

## Расстройства настроения в семейном анамнезе как фактор риска рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования

Евгений Дмитриевич Касьянов, Александр Олегович Кибитов, Галина Элевна Мазо

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Евгений Дмитриевич Касьянов, i@kasyan.ru

### Резюме

**Обоснование:** аффективные расстройства (АР) нередко накапливаются в семьях среди кровных родственников нескольких поколений, что позволяет предположить наличие генетических факторов риска развития рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) или биполярного аффективного (БАР) расстройства. **Цель исследования:** оценить риск развития АР у лиц с отягощенным семейным анамнезом, а также проанализировать клинические характеристики РДР и БАР в семейных случаях. **Участники исследования и методы:** в кросс-секционное исследование было включено 36 семей с АР (36 пробандов с АР и 68 родственников), а также 23 семьи в качестве группы сравнения (23 психически здоровых пробанда и 53 родственника). Итоговый размер выборки составил 180 человек. В исследовании использовалась карта исследования, разработанная авторами, а также полуструктурированное интервью MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview). **Результаты:** семейный анамнез, отягощенный АР, является значимым фактором риска РДР или БАР у пробандов. Анализ семейного риска рецидива (familial recurrence risk) продемонстрировал, что у пробандов с отягощенным семейным анамнезом риск АР также был выше, чем в общей популяции. У пробандов с РДР или БАР в сравнении с их родственниками с верифицированными диагнозами АР отмечался более ранний возраст манифеста аффективного заболевания, а у пробандов с БАР — более длительные гипо-/маниакальные эпизоды. Эти данные могут косвенно указывать на прогрессирование АР у потомков родственников с аффективными расстройствами. **Заключение:** отягощенный расстройствами настроения семейный анамнез является важным клиническим предиктором развития и течения АР. Необходимы последующие семейные мультицентровые исследования в российской популяции для увеличения размера выборки и анализа особенностей агрегации в семьях в отдельности РДР и БАР с использованием современных молекулярно-генетических методов.

**Ключевые слова:** аффективные расстройства, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное расстройство, семейное исследование, отягощенный семейный анамнез

**Для цитирования:** Касьянов Е.Д., Кибитов А.О., Мазо Г.Э. Расстройства настроения в семейном анамнезе как фактор риска рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования. *Психиатрия*. 2023;21(4):49–56. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-49-56>

RESEARCH

UDC 616.89

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-49-56>

## Family History of Mood Disorders as a Risk Factor for Recurrent Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Results of Cross-Sectional Study

Evgeny D. Kasyanov, Alexander O. Kibitov, Galina E. Mazo

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author: Evgeny D. Kasyanov, i@kasyan.ru

### Summary

**Background:** affective disorders (AD) are often aggregated in families among relatives of several generations. It suggests the presence of genetic risk factors for recurrent depressive disorder (RDD) or bipolar affective (BD) disorders. **The objective:** to assess the risks of affective disorders in individuals with a positive family history, as well as to analyze the clinical characteristics of RDD and BD in family cases. **Participants and method:** this family cross-sectional study included 36 families with affective disorders (36 probands with AD and 68 relatives), as well as 23 families for the comparison group (23 probands without affective disorders and 53 relatives). The final sample size was 180 people. The study used a case report form developed by the authors, as well as a semi-structured MINI interview (Mini International Neuropsychiatric Interview). **Results:** it was revealed that a

family history of AD is a significant risk factor for RDD or BD in probands. The risks of AD based on the assessment of familial recurrence risk in probands with a burdened family history were also higher than in the general population. When comparing probands with AD with their relatives who had RDD or BD diagnoses, it was found that the age at onset of the underlying disease was significantly less in patients with BD, and probands with BD had significantly longer hypo-/manic episodes. This fact may indicate an aggravation of the course of these pathologies in persons with a positive family history. **Conclusion:** a burdened family history is an important clinical predictor of the development of AD and their subsequent course. Further multicenter family studies on the Russian population are needed to increase the sample size and analyze the features of aggregation in families of RDD and BD separately using modern molecular genetic methods.

**Keywords:** affective disorders, recurrent depressive disorder, bipolar disorder, family study, burdened family history

**For citation:** Kasyanov E.D., Kibitov A.O., Mazo G.E. Family History of Mood Disorders as a Risk Factor for Recurrent Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Results of Cross-Sectional Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2023;21(4):49–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2023-21-4-49-56>

## ВВЕДЕНИЕ

Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и биполярное аффективное расстройство (БАР) являются многофакторными патологиями с полигенным наследованием, клинический фенотип которых формируется с вовлечением многообразных молекулярных механизмов [1, 2]. Эти аффективные расстройства (АР) нередко агрегируются в семьях среди кровных родственников нескольких поколений, что позволяет предположить наличие генетических факторов риска развития РДР и БАР. В современной психиатрической генетике исследования с семейным дизайном до сих пор актуальны, так как изучение родственников с проявлениями одного и того же расстройства важно для построения прогностических моделей оценки риска развития заболевания с учетом взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов [3].

