

ПРЕДИКТОРЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ В ПРОЦЕССЕ ФАРМАКОТЕРАПИИ



М. В. Ассанович

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Актуальность. Поиск научно обоснованных критериев симптоматической ремиссии и исходов при шизофрении – актуальная проблема современной психиатрии.

Цель исследования. Определение предикторов терапевтического ответа и длительности госпитализации в процессе психофармакотерапии пациентов с шизофренией.

Материал и методы. Клинико-метрическое обследование с использованием шкал оценки выраженности позитивной (SAPS, PSYRATS, BABS) и негативной (SANS, NSA-5) симптоматики проведено 157 пациентам с диагнозом шизофрения дважды: при поступлении в стационар и после курса психофармакотерапии. Модель прогноза терапевтического ответа строилась методом логистической регрессии, модель прогноза длительности госпитализации – методом линейной регрессии с использованием в качестве критериев значимого терапевтического ответа метрически обоснованных критериев достижения значимо низкого уровня выраженности позитивных и негативных симптомов.

Результаты. Определены предикторы, повышающие и снижающие вероятность терапевтического ответа для шкал оценки позитивных и негативных симптомов у пациентов с шизофренией в процессе психофармакотерапии.

Выводы. Модели прогноза терапевтического ответа для шкал оценки выраженности позитивных симптомов и шкал выраженности негативных симптомов имеют хорошее качество и высокую диагностическую значимость.

Ключевые слова: шизофрения, терапевтический ответ, шкалы оценки позитивных и негативных симптомов, метрически обоснованные критерии.

Для цитирования: Ассанович, М. В. Предикторы терапевтического ответа и длительности госпитализации у пациентов с шизофренией в процессе фармакотерапии / М. В. Ассанович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 5. С. 532-540. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-532-540>

Введение

Поиск предикторов терапевтического ответа и клинического исхода при шизофрении имеет столь же длинную историю, как и история изучения самого расстройства. Однако, несмотря на огромное количество исследований в этой области, выявлено лишь несколько значимых предикторов [1]. Важность определения предикторов и построения прогноза исхода связана с необходимостью выбора терапевтических стратегий, взаимодействия с пациентами, информирования родственников, научного исследования шизофрении и терапии данного расстройства [2]. Предикторы терапевтического ответа при шизофрении, представленные в литературе, включают случаи шизофрении в семейной истории, мужской пол, раннее начало процесса, число обострений, длительность нелеченого психоза, наличие коморбидных расстройств. Выраженная негативная симптоматика и когнитивные нарушения указываются как предикторы отсутствия терапевтического ответа. В отношении прогностической роли тяжести позитивной симптоматики данные разнятся. Ряд исследователей отмечают, что позитивные симптомы ассоциированы с плохим терапевтическим ответом, другие, напротив, ассоциируют их наличие со значимым терапевтическим ответом. Указанные различия объясняются методологическими особенностями исследований [3].

Описаны исследования, в которых авторы не смогли выделить психопатологические предикторы терапевтического ответа. По мнению авторов, это связано с отсутствием точных клинических критериев оценки выраженности психопатологической симптоматики и отсутствием четких критериев терапевтического ответа при шизофрении [3]. В целом следует отметить, что прогнозирование ремиссии и исхода при шизофрении представляет собой актуальную научную проблему, не решенную до настоящего времени. Спектр результатов исследований по этой теме варьирует от полностью пессимистичных до обнадеживающих. Различия в результатах прогноза связаны с гетерогенностью расстройства, размерами выборки пациентов, участвовавших в исследовании. Главная проблема оценки прогноза состоит в отсутствии стандартизированных критериев, пороговых оценок шкал, на которых базируется определение симптоматической ремиссии [4].

Цель настоящего исследования состояла в определении предикторов терапевтического ответа и длительности госпитализации в процессе психофармакотерапии пациентов с шизофренией.

