

Многофакторная модель предикторов развития депрессивных нарушений при рассеянном склерозе: лонгитюдное проспективное исследование

Губская К.В.¹, Малыгин Я.В.², Александрова А.Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Депрессией страдают до 50% больных рассеянным склерозом (РС).

Цель исследования — разработать многофакторную модель предикторов депрессии при РС с учетом социально-демографических, клиничко-психопатологических и клиничко-функциональных характеристик.

Материал и методы. Обследовано 157 пациентов с РС и депрессией. Контрольную группу составили 100 больных РС без депрессии. Период наблюдения составил 10 лет. Использовали шкалы: Бека, MFI-20, Спилберга—Ханина, визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) боли, тест PASAT, EDSS. Проводилось МРТ-обследование, выявлялись значимые стрессовые события, учитывались тип РС, клинически изолированный и радиологически изолированный синдромы, сопутствующая патология, прием препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС). Диагноз депрессии определялся в соответствии с критериями МКБ-10. Многофакторные модели разработаны с помощью дисперсионного анализа и уравнения множественной линейной регрессии.

Результаты. Предложена многофакторная модель предикторов развития депрессии с высоким значением множественной корреляции ($r=0,85$). Факторы с выраженным влиянием на развитие депрессии: высокая скорость прогрессирования РС ($Beta=0,879$), высокоактивное течение РС ($Beta=0,876$), астения $89,6 \pm 1,1$ балла по шкале MFI-20 с ростом показателя на 1,48% в год ($Beta=0,784$). Значимые факторы: локализация очагов в лобных, височных областях правого полушария ($Beta=0,742$), реактивная тревожность $56,0 \pm 2,64$ балла по шкале Спилберга—Ханина с ростом показателя на 1,89% в год ($Beta=0,682$), увеличение площади очагов в головном мозге на 1,83% в год ($Beta=0,618$), множественные очаги в головном мозге ($Beta=0,591$). Статистически значимые предикторы с меньшим влиянием на развитие депрессии: женский пол, среднее образование, отсутствие семьи, значимые стрессовые события в анамнезе, аутоиммунные заболевания, депрессия до развития РС, депрессия у близких родственников, болевой синдром ($6-8$ баллов по ВАШ). Когнитивные нарушения, рост показателя по шкале PASAT на 2,87% в год, индекс массы тела с ростом показателя на 1,61% в год, клинически изолированный и радиологически изолированный синдромы до развития РС, возраст дебюта РС, возраст начала депрессии, показатель инвалидизации по EDSS, тип РС, сопутствующая патология, прием ПИТРС не являются предикторами депрессии при РС.

Заключение. В качестве ключевых предикторов возникновения депрессии при РС выделены высокая скорость прогрессирования РС, высокоактивное течение РС, рост астении по шкале MFI-20, локализация очагов в лобных, височных областях правого полушария, рост реактивной тревожности.

Ключевые слова: рассеянный склероз; депрессивные расстройства; предикторы.

Контакты: Ярослав Владимирович Малыгин; malygin-y@yandex.ru

Для ссылки: Губская КВ, Малыгин ЯВ, Александрова АЮ. Многофакторная модель предикторов развития депрессивных нарушений при рассеянном склерозе: лонгитюдное проспективное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2024;16(Прил. 2):11–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-11-17

Multifactorial model of predictors of the development of depressive disorders in multiple sclerosis: a prospective longitudinal study

Gubskaya K.V.¹, Malygin Ya.V.², Aleksandrova A.Yu.²

¹Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ivanovo; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹8, Sheremetyevskiy Prosp., Ivanovo 153012, Russia; ²1, Leninskiye Gory, Moscow 119991, Russia

Up to 50% of patients with multiple sclerosis (MS) are affected by depression.

Objective: to develop a multifactorial model of predictors of depression in MS, considering sociodemographic, clinicopsychopathological and clinicofunctional characteristics.

Material and methods. 157 patients with MS and depression were analyzed. The control group consisted of 100 MS patients without depression. The observation period was 10 years. The following scales were used: Beck, MFI-20, Spielberger-Hanin, visual analogue scale (VAS) for pain, PASAT test, EDSS. We performed an MRI scan, and identified significant stressful events, the type of MS, clinically isolated and radiologically isolated syndromes, concomitant diseases and the use of MS disease-modifying treatments (DMTs). The diagnosis of depression was made according to the ICD-10 criteria. Multivariate models were developed using analysis of variance and multiple linear regression equation.