Изучение отягощенного семейного анамнеза служит двум основным целям. Во-первых, идентифицируя факторы, которые агрегируются в семьях с АР, ученые смогут лучше охарактеризовать наследуемые субфенотипы РДР и БАР и, следовательно, с большей вероятностью раскрыть генетический риск их развития. Во-вторых, хотя клиницисты признают важность оценки отягощенного семейного анамнеза, его влияние на клиническое течение РДР и БАР охарактеризовано недостаточно полно, чтобы говорить о полноценных «семейных формах» АР [4]. Эта информация могла бы иметь клиническое и даже прогностическое значение в психиатрии.

В классических семейных исследованиях РДР и БАР, проведенных после 1950-х гг., удалось более детально рассмотреть несколько важных аспектов семейной агрегации АР [5]. Во-первых, у родственников пробандов с БАР имеется повышенный риск развития обоих расстройств: как БАР, так и РДР. Так, семейные исследования БАР выявили, что у кровных родственников пациентов с данным расстройством риски развития БАР и РДР могут быть выше, чем в общей популяции, — в 19 и 12 раз соответственно [5, 6]. Во-вторых, у родственников пробандов с РДР значимо повышен риск только РДР, в то время как риск БАР, вероятно, существенно не повышен. Исследования РДР с семейным дизайном продемонстрировали, что у лиц с как минимум одним кровным родственником с данным расстройством

риск развития РДР выше в 2,8 раза [2]. У потомков родственников, которые в двух поколениях имели верифицированный диагноз РДР, наблюдались наиболее высокие оценки риска развития данного расстройства [7]. В-третьих, отмечается важное клиническое и генетическое перекрытие между БАР и расстройствами шизофренического спектра, в частности с шизоаффективным расстройством (ШАР). В частности, у кровных родственников пробандов с депрессивным подтипом ШАР частота случаев шизофрении более высокая, чем у кровных родственников пробандов с биполярным подтипом данного расстройства [5]. Эти результаты указывают на то, что биполярный подтип ШАР связан с аффективным спектром, в то время как депрессивный подтип — с шизофреническим.

В истории семейных исследований также можно обнаружить различия в концептуальных подходах: если в ранних работах ученые лишь количественно оценивали риски развития АР, то уже в последующих работах основной акцент делался на клинических характеристиках РДР и БАР у лиц с отягощенным семейным анамнезом [4].

Несмотря на высокую разнородность исследований, изучавших клинические характеристики в семьях с РДР, среди наиболее отличительных особенностей заболевания в этих случаях можно отметить следующие характеристики с более высокими частотными показателями. К ним отнесены такие признаки, как развитие первых депрессивных эпизодов в более раннем возрасте, высокая частота развития ДЭ в течение заболевания и выраженная тенденция к формированию затяжных ДЭ, частота атипичных нейровегетативных симптомов в структуре депрессии, высокий риск развития резистентности к проводимой антидепрессивной терапии, частота различных паттернов суицидального поведения, а также большая частота сопутствующих тревожных состояний, нарушений пищевого поведения, расстройств личности и зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) [8–10]. Следует отметить, что не все исследования, в которых изучался отягощенный семейный анамнез у пациентов с РДР, подтвердили описанные результаты [2].

Согласно клиническим исследованиям семей с высоким риском развития БАР было также подтверждено наличие определенных характеристик развития и течения этого расстройства [11]. Так, у пациентов с БАР

и отягощенным семейным анамнезом наблюдается более высокая частота депрессивных и маниакальных эпизодов, а также большая частота госпитализаций. Равным образом у пациентов с отягощенным семейным анамнезом по БАР выше риск развития различных компонентов суицидального поведения, психотических симптомов и злоупотребления ПАВ, что также говорит о неблагоприятном прогнозе. Представляется важным и то, что у пробандов с семейным анамнезом, отягощенным БАР, а также у их здоровых родственников выявлен высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний [12].

Особое внимание в семейных исследованиях БАР уделяется возрасту появления первых симптомов. Так, у пациентов с семейным анамнезом, отягощенным БАР, манифест заболевания в раннем возрасте встречался в 15 раз чаще, чем у пациентов без семейной истории данного расстройства [13]. Проведенный метаанализ семейных исследований БАР, манифестирующего в подростковом возрасте, также продемонстрировал повышенный риск развития коморбидных психических расстройств и суицидального поведения [14].

