исключения скрытой биполярности и профилактики инверсии аффекта на фоне антидепрессивной терапии.

2. Пациентам с аффективными расстройствами, особенно пациентам с отягощённым семейным анамнезом, необходимо проводить скрининг на наличие эмоционального, физического и сексуального насилия в детстве для определения персонализированной стратегии помощи с использованием доказательных психотерапевтических методик.

3. Пациентам с ДЭ, РДР или БАР и отягощённым семейным анамнезом по аффективным расстройствам рекомендуется однократное обследование на носительство аллелей метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 128A>C и MTHFR 677C>T, а также метионин синтазы MTR 2756A>G.

3.1 При наличии носительства минорных аллелей однонуклеотидных генетических полиморфизмов основных ферментов одноуглеродного метаболизма рекомендуется биохимический анализ на определение уровня гомоцистеина плазмы и консультация специалиста по метаболическим нарушениям.

4. При проведении семейного консультирования или беседы с родственниками пациента некорректно экстраполировать количественные данные риска развития аффективных расстройств, полученные в семейных и близнецовых исследованиях, на персональный риск развития психопатологии у детей пациента (в т.ч. планируемых), а также у других его ближайших родственников.

4.1 Рекомендуются психообразовательные и антистигматизационные интервенции с прояснением того, что отягощённый семейный анамнез аффективными расстройствами является отражением не только генетического, но и внешнесредового влияния и расценивается лишь как один из факторов риска РДР или БАР, пока невозможно оценить индивидуально для человека.

4.2 Лицам с отягощённым семейным анамнезом по РДР или БАР при наличии жалоб на своё психическое состояние показан скрининг на аффективные и другие психические расстройства; при развитии неспецифических аффективных нарушений, не достигающих клинического уровня, рекомендуется систематическое наблюдение у специалистов в области психического здоровья (психолога, психотерапевта, психиатра).

4.3 В особых случаях может быть показана психологическая поддержка членов семьи, ухаживающих за пациентами с аффективными расстройствами, и проведение психокоррекционных методик для профилактики травмирующих событий у детей и подростков.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. **Касьянов Е.Д.** Семейная отягощенность аффективными расстройствами, гендерный фактор и клинические характеристики депрессии / Г.Э. Мазо, **Е.Д. Касьянов**, А.Е. Николишин, Рукавишников Г.В., Шмуклер А.Б., Голимбет В.Е., Незнанов Н.Г., Кибитов А.О. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 5-2. – С. 75–83.
2. **Касьянов Е.Д.** Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования / **Е.Д. Касьянов**, Т.В. Меркулова, А.О. Кибитов, Г.Э. Мазо // Генетика. – 2020. – Т. 56. – № 7. – С. 762–782.
3. **Касьянов Е.Д.** Роль семейных исследований в изучении нейробиологического базиса депрессивных расстройств / **Е.Д. Касьянов**, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 2. – С. 87–93.
4. **Касьянов Е.Д.** Нарушения одноуглеродного обмена при терапевтически резистентных депрессиях: два семейных клинических случая / **Е.Д. Касьянов**, Г.Э. Мазо // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2019. – № 2. – С. 43.
5. **Касьянов Е.Д.** Роль генетических исследований с семейным дизайном в изучении аффективных расстройств / **Е.Д. Касьянов**, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2019. – № 4-1. – С. 106–108.
6. **Касьянов Е. Д.** В поисках "наследственных" форм депрессии: клинические, генетические и биологические подходы / **Е.Д. Касьянов**, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2018. – Т. 28. – № 1. – С. 74–82.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АР – аффективные расстройства

БАР – биполярное аффективное расстройство

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДИ – доверительный интервал

ДЭ – депрессивный эпизод

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ОУМ – одноуглеродный метаболизм

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ПР – паническое расстройство

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

СТР – социальное тревожное расстройство

СТQ – опросник детских травм (Childhood Trauma Questionnaire)

MADRS – рейтинговая шкала депрессии Монтгомери–Асберга (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale)

MINI – краткое международное нейропсихиатрическое интервью (Mini-International Neuropsychiatric Interview)

FRR – семейный риск рецидива (familial recurrence risk)

ТСI – Опросник оценки характера и темперамента (Temperament Character Inventory)