Results. A multifactorial model of predictors for the development of depression with a high multiple correlation value ($r=0.85$) was proposed. Factors with pronounced influence on the development of depression were: high rate of progression of MS ($\text{Beta}=0.879$), highly active course of MS ($\text{Beta}=0.876$), asthenia 89.6 ± 1.1 points on the MFI-20 scale with an increase of 1.48% per year ($\text{Beta}=0.784$). Significant factors were: localization of lesions in the frontal, temporal regions of the right hemisphere ($\text{Beta}=0.742$), reactive anxiety 56 ± 2.64 points on the Spielberger-Khanin scale with an increase of 1.89 % per year ($\text{Beta}=0.682$), increase in the area of lesions in the brain by 1.83 % per year ($\text{Beta}=0.618$), multiple lesions in the brain ($\text{Beta}=0.591$). Statistically significant predictors with less influence on the development of depression were: female gender, secondary education, living alone, significant stressful events in the past, autoimmune diseases, depression before the development of MS, depression in close relatives, pain syndrome (6–8 points on VAS). Cognitive impairment, increase in PASAT score of 2.87% per year, body mass index with an increase of 1.61% per year, clinically isolated and radiologically isolated syndromes before the development of MS, age of onset of MS, age of onset of depression, disability indicator according to EDSS, type of MS, comorbidity and medication use are not predictors of depression in MS.

Conclusion. A high rate of MS progression, a very active course of MS, an increase in asthenia on the MFI-20 scale, localization of lesions in the frontal and temporal regions of the right hemisphere and an increase in reactive anxiety were identified as important predictors of depression in MS.

Keywords: multiple sclerosis; depressive disorders; predictors.

Contact: Yaroslav Vladimirovich Malygin; malygin-y@yandex.ru

For reference: Gubskaya KV, Malygin YaV, Aleksandrova AY. Multifactorial model of predictors of the development of depressive disorders in multiple sclerosis: a prospective longitudinal study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2024;16(Suppl.2):11–17. DOI: 10.14412/2074-2711-2024-2S-11-17

Депрессия является распространенным психическим нарушением при рассеянном склерозе (РС): по данным литературы, депрессией страдают до 50% больных [1]. Развитие депрессии приводит к снижению качества жизни, часто сопровождается суицидальной настроенностью, снижением приверженности лечению, более тяжелым течением РС, снижением трудоспособности [2–6].

Наблюдается тенденция к большей распространенности агрессивных форм течения заболевания, несмотря на применение препаратов патогенетической терапии (иммуномодуляторов и иммуносупрессоров), что диктует необходимость поиска новых подходов в прогнозировании и диагностике психических нарушений. Необходимость изучения предикторов развития депрессии при РС обусловлена высокой распространенностью депрессии и ее социальной значимостью [7, 8].

По данным обзора кросс-секционных исследований, депрессия при РС может быть связана с неопределенностью в отношении заболевания, его влиянием на повседневную деятельность, отсутствием надежды, повседневным стрессом, особенностями личных копинг-механизмов, а также физическими и когнитивными нарушениями (КН), профессиональными и социальными изменениями, терапией интерфероном бета, иммунной дисфункцией [9].

Однако доказательность влияния факторов, выявленных в рамках кросс-секционных исследований, на происхождение аффективных расстройств ограничена.

В литературе имеются сведения лишь о единичных длительных исследованиях предикторов депрессии при РС. В исследованиях последних лет имеются данные, что депрессия развивается преимущественно у молодых пациентов с усталостью и нарушением сна через 3,5 года после дебюта РС, причем наличие болевого синдрома и снижение уровня физической активности в начале исследования в качестве предикторов депрессии не рассматривались [10]. По данным S. Simpson и соавт. [11], установлена связь между положительным результатом скрининга на депрессию с вторично-прогрессирующим типом течения РС (ВПРС),

с усталостью и наличием сопутствующей патологии к началу исследования, усматривалась связь отрицательного результата скрининга на депрессию с высоким социально-экономическим статусом и наличием партнера. Более низкий риск развития депрессии K.L. Taylor и соавт. [12] выявили при умеренном потреблении алкоголя в день (до 30 г у женщин и до 45 г у мужчин), при приеме витамина D и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот.

В рамках лонгитюдных исследований не изучались высокая скорость прогрессирования РС, высокоактивное течение РС (ВАРС). Значимость ряда факторов риска (ФР), таких как клинически изолированный синдром (КИС) в анамнезе, радиологически изолированный синдром (РИС) в анамнезе, очаги на МРТ, ВАРС, которые могут быть предикторами развития депрессии при РС, ранее не изучались в рамках лонгитюдных исследований.