Показано, что семейные риски АР также включают общие патогенные пре- и перинатальные, стрессовые, экологические и другие факторы внешней среды, влияющие на человека в процессе взросления и воспитания [15]. Получены достоверные данные, свидетельствующие о негативном влиянии физического, эмоционального и сексуального насилия на риск развития психических расстройств [15]. С другой стороны, определенные нарушения в функционировании семей могут быть вторичными по отношению к РДР или БАР, так как дети родителей с АР нередко растут в сложной обстановке из-за проявлений психического расстройства родственника. Так, ранее было продемонстрировано, что у потомства пациентов с РДР или БАР уровень травматического опыта выше, чем у детей родителей без каких-либо психических расстройств [16].

Таким образом, исследования с семейным дизайном, в отличие от близнецовых, не дают возможности определить, какой именно вклад вносят генетические факторы в агрегацию определенных расстройств. Семейные факторы могут включать как генетическое, так и внешнесредовое влияние, что особенно важно при изучении АР. В отечественных исследованиях, в которых изучалась семейная история, преимущественно включались пациенты с расстройствами шизофренического спектра, а также БАР психотического уровня [17, 18]. В единственном российском семейном исследовании, куда вошли пациенты с АР, основной акцент был сделан на генетических маркерах, но не на оценке риска РДР и БАР и их клинических характеристиках [19].

В связи с вышеизложенным изучение феномена семейной агрегации АР в российской популяции до сих пор является актуальной проблемой. Гипотеза настоящего исследования: АР имеют тенденцию агрегироваться в семьях, а сам факт отягощенности семейного

анамнеза расстройствами настроения связан с определенными клиническими характеристиками АР у пробанда.

**Цель:** оценить риск развития РДР и БАР у пробандов с отягощенным семейным анамнезом, а также проанализировать клинические характеристики расстройств у пробандов и их кровных родственников с данными заболеваниями.

## УЧАСТНИКИ И МЕТОДЫ

Проведенное семейное исследование имело кросс-секционный дизайн. В нем приняли участие 36 пробандов с АР и 68 их кровных родственников, а также 23 психически здоровых пробанда и 53 их кровных родственника. Итоговый размер выборки составил 180 человек. Включение участников исследования проводилось на базе отделения трансляционной психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (Санкт-Петербург) в 2016–2021 гг.

### Этические аспекты

Протокол научного исследования и информированное согласие были одобрены Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 7, № ЭК-2013). Исследование соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2013 гг.

### Ethical aspects

The research protocol and informed consent were approved by the Independent Ethics Committee at the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology (Protocol No. 7, No. EK-2013). The study corresponded to the provisions of the Helsinki Declaration of 1964, revised in 1975–2013.

В данное исследование включались мужчины и женщины европейского происхождения в возрасте 18 лет и старше, способные понять суть научного исследования и подписать информированное согласие.

### Критерии включения:

- 1) диагноз БАР (F31), ДЭ (F32) и РДР (F33) по МКБ-10 у пробандов с АР вне зависимости от стадии заболевания;
- 2) отсутствие любого из психических расстройств у здоровых пробандов группы сравнения;
- 3) наличие кровных родственников 1-й или 2-й степени родства у пробандов обеих групп;
- 4) включение обоих родителей пробандов (для объективной верификации отсутствия отягощенного семейного анамнеза);
- 5) верификация клинического диагноза в ходе полуструктурированного интервью MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview).

В качестве родственников пробандов включались мужчины и женщины европейского происхождения от 18 лет включительно, способные понять суть научного исследования и подписать информированное согласие. Ввиду отсутствия возможности генетически верифицировать родство для его подтверждения требовалось

**Таблица 1.** Социально-демографические характеристики пробандов и их кровных родственников, в том числе при стратификации последних по наличию или отсутствию аффективных расстройств (АР)

**Table 1** Social and demographic characteristics of probands and their relatives, including the stratification of the latter by the presence or absence of affective disorders

