Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева, 2024, Т. 58, № 4-1, с. 45-60, http//doi.org/10.31363/2313-7053-2024-902

V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology, 2024, Vol. 58, no 4-1, pp. 45-60, http//doi.org/10.31363/2313-7053-2024-902

Вероятностная диагностика биполярного аффективного расстройства: возможности и ограничения

Симуткин Г.Г.
Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Россия

Обзорная статья

Резюме: В обзоре литературы представлены основные современные данные об эпидемиологии и социально-экономическом значении биполярного аффективного расстройства (БАР), рассмотрены трудности ранней диагностики расстройств биполярного спектра, предикторы биполярного течения аффективных расстройств и вероятностный подход к диагностике БАР, обсуждаются спорные вопросы диагностики смешанных аффективных состояний, применения потенциальных биомаркеров как для диагностики БАР, так и для дифференциальной диагностики униполярной и биполярной депрессии, а также возможные терапевтические подходы при вероятностной диагностике БАР.

Ключевые слова: БАР, вероятностная диагностика, предикторы и потенциальные маркеры биполярности, уни- и биполярная депрессия, конверсия диагноза.

Информация об авторе: Симуткин Герман Геннадьевич* — e-mail: ggsimutkin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9813-3789

Как цитировать: Симуткин Г.Г. Вероятностная диагностика биполярного аффективного расстройства: возможности и ограничения (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2024; 58:4-1:45-60. http//doi.org/10.31363/2313-7053-2024-902.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Исследование поддержано грантом РНФ № 22-15-00084 «Униполярная и биполярная депрессия: трансдиагностичность или специфичность потенциальных клинических, нейрофизиологических, молекулярно-биологических и метаболомных маркеров?»

Probabilistic diagnosis of bipolar affective disorder: possibilities and limitations (literature review)

German G. Simutkin
Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy Sciences, Russia

Review article

Summary. The literature review presents the main modern data on the epidemiology and socio-economic significance of bipolar affective disorder (BD), discusses the difficulties of early diagnosis of bipolar spectrum disorders, predictors of the bipolar course of affective disorders and a probabilistic approach to the diagnosis of BD, discusses controversial issues in the diagnosis of mixed affective states, the use of potential biomarkers both for the diagnosis of bipolar disorder and for the differential diagnosis of unipolar and bipolar depression, as well as possible therapeutic approaches for the probabilistic diagnosis of bipolar disorder.

Keywords: bipolar disorder, probabilistic diagnosis, predictors and potential markers of bipolarity, uni- and bipolar depression, diagnosis conversion.

Information about the author: German G. Simutkin* — e-mail: ggsimutkin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9813-3789

To cite this article: Simutkin GG. Probabilistic diagnosis of bipolar affective disorder: possibilities and limitations (literature review). *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2024; 58:4-1:45-60. http//doi.org/10.31363/2313-7053-2024-902. (In Russ.)

Автор, ответственный за переписку: Симуткин Герман Геннадьевич — e-mail: ggsimutkin@gmail.com

Corresponding author: German G. Simutkin — e-mail: ggsimutkin@gmail.com

© Симуткин Г.Г.

Conflict of interest: : authors declare no conflict of interests.

Research is supported by RSF grant № 22-15-00084 «Unipolar and bipolar depression: transdiagnostic or specificity of potential clinical, neurophysiological, molecular biological and metabolic markers?»

Актуальность ранней диагностики биполярного аффективного расстройства (БАР) обусловлена, прежде всего, его высокой распространенностью, ранним возрастом к его началу, длительным периодом от начала полиморфных клинических проявлений БАР до первичной верификации правильного диагноза, невозможностью абсолютно точной дифференциальной диагностики униполярной и биполярной депрессии без четких указаний на наличие в анамнезе гипо/маниакальной или смешанной симптоматики, запаздыванием назначения наиболее оптимального лечения и профилактической терапии, а также значимым социально-экономическим бременем и высоким суицидальным риском в случае БАР.

Стратегия поиска литературных источников. Представленный описательный обзор литературы включает преимущественно данные о результатах исследований, опубликованных за последние 10 лет (2013-2023 гг.). Дополнительно в обзор были включены и отдельные основополагающие исследования, соотносимые с более ранними датами. Преимущественно отбирались публикации в виде систематических и метааналитических обзоров из базы данных PubMed и национальной библиографической базы данных elibrary. Ключевые слова, используемые для поиска, включали следующее: «вероятностная диагностика БАР» или «псевдоуниполярная депрессия», или «маркеры биполярности», или «ранняя диагностика БАР», или «риск инверсии депрессии», или «биполярное расстройство».

Основные эпидемиологические данные

Результаты различных эпидемиологических исследований свидетельствуют в пользу того, что депрессивные расстройства встречаются чаще, чем БАР. Относительно недавний метаанализ результатов 90 исследований (n=1112573 взрослых), проведенных в 30 странах мира за период с 1994 по 2014 годы, показал достаточно высокую распространенность депрессивных расстройств в общей популяции: 12,9% — «на срезе», 7,2% — в течение одного года и 10,8% — в течение жизни [58]. По данным метаанализа 25 эпидемиологических исследований (большинство из них проводилось на американском континенте) распространенность БАР I и II типа в течение жизни оценивается на уровне 1,06% и 1,57% соответственно [34]. Несмотря на относительно меньшую распространенность БАР по сравнению с депрессивными расстройствами, они являются серьезным социально-экономическим бременем для современного общества. В целом, по данным систематического анализа литературы, общее годовое бремя биполярных расстройств для национальной экономики США составляет более 195 миллиардов долларов, причем, примерно 25% затрат приходится на прямые медицинские расходы; в то время как косвенные экономические затраты (например, связанные с безработицей, снижением производительности труда пациентов/опекунов и др.) составляют 72–80% [28]. Кроме того, имеющиеся литературные данные подтверждают, что БАР тесно связано с более высокими показателями суицидов. Отдельные исследователи предлагают ранжировать суицидальный риск в зависимости от диагноза аффективного расстройства (АР), отмечая, что наибольший суицидальный риск присутствует именно при БАР: БАР-I=БАР-II (особенно со смешанными или психотическими чертами) ≥ тяжелое большое депрессивное расстройство (БДР) с госпитализацией> умеренная депрессия среди амбулаторных больных [25]. Обобщенные данные также подтверждают, что риск самоубийства при БАР заметно выше, чем при большинстве других психических расстройств. Так, если уровень самоубийств (на 100000 человек в год) в популяции составляет примерно 11 и 4 среди взрослых и подростков соответственно, то в случае БАР эти показатели драматически увеличиваются: более 200 и 100 соответственно. Частота суицидальных попыток при БАР как минимум в 20 раз выше, чем у взрослого населения в целом, и более чем в 50 раз выше среди несовершеннолетних, страдающих БАР, чем среди их сверстников в общей популяции [79].

Трудности ранней диагностики БАР

Несмотря на достаточно раннее начало БАР и высокий удельный вес расстройств биполярного спектра как в общей популяции, так и в клинических выборках, правильный диагноз БАР в силу ряда причин ставится достаточно поздно [3, 4, 16], что влечет за собой различные негативные последствия, в первую очередь, связанные с поздним началом адекватного лечения. Например, в случае нераспознанной биполярной депрессии применение антидепрессантов часто бывает неэффективным и может вызвать пагубные последствия, такие как гипомания/мания, появление смешанной симптоматики на фоне антидепрессивной терапии, формирование быстрой цикличности и повышение суицидального риска [74]. В целом, согласно результатам отдельных исследований, до 40% пациентов с БАР не квалифицируются как биполярные в начале аффективного расстройства и в 2/3 случаев правильный диагноз выставляется

лишь спустя 10 лет [77]. Исследования, проведенные в России, также показывают, что своевременная диагностика БАР при первичном обращении за помощью к психиатру отмечалась лишь в 38% случаев, а между первичным обращением к психиатру и верификацией диагноза БАР проходило в среднем 4,7 лет, при этом в группе пациентов с запоздалой диагностикой БАР в качестве коморбидной патологии чаще выступали расстройства тревожного спектра [6]. По данным С.Н. Мосолова с соавт. [17] при изучении выборки из 409 больных с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) на основании тщательной оценки и использования современных диагностических критериев текущий диагноз РДР в 40,8% случаев был изменен на диагноз БАР. Средний срок до установления диагноза БАР составил 15 лет, при этом 17% пациентов получали длительную неадекватную терапию антидепрессантами, из них 31% — трициклическими антидепрессантами и 55,2% — СИОЗС.

Трудности ранней диагностики БАР связаны с целым рядом причин: в том числе, и в силу того обстоятельства, что расстройства биполярного спектра начинаются в достаточно молодом возрасте и их клинические проявления имеют весьма полиморфный характер, однозначная диагностическая трактовка которых может быть затруднена. Современные исследования показывают, что возраст к началу БАР имеет тримодальное распределение, с разделением на подгруппы с ранним, средним и поздним началом, причем, наиболее распространенный средний возраст к началу БАР составлял 17,3 года. При этом под возрастом к началу БАР понимается возраст на момент появления «первого аффективного эпизода, отвечающего соответствующим диагностическим критериям» [30].