Цель исследования — разработать многофакторную модель предикторов депрессии при РС с учетом социально-демографических, клинико-психопатологических и клинико-функциональных характеристик.

Материал и методы. Исследование было лонгитюдным проспективным. Частично схема обследования пациентов описана в публикации [13]. Часть предикторов измерялись на момент постановки диагноза РС, динамические предикторы: увеличение площади очагов демиелинизации в головном мозге, реактивная тревожность по шкале Спилбергер-Ханина, астения по Субъективной шкале оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), высокая скорость прогрессирования РС по Расширенной шкале статуса инвалидизации (Expanded Disability Status Scale, EDSS; шкала Куртцке), КН по шкале Слухового теста последовательного сложения чисел на скорость (Paced Auditor Serial Addition, PASAT), индекс массы тела (ИМТ), соответствующий избыточной массе тела, — измерялись как при постановке диагноза РС, так и в период наблюдения не реже 1 раза в год. Все пациенты консультировались психиатром на предмет наличия у них психических расстройств. Первое повторное обследование психиатром осуществля-

лось через 6 мес после первого обследования, в дальнейшем пациенты в течение 10 лет обследовались психиатром регулярно, не реже 1 раза в год. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Все исследования проводились в амбулаторно-поликлинических условиях первичной медицинской сети с одобрения локального этического комитета. На протяжении 10 лет 13 пациентов выбыли из исследования и были исключены из базы данных.

После исключения выбывших из исследования пациентов в базе данных осталось 750 пациентов с РС, проживающих в г. Иваново и Ивановской области и находившихся на протяжении 10 лет под наблюдением психиатра. Из них у 300 больных установлены различные психические расстройства, в том числе депрессия была у 157 больных (52,3% от числа пациентов с психическими расстройствами), больные с депрессией вошли в основную группу наблюдения. Контрольную группу составили 100 пациентов, сопоставимых с основной группой по полу и возрасту, у которых депрессивный эпизод не развился. Эти 100 пациентов были выбраны случайным образом из в общей сложности 593 пациентов, у которых не возникло аффективных нарушений. Диагноз депрессии устанавливался в среднем через $4,5 \pm 2,5$ года после постановки диагноза РС.

Клинические проявления депрессии включали в себя типичные, атипичные и маскированные формы. К типичным относилась витальная депрессия, которая встречалась у 117 (74,52%) пациентов. Атипичные депрессивные нарушения (при которых депрессивная триада отсутствовала) встречались у 37 (23,57%) больных, в том числе: апатическая депрессия — у 11 (7,01%) больных, астеническая депрессия — у 9 (5,73%), тревожная депрессия — у 17 (10,83%) пациентов. Маскированная депрессия установлена у 3 (1,91%) больных РС.

Диагноз РС устанавливался неврологом согласно критериям McDonald 2017 г. [14]. Критериями ВАРС были: два и более обострения в год; появление в течение года как минимум одного активного (накапливающего контраст) очага в T1-режиме и/или двух и более новых очагов в T2-режиме, увеличение размеров старых очагов по данным МРТ с контрастным усилением гадолинием (заключения по МРТ-диагностике осуществлялись независимым экспертом, проводившим МРТ-исследование), рост показателя инвалидизации по EDSS на 1–1,5 балла в год (устанавливалось врачом-неврологом).

В основной группе средний возраст на момент окончания исследования составил $33 \pm 2,5$ года, в контрольной группе — $32 \pm 2,5$ года. Дебют РС определялся по срокам появления первых симптомов, зафиксированных в амбулаторной медицинской карте больного. Возраст начала РС у больных основной группы составлял $23 \pm 2,5$ года, контрольной — $25 \pm 2,5$.

В основной группе большая часть пациентов были одиночками (56,69%), со средним образованием (43,31%), не работали и не учились (59,24%), пережили значимые стрессовые события (ЗСС) до развития РС (31,21%), у 33,1% из них депрессией страдали близкие родственники.

В группе контроля одиночек было значительно меньше (5,0%), со средним образованием было 10,0% пациентов, не работали и не учились 11,0%, пережили ЗСС до развития РС 2,0%.