	Исследовательская группа/Study group (n = 104)				Группа сравнения/ Comparison group (n = 76)		p-value про- банды/ probands	p-value род- ствен- ники/ relatives
	пробанды/ probands (n = 36)	родственники/relatives (n = 68)			пробанды/ probands (n = 23)	родственни- ки/relatives (n = 56)		
		все	с AP (n = 35)	без AP (n = 33)				
Пол (жен/муж)/ Sex (female/male)	24/12 (66,7%/33,3%)	41/27 (60,3%/39,7%)	23/12 (65,7%/34,3%)	18/15 (54,5%/45,5%)	13/10 (56,5%/43,5%)	19/24 (54,7%/45,3%)	0,4	0,6
Возраст (лет)/ Age (years)	32 (11,2)	46,7 (17,2)	42,7 (17,4)	50,6 (15,9)	30,5 (6,9)	55 (6,7)	0,9	<b>0,02</b>
Образование (лет)/Education (years)	14,1 (1,7)	11,2 (5,7)	10,4 (3,9)	12,5 (4,2)	14,9 (2,1)	13,8 (2,9)	0,6	0,3
Рост (см)/Height (centimeters)	171,6 (7,9)	172 (9)	170,4 (7,5)	173,4 (10,5)	173,4 (11,8)	170 (9,8)	0,7	0,2
Масса тела (кг)/ Body weight (kg)	78,1 (9,4)	7,4 (11,5)	76,7 (8,8)	77,9 (13,8)	72,7 (14,2)	73,8 (11,7)	0,2	0,2
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )/BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	26,6 (2,2)	26,1 (3,1)	26,4 (2,6)	25,9 (3,5)	23,9 (3,7)	25,6 (4,4)	<b>0,001</b>	0,3

Примечание: p-value полужирным — статистически значимые различия пробандов vs их родственники с АР.

Note: p-value in bold: significant difference in probands vs their relatives with AD.

обоюдное признание пробандом и родственником кровных связей.

*Критерии не включения:*

- 1) наличие диагноза из рубрик МКБ-10 F00–09, F20–29 и F60–99;
- 2) наличие в анамнезе пароксизмальных состояний, органических заболеваний головного мозга или тяжелых соматических заболеваний в стадии обострения.

Как пробанды, так и их кровные родственники проходили обследование по единому алгоритму. Сбор анамнестических данных осуществлялся на основе медицинской документации и информации, полученной в процессе интервью с пробандами и их родственниками. Карта исследования, разработанная авторами, включала в себя социально-демографическую информацию, данные об отягощенности семейного анамнеза различными заболеваниями, а также сведения о клиническом течении психического расстройства при его наличии (возраст манифестации, количество аффективных фаз и их продолжительность, а также наличие в анамнезе суицидальных мыслей и поведения).

Статистический анализ проводился в RStudio v1.4.1717. Для описания количественных переменных 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 — % ( $n$ ). Межгрупповые сравнения были проведены при помощи непараметрических критериев. Для анализа количественных переменных использовались тест Краскела–Уоллиса и пост-хок-критерий Манна–Уитни для попарных сравнений. Критерий

$\chi^2$  Пирсона использовался для анализа категориальных переменных. Двусторонний точный критерий Фишера применялся для анализа таблиц с малым числом наблюдений. Поправка Бонферрони применялась при проведении множественного тестирования гипотез. Бинарная логистическая регрессия с различными зависимыми и независимыми переменными применялась для определения факторов риска. В качестве критического уровня значимости ( $p$ ) было выбрано значение 0,05.

Параметр семейного риска рецидива ( $\lambda_s$ , или FRR, familial recurrence risk) определялся как доля пар родителей и пробандов с АР среди всех пар родителей и пробандов выборки ( $K_s$ ) в сравнении с распространенностью АР в общей популяции ( $K$ ):

$$\lambda_s = K_s/K.$$

Для расчета FRR использовались данные R.S. Kessler и соавт. [20] о распространенности АР течение жизни: АР — 21,4%, ДЭ/РДР — 18,3%, БАР — 2,5%.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Описательная статистика

Для сравнения частоты АР среди родственников пробандов были сформированы две основные группы: исследовательская группа из 36 семей с пробандами с диагнозами ДЭ/РДР и БАР и группа сравнения из 23 семей, в которой пробанды не имели каких-либо психических расстройств. В исследовательскую группу были включены 36 семей пробандов с ДЭ/РДР (44,4%;  $n = 16$ ) и БАР (55,6%;  $n = 20$ ), а также их родственники как 1-й (75%;  $n = 51$ ), так и 2-й степени родства (25%;  $n = 17$ ). Из них 48,5% ( $n = 33$ ) были здоровыми, 20,6% ( $n = 14$ )



**Таблица 2.** Клинические характеристики пробандов и родственников в группах сравнения  
**Table 2** Clinical characteristics of probands and their relatives in compared groups

