

Индекс индивидуального бремени болезни при ремиссии биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования

Individual burden of illness index in bipolar disorder remission: a cross-sectional study

doi: 10.17816/CP15471

Оригинальное исследование

Egor Chumakov^{1,2}, Yulia Ashenbrenner^{1,2},
Anton Gvozdetskiy³, Oleg Limankin^{2,3,4},
Nataliia Petrova¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

² Psychiatric Hospital No. 1 named after P.P. Kaschenko,
Saint Petersburg, Russia

³ North-Western State Medical University named after
I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁴ Albrecht Federal Scientific and Educational Centre
of Medical and Social Expertise and Rehabilitation,
Saint Petersburg, Russia

Егор Чумаков^{1,2}, Юлия Ашенбреннер^{1,2},
Антон Гвоздецкий³, Олег Лиманкин^{2,3,4},
Наталья Петрова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное
учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница
№1 им. П.П. Кащенко», Санкт-Петербург,
Россия

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

⁴ ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр
медико-социальной экспертизы и реабилитации
им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России, Санкт-Петербург,
Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: A population-based method for estimating disease burden is commonly used. Nevertheless, these measurements do not entirely capture the comprehensive burden of illness on an individual patient. To address the problem, the Individual Burden of Illness Index (IBI index) Index was created and validated, specifically for major depressive disorder. The IBI represents the overall influence of the condition, encompassing distress from symptom intensity, functional impairment, and the patient's quality of life.

AIM: The aim of the study was to approve and validate the IBI index for the integral assessment of disease burden in patients with bipolar disorder (BD) in remission.

METHODS: The cross-sectional study was conducted in the outpatient psychiatric services in Saint Petersburg, Russia, from April through October 2020. Eighty-five patients aged 18 to 45 (mean age 36.6±5.7 years) with BD (type I — 75%, n=64; type II — 25%, n=21) in remission were examined. The study procedure included a structured clinical interview and the use of clinical scales: the World Health Organization's Quality of Life Questionnaire, Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS), Young Mania Rating Scale (YMRS), and Personal and the Social Performance Scale.

RESULTS: The principal component analysis in accordance with the adjusted one showed that the burden of illness in patients with BD in remission is directly related to the severity of residual depressive symptoms, reflected in the HDRS score: as the HDRS score increases (0.27, $p < 0.001$), residual mania (-0.14 , $p < 0.001$), social functioning (-0.06 , $p < 0.001$), and quality of life (-0.04 , $p < 0.001$) decrease. In contrast, when there are remaining residual mania symptoms, as indicated by the YMRS score, the result tends to be a lower burden, better social functioning, and enhanced quality of life.

CONCLUSION: The study has demonstrated through statistical means a successful adaptation and validation of the previously calculated IBI index for patients with BD in remission. Residual affective symptoms were shown to have different impacts on the social functioning of patients with BD in remission, indicating the need for a timely assessment and targeted therapy of these symptoms in such patients.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: С целью оценки бремени болезни обычно используют популяционный метод, однако такой подход не может в полной мере отразить индивидуальное бремя болезни (ИББ) для конкретного пациента. Для решения этой проблемы у пациентов с большим депрессивным расстройством был создан и валидирован индекс ИББ. Индекс ИББ отражает общее влияние заболевания, охватывая дистресс от интенсивности симптомов, функциональные нарушения и качество жизни пациента.

ЦЕЛЬ: Целью исследования было апробировать и валидировать индекс ИББ для интегральной оценки бремени болезни у пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) в ремиссии.

МЕТОДЫ: Одномоментное исследование проводили на базе амбулаторной психиатрической службы г. Санкт-Петербурга в период с апреля по октябрь 2020 года. Обследовано 85 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $36,6 \pm 5,7$ года) с БАР (I тип — 75%, $n=64$; II тип — 25%, $n=21$) в ремиссии. Процедура исследования включала структурированное клиническое интервью и использование таких клинических шкал, как Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения, Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS), Шкала мании Янга (Young Mania Rating Scale, YMRS), Шкала личностного и социального функционирования.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Анализ главных компонент в соответствии с корректировкой показал, что бремя болезни у пациентов с БАР в ремиссии напрямую связано с выраженностью резидуальных депрессивных симптомов, отражённых в баллах HDRS: при увеличении балла HDRS (0,27, $p < 0,001$) снижаются остаточные проявления мании ($-0,14$, $p < 0,001$), снижаются показатели социального функционирования ($-0,06$, $p < 0,001$) и качества жизни ($-0,04$, $p < 0,001$). Напротив, при наличии резидуальных симптомов мании по шкале YMRS, как правило, снижается индивидуальное бремя болезни, улучшается социальное функционирование и повышается качество жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: В ходе исследования при помощи статистических методов была продемонстрирована успешная адаптация и валидация ранее рассчитанного индекса ИББ для пациентов с БАР в ремиссии. Резидуальные аффективные симптомы оказывают различное влияние на функционирование пациентов с БАР в ремиссии, что свидетельствует о необходимости своевременной оценки и целенаправленной терапии этих симптомов у таких пациентов.

Keywords: *residual symptoms; quality of life; burden of disease; bipolar disorder*

Ключевые слова: *резидуальные симптомы; качество жизни; бремя болезни; биполярное аффективное расстройство*

ВВЕДЕНИЕ

Биполярное аффективное расстройство (БАР) — это психическое расстройство, нарушающее функционирование в повседневной жизни, что сопровождается существенным бременем для пациентов, лиц, осуществляющих уход за ними, и общества в целом [1, 2]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении БАР, данное заболевание по-прежнему характеризуется существенным глобальным бременем среди психических расстройств [3]. У лиц с БАР часто затруднено психосоциальное и профессиональное функционирование, имеются когнитивные нарушения, снижается качество жизни [4, 5]. Нарушения психосоциального функционирования выявлены у 30–60% взрослых с БАР [6] и у 10–15% пациентов с БАР в ремиссии [7]. Функциональные нарушения затрагивают различные сферы жизни пациентов с БАР, такие как работа, общение, семейные отношения, отдых, любая социальная активность [8, 9]. По некоторым данным, даже при достижении полной клинической ремиссии у 30–50% пациентов с БАР преморбидный уровень психосоциального функционирования не восстанавливается, что приводит к снижению способности выполнять обычные рабочие функции [10]. По данным MacQueen и соавт., проблемы в социальной и профессиональной сферах жизни присутствуют у 30–60% пациентов с БАР [11]. Есть указания на то, что социальная адаптация лучше протекает у пациентов с более высоким уровнем образования, меньшей длительностью заболевания, а также у пациентов, имеющих семью или состоящих в браке [12]. У пациентов с БАР в ремиссии наблюдаются колебания настроения и нестабильность самооценки [13]. Резидуальные симптомы и когнитивные нарушения негативно влияют на психосоциальное функционирование пациентов с БАР [5]. У пациентов с БАР и клинической эутимией сохранялось ухудшение качества жизни [14], что связано с резидуальными депрессивными и когнитивными симптомами [15].

Для описания воздействия проблем, связанных со здоровьем, на индивидуальном и социальном уровнях используется концепция бремени болезни (ББ) [16]. Исследователи выделяют следующие домены ББ: эпидемиологический (охватывает как годы жизни, потерянные вследствие заболевания, так и заболеваемость) и экономический (прямые и косвенные затраты, а также использование ресурсов

системы здравоохранения) [17]. Широко используется популяционный подход к оценке бремени болезней с рассмотрением таких показателей, как годы жизни с поправкой на качество (Quality Adjusted Life Years, QALY) [18] и годы жизни с поправкой на инвалидность (Disability Adjusted Life Years, DALY) [19], однако эти показатели не в полной мере применимы к восприятию полного бремени болезни конкретным пациентом [20]. В связи с этим актуальна разработка индивидуализированной оценки бремени болезни.