Материал и методы

Обследованы 157 пациентов с диагнозом шизофрения, проходивших курс стационарного

лечения в УЗ ГОКЦ «Психиатрия-наркология». Было получено информированное согласие каждого пациента на включение в обследование (одобрено комитетом по биомедицинской этике и деонтологии УО «Гродненский государственный медицинский университет»). Мужчины составили 58% (91), женщины – 42% (66). Возраст участников: от 18 до 59 лет. В соответствии с исследовательскими диагностическими критериями МКБ-10 диагноз «параноидная шизофрения» выставлен 114 (72%) пациентам, «простая шизофрения» – 26 (16,6%), «кататоническая шизофрения» – 14 (8,9%), «гебефреническая шизофрения» – 3 (1,9%). У 108 (68,8%) пациентов отмечался непрерывный тип течения, у 37 (23,6%) – эпизодический, у 12 (7,6%) – период наблюдения расстройства составил менее года. Клинико-метрическое обследование всем пациентам выполнялось дважды: первое – в течение первых 4 дней госпитализации, повторное – накануне выписки, в среднем через 39-40 дней после поступления в стационар. Все пациенты получали стандартную психофармакотерапию в соответствии с клиническим протоколом оказания помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами.

Методами статистического анализа были методы моделирования с помощью логистической и линейной регрессии. Логистическая регрессия выполнялась методом выбора наилучшей модели. Изначально в модель включались все переменные. Затем последовательно исключались переменные, не имеющие статистической значимости ($p > 0,05$). Выбор финальной модели определялся по значению информационного критерия Акайка, показывающего качество модели среди подобных моделей. Учитывая небольшое количество пациентов, достигших прогнозируемого терапевтического эффекта, логистическая регрессия проводилась с помощью метода Firth. Качество построенной модели оценивалось с помощью индексов -2 лог-правдоподобия, Вальда, Хосмера-Лемешева. Статистическая оценка значимости перечисленных индексов определялась по критерию кси-квадрат. Диагностическое качество модели оценивалось с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой.

В качестве бинарной переменной логистической модели принимались уровни выраженности позитивных и негативных симптомов по шкалам SAPS, PSYRATS, BABS, SANS, NSA-5. Терапевтический ответ определялся по снижению уровня выраженности позитивной и негативной симптоматики по клиническим шкалам до значимо низкого уровня. В качестве критериев значимого терапевтического ответа использованы метрически обоснованные критерии достижения значимо низкого уровня выраженности позитивных и негативных симптомов. Каждая из перечисленных выше шкал в предыдущих исследованиях подверглась анализу с помощью метрической системы Раша с установле-

нием статистически обоснованных уровней выраженности симптомов [5, 6, 7, 8, 9]. Значимым терапевтическим ответом считалось снижение выраженности симптомов до уровня низкой выраженности, что соответствует значениям шкалы -0,5 логита и менее.

В качестве предикторов терапевтического ответа и длительности терапии были выбраны следующие переменные: возраст пациента, пол, тип течения шизофрении, количество предшествующих госпитализаций, характер поддерживающей терапии, семейный статус, занятость, исходный уровень функционирования, определяемый по шкале глобальной оценки функционирования (GAF), исходные уровни выраженности позитивных и негативных симптомов по психометрическим шкалам. Каждый категориальный предиктор, за исключением исходных уровней выраженности симптомов, имел три порядковые градации, обозначенные числами от 0 до 3. В качестве исходного уровня выраженности симптомов принимались уровни, определенные при первом обследовании по психометрическим шкалам.

Результаты и обсуждение

Модель прогноза вероятности достижения низкого уровня выраженности позитивных симптомов по шкале SAPS

В таблице 1 приведены параметры финальной модели прогноза достижения низкого уровня выраженности позитивных симптомов, определяемого по шкале SAPS.

При построении прогноза терапевтического ответа в отношении позитивных симптомов, оцениваемых по шкале SAPS, выявлено 5 значимых предикторов. Неблагоприятный тип течения расстройства (ОШ=0,341; $p=0,003$), повышенный исходный уровень выраженности позитивных симптомов (ОШ=0,48; $p=0,005$) снижают вероятность выхода на низкую степень тяжести позитивной симптоматики в процессе фармакотерапии. С другой стороны, предшествующая регулярная поддерживающая терапия (ОШ=2,092; $p=0,033$), наличие занятости пациента (ОШ=2,156; $p=0,006$) – это предикторы

Таблица 1. – Параметры финальной логистической модели прогноза эффекта по шкале SAPS

Table 1. – Parameters of the final logistic model for predicting the effect on the SAPS scale