Диагноз и другие показатели/Diagnosis and others variables	Группа исследования/Study group ( $n = 104$ )		Группа сравнения /Comparison group ( $n = 76$ )		Пробанды vs родственники с АР/Probands vs relatives with AD $p$ -value
	пробанды/ probands Абс (%) /Abs (%) ( $n = 36$ )	родственники/ relatives Абс (%) /Abs (%) ( $n = 68$ )	пробанды/ probands Абс (%) /Abs (%) ( $n = 23$ )	родственники/ relatives Абс (%) /Abs (%) ( $n = 56$ )	
ДЭ + РДР/DE + RDD	16 (44,4%)	14 (40,0%)	NA	4 (7,0%)	0,7
БАР/BD	20 (55,6%)	21 (60,0%)	NA	1 (1,8%)	
Возраст манифестации, лет/Onset age, y (SD)	21,2 (8,6)	25,4 (9,2)	NA	42,8 (15,3)	<b>0,01</b>
Максимальная длительность депрессии, мес./Maximum duration of depression, month (SD)	9,0 (5,1)	9,3 (4,3)	NA	4,6 (4,6)	0,6
Максимальная длительность мании/гипомании, мес./Maximum duration of mania/hypomania, month (SD)	1,5 (1,1)	0,9 (0,5)	NA	0,5 NA	<b>0,01</b>
Количество депрессий/Number of depressions (SD)					0,3
ДЭ + РДР/DE + RDD	2,9 (1,4)	4,6 (2,1)	NA	4 (NA)	
БАР/BD	4,0 (2,7)	4,3 (2,9)	NA		
Количество маний и гипоманий/Number of mania/hypomania	2 (2,2) 3,5 (2,1)	3,4 (2,5) 3,9 (1,3)	NA NA	3 (NA)	0,6
Депрессии у женщин во время беременности и после родов/Depression during pregnancy and the postpartum period	6 (25%)	4 (11,4%)	NA	–	<b>0,03</b>
Суицидальные попытки/Suicidal attempts	9 (25%)	6 (17,1%)	NA	–	0,08
Суицидальные мысли/Suicidal thoughts	19 (52,7%)	23 (65,7%)	NA	1 (1,8%)	0,1

с ДЭ/РДР и 30,9% ( $n = 21$ ) с БАР. В группу сравнения было включено 23 семьи со здоровыми пробандами. Все родственники пробандов без АР были 1-й степени родства ( $n = 53$ ). Из них 89,8% ( $n = 49$ ) были здоровыми, 8,2% ( $n = 4$ ) с ДЭ/РДР и 2% ( $n = 1$ ) с БАР.

Только у 25% ( $n = 5$ ) пробандов с БАР не было отягощенного семейного анамнеза, в то время как доля пробандов с РДР без отягощенного семейного анамнеза составила 31,25% ( $n = 5$ ). У 5% ( $n = 3$ ) семей пробандов с БАР были родственники с ДЭ/РДР, а в 12,5% ( $n = 2$ ) семей пробандов с ДЭ/РДР диагноз БАР был подтвержден у родственников. В контрольной группе в 21,7% семей ( $n = 5$ ) пробандов без истории психических расстройств были выявлены родственники с АР.

*Сравнение демографических и клинических характеристик*

Как показано в табл. 1, пробанды исследовательской группы и группы сравнения не имели различий по полу, возрасту и продолжительности образования ( $p > 0,05$ ). Родственники пробандов с АР были значительно моложе, чем родственники пробандов без АР ( $p = 0,02$ ), но эти группы не отличались значимо по соотношению мужчин и женщин и по продолжительности образования ( $p > 0,05$ ).

При сравнении пробандов с АР с их родственниками, имеющими диагнозы ДЭ/РДР или БАР, было обнаружено (табл. 2), что возраст манифестации основного заболевания у пробандов значительно меньше ( $p = 0,01$ ), а продолжительность гипо-/маниакальных эпизодов у пробандов с БАР больше ( $p = 0,01$ ).

Вместе с тем у родственников с ДЭ/РДР, но не БАР было значимо больше депрессивных эпизодов ( $p = 0,04$ ), что можно объяснить разницей в возрасте и, возможно, более длительным течением заболевания. При этом количество гипо-/маниакальных эпизодов значимо не различалось у пробандов с БАР и их родственников ( $p > 0,05$ ). Отдельно было выявлено, что наличие у пробандов с АР суицидальных мыслей и попыток связано с историей данных состояний у родственников ( $p = 0,01$ ). 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 АР из подгруппы кровных родственников ( $p = 0,03$ ).

*Оценка риска развития АР среди пробандов*

С использованием бинарной логистической регрессии были построены модели, в которых предиктором выступал семейный анамнез с: 1) любым АР; 2) ДЭ/РДР; 3) БАР, а исходом — наличие или отсутствие соответствующего диагноза АР у пробанда. В качестве ковариат во всех моделях выступали пол и возраст.