Дополнительные трудности своевременной диагностики БАР связаны и с тем обстоятельством, что в большинстве случаев его начало знаменуется *первичным появлением депрессивной симптоматики* в рамках депрессивного эпизода (ДЭ) с последующим преобладанием симптоматики именно депрессивного спектра по мере увеличения давности заболевания. Масштабный анализ имеющихся литературных данных (25 выборок, включающих 2479 пациентов с униполярной депрессией и 3936 пациентов с БАР, прошедших клиническое лечение в течение 9,4 лет) выявил, что доля времени, в течение которого у соответствующих пациентов отмечалась психопатологическая симптоматика, была удивительно одинаково высока как при униполярном депрессивном расстройстве — 46,0%, так и при БАР I типа — 43,7%, а также при БАР II типа — 43,2%, при этом психопатологическая симптоматика была преимущественно депрессивной: соответственно в случае униполярной депрессии (100%), при БАР-II — 81,2% и при БАР-I — 69,6%. Другими словами, несмотря на доступность эффективных методов лечения, почти половину времени после начала БАР человек, страдающий данным расстройством, находится в болезненном состоянии, при котором в клинической картине текущего расстройства превалируют депрессивные симптомы [40]. Дополнительные сложности, обусловливающие задержку в диагностике БАР, связаны и *с определенными формальными требованиями* современных психиатрических диагностических систем: при отсутствии четких диагностических критериев БАР в случае текущего ДЭ врач лишен возможности легитимно выставить диагноз БАР. Примерно в 12–17% случаев БАР не распознается до тех пор, пока не произойдет либо спонтанное, либо ассоциированное с приемом антидепрессантов «переключение» депрессивного настроения на гипоманию или манию [26]. Подтверждением того факта, что БАР плохо диагностируется именно «на старте», являются данные о высоком риске трансформации БДР в БАР.

Предполагаемый коэффициент конверсии БДР в БАР на длиннике 20 лет составляет около 25 %, а годовой риск 0,8–3,9% [64]. Обзор литературы за последние 10 лет (2011-2021) [87] показывает, что совокупный коэффициент конверсии униполярной депрессии в биполярную депрессию находится в диапазоне 5,65%-32,8% в зависимости от данных различных исследований. Средний коэффициент такой диагностической конверсии в год составляет около 1%, что указывает на то, что ошибочный диагноз БДР вместо БАР в клинической практике случается почти в трети случаев униполярной депрессии, при этом задержка в диагностике биполярной депрессии является довольно длительной и в разных исследованиях имеет широкий диапазон: от 0,5 — 4,8 лет до 10,8± 8,34 лет. Отдельные исследователи, указывая на высокий риск трансформации БДР в БАР, полагают, что это может свидетельствовать о необходимости обсуждения принципиального вопроса: является ли БДР лишь более ранней стадией БАР или представляет собой отдельную клиническую сущность? [24, 59].

Другими важным аспектом в проблеме ранней верификации расстройств биполярного спектра является *сложность диагностики гипомании* в повседневной стационарной и амбулаторной психиатрической практике [3]. Обобщая причины сложностей диагностики гипомании, D.J. Smith, S.N. Ghaemi [76] предполагают, что они могут быть связаны с целым комплексом факторов: доминирование депрессии в общем балансе аффективных фаз при БАР (особенно в случае БАР-II), пациенты имеют тенденцию искать помощь только во время ДЭ, врачи традиционно обучены диагностике БАР на основе выявления мании и могут быть невнимательны к более тонким клиническим переменным на фоне текущей депрессии; большинство клиницистов намного лучше оценивают депрессивные симптомы, чем гипоманиакальные; воспоминание пациентов о предыдущих гипоманиакальных симптомах в состоянии актуальной депрессии часто бедны; депрессивные когнитивные искажения также делают их воспоминания о гипомании менее вероятными; страдает понимание болезни; пациенты могут скрывать информа-

цию о гипоманиакальных симптомах, например, из-за нежелания принимать нормотимики; недоучет важности объективной информации (привлечение родственников увеличивает вероятность правильной диагностики БАР); высокая коморбидность (особенно с расстройствами личности, тревожными и аддиктивными нарушениями). Сложность в верификации гипомании отчасти связана и с тем, что в рамках маниакальных и гипоманиакальных эпизодов может присутствовать отчетливый дисфорический компонент, а не проявления так называемой «чистой гипомании/мании», [41].

Особые трудности диагностики расстройств биполярного спектра связаны с проблемой так называемых смешанных аффективных состояний, частота которых в случае ДЭ может достигать не менее 1/3 случаев [54]. Формально ситуация с диагностикой смешанных аффективных эпизодов еще более осложнилась с появлением DSM-5 (2013), в которой было удалено понятие «Смешанный эпизод» и введен новый спецификатор аффективного эпизода — «with mixed features» («со смешанными чертами»), который в случае текущего ДЭ может быть применим как в отношении биполярной депрессии (что по определению не вызывает активных возражений), так и униполярной депрессии. В случае большого депрессивного эпизода (БДЭ) для констатации наличия такого спецификатора необходимо сосуществование с текущей депрессивной симптоматикой, по крайней мере, трех гипоманиакальных/маниакальных симптомов. По мнению G.S. Malhi, E. Bell [59], смешанные симптомы чаще всего представлены в виде отвлекаемости, раздражительности и психомоторного возбуждения (DIP – Distractibility, Irritability and Psychomotor Agitation), что недостаточно хорошо отражено в DSM-5, где роль этих важных симптомов занижена. A. Natale et al. [65] в своей обзорной работе также подчеркивают, что одним из важных критических замечаний при обсуждении проблемы правильной диагностики смешанной депрессии является указание на отсутствие учета раздражительного настроения и психомоторного возбуждения в DSM-5 при описании диагностических критериев БДЭ со смешанными чертами. Согласно данным А.С. Аведисовой и Р.В. Воробьева [1] на основе дименсиональной оценки смешанных депрессивных состояний, возникающих при БАР, можно выделить три клинических варианта: ажитированная депрессия, депрессия со скачкой идей и гиперреактивная депрессия. Современные исследования подтверждают высокую представленность смешанных симптомов в структуре текущих аффективных эпизодов. Систематический обзор исследований (17 отчетов из 13 регионов мира с охватом 19198 участников, отвечающих стандартным диагностическим критериям большого депрессивного или [гипо]маниакального эпизода в рамках БДР или БАР I и II типов, DSM-5) выявил, что распространенность случаев текущего аффективного эпизода с наличием ≥3 признаков/симптомов противоположной полярности для всей выборки составляла 27,8% [ДИ 27,2-28,5], значительно различаясь при БАР и БДР: биполярная депрессия — 35,2% [33,8-36,5] = [гипо]маниакальный эпизод — 35,1% [32,9-37,3] > БДР-депрессия – 23,8% [23,0-24,5] [82].

Появление в DSM-5 спецификатора «со смешанными чертами» определяет закономерный вопрос: насколько это обстоятельство указывает на возможность того, что депрессивное расстройство, имеющее спецификатор «со смешанными чертами», так или иначе, соотносится с биполярным спектром? DSM-5 предлагает трактовать данную клиническую ситуацию в пользу сохранения диагноза БДР даже при наличии спецификатора «со смешанными чертами», если аффективные нарушения у конкретного пациента никогда не соответствовали критериям маниакального или гипоманиакального эпизода. Высказывается мнение [68], что трансдиагностические спецификаторы «со смешанными чертами/особенностями», «с психотическими чертами/особенностями» и «с тревожным дистрессом» были введены в DSM-5 для описания взаимосвязей депрессивных расстройств соответственно с БАР, шизофренией и генерализованным тревожным расстройством, что согласуется с условным «разворотом» в сторону дименсионального подхода при классификации психических расстройств. В целом такой подход к диагностике смешанных состояний в DSM-5 скорее усложнил проблему своевременной (ранней) диагностики и оптимальной терапии БАР. Признается, что современное понимание типологии смешанных состояний остается далеким от идеала и настоятельно необходимы дальнейшие исследования, чтобы в полной мере оценить последствия использования новых критериев DSM-5 для смешанных аффективных состояний [84].

В настоящее время можно выделить **два основных направления исследований в контексте вероятностного подхода к диагностике расстройств биполярного спектра:** *1) выявление предикторов (включая и биологические маркеры) начала расстройств биполярного спектра* при фактическом отсутствии отчетливых клинических данных, а также выделение так называемых продромальных состояний, «предстартовых» фаз [85], учет которых может быть важным для оценки высокой вероятности развития БАР у лиц молодого возраста в будущем; *2) выделение совокупности различных признаков (также включая и биологические маркеры)*, позволяющих при наличии формального диагноза униполярной депрессии предположить диагноз БАР или оценить риск трансформации униполярного депрессивного расстройства в БАР в будущем. В последующем обсуждении представленных направлений важная область исследований, касающаяся различных биомаркеров БАР, будет обсуждена только в самых общих чертах.

В рамках первого направления особое значение приобрела так называемая модель стадирования, получившая свое распространение как в психиатрии в целом, так и при рассмо-

трении БАР, предполагающая необходимость учета ранних проявлений БАР. Данная модель опирается на предположение, что развитие психопатологических нарушений при психических расстройствах, в том числе и при БАР, движется по предсказуемому пути: стадия риска или латентная стадия, продромальный период, прогрессирующий до первого клинического порогового эпизода, один или несколько рецидивов с возможностью возврата или прогрессирования психопатологических проявлений и, наконец, стадия поздних или терминальных проявлений. Механически модель стадирования подразумевает наличие активного патологического процесса, который, если его не лечить, может привести к нейропрогрессии, более злокачественному течению заболевания и функциональному ухудшению. Обобщающие работы [88] позволили выделить «переплетенные пути», обеспечивающие биологическую основу нейропрогрессии при БАР: воспаление, окислительный стресс, нарушение передачи кальций-зависимых сигналов, дисфункция эндоплазматического ретикулума и митохондрий, а также нарушение нейропластичности и клеточной устойчивости. Нелинейное взаимодействие этих путей может ухудшить клинические исходы, когнитивные функции и функционирование при БАР.