В основной группе пациенты распределились по типу течения РС следующим образом: ремиттирующий РС (РРС) — 90 (57,3%), в том числе ВАРС — 15 (16,7%), ВПРС — 55 (35%), первично-прогрессирующий РС (ППРС) — 12 (7,6%); в группе контроля: РРС — 65 (65,00%), в том числе ВАРС — 4 (6,2%), ВПРС — 25 (25%), ППРС — 10 (10%). Среди больных основной группы КИС был у 48 (30,57%), РИС — у 31 (19,75%); в группе контроля: КИС выявлен у двух пациентов (2,0%), РИС не установлен. Тяжесть депрессивных нарушений, установленная при помощи шкалы Бека: легкой степени (от 10 до 15 баллов) — 57 человек (36,31%), умеренной степени (от 16 до 19 баллов) — 76 (48,41%), выраженной степени (от 20 до 29 баллов) — 24 (15,29%) из 157 пациентов.

Тяжесть инвалидизации по EDSS в группах сравнения на момент включения в исследование в основной группе составляла: РРС — от 1 до 4 баллов, ВПРС — от 3,5 до 5,5 балла, ППРС — от 3 до 5 баллов; в группе контроля: РРС — от 1,5 до 4 баллов, ВПРС — от 3,5 до 5,5 балла, ППРС — от 2,5 до 5 баллов.

Все пациенты на момент включения в исследование получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС), в основной группе: глатирамера ацетат — 27,39%, интерфероны бета — 55,41%, терифлуномид — 17,2%; в группе контроля: глатирамера ацетат — 27,0%, интерфероны бета — 56,0%, терифлуномид — 17,0%.

Обострения при применении ПИТРС были редкими (в основной группе — 29,94%, в контрольной — 27,0%) и не оказывали влияния на риск развития депрессии. При ВАРС обострения были не менее двух раз в год.

Сопутствующая аутоиммунная патология (патология щитовидной железы) у больных основной группы встречалась в 69,43% случаев, в группе контроля — в 20,0%. Диагноз депрессии ставился психиатром клинически в соответствии с критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), оценка тяжести депрессии проводилась по шкале Бека. Список ЗСС был составлен на основании шкалы Холмса–Раге без учета веса стрессовых событий. Выраженность болевого синдрома оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), для оценки уровня астении применялась шкала MFI-20. Исследование личностной и реактивной тревожности проводилось по шкале Спилбергера–Ханина. Для оценки состояния когнитивного статуса и когнитивной утомляемости использовался тест PASAT. Протокол МРТ-исследования включал следующие технические особенности: Siemens MAGNETON AVANTO мощностью 1,5 Тл, режимы T2, T1-3D, FLAIR-3D, DWI, SWI в корональной, аксиальной и сагиттальной плоскостях с контрастированием гадолинием. Локализацию поражения в головном мозге определяли по наличию гиперинтенсивных очагов на T2-взвешенных изображениях и в режиме FLAIR. МРТ-обследования больных проводились по единому протоколу, множественными очагами считались 20 очагов и более, интерпретация данных проводилась неврологом. Скорость прогрессирования заболевания рассчитывалась как отношение показателя степени инвалидизации по EDSS в баллах к длительности болезни в годах. Выделяли три варианта прогрессирования РС по EDSS: медленный темп — менее 0,3 балла в год, умеренный — от 0,3 до 0,74 балла в год и быстрый — более 0,74 балла в год [15]. Для установления степени выраженности

функциональных нарушений со стороны нервной системы использовали EDSS в баллах от 0 до 10.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. С помощью дисперсионного анализа осуществлялся первоначальный отбор ФР, которые демонстрировали связь с развитием депрессии у больных РС. Для построения многофакторной модели использовали математический метод создания уравнений множественной линейной регрессии. При проведении многофакторного дисперсионного анализа устанавливалась зависимость вероятности развития депрессивных нарушений

при различных вариантах РС от определенных предикторов, когда факторы, не характеризующиеся достаточной связью с развитием депрессии, из перечня исключались. Часть предикторов носили динамический характер (реактивная тревожность по шкале Спилбергера–Ханина, астения по шкале MFI-20, увеличение площади очагов демиелинизации в головном мозге в год по заключению врача, проводившего МРТ-исследование, КН по шкале PASAT, ИМТ, соответствующий избыточной массе тела. Остальные предикторы были зарегистрированы на момент установления диагноза РС.