Все анализируемые модели продемонстрировали факт агрегации АР в семьях. Так, семейный анамнез, отягощенный любым АР, являлся значимым фактором риска 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 установлена та же тенденция: семейный анамнез, отягощенный ДЭ/РДР, оказался значимым фактором риска наличия соответствующего расстройства у пробанда ( $p = 0,001$ ; OR = 6,3; ДИ 95%; 3,43–24,1),

**Таблица 3.** Семейный риск рецидива (familial recurrence risk, FRR) аффективных расстройств  
**Table 3** Familial recurrence risk (FRR) of affective disorders

Расстройство/Disorder	Пораженные пары родителей пробандов (Ks)/Affected pairs of proband parents (Ks)	FRR (ДИ 95%)/FRR (CI 95%)
Любое AP/Any AD	72,2%	3,4 (2,3–5,1)
ДЭ/РДР/DE/RDD	68,75%	3 (2,2–5,5)
БАР/BD	75%	23 (8–76)

для пробандов с БАР семейный анамнез,отягощенный данным расстройством, также являлся значимым фактором риска ( $p = 0,001$ ; OR = 28,8; ДИ 95%; 5,5–94,8).

Дополнительно для каждого фенотипа пробанда был рассчитан семейный риск рецидива (familial recurrence risk, FRR). На основе данных о том, что распространенность AP среди населения составляет 21,4%, ДЭ/РДР — 18,3%, БАР — 2,5% [20], был рассчитан FRR для каждого изучаемого расстройства (табл. 3). Таким образом, у пробандов с отягощенным семейным анамнезом риск развития AP оказался выше, чем в общей популяции, что также соотносится с предыдущими результатами.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В данном семейном исследовании было сделано несколько важных наблюдений. Во-первых, семейный анамнез, отягощенный AP, является фактором риска РДР или БАР у пробандов. Во-вторых, анализ семейного риска рецидива продемонстрировал, что у пробандов с отягощенным семейным анамнезом риск AP также был выше, чем в общей популяции. В-третьих, у пробандов с AP в сравнении с их родственниками с верифицированными диагнозами ДЭ/РДР или БАР отмечался более ранний возраст манифестации основного заболевания. Кроме того, у пробандов с БАР в сравнении с их родственниками с данным диагнозом наблюдались более длительные гипо-/маниакальные эпизоды.

Показатели отягощенного семейного анамнеза в настоящем исследовании превышали оценки более ранней работы, что объясняется особенностями методологических подходов [3]. Метод «семейного анамнеза», family history, менее чувствителен, чем метод «семейного исследования», так как он не основывается на интервьюировании родственников, что может снижать выявляемость психических расстройств в семьях [5]. Важно отметить, что отсутствие одного из родителей у пробандов (вследствие неустановленного отцовства, развода, смерти и т.д.) могло препятствовать получению достоверных данных о семейном анамнезе. Со слов пробандов или других членов семей, у недоступного родственника нередко отмечались разнообразные поведенческие нарушения, которые дают возможность косвенно предположить наличие патологии в психической сфере. Подобная закономерность соотносится с данными о более высокой частоте неполных семей у пациентов с AP [15]. В связи с этим в случае отсутствия одного из биологических

родителей пробанда с AP невозможно с уверенностью утверждать отсутствие отягощенного семейного анамнеза. По этой причине мы использовали более строгие критерии включения в данное семейное исследование: для пробандов с AP (исследовательская группа) необходимо было обследовать хотя бы одного пораженного родителя или обязательно двух родителей, если они были психически здоровы, чтобы надежно подтвердить отсутствие отягощенного семейного анамнеза. Для пробандов без AP (группа сравнения) обязательным было включение обоих родителей.

Важно признать, что семейные исследования не имеют единого «золотого стандарта» относительно методов, что безусловно сказывается на результатах. В исследовании STAR\*D семейный анамнез, отягощенный AP, был обнаружен у 55,6% пациентов с ДЭ/РДР [8]. Отягощенность семейного анамнеза AP в среднем значительно чаще выявлялась у больных БАР, чем у пациентов с ДЭ/РДР [1, 5]. Этот показатель составлял в разных исследованиях от 25 до 86%. Частота AP у детей больных БАР по разным оценкам находилась в диапазоне от 5 до 67%. Столь большой разброс показателей, вероятно, связан с молодым возрастом обследуемых и многими другими ограничениями исследований, что также может сказываться на расчете отношения шансов развития AP в прогностических моделях.

Более ранний возраст манифестации основного заболевания и более длительные аффективные фазы у пробандов с ДЭ/РДР и БАР в сравнении с их кровными родственниками с AP ранее были обнаружены в зарубежных исследованиях [5, 7, 8, 11]. Данный факт может косвенно указывать на прогрессирование течения РДР и БАР у потомков родственников с данными расстройствами. Однако причины данного феномена (биологические или внешнесредовые, в том числе социальные) требуют дальнейшего изучения в целях создания более совершенных скрининговых инструментов и программ для раннего вмешательства в группах высокого риска развития AP.