Полезность и обоснованность модели стадирования БАР зависят от ее связи с клиническим исходом заболевания, реакцией на лечение и нейробиологическими показателями. Предполагается, что быстрое начало лечения, потенциально модифицирующее течение БАР, может предотвратить или ослабить когнитивные и структурные изменения, наблюдаемые на более поздних стадиях БАР [27]. В целом относительно раннее начало БАР и его прогрессирующее течение делает данное расстройство идеальным кандидатом для стратегии ранней интервенции и оправдывает усилия по ранней правильной диагностике БАР [51,72]. Обзор результатов новейших исследований позволил A. Pouchon et al. [72] выделить следующие важные аспекты, касающиеся ранней диагностики БАР: 1) в качестве особенностей ранних стадий БАР можно отметить различные факторы риска: генетические — диагноз БАР у родственников и аффективный темперамент, в том числе циклотимический, депрессивный, тревожный и дисфорический; перинатальные факторы риска — материнский стресс, курение и вирусные инфекции, недоношенность и кесарево сечение. На более позднем этапе развития нервной системы стрессовые события и детские психические расстройства признаются факторами, повышающими риск развития БАР в подростковом возрасте. Симптомы риска развития БАР могут быть классифицированы как «дистальные» с ранними, но неспецифическими проявлениями, включая тревогу, депрессию, нарушение сна, снижение когнитивных функций, и более специфические «проксимальные» симптомы, которые соответствуют субсиндромальным гипоманиакальным симптомам, интенсивность которых повышается по мере приближения первого эпизода БАР.

По мнению авторов обзора, вероятно, можно говорить о наличии специфических клинических проявлений для оценки риска БАР у лиц с депрессией; 2) некоторые люди, имеющие более высокий риск развития БАР, нуждаются в повышенном внимании и проведении раннего скрининга, например, дети, чьи родители страдают БАР. Группы лиц с другими факторами риска, страдающие ранней стадией психоза или депрессивного расстройства, также должны рассматриваться как целевые группы населения для скрининга БАР. Авторы рассматриваемого обзора отмечают, что отдельные биомаркеры, в том числе функциональные и структурные показатели визуализации определенных областей коры, показатели, имеющие отношение к белкам воспаления, включая уровни IL-6, также представляют собой многообещающие объективные характеристики для прогнозирования риска перехода имеющихся психопатологических проявлений аффективного спектра в «полномасштабную форму БАР». Следует отметить, что в рутинной клинической практике ранний скрининг БАР, к сожалению, не может быть безукоризненно информативным, поскольку в настоящий момент не существует скрининговых инструментов, которые можно было бы назвать «золотым стандартом» раннего выявления расстройств биполярного спектра [11, 19, 20].

Тем не менее, с учетом вероятностного подхода к диагностике БАР в качестве определенного стандартизированного инструмента, позволяющего облегчить выявление БАР или оценить вероятность его наличия при текущем депрессивном состоянии (эпизоде), могут выступать соответствующие скрининговые шкалы: опросник расстройства настроения (Mood Disorder Questionnaire — MDQ) [49], Шкала диагностики расстройств биполярного спектра (the Bipolar Spectrum Diagnostic Scale — BSDS) [42], Опросник гипомании (Hypomania Checklist-32 — HCL-32) [23]. Применение этих шкал может быть широко использовано в амбулаторной и стационарной клинической практике [3]. Следует подчеркнуть, что в контексте обсуждаемой темы ранний скрининг БАР с помощью указанных шкал в клинических условиях более уместен для выявления биполярности при формальном диагнозе депрессивного расстройства, чем для предсказания развития БАР в будущем. Безусловно, положительные результаты скрининга БАР, полученные в ходе применения указанных шкал, несмотря на их относительно высокую специфичность и чувствительность, не являются клиническим диагнозом в каждом конкретном случае. При этом повышение эффективности распознавания БАР в процессе клинической оценки имеющегося АР у соответствующего пациента может быть обеспечено за счет участия членов его семьи.

В целом поиск клинических «ранних предупредительных признаков» (early warning sign), свидетельствующих о начале БАР, является весь-

ма сложной проблемой современной клинической психиатрии [59]. Предпринимаются попытки [47] выделить относительно неспецифические психопатологические проявления, предшествующие синдромальному началу БАР. Среди таких признаков в различных исследованиях отмечается достаточно полиморфная психопатологическая симптоматика, но в целом проспективные и ретроспективные исследования показывают, что большая депрессия (особенно рецидивирующая) с резким началом в подростковом возрасте и в контексте положительного семейного анамнеза по БАР является одним из важнейших прогностических факторов развития БАР. G.L. Faedda et al. [38] выделяют в качестве клинических предшественников или клинических прекурсоров БАР циклотимические признаки, семейный анамнез биполярного расстройства, ретроспективно зарегистрированную ослабленную (субпороговую) маниакальную симптоматику, проспективно выявленные подпороговые симптомы гипомании, рецидив депрессии, паническую тревогу и психотические черты.

Вместе с тем, по мнению указанных авторов, прогностическая ценность любого выявленного фактора риска остается в значительной степени неопределенной, а индивидуальные факторы риска кажутся недостаточно специфичными для надежного прогнозирования БАР. При этом особенно сложно прогнозировать БАР, когда ранние проявления АР были в основном депрессивными и продолжались в течение месяцев или лет до первого эпизода (гипо)мании. Предполагается, что оценка именно комбинации факторов риска БАР может быть более важной, чем учет каких-либо отдельных признаков риска клинической манифестации БАР.

Насколько сложной задачей является выявление предикторов начала расстройств биполярного спектра, выделение продромальных состояний БАР у лиц молодого возраста, настолько же сложным является решение принципиального вопроса, касающегося обязательности и необходимости специфического лечения в случаях, когда фактически БАР еще не является актуальным, а наблюдаемые клинические феномены не являются синдромально оформленными и не соответствуют диагностическим критериям расстройств биполярного спектра. В настоящее время проведение исследований, которые могли бы подтвердить возможности тех или иных терапевтических подходов для предотвращения или, по крайней мере, отсрочки начала БАР, может считаться приоритетным направлением в психиатрии, особенно в странах с более высокой распространенностью БАР в детском возрасте [71].

В рамках второго направления исследований в контексте вероятностного подхода к диагностике БАР особое значение придается поиску возможных клинических характеристик, позволяющих дифференцировать биполярную и униполярную депрессию, поскольку пациентам с биполярным расстройством достаточно часто ошибочно ставят диагноз униполярной депрессии [17, 20,70]. Такого рода дифференциальная диагностика текущего ДЭ за счет выявления симптомов в большей мере специфичных для биполярной или униполярной депрессии в условиях рутинной клинической практики позволяет в конечном итоге улучшить своевременную диагностику БАР, оптимизировать текущую терапию и улучшить прогноз в соответствующих клинических случаях [20,74]. Следует подчеркнуть, что до 60% случаев биполярной депрессии неправильно диагностируется как униполярная депрессия [49]. В литературе, посвященной проблеме своевременной диагностике БАР, мнения в отношении возможности трактовки уже первого ДЭ как биполярной депрессии при формальном отсутствии в анамнезе конкретного пациента гипоманиакального, маниакального или смешанного эпизода полярно разделились и не являются вполне согласованными. В работе H. Grunze et al. [45] отмечается, что в клиническом отношении биполярная депрессия практически неотличима от униполярной депрессии.

Предполагается, что убедительных данных в пользу существенных структурных различий депрессивных синдромов при БАР и при повторных фазах рекуррентных депрессий нет, а различия такого рода могут быть преимущественно лишь при первых аффективных эпизодах (преобладание признаков заторможенности при биполярной депрессии и проявления тревоги и возбуждения при униполярной депрессии) [12]. По мнению A.Van Meter et al. [81], в настоящее время наиболее лучшим способом отличить биполярную депрессию от униполярной депрессии является лишь обнаружение субсиндромальных маниакальных симптомов во время эпизода БДР. В ряде других исследований допускается, что клиницист даже при формальном диагнозе единственный ДЭ или РДР, но при наличии определенной констелляции клинико-анамнестических и клинико-динамических переменных может говорить о высокой вероятности БАР у соответствующего пациента, что в конечном итоге отражается на стратегии предпринимаемого лечения в каждом конкретном случае. Так или иначе, в руководстве Международной федерации обществ биологической психиатрии (the World Federation of Societies of Biological Psychiatry –WFSBP) по терапии биполярной депрессии признается, что в клинической картине биполярной депрессии можно выделить относительно специфические моменты [46].

Результаты проведенных исследований позволяют говорить, что перечень вероятностных признаков расстройств биполярного спектра в случае формального диагноза депрессивного расстройства постепенно расширяется, приобретая к настоящему времени относительно устойчивый вид. S.N. Ghaemi et al. [43] предложили эвристический подход к дефиниции расстройств биполярного спектра, а для своевременной и более точной диагностики этих расстройств придавать большее значение истории семьи и антидепрессант-индуцированным маниакальным симптомам. При этом

были предложены диагностические критерии для расстройств биполярного спектра в контексте вероятностного подхода:

A. По крайней мере один БДЭ.

B. Нет непосредственных гипоманиакальных или маниакальных эпизодов по DSM-IV.

C. Любой признак из следующего плюс два критерия из раздела D или оба из следующего плюс один из раздела D: 1) родственник первой степени родства с биполярным расстройством; 2) индуцированная приемом антидепрессантов мания или гипомания.

D. Если ни один из критериев C, то по крайней мере 6 из следующего: 1) гипертимная личность; 2) более трех ДЭ; 3) короткие БДЭ (продолжительностью менее чем 3 месяца); 4) атипичные депрессивные симптомы; 5) психотические БДЭ; 6) ранний возраст к началу расстройства (возраст менее чем 25 лет); 7) послеродовая депрессия; 8) исчезновение эффективности антидепрессантов (острый, но не профилактический ответ); 9) недостаточный ответ на лечение более чем двумя антидепрессантами.

