

УДК 616.895.4:616.892-02

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСТИНСУЛЬТНЫХ ДЕПРЕССИЙ В КОГОРТЕ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРВЫЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИНСУЛЬТ, С ПОМОЩЬЮ ЛОГИСТИЧЕСКОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА

¹Савина М.А., ¹Симонов А.Н., ²Петрова Е.А.

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, e-mail: maria_savina@mail.ru;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Постинсультные депрессии (ПД) являются важной проблемой реабилитации пациентов, перенесших инсульт, поскольку снижают качество жизни больных, замедляют восстановление утраченных функций и приспособляемость больного в быту. Знание факторов риска ПД позволит выделить группы риска в отношении развития аффективных расстройств и будет способствовать раннему выявлению депрессий и усовершенствованию профилактических мероприятий. Цель исследования – изучение факторов риска ПД на большой когорте больных с первым церебральным инсультом. Когорта больных с первым церебральным инсультом (N = 200, 61 % мужчин, возраст 63,3±12,2) обследовалась на 1–3, 7, 14, 21 сутки инсульта и спустя 3, 6 и 12 месяцев. Депрессия диагностировалась в соответствии с критериями DSM-IV. Критериями исключения являлись тяжелые, угрожающие жизни сопутствующие заболевания, нарушения слуха и речи, которые затрудняли психиатрическое обследование, наличие текущей депрессии, манифестировавшей до инсульта. С помощью логистического анализа исследовалась взаимосвязь появления депрессии с 38 независимыми переменными. К факторам, ассоциированным с развитием ПД (коэффициент корреляции больше 0,25), относились: больший объем очага инсульта, переход на инвалидность вследствие инсульта, тяжелый неврологический дефицит, более выраженная вегетативная лабильность в структуре тревожных реакций, отсутствие психотерапевтического вмешательства при поступлении. Логистический регрессионный анализ показал, что исходная тяжесть инсульта не имела самостоятельного значения в отношении увеличения риска развития депрессии. Таким образом, факторами риска ПД являлись – переход на инвалидность, больший объем очага инсульта, отсутствие психотерапевтического вмешательства, высокая вегетативная лабильность. Для оценки риска развития ПД следует оценивать несколько факторов – объем очага инсульта, конституциональные особенности пациента, социальную ситуацию. Проведение раннего психотерапевтического вмешательства достоверно снижает риск развития ПД.

Ключевые слова: инсульт, депрессия, постинсультная депрессия, факторы риска, тревожные реакции, тревога, психотерапия

RISK FACTORS FOR POST-STROKE DEPRESSION IN COHORT STUDY OF PATIENTS SUFFERING FIRST-EVER STROKE: RESULTS OF LOGISTIC REGRESSION ANALYSIS

¹Savina M.A., ¹Simonov A.N., ²Petrova E.A.

¹Mental Health Research Center, Moscow, e-mail: maria_savina@mail.ru;

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Post-stroke depression is a challenge in stroke rehabilitation since it decreases the quality of life, impair recovery of motor abilities and functional recovery as well. Knowledge of risk factor for post-stroke affective disorders could support early recognition of depression and improve PSD prevention. The aim of the study was detection of risk factors for PSD in a large cohort of patients with first-ever stroke. 200 consecutive patient with first cerebral stroke were observed at fixed time-points (1-3 days, 7days, 14 days, 21 days of stroke and in post-acute period – after 3, 6 и 12 month). Depression was diagnosed by criteria of DSM-IV. The exclusion criteria were severe concurrent medical states, aphasia and deafness, current depression prior to stroke. An association of depression manifestation with 38 independent variables was proved by logistic regression analysis. Factors associated with PSD (KK > 0,25) were large stroke lesion volume, severe initial neurological deficit, loss of job due to stroke, greater anxiety-related vegetative lability, absence of psychotherapeutic intervention after admission. Logistic analysis revealed no independent impact of stroke severity on risk of PSD and proved the impact of the large lesion volume, loss of employment, absence of early psychotherapeutic intervention and anxiety-related vegetative lability. To predict the risk of PSD a variety of etiological factors should be taken into account – lesion characteristics, constitutional predisposition to affective disorders, social situation. Early psychotherapeutic intervention significantly reduces the risk of PSD.