Концепция индекса индивидуального бремени болезни (индекса IBI) впервые предложена Ishak и соавт. [20]. Индекс IBI специально разработан и валидирован для большого депрессивного расстройства [20], а его компоненты прошли начальную проверку валидности и рекомендованы для оценки статуса функциональной ремиссии пациентов с рекуррентной депрессией в России [21]. Использование данного индекса у пациентов с БАР позволило бы объективно охарактеризовать их функциональное состояние на основе интегральной оценки.

Цель настоящего исследования — утвердить и валидировать индекс IBI для интегральной оценки бремени болезни у пациентов с БАР в ремиссии (индекс IBI-BD).

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное исследование.

Исследовательские центры

Исследование проводилось на базе амбулаторного отделения для психиатрического приема Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко» (Санкт-Петербург, Россия). Для участия в исследовании пациентов набирали с апреля по октябрь 2020 года. Пациенты проходили обследование во время амбулаторного наблюдения с целью предотвращения рецидива заболевания.

Участники

Общие сведения

В оригинальном исследовании Ishak и соавт. [20] лишь небольшое количество (5%) пациентов находились в ремиссии, однако других исследований по валидации индекса IBI у пациентов с БАР нет, поэтому в настоящем исследовании авторы решили

сконцентрироваться на пациентах с БАП в ремиссии. На это решение повлиял широкий интерес к оценке функционирования лиц с БАП в ремиссии, а также влияния затяжных резидуальных аффективных симптомов на их функционирование в целом [22].

Критерии отбора

Критерии включения:

- соответствие психического состояния пациента БАП в ремиссии согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10);
- выраженность симптомов менее 7 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) [23];
- выраженность симптомов менее 12 баллов по шкале Янга для оценки маний (YMRS) [24].

Критерии невключения:

- наличие сопутствующего психического расстройства;
- наличие активного соматического заболевания или обострение хронического заболевания.

Критерии исключения:

- отказ пациентов от участия в исследовании на любом этапе;
- выявление признаков коморбидного психического расстройства и/или расстройств, вызванных употреблением психоактивных веществ, во время клинического интервью.

Критерии оценки ремиссии основаны на утвержденных в России клинических рекомендациях по лечению БАП [25].

Отбор участников в группы

Обследованы прошли 85 пациентов с БАП I типа (75%; $n=64$) и БАП II типа (25%; $n=21$) в ремиссии.

Переменные

Результатом исследования является расчет индекса IBI-BD, который может принимать любое положительное или отрицательное значение (подробнее см. табл. S1 в Приложении).

Источники/количественная оценка данных

Общие сведения

Пациентов с установленным диагнозом БАП приглашали к участию в исследовании психиатры,

проводившие поддерживающее лечение по месту жительства. После получения согласия на участие в исследовании в центре амбулаторной психиатрической помощи была организована очная встреча пациента с врачом-психиатром-исследователем (не принимавшим участие в лечении пациента). Участие в исследовании предполагало однократное структурированное клиническое интервью с врачом-психиатром-исследователем с использованием клинических шкал. Структурированное интервью включало сбор информации о социально-демографических характеристиках (пол, возраст), а также о возрасте начала и продолжительности заболевания. В ходе клинического интервью врач-психиатр-исследователь должен был подтвердить, что пациент соответствует критериям диагноза БАП. В МКБ-10 не проводится различие между БАП I и II типов, однако согласно российским клиническим рекомендациям¹ определение типа заболевания является важным этапом планирования лечения, поэтому для подтверждения типа БАП использовали критерии, изложенные в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5). Исследование проводилось на русском языке.

Адаптация индивидуального индекса бремени болезни

Процесс адаптации индекса IBI-BD предшествовал этапу набора пациентов в исследование и валидации индекса. Несмотря на то что в оригинальном исследовании Ishak и соавт. [20] использовались другие диагностические инструменты [быстрый опросник симптомов депрессии по оценке пациента (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report, QIDS-SR) для оценки тяжести симптомов депрессии, шкала трудовой и социальной адаптации (Work and Social Adjustment Scale, WSAS) для оценки функционирования, а также краткая форма опросника качества жизни и удовлетворенности (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire — Short Form, Q-LES-Q) для оценки качества жизни], авторы настоящего исследования решили заменить их, потому что, насколько известно авторам, диагностические инструменты, использованные в оригинальном исследовании,

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Биполярное аффективное расстройство; 2021. Доступно на сайте: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1

не переведены на русский язык и не валидированы в русскоязычной популяции. Выбранные авторами данного исследования инструменты, напротив, широко используются в психиатрической практике в России [25–29], в том числе потому, что они включены в клинические рекомендации¹, следовательно, их использование в клинической практике не потребует дополнительных временных затрат.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), качество жизни — это восприятие индивидуумом своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей, в которых он существует, в связи с целями, ожиданиями, стандартами и интересами этого индивидуума². Это понятие охватывает различные аспекты, такие как физическое благополучие, эмоциональное состояние, индивидуальные убеждения, личная автономия, социальные связи и условия жизни [30]. Для оценки качества жизни в ходе исследования использовали опросник ВОЗ по качеству жизни (WHOQOL)². WHOQOL-100 — это расширенная версия инструмента оценки WHOQOL, предназначенная для обеспечения детального и всестороннего понимания качества жизни человека с учетом культурных, социальных и личных особенностей. Опросник WHOQOL-100 состоит из 100 вопросов. В частности, с использованием данного инструмента можно получить оценки в шести сферах качества жизни, 24 оценки по отдельным субсферам и одну суммарную оценку общего состояния здоровья и качества жизни. Оценки по сферам отражают самооценку качества жизни человека по шести ключевым областям: физическая сфера, психологическая сфера, уровень независимости, социальные отношения, окружающая среда и духовная сфера. Оценки по каждой сфере и субсфере масштабируются в положительном направлении, при этом более высокие баллы указывают на более высокое качество жизни.

Тяжесть аффективных симптомов оценивали с помощью шкал HDRS и YMRS, которые отражены в клинических рекомендациях по диагностике и лечению БАП¹. Шкала HDRS — это широко используемая шкала, заполняемая врачом, для оценки тяжести симптомов депрессии у людей с большим депрессивным расстройством или другими расстройствами настроения.

Шкала HDRS состоит из 21 пункта, которые оценивают различные аспекты депрессии, такие как настроение, когнитивные симптомы, соматические симптомы и суицидальные мысли. Оценка по шкале варьируется от 0 до 53, причем более высокие баллы указывают на более тяжелые симптомы депрессии. Шкала YMRS специально разработана для оценки тяжести симптомов мании и гипомании у людей с БАП или другими расстройствами настроения; она состоит из 11 пунктов и заполняется врачом. Шкала YMRS позволяет оценить различные аспекты мании, такие как повышение настроения, раздражительность и поведенческие нарушения. Оценка по шкале варьируется от 0 до 60, причем более высокие баллы указывают на более тяжелые симптомы мании. Шкалы HDRS и YMRS являются полезными инструментами для мониторинга прогресса лечения пациентов и оценки эффективности вмешательств.

Для оценки социального функционирования использовали шкалу личностного и социального функционирования (Personal and Social Performance Scale, PSP) [31]. Шкала PSP — инструмент, предназначенный для оценки показателей функционирования и социальной адаптации лиц с тяжелыми психическими расстройствами, которые оцениваются за последние 7 дней по 4 основным областям социального функционирования: социально полезная деятельность, отношения с близкими и прочие социальные отношения, самообслуживание и беспокоящее и агрессивное поведение. Баллы выставляются по шкале от 1 до 100, разделенной на 10 равных интервалов, где каждый интервал соответствует определенной степени затруднений в социальном функционировании. Более высокие баллы указывают на более высокий уровень функционирования.