Систематический обзор литературных данных [80] позволил констатировать, что биполярная депрессия отличается от униполярной депрессии более высоким уровнем тяжести заболевания и нарушения функционирования, психиатрической коморбидностью с оппозиционно-вызывающим расстройством, расстройством поведения и тревожными расстройствами, а также семейным анамнезом, указывающим на наличие расстройств настроения и деструктивных расстройств поведения у родственников первой степени родства.

Активно идея компромиссного варианта по отношению к дискретному подходу в диагностике монополярной и биполярной депрессии в контексте вероятностного подхода к диагностике БАР поддерживается и развивается в работах P.B. Mitchell et al. [60, 61]. Опираясь на обобщенные доказательные данные, P.B. Mitchell et al. [61] внесли предложение использовать в рутинной клинической практике констатацию большей вероятности диагноза БАР I типа в случае текущей депрессивной симптоматики при наличии 5 и более следующих признаков: гиперсомния и/или увеличенная дремота в дневное время, гиперфагия и/или увеличение веса, другие «атипичные» депрессивные симптомы типа «свинцовый паралич», психомоторная ретардация, психотические признаки и/или патологическая вина, неустойчивость настроения/маниакальные симптомы, раннее начало первой депрессии (до 25 лет), многократные предшествующие эпизоды депрессии (свыше 5 эпизодов), наличие в истории семьи случаев БАР. Напротив, большая вероятность диагноза униполярной депрессии констатируется при наличии 4 и более следующих признаков: инициальная инсомния/уменьшенный сон, потеря аппетита и/или веса, нормальный или увеличенный уровень активности, соматические жалобы, более позднее начало первой депрессии (после 25 лет), длинная продолжительность текущего эпизода (свыше 6 месяцев), отсутствие в истории семьи случаев БАР.

Дальнейшие исследования [60] дополнительно подтвердили, что биполярная депрессия характеризовалась значительно более выраженными показателями психомоторной заторможенности, затрудненного мышления, раннего утреннего пробуждения, утреннего ухудшения настроения и психотических особенностей. В зависимости от используемого порога вероятностный подход к диагностике БАР дал положительную прогностическую ценность в диапазоне от 74% до 82%. Предполагается, что вероятностный подход к диагностике БАР может иметь значительную клиническую пользу для выявления пациентов, которым может потребоваться дальнейшее обследование с целью верификации возможной биполярности течения АР.

Присущие в большей степени биполярной депрессии атипичные депрессивные симптомы, по данным ряда исследований, имеют различную прогностическую ценность в зависимости от преобладающей атипичной симптоматики. Согласно данным А.С. Аведисовой, М.П. Марачева [2], атипичная депрессия в зависимости от доминирующих в её клинической картине симптомов может быть разделена на три варианта: 1) с преобладанием реактивности настроения, 2) с преобладанием инверсии вегетативных симптомов, 3) с преобладанием чувствительности к неприятию. При этом атипичная депрессия с преобладанием инверсированных вегетативных симптомов более характерна для БАР (33,3%) и практически не встречается при рекуррентном течении депрессии (5,5%). Сравнительный анализ симптомов при биполярной и монополярной депрессии в крупном международном обсервационном исследовании подтвердил, что наличие в клинической картине текущего ДЭ таких атипичных симптомов, как увеличение аппетита и гиперсомния, связано в большей степени с БАР, а не с БДР [35]. По данным Н.И. Беглянкина и др. [5] для биполярных депрессий, манифестировавших в старшем подростковом возрасте, характерны относительно малая продолжительность, преобладание типичных депрессивных симптомов (тоска, психомоторная заторможенность), наличие раздражительности, повышенной эмоциональной реактивности, гиперсомнии, высокая частота суицидальных тенденций.

P.A. Vöhringer, R.H. Perlis [86] считают, что для своевременной диагностики БАР при наличии депрессивной симптоматики имеет смысл учитывать определенные косвенные факторы, указывающие на диагноз БАР: 1) семейная мания, психоз, «нервный срыв» (Nervous breakdown) или госпитализация в психиатрическую больницу; 2) раннее начало болезни, обычно проявляющееся депрессией; 3) циклотимический темперамент; 4) множественные рецидивы (≥4 ДЭ в течение 10 лет); 5) депрессия с выраженным возбуждением, гневом, бессонницей, раздражительностью, болтливостью, с другими «смешанными» или психо-

тическими симптомами; 6) клиническое «ухудшение» (особенно появление смешанных симптомов) во время лечения антидепрессантами; 7) суицидальные мысли и действия; 8) злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ).

В недавнем обзоре литературы [37] упоминаются практически те же самые признаки, позволяющие трактовать текущий ДЭ именно в рамках БАР, что и в работе P.A. Vöhringer, R.H. Perlis [86], с добавлением указания на важность учета таких симптомов как гиперсомния или выраженная сонливость в течение дня, переедание и психомоторное возбуждение. По результатам крупного южнокорейского исследования (291721 молодых людей в возрасте 19-34 лет с первичным диагнозом БДР) кумулятивная заболеваемость БАР в исследуемой выборке составила 6,46% в среднем за 3,26 года наблюдения, наибольшая частота случаев конверсии (2,3%) отмечалась в первый год наблюдения. Женский пол, более молодой возраст к началу заболевания, использование стабилизаторов настроения, рекуррентная депрессия, психотические симптомы и госпитализация в психиатрическое отделение во время постановки диагноза БДР были тесно связаны с диагностической конверсией БДР в биполярное расстройство.

Самым сильным прогностическим фактором такого рода диагностической конверсии во время последующего наблюдения являлось использование антипсихотических препаратов и стабилизаторов настроения после первичной диагностики БДР у молодых людей, что должны стимулировать лечащего врача к проведению более тщательного обследования на предмет возможного БАР в соответствующих клинических случаях [53]. Крупномасштабное ретроспективное исследование, проведенное в Тайване, показало, что плохая реакция на антидепрессанты при униполярной депрессии в анамнезе может быть полезным предиктором биполярного диатеза [57], эти результаты были поддержаны и в ряде других исследований [14]. Проведенное в Дании проспективное когортное исследование [64] заслуживает особого внимания, поскольку его выводы опираются на анализ данных о 91 587 пациентах с диагнозом униполярной депрессии, лечившихся в психиатрических стационарах этой страны в период с 1995 по 2016 гг. Средняя длительность наблюдения составила 7,7 года (SD=5,4 года). В целом кумулятивная частота диагностической конверсии в сторону БАР составила 8,4% (95% ДИ 7,9–8,8).

Согласно результатам данного исследования самыми значимыми предикторами диагностической конверсии униполярной депрессии в сторону БАР являлись тяжелая депрессия, требующая стационарного лечения, наличие психотической симптоматики и наличие БАР в анамнезе у родителей пациента. Другие значимые предикторы такого рода диагностической конверсии включали женский пол, место рождения в провинциальном городе (относительно столицы), РДР, психоз, предшествующее/сопутствующее расстройство, связанное со злоупотреблением алкоголем. Авторы представленного исследования считают, что поскольку эти факторы риска в настоящее время представляются как хорошо и точно установленные, то их можно использовать в рутинной клинической практике для выявления пациентов с униполярной депрессией, имеющих повышенный риск развития БАР.

Примечательными характеристиками, которые с высокой степенью вероятности предсказывают лонгитудинальную трансформацию диагноза БДР в сторону БАР, являются наличие сезонного характера течения БДР [22] и вечерний хронотип/высокая амплитуда циркадного ритма [62].

Недавнее ретроспективное обсервационное когортное исследование [66] позволило создать прогностическую модель преобразования БДР в БАР в течение года и провести её проверку в многонациональной сети баз данных пациентов в США (n=2 687 578). Несколько переменных предсказали однолетний переход диагноза БДР в БАР: молодой возраст, тяжелая депрессия, психоз, тревога, злоупотребление ПАВ, мысли/действия, направленные на самоповреждение, и предшествующее психическое расстройство. Авторами указанного исследования был предложен эффективный алгоритм оценки риска трансформации БДР в БАР у соответствующих пациентов. C. O'Donovan, M. Alda [67] на основании имеющихся исследовательских данных попытались суммировать и сравнить потенциальные предикторы биполярного течения АР, разделив их на клинико-динамические и наследственные предикторы. При этом, учитывая важность ранней диагностики БАР, C. O'Donovan, M. Alda [67] предлагают использовать такое понятие как «пребиполярная депрессия» (Pre-bipolar Depression) или «возможная/вероятная пребиполярная депрессия» (possible/probable pre-bipolar depression), под которой они понимают униполярную депрессию до констатации её как биполярной в силу появления гипо/маниакального эпизода, но имеющую признаки биполярной депрессии. Такой подход, по мнению указанных авторов, позволяет лучше выявлять ДЭ на вероятных ранних стадиях биполярного расстройства до манифестной (гипо) мании и является прагматичным с точки зрения стоимости/выигрыша или клинической выгоды в плане оптимального менеджмента в соответствующих клинических случаях, при этом данный подход учитывает неопределенность последующего окончательного диагноза.

Обобщенный анализ литературы за 10 лет (2011-2021гг.) [87] подтвердил значимость и клиническую полезность использования ряда конституциональных, анамнестических и клинико-динамических предикторов диагностической конверсии униполярной депрессии в биполярное расстройство.

Суммируя результаты различных отечественных и зарубежных исследований, обобщенные потенциальные предикторы/маркеры биполярного течения АР можно представить в следующем виде (Табл.).