Keywords: stroke, depression, post-stroke depression, risk factors, anxiety, anxiety reactions, psychotherapy

Постинсультные депрессии (ПД) являются одной из основных проблем в реабилитации пациентов, перенесших инсульт, так как не только снижают качество жизни больных [1, 2], но и замедляют восстановление утраченных функций и приспособляемость больного в быту [3–5].

Частота депрессий в контингенте неврологических больных необычайно высока (по данным некоторых авторов она достигает 60% [6, 7]). Поскольку ресурсы психиатрической помощи достаточно ограничены, целесообразно определение факторов, которые в наибольшей степени приводят

к увеличению риска развития ПД. Знание факторов риска ПД позволит выделить в популяции больных группы риска в отношении развития аффективных расстройств, что будет способствовать раннему выявлению депрессий и усовершенствованию профилактических мероприятий.

К настоящему моменту существует большое количество работ, посвященных исследованию факторов риска ПД, многие из них сопоставлены в метаанализе [8]. Однако достаточная противоречивость сведений о факторах риска аффективных расстройств, а также недостаточная изученность этих факторов в русской популяции сделали необходимым проведение дополнительных исследований.

Целью настоящей работы было изучение факторов риска ПД на большой когорте больных с первым церебральным инсультом, поступавших в неврологический стационар г. Москвы.

Материалы и методы исследования

Обследована когорта больных с первым церебральным инсультом (N = 200, 61% мужчин, 39% женщин, средний возраст 63,3±12,2), поступивших в нейрореанимационное и неврологическое отделение 31 ГКБ г. Москвы (руководитель – член-корр. РАН, профессор В.И. Скворцова) в 2007–2009 гг.

Критериями исключения являлись тяжелые, угрожающие жизни сопутствующие заболевания (прежде всего, онкологические), нарушения слуха и речи (афазии), которые затрудняли психиатрическое обследование, наличие текущей депрессии, манифестировавшей до инсульта.

Пациенты обследовались неврологом и психиатром на 1–3, 7, 14, 21 сутки инсульта и спустя 3, 6 и 12 месяцев. Депрессия диагностировалась в соответствии с критериями DSM-IV.

Исследовалась взаимосвязь появления депрессии с 38 независимыми переменными:

- 1) демографическими и социальными характеристиками;
- 2) тяжестью инсульта при поступлении и при выписке, оцененной по шкале NIH [9];
- 3) состоянием исполнительных функций в остром периоде инсульта (по результатам теста зрительно-моторной координации the trail making test, в анализе использовалась переменная, показывающая процент от возрастной нормы времени по тесту В [10]);
- 4) локализацией очага поражения (более 20 переменных) и рангом объема очага инсульта (малый очаг – до 1 см, средний – от 1 до 3 см, большой очаг – от 3 см и выше);
- 5) аффективными нарушениями в анамнезе (наличием депрессий в анамнезе и характеристиками привычных тревожных реакций). Фобические и тревожные расстройства в анамнезе фиксировались с помощью специально разработанной карты, которая включала пункты о наличии 50 фобий, 18 тревожных реакций и их симптомов (перечень симптомов был заимствован из МКБ 10 и DSM-IV – 6 моторных симптомов, 28 вегетативных и 9 идеаторных);

6) отсутствием или наличием психотерапевтического вмешательства при поступлении (методика описана в работе М.А. Савиной, 2016) [11].

Поскольку основной изучаемый клинический исход являлся бинарным (наличие или отсутствие депрессии), то для оценки взаимосвязи этого исхода с набором регистрируемых показателей использовалась логистическая регрессия (статистический анализ проводил руководитель лаборатории доказательной медицины и биостатистики ФГБНУ ИЦПЗ, к.б.н. А.Н. Симонов).