Переменная	Значение	χ^2 Вальда	Pr $> \chi^2$	Отношение шансов
Intercept	2,149	1,497	0,221	
Тип течения	-1,076	8,966	0,003	0,341
Поддерживающая терапия	0,738	4,537	0,033	2,092
Занятость	0,768	7,700	0,006	2,156
Исходный уровень позитивных симптомов (SAPS)	-0,735	7,868	0,005	0,480
Исходный уровень негативных симптомов (NSA-5)	0,349	5,464	0,019	1,418

достижения благоприятного терапевтического эффекта. Кроме того, предшествующий уровень выраженности негативных симптомов имеет значимую положительную связь со степенью снижения выраженности позитивных симптомов (ОШ=1,418; $p=0,019$).

В таблице 2 представлены параметры качества логистической модели. Значения критериев $-2 \log$ ($\chi^2=60,417$; $p<0,0001$), Вальда ($\chi^2=27,230$; $p<0,0001$) свидетельствуют о статистической значимости модели. Значение индекса Хосмера-Лемешева ($\chi^2=8,387$; $p=0,397$) показывает, что прогнозируемые моделью данные статистически не отличаются от наблюдаемых.

Таблица 2. – Индексы качества модели прогноза терапевтического ответа по шкале SAPS
Table 2. – Quality indices of the therapeutic response prediction model according to the SAPS scale

Индекс	χ^2	df	$Pr > \chi^2$
-2log (правдоподобия)	60,417	5	<0,0001
Score	37,381	5	<0,0001
Вальда	27,230	5	<0,0001
Хосмера-Лемешева	8,387	68	0,397

Значение индекса R2 Nagelkerke составило 0,468, что свидетельствует о существенной доле объясняемой моделью дисперсии данных. Уравнение логистической регрессии для определения прогностической вероятности имеет следующий вид: Вероятность эффекта = $1/(1 + \exp(-(-2,149 - 1,076 * \text{Тип течения} + 0,738 * \text{Поддерживающая терапия} + 0,768 * \text{Занятость} - 0,735 * \text{Исходный уровень SAPS} + 0,349 * \text{Исходный уровень NSA-5})))$.

На рисунке 1 приведена ROC-кривая, построенная по результатам бинарной классификации на основе уравнения логистической регрессии. Модель имеет приемлемую диагностическую валидность (AUC=0,813).

Модель прогноза вероятности достижения низкого уровня выраженности симптомов по субшкалам методики PSYRATS

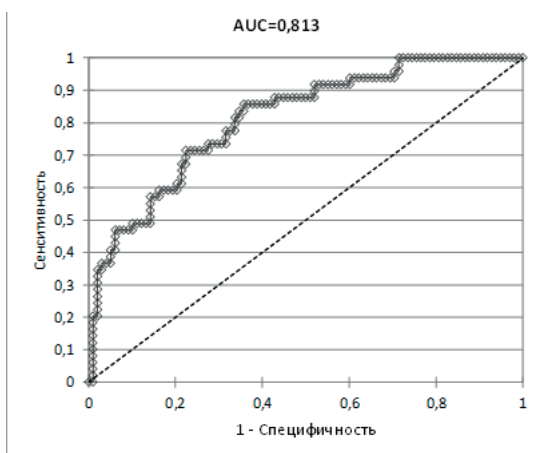


Рисунок 1. – ROC-кривая, построенная по результатам логистической регрессии (шкала SAPS)

Figure 1. – ROC-curve, built from the results of logistic regression (SAPS scale)

Финальная логистическая модель прогноза по субшкале вербальных галлюцинаций (AHS) PSYRATS включала 7 предикторов, параметры которых имели статистическую значимость (табл. 3).