Таблица. Обобщенные потенциальные предикторы/маркеры биполярного течения АР
Table. Generalized potential predictors/markers of bipolar affective disorders

Клинико-конституциональные характеристики, коморбидность*	Клинико-динамические характеристики и особенности ответа на терапию*	Семейная история*
• Атипичная депрессия, • Лабильность настроения • Наличие смешанных симптомов (включая ажитацию, гнев, бессонницу, раздражительность, чрезмерную разговорчивость) • Психомоторная заторможенность • Патологическая вина • Психотические симптомы • Суточные колебания настроения • Тяжелая депрессия, требующая стационарного лечения • Суицидальные мысли и попытки • Гипертимный / циклотимический темперамент • Вечерний хронотип • Коморбидность с тревожными, личностными расстройствами (особенно пограничное расстройство личности), зависимостью от ПАВ	• Ранний возраст к началу АР • Внезапное начало / окончание ДЭ • Более короткие ДЭ • Частые ДЭ • Послеродовой ДЭ • Сезонность • Повторные госпитализации • Индуцированная антидепрессантами гипомания/мания, смешанная симптоматика • Внезапное начало терапевтического ответа на антидепрессант/ увеличение дозы • Исчезновение эффективности антидепрессантов (острый, но не профилактический ответ) • Терапевтическая резистентность • Необходимость применения антипсихотических препаратов и стабилизаторов настроения	• БАР (особенно у родственников первой степени родства) • Наличие большого количества членов семьи с большой депрессией • Тяжелые психические заболевания • Суицид • Успешная терапия родственников первой степени родства литием или другим нормотимиком

Примечание* Различные исследования, включая систематические обзоры и метаанализы, придают отдельным предикторам/маркерам различное приоритетное значение; числовые значения клинико-динамических характеристик (возраст к началу АР, длительность ДЭ и т.д.) имеют различный диапазон в зависимости от исследования.

Note: * Different studies, including systematic reviews and meta-analyses, give different priority to individual predictors/markers; numerical values of clinical and dynamic characteristics (age at the onset of affective disorder, duration of DE etc.) have a different range depending on the study.

В контексте вероятностного подхода к диагностике расстройств биполярного спектра представленные данные могут служить определенным ориентиром для практического врача в случае принятия решения о высокой вероятности БАР при формально униполярной депрессии.

С точки зрения формализации процесса оценки риска биполярности в течении АР в последнее время всё больший интерес вызывают так называемые калькуляторы риска для прогнозирования клинических исходов, что может помочь сократить продолжительность недиагностированных расстройств биполярного спектра и улучшить клинический прогноз в каждом конкретном случае [47, 81]. Исследования показывают, что такого рода калькулятор риска может стать полезным инструментом для прогнозирования персонализированного риска БАР-I и БАР-II у лиц молодого возраста (например, в случае субсиндромальной мании), а результаты его применения могут дать основание для информирования о необходимости персонализированных терапевтических вмешательств, а также для проведения более тщательной клинической оценки [29].

Особое значение при попытках найти надежные признаки, дифференцирующие униполярную и биполярную депрессии, имеют исследования, посвященные выявлению как отдельных биомаркеров, так и их устойчивых совокупностей (панелей). Поиск таких биомаркеров опирается на попытки найти указанные различия с помощью молекулярно-генетических исследований, изучения полиморфизмов различных генов, использования нейровизуализационных, электрофизиологических методов для выявления специфических структурно-функциональных характеристик у пациентов с БАР и униполярной депрессией, изучения периферических биомаркеров (биохимические показатели, маркеры воспаления, нейротрофические факторы, протеомный, метаболомный, транскриптомный профили и т.д.) [9, 15, 18, 33, 75, 83, 91, 93]. Но, к сожалению, на сегодняшний момент нельзя говорить о том, что найден уникальный признак или специфический набор определенных признаков, надежно дискриминирующих моно- и биполярность АР [8,63]. Более того, предполагается, что из-за гетерогенной природы БАР принципиально будет невозможно выделить и использовать какой-либо один биомаркер данного расстройства. Вместо этого, скорее всего, в дифференциально-диагностическом процессе с позиции системного подхода, принятого в последние годы в области биологической психиатрии, будет полезно использование определенной панели биомаркеров [21].

Сложности в поиске биомаркеров для дифференциальной диагностики БАР и депрессивных

расстройств обусловлены не только их гетерогенностью, но и общностью, переплетением ряда механизмов, лежащих в основе патогенеза данных расстройств: нарушения в функционировании различных мозговых нейрональных каскадов, регуляторных сигнальных путей, процессов нейропластичности, активация нейроиммуновоспаления и окислительного стресса, усиление процессов нейродеструкции и др. [7,13,32,44,48,52,56,69,73,78 ,92]. Однако в целом можно ожидать, что с применением новейших технологий все-таки будут обнаружены относительно надежные биомаркеры БАР, полезные как в качестве дополнительных диагностических инструментов, так и при выборе персонализированной терапии в конкретном клиническом случае [63]. В качестве такой технологии могут быть использованы модели машинного обучения, имеющие хороший потенциал для применения в клинической практике и способные обеспечить более объективную оценку различных клинико-биологических маркеров для дифференциальной диагностики АР. Появление более точных сигнатур связано с будущими исследованиями относительно возможности объединения выявленных биомаркеров периферической крови, специфических генов-мишеней с другими биологическими и клиническими данными [55,89,90].

В последние годы в литературе активно обсуждается возможность использования так называемых цифровых маркеров (*digital markers)* для диагностики, в том числе и для дифференциальной диагностики АР. Цифровой маркер — это маркер, измеряемый с помощью цифровых технологий и датчиков (в том числе с помощью мобильных девайсов), способный предоставить полезную информацию о физиологическом состоянии и поведенческих моделях конкретного человека. Цифровые маркеры позволяют объективизировать данные, например, о сне, социальных взаимодействиях, физической мобильности, крупной моторной активности, когнитивных функциях, речи и языке конкретного пациента. По мнению ряда исследователей, данные маркеры имеют большой диагностический потенциал в области психиатрии и могут представлять собой своеобразный уникальный «цифровой отпечаток» или «цифровой фенотип» [36, 39].

Обсуждение

Несмотря на то, что в настоящее время не существует абсолютных и четких социодемографических, психопатологических, клинико-динамических критериев или отдельных биомаркеров, предсказывающих развитие расстройств биполярного спектра или позволяющих надежно дифференцировать униполярную и биполярную депрессии при текущем ДЭ, разрешение данной ситуации является наиболее приоритетной клинической задачей. Косвенным подтверждением актуальности данной проблемы является предложение различными исследователями таких понятий как «псевдоуниполярная депрессия», «пребиполярная депрессия», «эвристический подход к дефиниции расстройств биполярного спектра», «вероятностный подход к диагностике БАР» [43,60,61,76], «клинические сигналы, высокой вероятности БАР» [31], «индикаторы биполярности при очевидно униполярной депрессии», «косвенные факторы, указывающие на диагноз БАР» [67, 86] и др.

Современные исследовательские данные, касающиеся терапии при вероятностном подходе к диагностике БАР, к сожалению, также имеют определенные ограничения, которые не позволяют с уверенностью говорить, например, об обязательной необходимости превентивной терапии при высокой вероятности расстройств биполярного спектра в будущем у лиц, не имеющих формального диагноза АР или проявляющих лишь субпороговые симптомы БАР. Остаются сложности в формировании однозначной стратегии краткосрочной и долгосрочной психофармакотерапии в случае формально униполярной депрессии, но имеющей ряд признаков, ассоциированных с биполярным паттерном течения АР.

Тем не менее, учитывая высокую согласованность результатов ряда исследований в отношении отдельных характеристик, свойственных биполярной депрессии, данные опорные признаки могут быть использованы в повседневной клинической практике для вероятностной диагностики БАР в случае формально униполярной депрессии. Использование ряда клинико-динамических и биологических маркеров, способных улучшить раннюю диагностику БАР, является многообещающим подходом, а появление новых данных в этой области в конечном итоге дает основание надеяться не только на более своевременное выявление БАР, но и максимально раннее начало его терапии. При формальном диагнозе униполярной депрессии современные руководства по терапии предписывают определенный алгоритм лечения с акцентом на применение антидепрессантов и только в случае инверсии депрессивной фазы, появления смешанной аффективной симптоматики или наличия зафиксированного эпизода гипо/мании рекомендуют менять текущее лечение, когда приоритетным становится использование нормотимиков и/или атипичных нейролептиков [4].

Альтернативная точка зрения заключается в том, что важной клинической задачей является улучшение выявления вероятного БАР при первом/раннем эпизоде депрессии или формальном диагнозе униполярной депрессии, особенно у пациентов, в семьях которых регистрировались случаи БАР, что, по сути, не влечет за собой какого-либо вреда и может положительно влиять на долгосрочное течение БАР за счет раннего начала адекватного лечения [67]. При высокой вероятности БАР в случае текущего ДЭ, информированном согласии самого пациента прагматически оправданно рассматривать алгоритм назначаемой терапии с опорой на клинические рекомендации [10], разработанные для лечения случаев биполярной или смешанной депрессии. В любом случае харак-

тер и длительность антидепрессивной терапии в контексте вероятностного подхода к диагностике БАР должны максимально тщательно оцениваться, в том числе и с учетом клинической динамики текущего АР. Важное значение для ранней диагностики БАР и своевременного изменения базисного вектора психофармакотерапии может иметь применение психообразовательного подхода в работе как с самими пациентами, имеющими высокий риск формирования биполярного паттерна течения АР, так и с их ближайшим окружением.

Заключение

В целом решение проблемы своевременной диагностики и снижения количества ошибочных диагнозов БАР должно опираться на улучшение осведомленности о множественных сложных факторах этиопатогенеза данного расстройства [77] и более всестороннюю оценку врачом наследственности, анамнестических (включая объективный анамнез) и клинико-динамических данных у соответствующих пациентов, учет высокой полиморфности клинической симптоматики, вероятности коморбидных психических и поведенческих расстройств, которые могут «затенять» имеющийся биполярный паттерн течения аффективных расстройств, а также на проведение скрининга, позволяющего выявить гипоманиакальные/маниакальные эпизоды в прошлом. По-прежнему, требуются дальнейшие исследования, позволяющие улучшить своевременную диагностику БАР, а также обеспечить наиболее оптимальные и безопасные стратегии терапии и профилактики в контексте вероятностной диагностики БАР.