Систематическая ошибка

Для стратификации выборки никакие факторы не использовали. Границы ремиссии выбирали в соответствии с рекомендованными пороговыми значениями¹. Предполагалось, что в состоянии ремиссии могут находиться пациенты с любым уровнем качества жизни и социального функционирования, поэтому для указанных характеристик пороговые значения или распределение по группам не использовали.

² Всемирная организация здравоохранения. Программа по психическому здоровью: Руководство пользователя WHOQOL, пересмотр 2012 года. Доступно по адресу: <https://iris.who.int/handle/10665/77932>

Статистический анализ

Размер исследования

Поскольку аналогичные исследования с участием пациентов с БАР не проводились, рассчитать целевой объем выборки было невозможно. Поэтому авторы придерживались эмпирических правил для расчета объема выборки. Авторы определили пороговое значение не менее 80 наблюдений, что вдвое превышает значение минимального объема выборки [32].

Статистические методы

Расчеты проводили с использованием языка программирования R верс. 3.6.1 R (R Core Team, 2020). Математический и статистический анализ выполнял биомедицинский статистик, который не участвовал в сборе данных и имел доступ только к численным показателям. Для описания категориальных переменных использовали абсолютные значения и доли целого, n (%). Переменные с непрерывным распределением описывали с использованием среднего значения (Mean) и стандартного отклонения (SD), а дискретные переменные и упорядоченные данные — с использованием медианы, 1–3-го квартилей (Md [Q1; Q3]). Нормальность распределения выборки оценивали с помощью W -критерия Шапиро–Уилка и учитывали при выборе метода. Распределение данных было нормальным, если не указано иное. В случае категориальных переменных авторы использовали критерий Хи-квадрат (χ^2). Для сравнения количественных данных использовали критерий Манна–Уитни. Поправку на множественность гипотез проводили с использованием метода Бенджамини–Хохберга (определение коэффициента ложного обнаружения).

Для измерения адекватности выборки использовали критерий Кайзера–Мейера–Олкина и критерий сферичности Бартлетта. Индекс рассчитывали с помощью метода главных компонент (principal component analysis, PCA). Целью метода PCA является извлечение важной информации из наблюдаемых переменных и представление ее в виде набора новых ортогональных переменных, называемых главными компонентами. В отличие от описания переменных по отдельности, метод сокращения данных обеспечивает комплексное описание наблюдаемой структуры значений. Поскольку оценочные шкалы по своей

природе относятся к упорядоченным шкалам [33], использовали нелинейную версию метода PCA [34], реализованную в пакете Gifi³. Для извлечения двух компонент выполняли линейное преобразование исходных данных. Полученное собственное значение использовали для оценки объясненной дисперсии, нагрузки показывали вклад каждой переменной в извлеченные компоненты. Также проверена валидность извлечения компонентов. Для этой цели из исходных данных сгенерировано нулевое распределение путем последовательной перестановки данных независимо в каждом столбце (так называемая стратегия перестановки одной переменной) [35]. Всего выполнено 999 итераций (отдельно для каждой переменной), стартовое значение генератора случайных чисел (set.seed) составило 4321. Наблюдаемое собственное значение сравнивали с полученным нулевым распределением. В этом случае проверяется односторонняя гипотеза о превосходстве наблюдаемой величины над центром нулевого распределения [36]. Обычно значение p рассчитывается как $(q+1)/(i+1)$, где « q » — количество значений нулевого распределения, которые больше или равны наблюдаемому значению, « i » — это количество выполненных итераций [37]. Поскольку одностороннюю обратную гипотезу можно проверить, для получения более надежного результата рассчитывали двустороннее значение p . Для дальнейшего анализа были выбраны только те компоненты, которые значимо превышали нулевое распределение. К числителю и знаменателю добавляли 1, поскольку значение p при перестановке Монте-Карло не может равняться нулю [38].

Для простого преобразования начальных оценок в окончательный индекс использовали линейную регрессию. Его проверяли на соответствие остатков нормальному распределению (критерий Шапиро–Уилка) и гомоскедастичности (критерий Бройша–Пагана) [39]. Для оценки влияния типа БАР, клинических и функциональных характеристик использовали отдельные логистические регрессии (логистические регрессии с пропорциональными шансами) без взаимодействия между независимыми переменными. Мотивация использования этой модели вместо классической линейной модели основана на двух соображениях. Поскольку индекс IBI-BD для этих пациентов

³ Мейр П., Де Лиув Ж. Гифи: Многомерный анализ с оптимальным масштабированием; 2019. Версия: 0.3-9. Доступно по адресу: <https://CRAN.R-project.org/package=Gifi>

Таблица 1. Социально-демографические характеристики выборки и оценки по шкалам пациентов с БАР I и II типов

Параметр	BAР I типа (n=64)	BAР II типа (n=21)	Статистический тест
Возраст (Mean [SD])	37,3 [6,5]	34,5 [6,8]	t=842 df=84 p=0,195
Возраст начала БАР (Mean [SD])	27,4 [4,6]	27,1 [5,5]	t=692 df=84 p=0,982
Длительность заболевания (среднее [SD])	9,9 [5,0]	7,3 [4,3]	t=885,5 df=84 p=0,171
Пол, n (%)			
Муж	24 (37,5%)	5 (23,8%)	$\chi^2=0,8$ df=1 p=0,377
Жен	40 (62,5%)	16 (76,2%)	$\chi^2=0,8$ df=1 p=0,377
HDRS (Md [Q1; Q3])	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [2,0; 4,0]	U=776,5 p=0,394
YMRS (Md [Q1; Q3])	2,0 [1,75; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	U=670,5 p=0,992
WHOQOL (Md [Q1; Q3])	63,5 [59,4; 68,4]	66,8 [60,3; 69,8]	U=560,5 p=0,394
PSP (Md [Q1; Q3])	75,5 [73,0; 79,0]	79,0 [75,0; 81,0]	U=479,0 p=0,171

Примечание: БАР — биполярное аффективное расстройство; HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии; YMRS — Шкала оценки мании Янга; WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения; PSP — Шкала личностных и социальных показателей. При расчетах использовалась коррекция множественных сравнений Бенджамини-Хохберга.

рассчитывается впервые, предположения о нормальности распределения и гомоскедастичности являются одновременно сильными и опциональными. Робастность модели обусловлена использованием только гарантированной информации об упорядочении, инвариантной к любому монотонному преобразованию [40]. Модель с предикторами сравнивали с моделью без предикторов с использованием критерия логарифмического правдоподобия. Коэффициенты регрессии и их стандартная ошибка (b(se)) представлены в виде логарифма отношения шансов [log(odd)]. Нулевые гипотезы отклоняли при $p < 0,05$, при этом дополнительное внимание уделялось результатам, в которых нулевые гипотезы отклонялись при $p < 0,005^4$.

Этический контроль за проведением исследования

Пациентов включали в исследование после подписания информированного добровольного согласия. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Санкт-Петербургского государственного университета (протокол № 02-195 от 16 марта 2020 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

Обследование прошли 85 пациентов с БАР I типа (75%; n=64) и БАР II типа (25%; n=21) в ремиссии. Популяцию участников исследования составили 29 мужчин

и 56 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст: $36,6 \pm 5,7$ года).