Таблица 1. *Предикторы развития депрессии при РС*
Table 1. *Predictors of the development of depression in MS*

Показатель	SS	df	MS	F	p
Интервал	260,415	1	260,415	1073,745	0
Пол (женский)	0,537	1	0,537	1,322	0,104
Образование (среднее)	0,111	1	0,111	0,421	0,301
Одинокие	0,761	2	0,457	1,025	0,105
Неработающие	0,989	1	0,863	2,964	0,036
ЗСС	0,937	1	0,927	2,944	0,026
Наличие депрессии у близких родственников (мать, отец), развитие депрессии у детей	1,654	2	0,749	3,244	0,041
Наличие депрессии в анамнезе до развития РС	1,972	2	0,848	3,746	0,031
Аутоиммунные заболевания в анамнезе	0,554	2	0,543	1,205	0,051
Множественные очаги на МРТ	1,419	2	0,937	3,781	0,0242
Локализация очагов преимущественно в лобных и височных областях правого полушария	1,714	2	0,799	3,343	0,041
ВАРС	1,978	2	0,845	4,264	0,042
КИС в анамнезе	1,422	2	0,479	2,244	0,043
РИС в анамнезе	1,352	2	0,344	2,234	0,021
<i>Динамические предикторы</i>					
Увеличение площади очагов демиелинизации в головном мозге на 1,83% в год	2,307	3	0,634	2,988	0,0301
Реактивная тревожность по шкале Спилбергера–Ханина 56,0±2,64 балла, рост на 1,89% в год	1,943	2	0,949	3,949	0,052
Астения 89,6±1,1 балла по шкале MFI-20, рост на 1,48% в год	1,342	2	0,636	4,834	0,027
Высокая скорость прогрессирования РС (>0,74 балла по EDSS в год по Н.А. Малковой)	1,981	2	0,799	3,347	0,047
Рост КН по шкале PASAT на 2,87% в год	1,969	2	0,949	3,346	0,041
ИМТ, соответствующий избыточной массе тела, с ростом на 1,61% в год	1,110	3	0,838	1,781	0,050

Примечание. SS – сумма квадратов разностей между средним арифметическим и значениями выборки по каждому виду дисперсии; df – число степеней свободы по каждому виду дисперсии; MS – среднее значение суммы квадратов разностей по каждому виду дисперсии, определяемое как отношение SS/df; F – значение статистики Фишера для MS; p – уровень значимости для рассчитанной величины F.

Результаты. При проведении анализа социально-демографических, клинико-психопатологических и клинико-функциональных характеристик при использовании множественного регрессионного анализа был установлен окончательный перечень ФР у больных РС, которые могут быть предикторами развития депрессии у конкретного больного. Изначально в число потенциальных предикторов также вошли следующие ФР: возраст дебюта РС, возраст начала депрессии, показатель инвалидизации по EDSS, тип РС, прием препаратов, которые могут влиять на риск развития РС (ПИТРС, глюкокортикоиды, антихолинэргические препараты). Однако эти факторы не характеризовались достаточной связью с развитием депрессии и исключались из перечня в ходе статистической обработки.

На следующем этапе определялись количественные значения вклада предикторов в развитие депрессивных нарушений. После построения модели определялся коэффициент множественной детерминации R^2 , который для данной модели равнялся 0,31, он демонстрировал среднюю степень возможных значений зависимого признака при различных вариантах независимых признаков, которые были включены в модель. В результате расчета значение показателя p ($p=0,0000001$) для данного уравнения множественной регрессии оказалось менее 0,05, таким образом, построенная модель достаточно точно отражала взаимосвязь включенных в нее признаков. Стандартная ошибка оценки модели (Standard error of estimate – 25,65) демонстрировала допустимую степень вариабельности между имеющимися фактическими и прогнозируемыми значениями выбранных предикторов развития депрессивных нарушений и зависимой переменной. Результаты представлены в табл. 1.

На следующем этапе были определены весовые коэффициенты (Beta) для каждого из независимых признаков; чем выше значение показателя Beta, тем больше влияние предиктора на вероятность развития депрессии. Результаты показаны в итоговой табл. 2.

Дискриминантный функциональный анализ установил высокое значение множественной корреляции ($r=0,85$).

Таким образом, установлены ключевые самостоятельные ФР, которые, согласно уравнению регрессии, оказывали выраженное влияние на развитие депрессии: высокая скорость прогрессирования РС (0,74 балла по EDSS в год; Beta=0,879), ВАРС (Beta=0,876), уровень астении 89,6±1,1 балла по шкале MFI-20, с ростом показателя на 1,48% в год (Beta=0,784).