Таблица 3. – Параметры финальной логистической модели субшкалы AHS PSYRATS
Table 3. – Parameters of the final logistic model of the AHS PSYRATS subscale

Переменная	Значение	χ^2 Вальда	$Pr > \chi^2$	Отношение шансов
Intercept	-4,362	1,633	0,201	
Возраст	0,199	8,150	0,004	1,220
Количество госпитализаций	-0,845	6,985	0,008	0,430
Семейный статус	2,386	5,040	0,025	10,866
Занятость	1,814	4,623	0,032	6,134
Исходный уровень выраженности галлюцинаций	-1,587	7,892	0,005	0,205
Исходный уровень выраженности бредовых идей	0,488	3,974	0,042	1,629
Исходный уровень выраженности негативных симптомов (NSA-5)	1,232	7,593	0,006	3,429

Вероятность достижения в процессе терапии низкой степени выраженности галлюцинаций сильно связана с семейным статусом (ОШ=10,866; $p=0,025$) и занятостью пациента (ОШ=6,134; $p=0,032$). Наличие собственной семьи и работы существенно повышают вероятность терапевтического эффекта в отношении галлюцинаторных симптомов. Достаточно выраженная связь обнаружена с исходным уровнем негативных симптомов (ОШ=3,429; $p<0,006$). Повышенный уровень негативных симптомов повышает прогностическую вероятность значимой редукции галлюцинаций. Умеренная положительная связь отмечается с возрастом (ОШ=1,22; $p=0,004$) и с исходным уровнем выраженности бредовых идей по соответствующей субшкале PSYRATS (ОШ=1,629; $p=0,042$). Предшествующее количество госпитализаций (ОШ=0,43; $p=0,008$) и исходный уровень галлюцинаций (ОШ=0,205; $p=0,005$) имеют сильную отрицательную связь с вероятностью значимого снижения галлюцинаторной симптоматики в процессе терапии. Уравнение логистической регрессии для определения прогностической вероятности достижения низкого уровня выраженности галлюцинаций имеет следующий вид: Вероятность эффекта = $1/(1 + \exp(-(-4,362 + 0,199 * \text{Возраст} - 0,845 * \text{Количество госпитализаций} + 2,386 * \text{Семейный статус} + 1,814 * \text{Занятость} - 1,587 * \text{Исходный уровень галлюцинаций} + 0,488 * \text{Исходный уровень бредовых идей} + 1,232 * \text{Исходный уровень негативных симптомов NSA-5})))$.

В таблице 4 приведены параметры логистической модели прогноза достижения низкого уровня бредовых идей по субшкале бредовых идей (DS – Delusions subscale) методики PSYRATS.

Таблица 4. – Параметры финальной логистической модели субшкалы DS PSYRATS
Table 4. – Parameters of the final logistic model of the DS PSYRATS subscale

Переменная	Значение	χ^2 Вальда	Pr > χ^2	Отношение шансов
Intercept	7,875	10,749	0,001	
Тип течения	-1,125	5,099	0,024	0,325
Количество госпитализаций	-0,532	6,626	0,010	0,587
Предшествующий уровень выраженности бредовых идей	-0,797	6,785	0,009	0,451

Модель прогноза достижения терапевтического ответа в отношении бредовых идей, оцениваемых по субшкале бредовых идей (DS) PSYRATS, содержала 3 статистически значимых предиктора. Неблагоприятный тип течения (ОШ=0,325; p=0,024), значительное количество госпитализаций (ОШ=0,587; p=0,01), высокий исходный уровень выраженности бредовых идей (ОШ=0,451 p=0,009) существенно снижают вероятность терапевтического выхода на низкий уровень выраженности бредовых идей. Уравнение логистической регрессии для определения прогностической вероятности достижения низкого уровня бредовых идей имеет следующий вид: Вероятность эффекта=1/(1+exp(-(7,875-1,125*Тип течения – 0,532*Количество госпитализаций – 0,797*Исходный уровень выраженности бредовых идей))).

В таблицах 5-6 представлены параметры качества логистических моделей, построенных по критериям субшкал PSYRATS.

Значения критериев $-2 \log$ ($\chi^2=47,527$; p<0,0001 (AHS), $\chi^2=41,667$; p<0,0001 (DS)), Вальда ($\chi^2=13,206$; p<0,067 (AHS), $\chi^2=18,043$; p=0,000 (DS)) свидетельствуют о статистической значимости модели. Значения индекса Хосмера-Лемешева ($\chi^2=3,076$; p<0,961 (AHS), $\chi^2=2,18$; p=0,902 (DS)) показывают, что прогнозируемые моделью данные статистически не отличаются от наблюдаемых. Оценка значений индекса R² (0,754 (AHS), 0,47 (DS)) свидетель-