Литература / References

1. *Аведисова А.С., Воробьев Р.В. Типология смешанных депрессивных состояний в клинике биполярного аффективного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(1):16-25.*
   Avedisova AS, Vorob'ev RV. Typology of mixed depressive states in bipolar affective disorder. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2014;114(1):16-25. (In Russ.).
2. *Аведисова А.С., Марачев М.П. Клиническая типология атипичной депрессии при биполярном и монополярном аффективном расстройстве. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(3):1823.*
   Avedisova AS, Marachev MP. Clinical typology of atypical depression in bipolar and unipolar affective disorders. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2012;112(3):1823. (In Russ.).
3. *Барденштейн Л.М., Осипова Н.Н., Славгородский Я.М., Беглянкин Н.И., Алешкина Г.А., Туранский М.М. Биполярное аффективное расстройство II типа. Российский медицинский журнал. 2018;24(3):157-162.*
   Bardenshteyn LM, Osipova NN, Slavgorodsky YaM, Beglyankin NI, Aleshkina GA, Turansky MM. The bipolar affective disorder type II. Rossiiskii meditsinskii zhurnal. 2018;24(3):157-162. (In Russ.).
   http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-3-157-162
4. *Бархатова А.Н. К вопросу диагностики и терапии биполярного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(3):155159.*
   Barkhatova AN. About diagnosis and therapy of bipolar disorder. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2021;121(3):155159. (In Russ.).
   https://doi.org/10.17116/jnevro2021121031155.
5. *Беглянкин Н.И., Бурыгина Л.А., Левин М.Е., Барденштейн Л.М. Особенности депрессивного эпизода с дебютом в подростковом возрасте и риск развития биполярной депрессии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2019;119(12):2227.*
   Beglyankin NI, Burygina LA, Levin ME, Bardenshteĭn LM. Clinical features of depressive episode with onset in adolescence and the risk of bipolar depression. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2019;119(12):2227. (In Russ.).
   https://doi.org/10.17116/jnevro20191191222.
6. *Васильева С.Н., Симуткин Г.Г., Счастный Е.Д., Лебедева Е.В., Бохан Н.А. Влияние несвоевременной диагностики биполярного аффективного расстройства на основные клинико- динамические характеристики заболевания, суицидальное поведение и уровень социальной адаптации пациентов. Психиатрия. 2022;20(2):24-31.*
   Vasilieva SN, Simutkin GG, Schastnyy ED, Lebedeva EV, Bokhan NA. Late Diagnostics of Bipolar Disorder: Impact on Main Characteristics of Disease, Suicidal Behaviour and Social Adaptation Level of Patients. Psikhiatriya. 2022;20(2):24-31. (In Russ.).
   https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-24-31
7. *Галкин С.А., Рязанцева У.В., Симуткин Г.Г., Иванова С.А., Бохан Н.А. Возможные нейрофизиологические маркеры для дифференциальной диагностики биполярных и униполярных аффективных расстройств. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021;4(113):14–21.*
   Galkin SA, Ryazantseva UV, Simutkin GG, Ivanova SA, Bokhan NA. Possible neurophysiological markers for the differential diagnosis of bipolar and unipolar affective disorders. Sibirskii vestnik psikhiatrii i narkologii. 2021;4(113):14–21. (In Russ.).
   https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-4(113)-14-21
8. *Иванова С.А., Лосенков И.С., Левчук Л.А., Бойко А.С., Вялова Н.М., Симуткин Г.Г., Бохан Н.А. Депрессивные расстройства: гипотезы*

патогенеза и потенциальные биологические маркеры. Новосибирск: Изд-во СО РАН. 2018.
Ivanova S.A., Losenkov I.S., Levchuk L.A., Boiko A.S., Vyalova N.M., Simutkin G.G., Bokhan N.A. Depressivnye rasstroistva: gipotezy patogeneza i potentsial'nye biologicheskie markery. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN. 2018. (In Russ.).

9. *Касьянов Е.Д., Меркулова Т.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования. Генетика. 2020;56(7):762–782.*
Kasyanov ED, Merkulova TV, Kibitov AO, Mazo GE. Genetics of Bipolar Spectrum Disorders: Focus on Family Studies Using Whole Exome Sequencing. Genetika. 2020;56(7):762–782 . (In Russ.). https://doi.org/10.31857/S001667582007005X
10. *Клинические рекомендации: Биполярное аффективное расстройство. РОП [psychiatr.ru]. psychiatr; 2023.*
Доступно: https://psychiatr.ru/download/6268?view=1&name=%D0%91%D0%90%D0%A0+final+2023.pdf (In Russ.).
Klinicheskie rekomendatsii: Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo. ROP; [psychiatr.ru]. psychiatr; 2023. Available: https://psychiatr.ru/download/6268?view=1&name=%D0%91%D0%90%D0%A0+final+2023.pdf
11. *Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Принципы и инструменты диагностики биполярного аффективного расстройства как основа рациональной фармакотерапии. Современная терапия психических расстройств. 2015; 2:2-10.*
Kostyukova EG, Mosolov SN. Principles and diagnostic tools bipolar affective disorder as foundation for rational pharmacotherapy. Sovremennaya terapiya psihicheskih rasstroiistv. 2015; 2:2-10. (In Russ.).
12. *Краснов В.Н. Расстройства аффективного спектра. Москва: Практическая медицина. 2011.*
Krasnov V.N. Rasstroistva affektivnogo spectra. Moskva: Prakticheskaya meditsina. 2011. (In Russ.).
13. *Лапин И.А., Митрофанов А.А. Использование математического анализа ЭЭГ для дифференциальной диагностики биполярных и униполярных депрессий (на примере дискриминантного анализа показателей спектральной мощности, когерентности и межполушарной асимметрии). Социальная и клиническая психиатрия. 2017;27(2):69-74.*
Lapin IA, Mitrofanov AA. Use of mathematical analysis of EEG records for the purpose of differential diagnosis of uni- and bipolar depression (on example of discriminant analysis of power spectrum, coherence and hemispheric asymmetry parameters). Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2017;27(2):69-74. (In Russ.).
14. *Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. — СПб.: ООО «Береста». 2012.*
Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnye depressii. — SPb.: OOO «Beresta». 2012. (In Russ.).
15. *Маркин К.В. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя при биполярном аффективном расстройстве. Систематизированный обзор. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2023;57(3):15-29.*
Markin KV. Resting-state functional magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder. A systematized umbrella review. Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2023;57(3):15-29. (In Russ.). https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-800
16. *Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Кузавкова М.В. Биполярное аффективное расстройство: диагностика и терапия. Под ред. Мосолова С.Н. М.: МЕДпресс-информ; 2008.*
Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Kuzavkova M.V. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroistvo: diagnostika i terapiya. Pod red. Mosolova S.N. M.: MEDpress-inform; 2008. (In Russ.).
17. *Мосолов СН, Ушкалова АВ, Костюкова Е.Г. и др. Диагностика биполярного аффективного расстройства II типа среди пациентов с текущим диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических расстройств. 2014; 2:2-12.*
Mosolov SN, Ushkalova AV, Kostyukova EG, et al. Diagnosis of bipolar affective disorder type II among patients with a current diagnosis of recurrent depressive disorder. Sovremennaya terapiya psihicheskih rasstroiistv. 2014; 2:2-12. (In Russ.).
18. *Серегин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Бокша И.С., Савушкина О.К., Симуткин Г.Г., Иванова С.А. Связь концентраций белка-продукта гена ANKRD12, XIII фактора коагуляции и кадгерина 5 в сыворотке крови с клиническими особенностями биполярного аффективного расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(11):137142.*
Seregin AA, Smirnova LP, Dmitrieva EM, Boksha IS, Savushkina OK, Simutkin GG, Ivanova SA. Correlations between clinical features of bipolar affective disorder and serum concentrations of ANKRD12 gene product, coagulation factor XIII, and cadherin 5. Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2022;122(11):137142. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/jnevro2022122111137
19. *Симуткин Г.Г. Современные инструменты скрининга биполярных аффективных расстройств (обзор литературы). Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2012;3:34-42.*
Simutkin GG. Modern tools for screening of bipolar affective disorders (review). Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2012;3:34-42. (In Russ.).
20. *Симуткин Г.Г., Бохан Н.А., Иванова С.А. Вероятностная диагностика биполярного аффек-*

тивного расстройства: современные подходы, возможности и ограничения. Томск: ООО «Интегральный переплет»; 2023.
Simutkin G.G., Bokhan N.A., Ivanova S.A. Veroyatnostnaya diagnostika bipolyarnogo affektivnogo rasstroistva: sovremennye podkhody, vozmozhnosti i ogranicheniya. Tomsk: OOO «Integral'nyi pereplet»; 2023. (In Russ.).