Значимыми факторами оказались: локализация очагов демиелинизации преимущественно в лобных и височных областях правого полушария (Beta=0,742), реактивная тревожность с показателем 56±2,64 балла по шкале Спилбергера–Ханина с ростом показателя на 1,89% в год (Beta=0,682), увеличение площади очагов в головном мозге на 1,83% в год (Beta=0,618), наличие множественных очагов демиелинизации в головном мозге (Beta=0,591).

Также статистически значимое, но менее выраженное влияние на развитие депрессии у больных РС оказывали следующие предикторы: женский пол; наличие среднего образования; отсутствие семьи; наличие в анамнезе ЗСС, аутоиммунных заболеваний; наличие депрессии до развития РС ($p<0,05$; $r=0,388$), депрессия у близких родственников (мать, отец); высокий уровень болевого синдрома (6–8 баллов по ВАШ); КН, рост показателя по шкале PASAT на 2,87% в год; ИМТ, соответствующий избыточной массе тела, с ростом показателя на 1,61% в год. Наличие КИС и РИС до развития РС также оказалось одним из предикторов развития депрессии у больных РС.

Таким образом, разработанная многофакторная модель позволяет осуществлять персонифицированный подход к оказанию специализированной медицинской помощи больным РС на основе прогнозирования развития депрессии.

Обсуждение. В исследовании у 300 из 750 пациентов с РС были установлены различные психические нарушения, у 157 из них — депрессивные расстройства, что составило 20,9% от

общего числа пациентов. Поскольку нами использовался клинический метод диагностики депрессии, наши значения ниже, чем показано в метаанализе исследований, использовавших в качестве диагностического инструмента опросники, основанные на психометрическом методе определения депрессии [1].

В нашем исследовании возраст пациента не был значимо связан с развитием депрессии. S. Simpson и соавт. [11]

Таблица 2.

Количественные значения предикторов развития депрессивных нарушений при РС

Table 2.

Quantitative values of the predictors for the development of depressive disorders in MS

Предикторы	Beta	Std. Err.	B	Std. Err.	t	p
Intercept (константа a)	—	—	24,619	5,983	-4,127	0,00004
Пол (женский)	0,261	0,031	0,362	0,055	4,140	0,00000
Образование (среднее)	0,174	0,034	0,374	0,056	4,241	0,00000
Одинокие	0,084	0,038	0,184	0,095	3,393	0,00001
Неработающие	0,068	0,032	-1,187	0,481	-2,61	0,00812
Наличие депрессии у близких родственников (мать, отец, дети),	0,078	0,082	0,048	0,028	6,182	0,00001
Наличие депрессии в анамнезе до развития рассеянного склероза	0,099	0,089	0,096	0,029	6,889	0,00003
ЗСС	0,148	0,048	1,387	0,451	6,548	0,00033
Множественные очаги на МРТ (по заключению врача, проводившего МРТ-исследование)	0,591	0,038	0,834	1,854	9,140	0,00000
Аутоиммунные заболевания в анамнезе	0,048	0,022	0,162	0,072	1,464	0,02001
Локализация очагов преимущественно в лобных и височных областях правого полушария (по заключению врача, проводившего МРТ-исследование)	0,742	0,048	0,729	1,138	6,168	0,00000
ВАРС	0,876	0,068	2,463	1,458	9,981	0,00000
КИС в анамнезе	0,181	0,062	0,319	0,724	3,462	0,00021
РИС в анамнезе	0,172	0,044	0,377	0,671	3,341	0,00011
<i>Динамические предикторы</i>						
Реактивная тревожность по шкале Спилбергера–Ханина 56,0±2,64 балла, рост на 1,89% в год, среднее значение	0,682	0,058	0,680	1,178	7,174	0,00262
Астения 89,6±1,1 балла по шкале MFI-20, рост на 1,48% в год, среднее значение	0,784	0,068	0,687	1,244	6,271	0,00000
Увеличение площади имевшихся очагов на 1,83% в год (по заключению врача, проводившего МРТ-исследование)	0,618	0,089	0,686	1,243	7,183	0,00000
Высокая скорость прогрессирования РС (>0,74 балла по EDSS в год по Н.А. Малковой)	0,879	0,069	3,982	1,348	9,713	0,00000
Рост КН по шкале PASAT на 2,87% в год	0,183	0,089	0,699	1,744	7,291	0,00002

Примечание. Beta — стандартизованный коэффициент; B — нестандартизованный коэффициент; Std. Err — стандартная ошибка; t — значение t-критерия.