Описательные данные

Основные социально-демографические характеристики выборки и оценки по шкалам обобщены в табл. 1. Эти данные по сути являются описательной статистикой индекса IBI-BD. Возраст пациентов, возраст начала заболевания, длительность заболевания, распределение по полу и средние значения оценок по шкалам между группами сравнения не различались, поэтому дальнейший анализ проводили по всей выборке без учета типа БАР. Среднее значение социального функционирования по шкале PSP в выборке соответствовало наличию легких затруднений в одной или нескольких сферах социального функционирования.

Основные результаты

Факторы, способствующие бремени болезни при биполярном аффективном расстройстве

Критерий Кайзера-Мейера-Олкина на исходном уровне: общий MSA=0,66; YMRS — 0,61; HDRS — 0,63; WHOQOL — 0,77; PSP — 0,64 (все значения превышают средний уровень), критерий сферичности Бартлетта — 98,67 (6); $p < 0,001$. Средние оценки по шкалам HDRS, YMRS, PSP и WHOQOL-100 включены в анализ факторов, способствующих бремени болезни при БАР в ремиссии. Графическое представление сравнения

⁴ R Core Team. R: язык и среда для статистических вычислений. Версия: 3.6.1. Доступно по адресу: <https://www.r-project.org/>

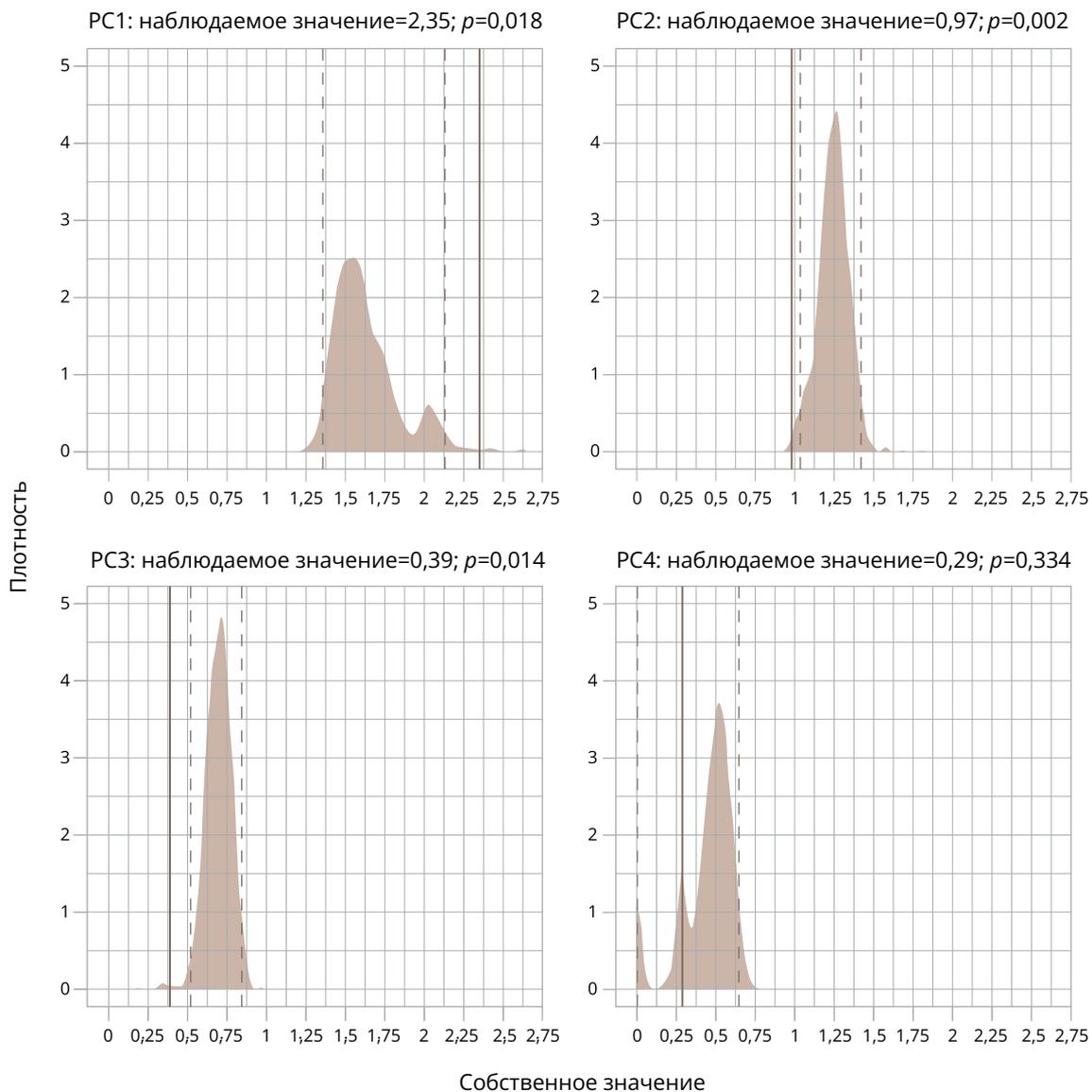


Рисунок 1. Графическое представление сравнения собственных значений с нулевым распределением методом бутстрепа в выборке.

Примечание: PC — главная компонента, p — значение p , закрашенная область — нулевое распределение, сплошная линия — наблюдаемое собственное значение, пунктирная линия — 95%-ный доверительный интервал при нулевом распределении.

собственных значений с нулевым распределением методом бутстрепа представлено на рис. 1. Согласно данным, полученным в ходе перебора, собственное значение главной компоненты 1 (PC1) превышает верхнюю границу 95% доверительного интервала нулевого распределения. Наблюдаемые значения остальных компонент либо не выходят за границы нулевого распределения, либо находятся на его нижней границе.

Поскольку интерес представляют значения, превышающие «шумовые данные», в дальнейшем анализе использовались только значения PC1.

Анализ главных компонент в соответствии с скорректированными переменными представлен на рис. 2. График нагрузки на рис. 2 показывает, что ББ в период ремиссии напрямую связано с тяжестью резидуальных симптомов депрессии (по мере увеличения балла