21. *Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода. Социальная и клиническая психиатрия. 2016;26(1):5-11. Uzbekov MG, Gurovich IYa, Ivanova SA. Potential biomarkers of mental disorders from the standpoint of systems biology. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya. 2016;26(1):5-11. (In Russ.).*
22. *Aguglia A, Cuomo A, Amerio A, Bolognesi S, Di Salvo G, Fusar-Poli L et al. A new approach for seasonal pattern: is it related to bipolarity dimension? Findings from an Italian multicenter study. Int J Psychiatry Clin Pract. 2021;25(1):73-81. https://doi.org/ 10.1080/13651501.2020.1862235*
Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, Skeppar P, Vieta E, Scott J. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. J Affect Disord. 2005;88(2):217-33. https://doi.org/ 10.1016/j.jad.2005.05.011
23. *Angst J, Merikangas KR, Cui L, Van Meter A, Ajdacic-Gross V, Rössler W. Bipolar spectrum in major depressive disorders. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2018;268(8):741-748. https://doi.org/10.1007/s00406-018-0927-x*
24. *Baldessarini RJ, Tondo L, Pinna M, Nuñez N, Vázquez GH. Suicidal risk factors in major affective disorders. Br J Psychiatry. 2019;11:1-6. https://doi.org/10.1192/bjp.2019.167*
25. *Barbuti M, Pacchiarotti I, Vieta E, Azorin JM, Angst J, Bowden CL, Mosolov S, Young AH, Perugi G; BRIDGE-II-Mix Study Group. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: Evidence from the BRIDGE-II-MIX study. J Affect Disord. 2017;219:187-192. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.035*
26. *Berk M, Post R, Ratheesh A, Gliddon E, Singh A, Vieta E et al. Staging in bipolar disorder: from theoretical framework to clinical utility. World Psychiatry. 2017;16(3):236-244. https://doi.org/10.1002/wps.20441*
27. *Bessonova L, Ogden K, Doane MJ, O'Sullivan AK, Tohen M. The Economic Burden of Bipolar Disorder in the United States: A Systematic Literature Review. Clinicoecon Outcomes Res. 2020;12:481-497. https://doi.org/10.2147/CEOR.S259338.*
28. *Birmaher B, Merranko JA, Goldstein TR, Gill MK, Goldstein BI, Hower H et al. A Risk Calculator to Predict the Individual Risk of Conversion from Subthreshold Bipolar Symptoms to Bipolar Disorder I or II in Youth. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2018;57(10):755-763.e4. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.05.023*
29. *Bolton S, Warner J, Harriss E, Geddes J, Saunders KEA. Bipolar disorder: Trimodal age-at-onset distribution. Bipolar Disord. 2021; 23(4):341-356. https://doi.org/https://doi.org/ 10.1111/bdi.13016*
30. *Bowden CL. A different depression: clinical distinctions between bipolar and unipolar depression. J Affect Disord. 2005 Feb;84(2-3):117-25. https://doi.org/ 10.1016/S0165-0327(03)00194-0*
31. *Cardoso de Almeida JR, Phillips ML. Distinguishing between unipolar depression and bipolar depression: current and future clinical and neuroimaging perspectives. Biol Psychiatry. 2013;73(2):111-8. https://doi.org/ 10.1016/j.biopsych.2012.06.010*
32. *Chen Y, Dai J, Tang L, Mikhailova T, Liang Q, Li M, Zhou J et al. Neuroimmune transcriptome changes in patient brains of psychiatric and neurological disorders. Mol Psychiatry. 2023;28(2):710-721. https://doi.org/ 10.1038/s41380-022-01854-7*
33. *Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, Castro-Costa E. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. Braz J Psychiatry. 2015;37(2):155-61. https://doi.org/ 10.1590/1516-4446-2012-1693*
34. *Corponi F, Anmella G, Verdolini N, Pacchiarotti I, Samalin L, Popovic D et al. Symptom networks in acute depression across bipolar and major depressive disorders: A network analysis on a large, international, observational study. Eur Neuropsychopharmacol. 2020;35:49-60. https://doi.org/ 10.1016/j.euroneuro.2020.03.017*
35. *Ebner-Priemer UW, Mühlbauer E, Neubauer AB, Hill H, Beier F, Santangelo PS et al. Digital phenotyping: towards replicable findings with comprehensive assessments and integrative models in bipolar disorders. Int J Bipolar Disord. 2020;8(1):35. https://doi.org/ 10.1186/s40345-020-00210-4*
36. *Erten E. Acute and Maintenance Treatment of Bipolar Depression. Noro Psikiyatr Ars. 2021;58(Suppl 1):S31-S40. https://doi.org/ 10.29399/npa.27408*
37. *Faedda GL, Baldessarini RJ, Marangoni C, Bechdolf A, Berk M, Birmaher B et al. An International Society of Bipolar Disorders task force report: Precursors and prodromes of bipolar disorder. Bipolar Disord. 2019;21(8):720-740. https://doi.org/ 10.1111/bdi.12831*
38. *Faurholt-Jepsen M, Rohani DA, Busk J, Vinberg M, Bardram JE, Kessing LV. Voice analyses using smartphone-based data in patients with bipolar disorder, unaffected relatives and healthy control individuals, and during different affective states. Int J Bipolar Disord. 2021;9(1):38. https://doi.org/ 10.1186/s40345-021-00243-3*
39. *Forte A, Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Pompili M, Girardi P. Long-term morbidity in bipolar-I, bipolar-II, and unipolar major depressive disorders. J Affect Disord. 2015;178:71-8.*

https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.02.011.

40. *Ghaemi SN, Angst J, Vohringer PA, Youngstrom EA, Phelps J, Mitchell PB, McIntyre RS, Bauer M, Vieta E, Gershon S. Clinical research diagnostic criteria for bipolar illness (CRDC-BP): rationale and validity. Int J Bipolar Disord. 2022;10(1):23. https://doi.org/ 10.1186/s40345-022-00267-3.*
41. *Ghaemi SN, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. J Affect Disord. 2005;84(2-3):273-7. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(03)00196-4*
42. *Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. J Psychiatr Pract. 2001;7(5):287-97. https://doi.org/10.1097/00131746-200109000-00002*
43. *Gong J, Wang J, Qiu S, Chen P, Luo Z, Wang J, Huang L, Wang Y. Common and distinct patterns of intrinsic brain activity alterations in major depression and bipolar disorder: voxel-based meta-analysis. Transl Psychiatry. 2020;10(1):353. https://doi.org/ 10.1038/s41398-020-01036-5*
44. *Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, Vieta E, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2002;3(3):115-24. https://doi.org/ 10.3109/15622970209150612*
45. *Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, Kasper S; WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. World J Biol Psychiatry. 2010;11(2):81-109. https://doi.org/ 10.3109/15622970903555881*
46. *Hafeman DM, Merranko J, Goldstein TR, Axelson D, Goldstein BI, Monk K et al. Assessment of a Person-Level Risk Calculator to Predict New-Onset Bipolar Spectrum Disorder in Youth at Familial Risk. JAMA Psychiatry. 2017;74(8):841-847. https://doi.org/ 10.1001/jamapsychiatry.2017.1763*
47. *Hidese S, Yoshida F, Ishida I, Matsuo J, Hattori K, Kunugi H. Plasma neuropeptide levels in patients with schizophrenia, bipolar disorder, or major depressive disorder and healthy controls: A multiplex immunoassay study. Neuropsychopharmacol Rep. 2023;43(1):57-68. https://doi.org/ 10.1002/npr2.12304*
48. *Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. J Clin Psychiatry. 2003;64(2):161-74.*
49. *Hirschfeld RM, Williams JB, Spitzer RL, Calabrese JR, Flynn L, Keck PE Jr et al. Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. Am J Psychiatry. 2000;157(11):1873-5. https://doi.org/ 10.1176/appi.ajp.157.11.1873*
50. *Kapczinski NS, Mwangi B, Cassidy RM, Librenza-Garcia D, Bermudez MB, Kauer-Sant'anna M, Kapczinski F, Passos IC. Neuroprogression and illness trajectories in bipolar disorder. Expert Rev Neurother. 2017;17(3):277-285. https://doi.org/ 10.1080/14737175.2017.1240615*
51. *Kelberman C, Biederman J, Green A, Spera V, Maiello M, Uchida M. Differentiating bipolar disorder from unipolar depression in youth: A systematic literature review of neuroimaging research studies. Psychiatry Res Neuroimaging. 2021;307:111201. https://doi.org/ 10.1016/j.pscychresns.2020.111201*
52. *Kim H, Kim Y, Baek JH, Fava M, Mischoulon D, Nierenberg AA, Choi KW, Na EJ, Shin MH, Jeon HJ. Predictive factors of diagnostic conversion from major depressive disorder to bipolar disorder in young adults ages 19-34: A nationwide population study in South Korea. J Affect Disord. 2020;265:52-58. https://doi.org/ 10.1016/j.jad.2020.01.009*
53. *Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2007;(433):50-7. https://doi.org/ 10.1111/j.1600-0447.2007.00963.x*
54. *Levchenko A, Vyalova NM, Nurgaliev T, Pozhidaev IV, Simutkin GG, Bokhan NA, Ivanova SA. NRG1, PIP4K2A, and HTR2C as Potential Candidate Biomarker Genes for Several Clinical Subphenotypes of Depression and Bipolar Disorder. Front Genet. 2020;11:936. https://doi.org/ 10.3389/fgene.2020.00936*
55. *Levchuk LA, Vyalova NM, Ivanova SA, Simutkin GG, Lebedeva EV, Bokhan NA. Serum levels of neurosteroids in patients with affective disorders. Bull Exp Biol Med. 2015;158(5):638-40. https://doi.org/ 10.1007/s10517-015-2825-9*
56. *Li CT, Bai YM, Huang YL, Chen YS, Chen TJ, Cheng JY, Su TP. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. Br J Psychiatry. 2012;200(1):45-51. https://doi.org/ 10.1192/bjp.bp.110.086983*
57. *Lim GY, Tam WW, Lu Y, Ho CS, Zhang MW, Ho RC. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. Sci Rep. 2018;8(1):2861. https://doi.org/ 10.1038/s41598-018-21243-x*
58. *Malhi GS, Bell E. Mixed states: an early warning sign of profound problems in our taxonomy? Acta Psychiatr Scand. 2019;139(6):489-492. https://doi.org/ 10.1111/acps.13037*
59. *Mitchell PB, Frankland A, Hadzi-Pavlovic D, Roberts G, Corry J, Wright A, Loo CK, Breakspear*

M. Comparison of depressive episodes in bipolar disorder and in major depressive disorder within bipolar disorder pedigrees. Br J Psychiatry. 2011;199(4):303-9. https://doi.org/ 10.1192/bjp.bp.110.088823