также не выявили предиктивного значения возраста. Однако в проспективном когортном исследовании К.А. Edwards и соавт. [10] молодой возраст был связан с более высоким риском развития депрессии.

Полученные нами данные о женском поле как предикторе развития депрессии у пациентов с РС противостоят результатам предыдущих исследований [11, 12], в которых пол не являлся значимым предиктором развития депрессии.

В нашем исследовании риск развития депрессии связан с такими социальными факторами, как низкий уровень образования, незанятость в трудовой деятельности, одиночество. S. Simpson и соавт. [11] также обнаружили влияние этих факторов на вероятность возникновения депрессии. Следует отметить, что в исследовании S. Simpson и соавт. влияние одиночества было выраженным, в отличие от результатов нашего исследования.

Нами было установлено, что ФР развития депрессии может быть высокий ИМТ с ростом показателя на 1,61% в год. Данный динамический показатель, однако, продемонстрировал слабую связь в рамках дисперсионного анализа. Косвенно это совпадает с ранее установленной прогностической связью ИМТ с риском развития депрессии у пациентов с РС [11]. Риск развития депрессии при РС объясняется воспалительной основой ожирения [16].

Авторы ряда длительных исследований указывали на значимую предиктивную ценность показателя астении в оценке риска развития депрессии [11, 12]. Нами на основе многофакторной модели впервые установлено, что имеет значение не только исходный уровень астении, но также его рост на 1,48% в год ($Beta=0,784$).

По данным S. Simpson и соавт. [11], показатель инвалидизации (оцененный по шкале Patient-Determined Disease Steps, PDDS) является значимым предиктором развития депрессии, что не было подтверждено в нашем исследовании. В то же время наши данные об отсутствии влияния инвалидизации на вероятность развития депрессии совпадают с результатами, полученными К.А. Edwards и соавт. [10], измерявшими инвалидизацию при помощи EDSS. Причиной такого различия может

служить метод оценки инвалидизации. Нами показатель оценивался с помощью шкалы Куртцке (EDSS). Взаимозаменяемость данных шкал (PDDS и EDSS), особенно у пациентов с РС легкой и средней степени тяжести, остается под вопросом [17].

Нами также не было обнаружено связи типа течения РС с риском развития депрессии, в отличие от продемонстрированной ранее связи развития депрессии с ВПРС [11]. Косвенно полученный нами результат об отсутствии влияния типа течения депрессии на вероятность появления депрессии у пациентов совпадает с результатами метаанализа смешанных (кросс-секционных и лонгитюдных) исследований D.S. Peres и соавт. [18], указывающими на сходную силу связи с депрессией прогрессирующего РС и рецидивирующе-ремиттирующего РС.

Отдельные исследователи признают увеличение выраженности КН при депрессии у больных РС [19, 20]. В рамках лонгитюдного исследования нами впервые был установлен показатель роста КН по шкале PASAT на 2,87% в год как ФР развития депрессии.

Взаимосвязи развития депрессии с применением ПИТРС нами установлено не было, что совпадает с данными, полученными S. Simpson и соавт. [11].

Заключение. В рамках лонгитюдного исследования нами впервые был установлен ряд предикторов развития депрессивных расстройств: высокая скорость прогрессирования РС (0,74 балла по EDSS в год; $Beta=0,879$), ВАРС ($Beta=0,876$), КИС в анамнезе, РИС в анамнезе, множественные очаги на МРТ, увеличение площади имевшихся очагов на 1,83% в год, локализация очагов преимущественно в лобных и височных областях правого полушария. Косвенно полученные нами данные о связи динамики инвалидизации по EDSS с вероятностью формирования депрессии противостоят результатам метаанализа смешанных (кросс-секционных и лонгитюдных) исследований D.S. Peres и соавт. [18], указывающим на отсутствие связи показателя инвалидизации по EDSS с частотой депрессии.