В уравнении регрессии использовалось логит-преобразование:

$$\text{Logit}(p) = \text{Ln}\left(\frac{p}{1-p}\right) = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4, \quad (1)$$

где p – вероятность исхода (наличие депрессии), Ln – натуральный логарифм, X_i – независимые переменные (регистрируемые показатели), b_0 – оценка свободного члена, b_i – оценка коэффициентов логистической регрессии. На основе уравнения логистической регрессии (1) оценивалась вероятность того, что больной с индивидуальным набором показателей X_i находится в состоянии депрессии ($(p(y = 1 | X_i))$):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4)}}. \quad (2)$$

Полученная математическая модель была проверена на адекватность наблюдаемым данным в целом с помощью оценки статистики хи-квадрат отношения правдоподобия при четырех степенях свободы, ROC-анализа (была построена ROC-кривая, где по оси Y откладывается чувствительность (Sensitivity), а по оси X – единица минус специфичность теста (1-Specificity)), оценивалась площадь под этой кривой). Кроме того была оценена общая доля истинно положительных и истинно отрицательных исходов в процентах.

Результаты исследования и их обсуждение

На всем протяжении периода наблюдения депрессии зарегистрированы у 75 больных (37,5% всей когорты).

При выявлении факторов риска из всего набора показателей были выбраны показатели, в наибольшей степени связанные с развитием депрессии (с коэффициентом корреляции больше 0,25). К таким показателям относились: больший объем очага инсульта (ООИ), переход на инвалидность вследствие инсульта (ПНИ), тяжелый неврологический дефицит (больший балл по шкале NIH), более выраженная вегетативная лабильность в структуре тревожных реакций (ВЛ), отсутствие психотерапевтического вмешательства при поступлении (ОПВ).

В табл. 1 приведены оценки величин коэффициентов корреляции r этих показателей с возникновением депрессии.

Эти показатели были включены в уравнение логистической регрессии (табл. 2).

Таблица 1
Значения коэффициентов корреляции r (и их статистическая значимость) ряда показателей, в наибольшей степени влияющих на развитие ПД

Показатель	r	Значение p
Переход на инвалидность	0,38	0,00
Объем очага инсульта	0,329	0,00
Отсутствие психотерапевтического вмешательства в 1–3 сутки	0,28	0,00
Число вегетативных симптомов в структуре тревожных реакций	0,265	0,01
Тяжесть инсульта (балл НИН)	0,348	0,00

Таблица 2
Результаты компьютерного анализа логистической регрессии с включением пяти показателей. Модель (3)

	Коэффициенты	Значение p
Отрезок	-5,35536	0,00
Переход на инвалидность	1,54850	0,018
Объем очага инсульта	0,94655	0,02
Отсутствие психотерапевтического вмешательства в 1–3 сутки	1,43787	0,014
Число вегетативных симптомов в структуре тревожных реакций	0,15884	0,00
Тяжесть инсульта (балл НИН)	0,10903	0,125

Таблица 3
Результаты компьютерного анализа логистической регрессии с включением четырех показателей. Модель (4)

	Коэффициенты	P -значение
Отрезок	-5,44	0,00
Переход на инвалидность	1,6	0,018
Объем очага инсульта	1,13	0,02
Отсутствие психотерапевтического вмешательства в 1–3 сутки	1,66	0,014
Число вегетативных симптомов в структуре тревожных реакций	0,17	0,00

Из табл. 2 видно, что коэффициент при НИН1 статистически не значим ($p = 0,125 > 0,05$). Если этот предиктор исключить из модели, то получится модель (4) с коэффициентами, представленными в табл. 3.

Сравнение моделей (3) и (4) показало, что они статистически не различимы ($p = 0,1$), что свидетельствует об отсутствии самостоятельного влияния исходной тяжести инсульта на вероятность развития депрессии.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(5,355 + 1,55 \cdot \text{ПНИ} + 0,95 \cdot \text{ООИ} + 1,44 \cdot \text{ОПВ} + 0,16 \cdot \text{ВЛ} + 0,11 \cdot \text{НИН})}} \quad (3)$$