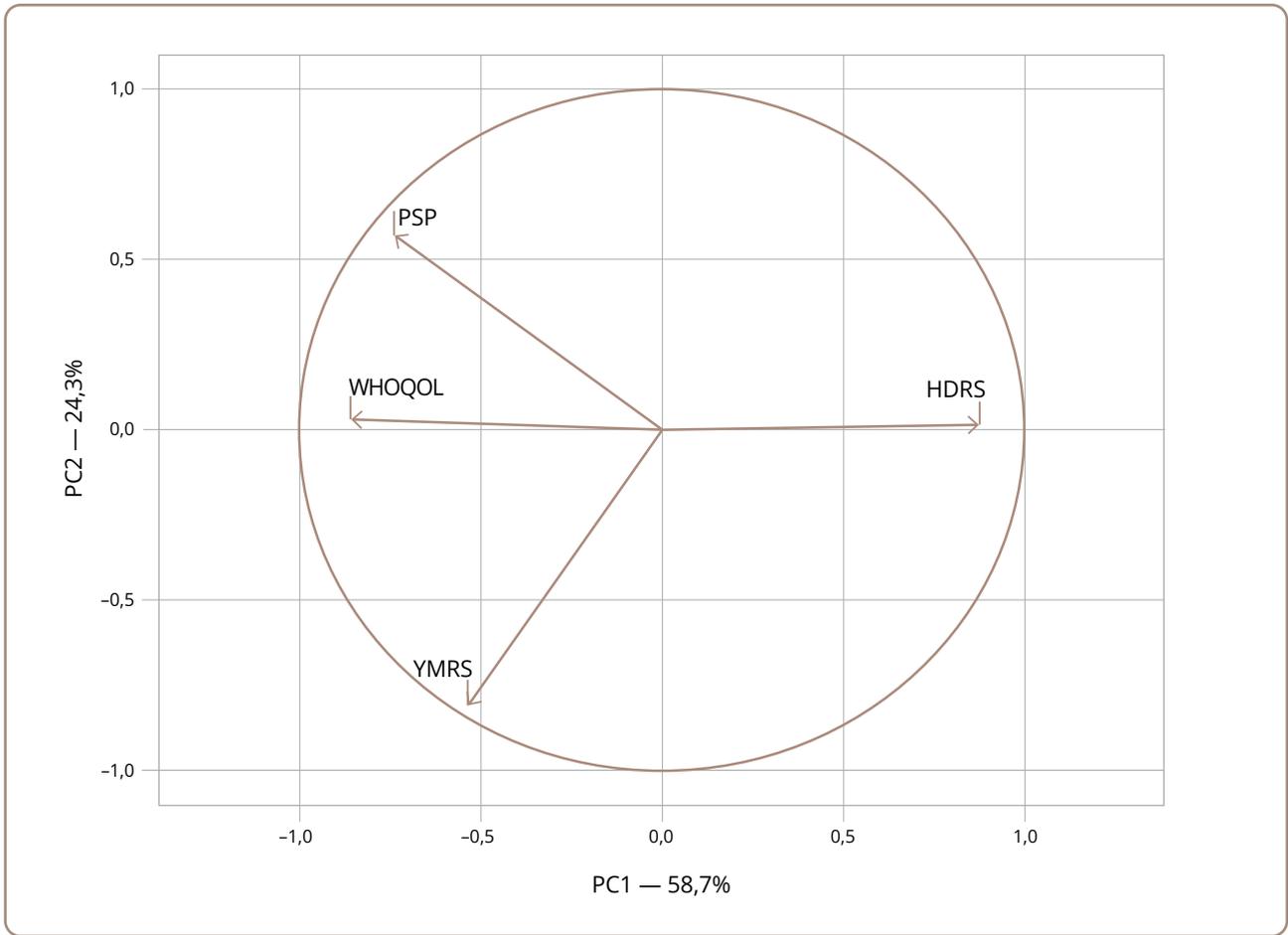


Рисунок 2. График нагрузки бремени болезни у пациентов с БАП в ремиссии.

Примечание: HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии, PSP — Шкала личностных и социальных показателей, YMRS — Шкала личностных и социальных показателей, WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения, PC — главная компонента.

по шкале HDRS социальное функционирование и качество жизни снижаются). И наоборот, наличие резидуальных симптомов мании (по шкале YMRS) связано с меньшим бременем, более высоким социальным функционированием и качеством жизни. Индекс бремени объясняет 58,7% дисперсии данных (ось X).

Для непосредственного расчета индекса IBI-BD можно использовать данные из табл. 2.

В таблице приведены коэффициенты линейной регрессии, на которые следует умножить баллы по шкалам. Полученные значения суммируются, и добавляется константа. Таким образом, уравнение для расчета индекса IBI-BD будет выглядеть следующим образом:

Эта модель удовлетворяет теоретическим предположениям линейной регрессии (по отсутствию статистической значимости при использовании критериев Шапиро–Уилка и Бройша–Пагана). Также линейная модель хорошо связывает исходные значения с конечным показателем (коэффициент детерминации >0,9). Это уравнение позволяет быстро рассчитать значение индекса IBI-BD в случае отсутствия доступа к исходным данным или невозможности использовать метод PCA. Поскольку индекс IBI-BD основан на z-показателе, легко рассчитать бремя болезни пациента по сравнению с другими пациентами с БАП в ремиссии. Индекс IBI-BD с отрицательным значением указывает на то, что у пациента более низкое ББ

$$\text{Индекс IBI-BD} = 6,64 + (-0,14 \times \text{YMRS}) + (0,27 \times \text{HDRS}) + (-0,04 \times \text{QOL}) + (-0,06 \times \text{PSP})$$

Таблица 2. Уравнение для расчета индекса IBI для пациентов с БАП в ремиссии

Переменная	Статистика	Значение p
(Intercept)	6,64 (0,69)	p < 0,001
YMRS	-0,14 (0,03)	p < 0,001
HDRS	0,27 (0,03)	p < 0,001
WHOQOL	-0,04 (0,00)	p < 0,001
PSP	-0,06 (0,01)	p < 0,001
Критерий Шапиро-Уилка	W=0,98	p=0,193
Критерий Бройша-Пагана	$\chi^2=7,8$ (df=4)	p=0,101
Критерий Фишера	F=207,5 (4; 80)	p < 0,001
Коэффициент детерминации (adj.)	R ² =0,91	-

Примечание: IBI — индивидуальное бремя болезни; БАП — биполярное аффективное расстройство; HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии; YMRS — Шкала оценки мании Янга; WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения; PSP — Шкала личностных и социальных показателей.

Таблица 3. Оценка влияния оцениваемых характеристик на индекс IBI-BD

Переменная	Тестовая модель	БАП I типа против БАП II типа; log(odd)(se), p	Key — log(odd)(se), p
Пол	$\chi^2=4,9$ (df=72), p=0,084	-	-
Возраст	$\chi^2=18,2$ (df=72), p < 0,001	-0,77 (0,48), p=0,109	0,11 (0,03), p < 0,001
Возраст начала БАП	$\chi^2=5,3$ (df=72), p=0,079	-	-
Длительность заболевания	$\chi^2=22,5$ (df=72), p < 0,001	-0,49 (0,49), p=0,316	0,18 (0,04), p < 0,001
YMRS	$\chi^2=31,0$ (df=72), p < 0,001	-0,90 (0,47), p=0,057	-0,88 (0,18), p < 0,001
PSP	$\chi^2=63,0$ (df=72), p < 0,001	-0,23 (0,46), p=0,619	-0,39 (0,06), p < 0,001
HDRS	$\chi^2=94,6$ (df=72), p < 0,001	-0,67 (0,48), p=0,162	1,49 (0,18), p < 0,001
WHOQOL	$\chi^2=51,0$ (df=72), p < 0,001	-0,65 (0,48), p=0,174	-0,19 (0,03), p < 0,001

Примечание: IBI — индивидуальное бремя болезни; БАП — биполярное аффективное расстройство; HDRS — Шкала Гамильтона для оценки депрессии; YMRS — Шкала оценки мании Янга; WHOQOL — Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения; PSP — Шкала личностных и социальных показателей. При расчетах использовалась коррекция множественных сравнений Беньямини-Хохберга.

по сравнению со средним пациентом, обращающимся за лечением, тогда как индекс с положительным значением указывает на то, что ББ у пациента выше.

Оценка влияния рассматриваемых характеристик на индекс IBI-BD представлена в табл. 3. Поиск зависимости индекса IBI-BD от основных клинических и демографических характеристик осуществляли с помощью логистической регрессии пропорциональных шансов с учетом диагностической группы. Согласно полученным данным, пол и возраст начала заболевания не могли быть связаны с индексом IBI-BD, поскольку не выявлено превосходства анализируемых моделей над моделями без предикторов. Остальные показатели были статистически значимо связаны с индексом IBI-BD. В каждой модели коэффициент регрессии,

описывающий межгрупповую разницу, не отличается от нуля (p > 0,05). Это означает, что нельзя сделать вывод о каких-либо существенных межгрупповых различиях в IBI между диагнозами БАП типа I и БАП типа II. Возраст пациентов [log(odd)=0,11(0,03)], а также длительность заболевания [log(odd)=0,18(0,04)] были напрямую связаны со значением индекса IBI-BD. Направления ассоциации последних четырех показателей не отличаются от таковых при линейном регрессионном моделировании (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Настоящее исследование направлено на адаптацию и валидацию индекса IBI у пациентов с БАП

в ремиссии, который был ранее разработан и валидирован для большого депрессивного расстройства. Насколько известно авторам, подобная работа проводится впервые. Индекс IBI-BD представляет собой простой многомерный показатель, основанный на исходах, оцениваемых пациентами, для описания сложности аффективного расстройства как заболевания, включая бремя, которое оно накладывает на человека, с учетом тяжести симптомов, функционирования и нарушения качества жизни [41]. Исследование дало важные результаты для клинической практики, в первую очередь тот факт, что резидуальные симптомы депрессии и мании по-разному влияют на функционирование и качество жизни у людей с БАР в ремиссии. Причем тип БАР не вносит в это дополнительного вклада. Валидированный индекс IBI-BD может применяться в клинической практике для более персонализированной оценки индивидуального бремени болезни БАР в ремиссии.