60. *Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. Bipolar Disord. 2008;10(1 Pt 2):144-52. https://doi.org/ 10.1111/j.1399-5618.2007.00559.x*
61. *Mokros L, Nowakowska-Domagała K, Witusik A, Pietras T. Evening chronotype as a bipolar feature among patients with major depressive disorder: the results of a pilot factor analysis. Braz J Psychiatry. 2022;44(1):35-40. https://doi.org/ 10.1590/1516-4446-2021-1747*
62. *Muneer A. The Discovery of Clinically Applicable Biomarkers for Bipolar Disorder: A Review of Candidate and Proteomic Approaches. Chonnam Med J. 2020;56(3):166-179. https://doi.org/ 10.4068/cmj.2020.56.3.166*
63. *Musliner KL, Østergaard SD. Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. Acta Psychiatr Scand. 2018;137(5):422-432. https://doi.org/ 10.1111/acps.12869*
64. *Natale A, Mineo L, Fusar-Poli L, Aguglia A, Rodolico A, Tusconi M et al. Mixed Depression: A Mini-Review to Guide Clinical Practice and Future Research Developments. Brain Sci. 2022;12(1):92. https://doi.org/ 10.3390/brainsci12010092*
65. *Nestsiarovich A, Reps JM, Matheny ME, DuVall SL, Lynch KE, Beaton M et al. Predictors of diagnostic transition from major depressive disorder to bipolar disorder: a retrospective observational network study. Transl Psychiatry. 2021;11(1):642. https://doi.org/ 10.1038/s41398-021-01760-6*
66. *O'Donovan C, Alda M. Depression Preceding Diagnosis of Bipolar Disorder. Front Psychiatry. 2020;11:500. https://doi.org/ 10.3389/fpsyt.2020.00500*
67. *Park SC, Kim YK. Diagnostic Issues of Depressive Disorders from Kraepelinian Dualism to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Psychiatry Investig. 2019;16(9):636-644. https://doi.org/ 10.30773/pi.2019.09.07*
68. *Pastrnak M, Simkova E, Novak T. Insula activity in resting-state differentiates bipolar from unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1):16930. https://doi.org/ 10.1038/s41598-021-96319-2*
69. *Patella AM, Jansen K, Cardoso TA, Souza LDM, Silva RAD, Coelho FMDC. Clinical features of differential diagnosis between unipolar and bipolar depression in a drug-free sample of young adults. J Affect Disord. 2019;243:103-107. https://doi.org/ 10.1016/j.jad.2018.09.007*
70. *Post RM, Altshuler LL, Kupka R, McElroy SL, Frye MA, Rowe M et al. More childhood onset bipolar disorder in the United States than Canada or Europe: Implications for treatment and prevention. Neurosci Biobehav Rev. 2017;74(PtA):204-213. https://doi.org/ 10.1016/j.neubiorev.2017.01.022*
71. *Pouchon A, Fakra E, Haesebaert F, Legrand G, Rigon M, Schmitt E et al. Intervenir précocement dans les stades débutants du trouble bipolaire: pourquoi, quand et comment [Early intervention in bipolar affective disorders: Why, when and how]. Encephale. 2022;48(1):60-69. https://doi.org/ 10.1016/j.encep.2021.05.007*
72. *Ravan M, Noroozi A, Sanchez MM, Borden L, Alam N, Flor-Henry P, Hasey G. Discriminating between bipolar and major depressive disorder using a machine learning approach and resting-state EEG data. Clin Neurophysiol. 2023;146:30-39. https://doi.org/ 10.1016/j.clinph.2022.11.014*
73. *Rolin D, Whelan J, Montano CB. Is it depression or is it bipolar depression? J Am Assoc Nurse Pract. 2020;32(10):703-713. https://doi.org/ 10.1097/JXX.0000000000000499*
74. *Shahyad S, Kheirabadi GR, Jahromi GP, Massaly M. Brain-derived Neurotrophic Factor and High Sensitive C-reactive Protein in Bipolar Depression and Unipolar Depression: The Practical Usage as a Discriminatory Tool. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2023;21(1):108-117. https://doi.org/ 10.9758/cpn.2023.21.1.108*
75. *Smith DJ, Ghaemi SN. Hypomania in clinical practice. Advances in Psychiatric Treatment. 2006;12(2):110–120. https://doi.org/10.1192/apt.12.2.110.*
76. *Stiles BM, Fish AF, Vandermause R, Malik AM. The Compelling and Persistent Problem of Bipolar Disorder Disguised as Major Depression Disorder: An Integrative Review. J Am Psychiatr Nurses Assoc. 2018;24(5):415-425. https://doi.org/ 10.1177/1078390318784360*
77. *Tang Q, Cui Q, Chen Y, Deng J, Sheng W, Yang Y, Lu F, Zeng Y, Jiang K, Chen H. Shared and distinct changes in local dynamic functional connectivity patterns in major depressive and bipolar depressive disorders. J Affect Disord. 2022;298(Pt A):43-50. https://doi.org/ 10.1016/j.jad.2021.10.109*
78. *Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Prevention of suicidal behavior in bipolar disorder. Bipolar Disord. 2021;23(1):14-23. https://doi.org/ 10.1111/bdi.13017*
79. *Uchida M, Serra G, Zayas L, Kenworthy T, Faraone SV, Biederman J. Can unipolar and bipolar pediatric major depression be differentiated from each other? A systematic review of cross-sectional studies examining differences in unipolar and bipolar depression. J Affect Disord. 2015;176:1-7. https://doi.org/ 10.1016/j.jad.2015.01.037*
80. *Van Meter AR, Hafeman DM, Merranko J, Youngstrom EA, Birmaher BB, Fristad MA, Horwitz SM, Arnold LE, Findling RL. Generalizing the Prediction of Bipolar Disorder Onset Across High-Risk*

Populations. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021;60(8):1010-1019.e2. https://doi.org/ 10.1016/j.jaac.2020.09.017

81. *Vázquez GH, Lolich M, Cabrera C, Jokic R, Kolar D, Tondo L, Baldessarini RJ. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. J Affect Disord. 2018;225:756-760. https://doi.org/ 10.1016/j.jad.2017.09.006*
82. *Vega-Núñez A, Gómez-Sánchez-Lafuente C, Mayoral-Cleries F, Bordallo A, Rodríguez de Fonseca F, Suárez J, Guzmán-Parra J. Clinical value of inflammatory and neurotrophic biomarkers in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. Biomedicines. 2022;10(6):1368. https://doi.org/ 10.3390/biomedicines10061368*
83. *Verdolini N, Agius M, Ferranti L, Moretti P, Piselli M, Quartesan R. The State of the Art of the DSM-5 «with Mixed Features» Specifier. Scientific World Journal. 2015; 2015:757258. https://doi.org/ 10.1155/2015/757258*
84. *Vieta E, Salagre E, Grande I, Carvalho AF, Fernandes BS, Berk M, Birmaher B, Tohen M, Suppes T. Early Intervention in Bipolar Disorder. Am J Psychiatry. 2018;175(5):411-426. https://doi.org/ 10.1176/appi.ajp.2017.17090972.*
85. *Vöhringer PA, Perlis RH. Discriminating Between Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. Psychiatr Clin North Am. 2016;39(1):1-10. https://doi.org/ 10.1016/j.psc.2015.10.001*
86. *Wardhani DK. Unipolar Depression to Bipolar Conversion. Journal of Psychiatry Psychology and Behavioral Research. 2022;3(1):20-24. https://doi.org/10.21776/ub.jppbr.2022.003.01.6*
87. *Wollenhaupt-Aguiar B, Kapczinski F, Pfaffenseller B. Biological Pathways Associated with Neuroprogression in Bipolar Disorder. Brain Sci. 2021;11(2):228. https://doi.org/ 10.3390/brainsci11020228*
88. *Wollenhaupt-Aguiar B, Librenza-Garcia D, Bristot G, Przybylski L, Stertz L, Kubiachi Burque R et al. Differential biomarker signatures in unipolar and bipolar depression: A machine learning approach. Aust N Z J Psychiatry. 2020;54(4):393-401. https://doi.org/ 10.1177/0004867419888027*
89. *Xu Z, Chen L, Hu Y, Shen T, Chen Z, Tan T et al. A Predictive Model of Risk Factors for Conversion From Major Depressive Disorder to Bipolar Disorder Based on Clinical Characteristics and Circadian Rhythm Gene Polymorphisms. Front. Psychiatry. 2022;13:843400. https://doi.org/ 10.3389/fpsyt.2022.843400*
90. *Zeng J, Zhang Y, YuTao X, Liang S, Xue C, Zhang J et al. Optimizing multi-domain hematologic biomarkers and clinical features for the differential diagnosis of unipolar depression and bipolar depression. NPJ Mental Health Res. 2023; 2 (4). https://doi.org/10.1038/s44184-023-00024-z*
91. *Zhang Y, Wang J, Ye Y, Zou Y, Chen W, Wang Z, Zou Z. Peripheral cytokine levels across psychiatric disorders: A systematic review and network meta-analysis. Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry. 2023;125:110740. https://doi.org/ 10.1016/j.pnpbp.2023.110740*
92. *Ziani PR, Feiten JG, Goularte JF, Colombo R, Antqueviezc B, Géa LP, Rosa AR. Potential candidates for biomarkers in bipolar disorder: a proteomic approach through systems biology. Clin Psychopharmacol Neurosci. 2022;20(2):211-227. https://doi.org/ 10.9758/cpn.2022.20.2.211*

Сведения об авторе

Симуткин Герман Геннадьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН, Научно-исследовательский институт психического здоровья»; 634014 Томск, ул. Алеутская 4. E-mail: ggsimutkin@gmail.com

Поступила 19.12.2023
Received 19.12.2023
Принята в печать 25.10.2024
Accepted 25.10.2024
Дата публикации 20.12.2024
Date of publication 20.12.2024