У настоящего исследования мы выделяем ряд ограничений. Во-первых, данное исследование имело кросс-секционный характер, что могло снизить качество ретроспективных данных об особенностях течения AP у пациентов (например, возраст манифестации, количество аффективных эпизодов, а также их продолжительность). Во-вторых, в исследование были рекрутированы пациенты, требующие лечения в стационаре, что могло способствовать искусственному увеличению процента пробандов с семейной

историей АР. В-третьих, в исследовании отдельно не анализировались пациенты с ДЭ и РДР из-за малого числа участников в каждой из этих групп. В-четвертых, российские данные о распространенности психических расстройств ввиду значительных различий с популяционными показателями других стран не использовались. В-пятых, недостаточная статистическая мощность из-за малого размера выборки в анализируемых группах могла привести к ошибке второго рода в ряде тестов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ДЭ/РДР и БАР демонстрируют явную тенденцию к семейной агрегации, что также может проявляться в клиническом течении данных расстройств. Так, у пробандов с АР и семейным отягощенным анамнезом наблюдается более ранняя манифестация основного заболевания и более длительные гипо-/маниакальные эпизоды у пробандов с БАР в сравнении с их родственниками. Данный факт может косвенно указывать на прогрессирование течения РДР и БАР у потомков родственников с данными расстройствами. Необходимы дальнейшие семейные мультицентровые исследования на российской популяции для увеличения размера выборки и анализа особенностей агрегации в семьях ДЭ/РДР и БАР по отдельности с использованием современных молекулярно-генетических методов.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

- Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet*. 2013;381:1654–1662. doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60855-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60855-7)
- Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1552–1562. doi: [10.1176/appi.ajp.157.10.1552](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1552)
- Мазо ГЭ, Касьянов ЕД, Николишин АЕ, Рукавишников ГВ, Шмуклер АБ, Голиббет ВЕ, Незнанов НГ, Кибитов АО. Семейная отягощенность аффективными расстройствами, гендерный фактор и клинические характеристики депрессии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2021;121(5, вып. 2):75–83. doi: [10.17116/jnevro202112105275](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105275)  
Mazo GE, Kasyanov ED, Nikolishin AE, Rukavishnikov GV, Shmukler AB, Golimbet VE, Neznakov NG, Kibitov AO. Family history of affective disorders, the gender factor and clinical characteristics of depression. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova* 2021;121(5. issue 2):75–83. (In Russ.). doi: [10.17116/jnevro202112105275](https://doi.org/10.17116/jnevro202112105275).
- Касьянов ЕД, Мазо ГЭ, Кибитов АО. В поисках «наследственных» форм депрессии: клинические, генетические и биологические подходы. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):62–70.  
Kasyanov ED, Mazo GE, Kibitov AO. In search of “hereditary” forms of depression: clinical, genetic and biological approaches. *Social and Clinical Psychiatry*. 2018;28(1):62–70. (In Russ.).
- Smoller JW, Finn CT. Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2003;123C(1):48–58. doi: [10.1002/ajmg.c.20013](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.20013) PMID: 14601036.
- Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry*. 1980;137(6):497–504. doi: [10.1192/bjp.137.6.497](https://doi.org/10.1192/bjp.137.6.497)
- Talati A, Weissman MM, Hamilton SP. Using the high-risk family design to identify biomarkers for major depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013;368(1615):20120129. doi: [10.1098/rstb.2012.0129](https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0129) PMID: 23440463; PMCID: PMC3638382.
- Nierenberg AA, Trivedi MH, Fava M, Biggs MM, Shores-Wilson K, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Rush AJ. Family history of mood disorder and characteristics of major depressive disorder: a STAR\*D (sequenced treatment alternatives to relieve depression) study. *J Psychiatr Res*. 2007;41(3–4):214–221. doi: [10.1016/j.jpsychires.2006.02.005](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.005) Epub 2006 May 11. PMID: 16690084; PMCID: PMC5886703.
- Kendler KS, Gardner CO, Prescott CA. Clinical characteristics of major depression that predict risk of depression in relatives. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(4):322–327. doi: [10.1001/archpsyc.56.4.322](https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.4.322) Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2000 Jan;57(1):94–95. PMID: 10197826.
- Hawton K, Casañas I, Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013;147(1–3):17–28. doi: [10.1016/j.jad.2013.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.004) Epub 2013 Feb 12. PMID: 23411024.
- Mrad A, Mechri A, Rouissi K, Khiari G, Gaha L. Caractéristiques cliniques des patients bipolaires type I en fonction de leurs antécédents familiaux thymiques [Clinical characteristics of bipolar I patients according to their family history of affective disorders]. *Encephale*. 2007;33(5):762–767. (In French). doi: [10.1016/j.encep.2006.12.002](https://doi.org/10.1016/j.encep.2006.12.002) PMID: 18357846.
- Coello K, Kjærstad HL, Stanislaus S, Melbye S, Faurholt-Jepsen M, Miskowiak KW, McIntyre RS, Vinberg M, Kessing LV, Munkholm K. Thirty-year cardiovascular risk score in patients with newly diagnosed bipolar disorder and their unaffected first-degree relatives. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019;53(7):651–662. doi: [10.1177/0004867418815987](https://doi.org/10.1177/0004867418815987) Epub 2018 Dec 5. PMID: 30518229.
- Pavuluri MN, Henry DB, Nadimpalli SS, O'Connor MM, Sweeney JA. Biological risk factors in pediatric bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2006;60(9):936–941. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.04.002](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.04.002) Epub 2006 Jun 27. PMID: 16806102.
- Vaudreuil CAH, Faraone SV, Di Salvo M, Wozniak JR, Wolkstein RA, Carrellas NW, Biederman J. The morbidity