Сильные стороны и ограничения исследования

Основной сильной стороной этого исследования является то, что, насколько известно авторам, это первое исследование, посвященное индивидуальному бремени болезни для пациентов с БАР в ремиссии. Еще одной сильной стороной было то, что в исследовании были включены пациенты с обоими типами БАР. Однако авторы признают, что исследование имеет ряд потенциальных ограничений. К числу ограничений относится поперечный дизайн исследования. Авторы осознают, что объем выборки довольно мал. Но при этом анализ показал статистически достоверные результаты и возможность делать выводы даже с использованием такой выборки. Исследование проводилось с участием пациентов в ремиссии, а это означает, что результаты не могут быть напрямую применимы ко всем людям с БАР.

Набор шкал, использованных в настоящем исследовании, отличается от оригинального исследования [20], но авторы считают, что это несоответствие не должно поставить под угрозу надежность результатов. Замена инструментов для расчета индекса IBI оправдана по следующим теоретическим причинам. Несомненно, сама концепция индекса IBI является теоретической, и варианты ее расчета не могут

ограничиваться исходными шкалами или исходными заболеваниями. Существенным моментом является объединение симптомов заболевания, качества жизни и социального функционирования в единую систему оценок, не сводящуюся к одномерному сравнению отдельных параметров. Шкалы и опросники в своем исходном виде не обладают свойством эквидистантности (т.е. разница в баллах не указывает на истинное расстояние между двумя измерениями), но обладают свойством ранжирования. Ранжирующим свойством являются ненаблюдаемые метрики «депрессия», «качество жизни» и т.д. При выполнении редукции данных мы отбрасываем исходные единицы измерения и переходим к некоторым нормализованным значениям. Если предположить, что шкалы измеряют одно и то же, мы должны получить примерно сопоставимые результаты (в пределах одинаковые, если единицы различаются на константу, например, вместо кг — фунты, вместо градусов Кельвина — градусы Цельсия и т.д.). Что касается шкал, количество заявленных категорий и собственная/внешняя оценка потенциально могут повлиять на результат. В нашем случае опросники для заполнения пациентами были заменены клиническими шкалами, рекомендованными клиническими рекомендациями⁵, что потенциально могло повлиять на результаты адаптации. Однако высокая статистическая значимость полученных результатов демонстрирует осуществимость этого подхода.

Авторы также не учитывали влияние получаемой пациентами фармакотерапии из-за высоких индивидуальных различий между пациентами. Другие клинические переменные, которые потенциально влияют на бремя БАР (наличие коморбидных расстройств, количество госпитализаций, количество эпизодов и т.д.), не оценивались по отношению к индексу IBI-BD, поскольку они не были включены в оригинальное исследование. Оценка влияния этих переменных на индекс IBI-BD может стать одним из будущих направлений исследований. Известно, что при объективном измерении когнитивные функции серьезно ухудшаются при БАР [42], что также влияет на профессиональную деятельность пациентов. Это говорит о том, что когнитивное функционирование также потенциально может способствовать увеличению индивидуального бремени болезни. Однако, поскольку

⁵ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Биполярное аффективное расстройство; 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/675_1

этот аспект не был учтен в исходном индексе, он также не был учтен в нашем исследовании.

Интерпретация

По данным Ishak и соавт. [20], концепция индивидуального бремени болезни представляет собой общее воздействие заболевания, которое включает страдания, вызванные интенсивностью, частотой и продолжительностью симптомов; ограничения в профессиональной, социальной и досуговой деятельности; и общую удовлетворенность пациента здоровьем, работой, общественной жизнью и отдыхом. Чтобы количественно оценить эту концепцию, Ishak и соавт. [20] разработали индекс IBI на основании анализа главных компонент данных, сообщаемых пациентами, о тяжести симптомов, функционировании и качестве жизни, используя его как математическую абстракцию, основанную на других психометрических шкалах.

Основная цель врача в клинической практике — минимизировать симптомы, улучшить социальное функционирование, подобрать лечение, соответствующее состоянию пациента. Актуальность данной работы заключается в том, что ББ на индивидуальном уровне рассчитывалось у пациентов с БАП в ремиссии. С учетом новых данных о частоте резидуальных [41] и подпороговых [22, 43, 44] симптомов у пациентов с БАП в ремиссии, само представление о пределах ремиссии при БАП широко дискутируется в научной литературе. Все больше данных указывает на то, что во время ремиссии у пациентов с БАП часто наблюдаются субсиндромальные аффективные симптомы, которые связаны с плохим психосоциальным функционированием, когнитивными нарушениями и снижением качества жизни [45–48]. Валидированный индекс IBI-BD помогает оценить влияние негативных факторов на ремиссию.

По сравнению с оригинальным исследованием применения индекса IBI для пациентов с большим депрессивным расстройством [20] в настоящем исследовании можно наблюдать ограниченное объяснение дисперсии данных. Возможные причины включают смешение сторонних оценок с опросниками, заполняемыми самими пациентами, крайнюю неоднородность оцениваемых параметров. Поскольку только PC1 превышает нулевое распределение, его использование для расчета индекса IBI-BD согласуется с более ранним исследованием [20].

Симптомы депрессии, в том числе субсиндромальные, обуславливают большую часть бремени,

связанного с БАП с точки зрения функционирования, качества жизни, экономических потерь и самоубийств [3]. Предыдущее исследование показало, что на личное выздоровление пациентов с БАП влияет стигматизация, уровень функционирования, резидуальные симптомы депрессии и статус занятости [49]. Функциональные нарушения являются важным фактором нетрудоспособности пациентов с БАП и могут сохраняться даже при достижении симптоматической ремиссии [50]. В настоящем исследовании обнаружено, что социальное функционирование и качество жизни снижаются по мере увеличения общего балла по шкале HDRS. В то же время наличие резидуальных симптомов гипомании (например, повышение дневной активности и сексуального интереса) субъективно оценивается пациентами как положительные явления, а также рассматривается ими как желательное состояние и противопоставляется резидуальным симптомам депрессии. Полученные данные подтверждают необходимость купирования субсиндромальных симптомов депрессии у пациентов с БАП даже в период ремиссии [51]. Результаты настоящего исследования дополнительно способствуют пониманию того, как резидуальная аффективная симптоматика влияет на функционирование пациентов с БАП в ремиссии, и показывают необходимость разработки более специализированных руководств по оценке и лечению резидуальных (подпороговых) симптомов.

При работе с пациентами с БАП необходимо иметь в виду, что БАП — сложное психическое заболевание с высокой гетерогенностью проявлений, а II тип БАП может приводить к сопоставимым медицинским (и социальным) последствиям, что и БАП I типа [52]. В настоящем исследовании этот факт подтвердился, поскольку у пациентов с обоими типами БАП не обнаруживалось различий в функционировании, различия между группами по индексу IBI-BD также отсутствовали.