Разработанная нами модель может быть использована для персонифицированного прогнозирования развития депрессии у пациентов с РС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler*. 2015 Mar;21(3):305-17. doi: 10.1177/1352458514564487. Epub 2015 Jan 12.
- Малыгин ВЛ, Бойко АН, Коновалова ОЕ и др. Влияние психопатологических факторов и особенностей личности на результаты исследования качества жизни больных рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(2-2):42-8. doi: 10.17116/jnevro20191192242 [Malygin VL, Boiko AN, Kononova OE, et al. Influence of psychopathological factors and personality traits on the results of the study of quality of life in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):42-8. doi: 10.17116/jnevro20191192242 (In Russ.)].
- Малыгин ВЛ, Бойко АН, Коновалова ОЕ и др. Особенности тревожных и депрессивных расстройств у больных рассеянным склерозом на различных этапах болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2019;119(2-2):58-63. doi: 10.17116/jnevro20191192258 [Malygin VL, Boiko AN, Kononova OE, et al. Features of anxiety and depressive disorders in severe multiple sclerosis at various stages of the disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(2-2):58-63. doi: 10.17116/jnevro20191192258 (In Russ.)].
- Boeschoten RE, Braamse AMJ, Beekman ATF, et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:331-41. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067. Epub 2016 Nov 30.
- Koch MW, Patten S, Berzins S, et al. Depression in multiple sclerosis: a long-term longitudinal study. *Mult Scler*. 2015 Jan;21(1):76-82. doi: 10.1177/1352458514536086. Epub 2014 May 22.
- Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry*. 2017 Oct;29(5):463-72. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555. Epub 2017 Jul 6.

7. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):109-20. doi: 10.1159/000323953. Epub 2011 Feb 17.
8. Ebers GC, Yee IM, Sadovnick AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. Canadian Collaborative Study Group. *Ann Neurol*. 2000 Dec;48(6):927-31.
9. Wallin MT, Wilken JA, Turner AP, et al. Depression and multiple sclerosis: Review of a lethal combination. *J Rehabil Res Dev*. 2006 Jan-Feb;43(1):45-62. doi: 10.1682/jrrd.2004.09.0117
10. Edwards KA, Molton IR, Smith AE, et al. Relative Importance of Baseline Pain, Fatigue, Sleep, and Physical Activity: Predicting Change in Depression in Adults With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Aug;97(8):1309-15. doi: 10.1016/j.apmr.2016.02.025. Epub 2016 Mar 23.
11. Simpson S Jr, Taylor KL, Jelinek GA, et al. Associations of demographic and clinical factors with depression over 2.5-years in an international prospective cohort of people living with MS. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 May;30:165-75. doi: 10.1016/j.msard.2019.02.014. Epub 2019 Feb 11.
12. Taylor KL, Simpson S Jr, Jelinek GA, et al. Longitudinal Associations of Modifiable Lifestyle Factors With Positive Depression-Screen Over 2.5-Years in an International Cohort of People Living With Multiple Sclerosis. *Front Psychiatry*. 2018 Oct 30;9:526. doi: 10.3389/fpsy.2018.00526
13. Синицына КВ, Синицына ЛВ. Диагностика тревожных расстройств у больных с начальными проявлениями рассеянного склероза в амбулаторно-поликлинических общесоматических учреждениях здравоохранения. *Практическая медицина*. 2013;1-3(70):93-6. [Sinitsyna KV, Sinitsyna LV. Diagnostics of anxiety disorders in patients with initial manifestations of multiple sclerosis in outpatient somatic healthcare institutions. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;1-3(70):93-6 (In Russ.)].
14. Mantero V, Abate L, Balgera R, et al. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol*. 2018 Jul;14(3):387-92. doi: 10.3988/jcn.2018.14.3.387
15. Малкова НА, Иерусалимский АП. Рассеянный склероз. Новосибирск: Государственный медицинский университет; 2006. 197 с. [Malkova NA, Ierusalimskii AP. Multiple sclerosis. Novosibirsk: Gosudarstvenniy medicinskiy universitet; 2006. 197 p. (In Russ.)].
16. Capuron L, Lasselin J, Castanon N. Role of Adiposity-Driven Inflammation in Depressive Morbidity. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):115-28. doi: 10.1038/npp.2016.123
17. Foong YC, Merlo D, Gresle M, et al. The Patient-Determined Disease Steps scale is not interchangeable with the Expanded Disease Status Scale in mild to moderate multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2024 Jan;31(1):e16046. doi: 10.1111/ene.16046
18. Peres DS, Rodrigues P, Viero FT, et al. Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Jul 6;24:100484. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100484
19. Lechtenberg R. Multiple sclerosis fact book. Ed. 2. Philadelphia: FA Davis; 1995. 235 p.
20. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al; National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003 Jun 18;289(23):3095-105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.04.2024/21.06.2024/24.06.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Губская К.В. <https://orcid.org/0009-0007-6952-2367>

Малыгин Я.В. <http://orcid.org/0000-0003-4633-6872>

Александрова А.Ю. <https://orcid.org/0009-0003-5105-6784>