- of subthreshold pediatric bipolar disorder: A systematic literature review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2019;21(1):16–27. doi: [10.1111/bdi.12734](https://doi.org/10.1111/bdi.12734) Epub 2018 Dec 19. PMID: 30480855; PMCID: PMC6393204.
15. Srinivasan R, Pearson RM, Johnson S, Lewis G, Lewis G. Maternal perinatal depressive symptoms and offspring psychotic experiences at 18 years of age: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(5):431–440. doi: [10.1016/S2215-0366\(20\)30132-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30132-2) PMID: 32353278; PMCID: PMC7606907.
  16. Goldstein BI, Shamseddeen W, Axelson DA, Kalas C, Monk K, Brent DA, Kupfer DJ, Birmaher B. Clinical, demographic, and familial correlates of bipolar spectrum disorders among offspring of parents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2010;49(4):388–396. PMID: 20410731; PMCID: PMC2913485.
  17. Нуллер ЮЛ, Михаленко ИН. Аффективные психозы Л.: Медицина. 1988:264 с.  
Nuller YuL, Mikhailenko IN. Affective psychoses. L.: Medicine. 1988:264 p. (In Russ.).
  18. Усов ГМ, Арсланова АВ. Наследственность и преморбидные особенности личности у пациентов, перенесших в дебюте психического заболевания психотическую манию. *Уральский медицинский журнал.* 2016;8(141):58–63.  
Usov GM, Arslanova AV. Heredity and premorbid personality traits in patients who suffered psychotic mania at the onset of mental illness. *Ural Medical Journal.* 2016;8(141):58–63. (In Russ.).
  19. Каледа ВГ, Голимбет ВЕ. Ассоциация аллельного полиморфизма дофаминового рецептора DRD2 с психическими заболеваниями шизофренического спектра и аффективными расстройствами *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1998;98(12):32–35.  
Kaleda VG, Golimbet VE. Association of dopamine receptor DRD2 allelic polymorphism with schizophrenic spectrum mental diseases and affective disorders. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1998;98(12):32–35. (In Russ.).
  20. Kessler RC, Petukhova, M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen NU. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012;21(3):169–184. doi: [10.1002/mpr.1359](https://doi.org/10.1002/mpr.1359)

#### Сведения об авторах

Евгений Дмитриевич Касьянов, младший научный сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195/>

[i@kasyan.ru](mailto:i@kasyan.ru)

Александр Олегович Кибитов, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение трансляционной психиатрии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

[druggen@mail.ru](mailto:druggen@mail.ru)

Галина Элевна Мазо, доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель отделения трансляционной психиатрии, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

[galina-mazo@yandex.ru](mailto:galina-mazo@yandex.ru)

#### Information about the authors

Evgeny D. Kasyanov, Junior Researcher, Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

[i@kasyan.ru](mailto:i@kasyan.ru)

Alexander O. Kibitov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

[druggen@mail.ru](mailto:druggen@mail.ru)

Galina E. Mazo, Dr. of Sci. (Med.), Associate Director for Innovative Scientific Development, Head of the Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

[galina-mazo@yandex.ru](mailto:galina-mazo@yandex.ru)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

Дата поступления 10.03.2023  
Received 10.03.2023

Дата рецензии 17.05.2023  
Revised 17.05.2023

Дата принятия 20.07.2023  
Accepted for publication 20.07.2023