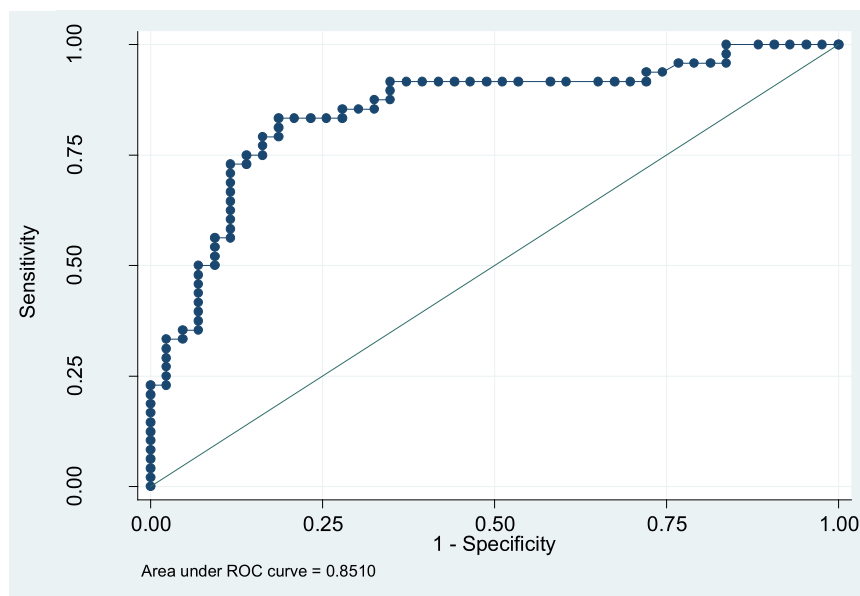
$$p = \frac{1}{1 + e^{-(5,44 + 1,6 \cdot \text{ПНИ} + 1,13 \cdot \text{ООИ} + 1,6 \cdot \text{ОПВ} + 0,17 \cdot \text{ВЛ})}} \quad (4)$$

где ПНИ – переход на инвалидность вследствие инсульта, ООИ – объем очага инсульта, ОПВ – отсутствие психотерапевтического вмешательства, ВЛ – показатель вегетативной лабильности (число вегетативных симптомов в структуре привычных тревожных реакций), НИН – балл по шкале НИН.

Таким образом, для оценки вероятности развития депрессии можно использовать уравнение (4), подставляя в него конкретные значения показателей: ПНИ – переход на инвалидность вследствие инсульта, ООИ – объем очага инсульта, ОПВ – отсутствие психотерапевтического вмешательства, ВЛ – показатель вегетативной лабильности.

Проверка на адекватность полученной модели показала, что статистика хи-квадрат отношения правдоподобия при четырех степенях свободы равна LR $\chi^2(4) = 40,66$, а соответствующее значение величины вероятности много меньше общепринятого уровня значимости $P \ll 0,05$ и, следовательно, нулевая гипотеза отвергается, т.е. независимые переменные статистически значимо влияют на зависимую переменную (изучаемый исход).

На рисунке приведена ROC-кривая для полученной математической модели бинарной логистической регрессии.



ROC-кривая для полученной модели логистической регрессии. По оси Y – чувствительность (Sensitivity), а по оси X – единица минус специфичность теста (1-Specificity)

Площадь под ROC-кривой составила 0,8510.

Результаты оценки диагностической эффективности полученной модели приведены в табл. 4.

Таблица 4

Результаты компьютерного анализа диагностической эффективности модели логистической регрессии (уравнение 1)

Чувствительность	Специфичность	Правильная классификация	AUC
83,33%	81,40%	82,42%	0,85

Из табл. 5 видно, общая точность правильного предсказания исходов при помощи полученной модели в целом составила 82,42%, что указывает на высокую предсказательную эффективность этой модели.

В нашем исследовании на развитие ПД оказывают влияние большое количество факторов, но это влияние достаточно слабое (выявленные нами коэффициенты корреляции не превышают значения 0,4). Это указывает, прежде всего, на большую вариативность постинсультных депрессий: эти состояния возникают под действием разных этиологических факторов. На развитие ПД влияют и особенности органического поражения мозга в результате инсульта (большой объем очага), и конституциональные факторы (более выраженная вегетативная лабильность), и социальные (факт потери работы). Кроме того, важным является наличие адекватной

психологической помощи: проведение раннего психотерапевтического вмешательства существенно снижает риск депрессии. Хотя тяжесть инсульта по данным литературы является одним из основных факторов риска постинсультных депрессий [12–14], статистический анализ показал, что этот фактор не имеет самостоятельного значения, большая частота депрессии при выраженном неврологическом дефиците может быть связана с другими факторами – крупным очагом поражения и инвалидизацией.