Авторы исследования считают, что клиническая значимость валидированного индекса IBI-BD заключается в предоставлении врачам дополнительной методики оценки состояния пациентов и классификации его тяжести даже при формальном соблюдении критериев ремиссии. Поскольку шкалы HDRS и YMRS уже включены в рекомендуемые для оценки пациентов с БАП в клинической практике, дополнительное применение простых в использовании методов

(WHOQOL, PSP), по мнению исследователей, не приведет к значимому повышению нагрузки на врача. Внедрение индекса IBI-BD в клиническую практику позволит оправдать дополнительные вмешательства с точки зрения личного бремени болезни пациента и позволит сделать вмешательства более персонализированными в условиях отсутствия алгоритмов лечения резидуальных аффективных симптомов в период ремиссии БАП.

Использование индекса IBI не ограничивается оценкой ББ и уже апробировано для оценки эффективности терапии [53] и прогнозирования рецидива большого депрессивного расстройства [54]. Дальнейшая работа исследователей после адаптации и валидации индекса для пациентов с БАП видится в расширении возможностей научного и практического использования индекса, включая внедрение методов его расчета в рутинную клиническую практику. Практическое применение настоящего исследования заключается в использовании индекса IBI-BD в клинической практике для объективной оценки функционального статуса пациентов с БАП в ремиссии.

Обобщаемость

Результаты исследования могут быть применимы к сопоставимым пациентам с БАП по следующим причинам. Во-первых, для оценки резидуальных симптомов, качества жизни и социального функционирования использовались валидированные инструменты. Во-вторых, авторы предложили простое линейное уравнение, связывающее индекс бремени болезни с его компонентами, чтобы его можно было использовать при наличии соответствующих инструментов. В-третьих, описана методика расчета индекса IBI-BD, что позволяет независимо получить сопоставимый индекс с другим набором инструментов. Несмотря на различия между шкалами и опросниками, они измеряют один и тот же латентный конструкт (разный для каждого метода), поэтому значимых различий между основными компонентами в случае альтернативного расчета индекса IBI быть не должно. В-четвертых, в исследовании не создавались искусственные условия — в нем участвовали пациенты обоих полов разного возраста и с различным анамнезом заболеваний. Таким образом, выборка представляла собой поперечный срез реальных пациентов, с которыми может столкнуться любой врач или исследователь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Насколько известно авторам, это первое исследование, в котором представлен и валидирован комбинированный расчет индекса индивидуального бремени болезни при БАП в ремиссии. Авторы статистическими методами продемонстрировали успешное одобрение и валидацию ранее рассчитанного индекса IBI при большом депрессивном расстройстве у пациентов с БАП в ремиссии. Предлагаемый индекс оценивает как тяжесть симптомов, так и функционирование и качество жизни пациентов с БАП, в результате чего получается единая взвешенная комбинированная оценка, которая адекватно отражает ББ. Исследование показало, что резидуальные аффективные симптомы по-разному влияют на функционирование пациентов с БАП в ремиссии, что отражает необходимость своевременной оценки и таргетной терапии этих симптомов у таких пациентов. Установлено, что социальное функционирование и качество жизни снижаются при наличии резидуальных симптомов депрессии, тогда как резидуальные симптомы гипомании имеют противоположный эффект. Полученные результаты помогают объективно оценить функциональное состояние пациентов с БАП в ремиссии с использованием статистической модели.

История публикации

Рукопись поступила: 14.11.2023

Рукопись принята: 31.05.2024

Опубликована онлайн: 20.06.2024

Вклад авторов: Егор Чумаков, Юлия Ашенбреннер — концептуализация идеи, разработка методологии, сбор данных, обсуждение результатов и оформление выводов, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание рукописи; Антон Гвоздецкий — концептуализация идеи, разработка методологии, применение статистических методов для анализа данных исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание рукописи; Олег Лиманкин — руководство проектом, обсуждение результатов и оформление выводов, написание рукописи; Наталия Петрова — концептуализация идеи, руководство проектом, написание рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в исследование и подготовку статьи, прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи перед публикацией.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительная информация

Приложение к данной статье доступно в онлайн версии по ссылке:

Таблица S1: <https://doi.org/10.17816/CP15471-145282>

Цитировать:

Чумаков Е.М., Ашенбреннер Ю.В., Гвоздецкий А.Н., Лиманкин О.В., Петрова Н.Н. Индекс индивидуального бремени болезни при ремиссии биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №2. CP15471. doi: 10.17816/CP15471

Сведения об авторах

***Егор Максимович Чумаков**, к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0429-8460>; e-Library SPIN-code: 2877-2154

E-mail: e.chumakov@spbu.ru

Юлия Владимировна Ашенбреннер, психиатр, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0032-1704>; e-Library SPIN-code: 1092-0688

Антон Николаевич Гвоздецкий, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии и наркологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>; e-Library SPIN-code: 4430-6841

Олег Васильевич Лиманкин, д.м.н., Главный врач, Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая больница № 1 им. П.П. Кащенко»; профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; профессор, ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6318-7536>; e-Library SPIN-code: 5228-1344

Наталья Николаевна Петрова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4096-6208>; e-Library SPIN-code: 3341-2372

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Miller S, Dell'Osso B, Ketter TA. The prevalence and burden of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2014;169 Suppl 1:S3–11. doi: 10.1016/S0165-0327(14)70003-5

- Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561–72. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X
- Stroppa A, Colugnati FA, Koenig HG, Moreira-Almeida A. Religiosity, depression, and quality of life in bipolar disorder: a two-year prospective study. *Braz J Psychiatry*. 2018;40(3):238–43. doi: 10.1590/1516-4446-2017-2365
- Bonnín CDM, Reinares M, Martínez-Arán A, et al. Improving functioning, quality of life, and well-being in patients with bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(8):467–77. doi: 10.1093/ijnp/pyz018
- Konstantakopoulos G, Ioannidi N, Typaldou M, et al. Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder. *Psychiatriki*. 2016;27(3):182–91. doi: 10.22365/jpsych.2016.273.182
- Bennett F, Hodgetts S, Close A, et al. Predictors of psychosocial outcome of bipolar disorder: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Int J Bipolar Disord*. 2019;7(1):28. doi: 10.1186/s40345-019-0169-5
- Cavazzoni P, Grof P, Duffy A, et al. Heterogeneity of the risk of suicidal behavior in bipolar-spectrum disorders. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):377–85. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00516.x
- Zarate CA Jr, Tohen M, Land M, Cavanagh S. Functional impairment and cognition in bipolar disorder. *Psychiatr Q*. 2000;71(4):309–29. doi: 10.1023/a:1004632206684
- Huxley N, Baldessarini RJ. Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007;9(1–2):183–96. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x
- Schoeyen HK, Melle I, Sundet K, et al. Occupational outcome in bipolar disorder is not predicted by premorbid functioning and intelligence. *Bipolar Disord*. 2013;15(3):294–305. doi: 10.1111/bdi.12056
- MacQueen GM, Hajek T, Alda M. The phenotypes of bipolar disorder: relevance for genetic investigations. *Mol Psychiatry*. 2005;10(9):811–26. doi: 10.1038/sj.mp.4001701
- Wingo AP, Baldessarini RJ, Holtzheimer PE, Harvey PD. Factors associated with functional recovery in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2010;12(3):319–26. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00808.x
- Knowles R, Tai S, Jones SH, et al. Stability of self-esteem in bipolar disorder: comparisons among remitted bipolar patients, remitted unipolar patients and healthy controls. *Bipolar Disord*. 2007;9(5):490–5. doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00457.x
- Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? *Can J Psych Rev Can Psychiatr*. 2005;50(2):95–100. doi: 10.1177/070674370505000204
- Saragoussi D, Christensen MC, Hammer-Helmich L, et al. Long-term follow-up on health-related quality of life in major depressive disorder: a 2-year European cohort study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1339–50. doi: 10.2147/NDT.S159276
- GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137–50. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, et al. Methods for the economic evaluation of health care programme. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Zeckhauser R, Shepard DS. Where now for saving lives? *Law and*