Поскольку выявленные факторы коррелируют с развитием депрессии лишь в небольшой степени, уравнение логистической регрессии, предложенное для расчета риска ПД, имеет лишь ограниченную применимость. Гораздо важнее вывод о том, что в развитии ПД участвуют большое количество факторов, а следовательно, при оценке состояния больного, перенесшего инсульт, надо учитывать большое количество характеристик: и социальное положение, и особенности очага, и его конституциональный склад.

Результаты нашего исследования предполагают, что для предрасположенности пациента к депрессии полезно использовать новый инструмент – полуструктурированный опросник для подсчета числа вегетативных симптомов в структуре привычных тревожных реакций. Данный показатель предсказывает появление депрессии в большей степени, чем наличие депрессий в анамнезе больного.

Полученная модель логистической регрессии имеет высокую предсказательную эффективность риска появления ПД, а значит, ее применение может быть рекомендовано в целях ранней диагностики и профилактики аффективных нарушений в постинсультном периоде [15].

Заключение

В проспективном наблюдении над большой когортой больных с первым церебральным инсультом с помощью логистического регрессионного анализа были выявлены факторы риска возникновения постинсультных депрессий: высокое число вегетативных симптомов в структуре привычных тревожных реакций, крупный очаг инсульта, потеря работы вследствие инсульта. Полученная модель отличается высокой предсказательной эффективностью, поэтому получение данных об этих фактах риска должно входить в протоколы обследования больных в инсультных отделениях и реабилитационных центрах.

Список литературы

1. Терешкина В.А., Новиков В.В. Качество жизни у пациентов с постинсультной депрессией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2014. № 4. С. 7–10.
2. White J., Magin P., Attia J., Sturm J., McElduff P., Carter G. Predictors of health-related quality of life in community-dwelling stroke survivors: a cohort study. *Fam Pract.* 2016 Mar 15. DOI: 10.1093/fampra/cmw011.
3. Савина М.А. Постинсультные депрессии // Научный центр психического здоровья РАМН: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 23 с.
4. Park G.Y., Im S., Oh C.H., Lee S.J., Pae C.U. The association between the severity of poststroke depression and clinical outcomes after first-onset stroke in Korean patients. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015. Vol. 37(3). P. 245–250. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2015.02.009.
5. Ullberg T., Zia E., Petersson J., Norrving B. Perceived Unmet Rehabilitation Needs 1 Year After Stroke: An Observational Study From the Swedish Stroke Register. *Stroke.* 2016. Vol. 47 (2). P. 539–541. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011670.
6. Савина М.А., Серпуховитина И.А. Клиническая картина постинсультного генерализованного тревожного расстройства // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2. С. 4–10.
7. Hackett M.L., Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Stroke.* 2014 Dec. Vol. 9(8). P. 1017–1025. DOI: 10.1111/ijss.12357.
8. Kutlubaev M.A., Hackett M.L. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int. J. Stroke.* 2014 Dec. Vol. 9(8). P. 1026–1036. DOI: 10.1111/ijss.12356.
9. Goldstein L.B., Bartels C., Davis J.N. Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol.* 1989. Vol. 46. P. 660–662.
10. Tombaugh T.N. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2004. Vol. 19. P. 203–214. DOI: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
11. Савина М.А. Постинсультные психические нарушения: клинико-статистические, клинические, клинико-патогенетические, прогностические аспекты: дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2016. 420 с.
12. Концевой В.А., Скворцова В.И., Савина М.А., Петрова Е.А., Назаров О.С. Депрессии и коморбидные им расстройства в остром периоде инсульта // Вертеброневрология. 2004. Т. 11. № 3–4. С. 19–20.
13. Babkair L.A. Risk Factors for Poststroke Depression: An Integrative Review. *J. Neurosci. Nurs.* 2017 Apr. Vol. 49(2). P. 73–84. DOI: 10.1097/JNN.0000000000000271
14. Omura T., Kimura M., Kim K., Mishina M., Mizunari T., Kobayashi S., Morita A. Acute Poststroke Depression Is Associated with Thalamic Lesions and Clinical Outcomes: A Case-Control Study. *J. Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Feb. Vol. 27(2). P. 499–505. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.09.028.
15. Савина М.А., Петрова Е.А., Сафарова Т.П. Профилактика постинсультных депрессий // Фарматека. 2017. № 352 (19). С. 92–95.