- Contemporary Problems. 1976;40:5–45.
19. Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ*. 1994;72(3):429–45.
 20. Ishak WW, Greenberg JM, Saah T, et al. Development and validation of the Individual Burden of Illness Index for Major Depressive Disorder (IBI-D). *Adm Policy Ment Health*. 2013;40(2):76–86. doi: 10.1007/s10488-011-0376-6
 21. Gvozdetckii AN, Petrova NN, Akulin IM. Assessment of remission as an indicator of recurrent depression of quality of medical aid. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):595–9. doi: 10.14300/mnnc.2019.14148
 22. Ashenbrenner YV, Chumakov EM, Petrova NN. Residual symptoms and their impact on social functioning in patients with bipolar disorder in remission. *Neurology Bulletin*. 2019;LI(2):66–71. doi: 10.17816/nb15665
 23. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56–62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56
 24. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–35. doi: 10.1192/bjp.133.5.429
 25. Ilyuk RD, Ilyushkina EV, Svyatenko VS, et al. A comparative study of the psychosocial, behavioral, and clinical characteristics of HIV-positive and HIV-negative opioid users Part 2 Comparative analysis of personal characteristics, indicators of aggression, anger, coping strategies, stigma, quality and purpose of life. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2016;(4):25–41.
 26. Petrova NN, Charnaia DI, Khomenko AE, et al. Borderline personality disorder in clinical outpatient practice. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2022;122(12):111–6. doi: 10.17116/jnevro2022122121111
 27. Omelchenko MA, Migalina VV, Kaleda VG. The effect of untreated illness in youth depression: A cross-sectional study. *Consortium Psychiatricum*. 2022;3(4):8–17. doi: 10.17816/CP206
 28. Bardenshtein LM, Aleshkina GA. Depressive disorders in psychopathological structure of first episode psychosis manifesting in adolescence and young adulthood. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(1-2):3–6. doi: 10.17116/jnevro2015115123-6
 29. Sultanova RI, Gashkarimov VR, Efremov IS, Asadullin AR. Clinical features in patients with depressive manifestations in schizophrenia. *Psikhicheskoe zdorovie*. 2023;18(7):11–20. doi: 10.25557/2074-014X.2023.07.11-20
 30. Kurtz MM, Bronfeld M, Rose J. Cognitive and social cognitive predictors of change in objective versus subjective quality-of-life in rehabilitation for schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012;200(2-3):102–7. doi: 10.1016/j.psychres.2012.06.025
 31. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, et al. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(4):323–9.
 32. Shaukat SS, Rao TA, Khan MA. Impact of sample size on principal component analysis ordination of an environmental data set: effects on eigenstructure. *Ekológia (Bratislava)*. 2016;35(2):173–90. doi: 10.1515/eko-2016-0014
 33. Mair P. Modern Psychometrics with R. In: Gentleman R, Hornik K, Parmigiani G, editors; Use R! Cham: Springer International Publishing; 2018. 472 p. doi: 10.1007/978-3-319-93177-7
 34. de Leeuw J, Mair P. Gifi Methods for Optimal Scaling in R: The Package homals. *J Statistic Software*. 2009;31(1):1–21.
 35. Linting M, van Os BJ, Meulman JJ. Statistical Significance of the Contribution of Variables to the PCA solution: An Alternative Permutation Strategy. *Psychometrika*. 2011;76:440–60. doi: 10.1007/s11336-011-9216-6
 36. Peres-Neto PR, Jackson DA, Somers KM. Giving meaningful interpretation to ordination axes: assessing loading significance in principal component analysis. *Ecology*. 2003;84(9):2347–63.
 37. Phipson B, Smyth GK. Permutation P-values should never be zero: calculating exact P-values when permutations are randomly drawn. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2010;9:Article39. doi: 10.2202/1544-6115.1585
 38. Zeileis A, Hothorn T. Diagnostic Checking in Regression Relationships. *R News*. 2002;2(3):7–10.
 39. Liu Q, Shepherd BE, Li C, Harrell FE Jr. Modeling continuous response variables using ordinal regression. *Stat Med*. 2017;36(27):4316–35. doi: 10.1002/sim.7433
 40. Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, et al. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav*. 2018;2(1):6–10. doi: 10.1038/s41562-017-0189-z
 41. Bonnín CM, Jiménez E, Solé B, et al. Lifetime psychotic symptoms, subthreshold depression and cognitive impairment as barriers to functional recovery in patients with bipolar disorder. *J Clin Med*. 2019;8(7):1046. doi: 10.3390/jcm8071046
 42. Miskowiak KW, Burdick KE, Martínez-Arán A, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. *Bipolar Disord*. 2018;20(3):184–94. doi: 10.1111/bdi.12595
 43. Garriga M, Solé E, González-Pinto A, et al. Efficacy of quetiapine XR vs. placebo as concomitant treatment to mood stabilizers in the control of subthreshold symptoms of bipolar disorder: Results from a pilot, randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017;27(10):959–69. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.08.429
 44. Dargél AA, Godin O, Etain B, et al. Emotional reactivity, functioning, and C-reactive protein alterations in remitted bipolar patients: Clinical relevance of a dimensional approach. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(8):788–98. doi: 10.1177/0004867417691850
 45. Bonnín CM, Sánchez-Moreno J, Martínez-Arán A, et al. Subthreshold symptoms in bipolar disorder: impact on neurocognition, quality of life and disability. *J Affect Disord*. 2012;136(3):650–9. doi: 10.1016/j.jad.2011.10.012
 46. Streljčević SA, Martino DJ, Murru A, et al. Mood instability and functional recovery in bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;128(3):194–202. doi: 10.1111/acps.12065
 47. Bo Q, Tian L, Li F, et al. Quality of life in euthymic patients with unipolar major depressive disorder and bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:1649–57. doi: 10.2147/NDT.S201567
 48. Chumakov EM, Petrova NN, Limankin OV, Ashenbrenner YV. Cognitive impairment in remitted patients with bipolar disorder. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(4):12–8. doi: 10.17116/jnevro202112104112
 49. Grover S, Hazari N, Aneja J, et al. Recovery and its correlates among patients with bipolar disorder: A study from a tertiary care centre in North India. *Int J Soc Psychiatry*. 2016;62(8):726–36. doi: 10.1177/0020764016676214
 50. Chen M, Fitzgerald HM, Madera JJ, Tohen M. Functional outcome assessment in bipolar disorder: A systematic literature review.

- Bipolar Disord. 2019;21(3):194–214. doi: 10.1111/bdi.12775
51. Kuppili PP, Menon V, Chandrasekaran V, Navin K. Biological rhythm impairment in bipolar disorder: A state or trait marker? *Indian J Psychiatry*. 2018;60(4):404–9. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_110_18
52. Solé B, Vieta E. What else is needed for a full functional recovery in bipolar disorder? *Bipolar Disord*. 2020;22(4):411–2. doi: 10.1111/bdi.12866
53. Cohen RM, Greenberg JM, IsHak WW. Incorporating multidimensional patient-reported outcomes of symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression to measure treatment impact and recovery in MDD. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(3):343–50. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.286
54. Ishak WW, Greenberg JM, Cohen RM. Predicting relapse in major depressive disorder using patient-reported outcomes of depressive symptom severity, functioning, and quality of life in the Individual Burden of Illness Index for Depression (IBI-D). *J Affect Disord*. 2013;151(1):59–65. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.048
-