Таблица 5. – Значения индексов R² и AIC моделей прогноза терапевтического ответа по субшкалам PSYRATS

Table 5. – Values of the R² and AIC indices of the models for predicting the therapeutic response according to the PSYRATS subscales

Индекс	Субшкала AHS PSYRATS	Субшкала DS PSYRATS
R ² (Nagelkerke)	0,754	0,47
информационный критерий Акайка (AIC)	42,164	96,119

Таблица 6. – Индексы качества моделей прогноза терапевтического ответа по субшкалам PSYRATS

Table 6. – Quality indices of therapeutic response predictive models for PSYRATS subscales

Индекс	Субшкала AHS PSYRATS			Субшкала DS PSYRATS		
	χ^2	df	Pr > χ^2	χ^2	df	Pr > χ^2
-2log (правдоподобия)	47,527	7	<0,0001	41,667	3	<0,0001
Score	21,614	7	0,003	27,103	3	<0,0001
Вальда	13,206	7	0,067	18,043	3	0,000
Хосмера-Лемешева	3,076	9	0,961	2,180	6	0,902

ствует, что модель прогноза по субшкале вербальных галлюцинаций AHS вносит больший вклад в объяснение дисперсии данных (75%) по сравнению с моделью, построенной для субшкалы бредовых идей DS (47%). ROC-кривые на рисунке 2 демонстрируют высокую диагностическую эффективность логистических моделей: для модели, построенной для прогноза вероятности снижения уровня слуховых галлюцинаций

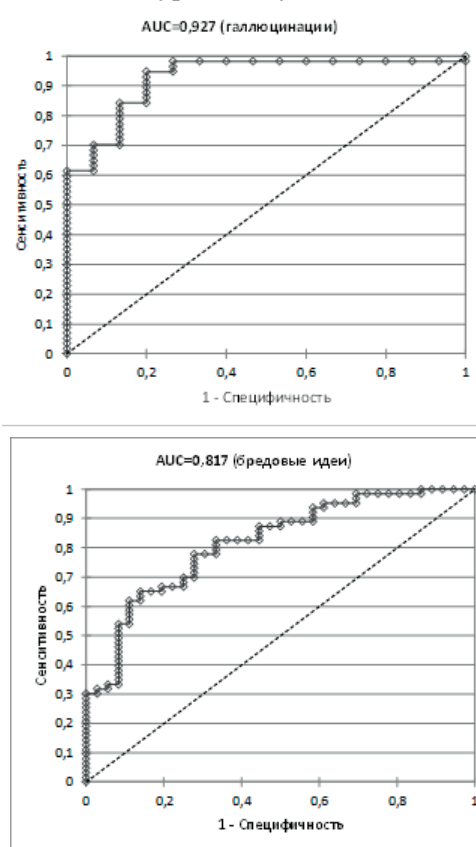


Рисунок 2. – ROC-кривые, построенные по результатам логистической регрессии при построении моделей прогноза вероятностей значимого снижения выраженности вербальных галлюцинаций и бредовых идей (субшкалы PSYRATS)

Figure 2. – ROC curves constructed from the results of logistic regression when constructing models for predicting the probabilities of a significant decrease in the severity of verbal hallucinations and delusional ideas (PSYRATS subscales)

AUC=0,927, для модели прогноза вероятности снижения уровня бредовых идей AUC=0,817.

Модель прогноза вероятности достижения низкого уровня выраженности позитивных симптомов по шкале BABS

В таблице 7 представлены параметры финальной прогностической модели.

Таблица 7. – Параметры финальной логистической модели прогноза эффекта по шкале BABS
Table 7. – Parameters of the final logistic model for predicting the effect on the BABS scale

Переменная	Значение	χ^2 Вальда	Pr > χ^2	Отношение шансов
Intercept	5,711	5,433	0,020	
Занятость	1,411	13,858	0,000	4,101
Исходный уровень бредовых идей (BABS)	-1,320	12,821	0,000	0,267
Исходный уровень негативных симптомов (NSA-5)	0,520	6,340	0,012	1,682

Модель включает только 3 статистически значимых предиктора. Наиболее сильный предиктор – занятость (ОШ=4,101; p=0,000), которая существенно повышает вероятность значимого терапевтического ответа по шкале BABS. Кроме того, положительную связь с эффектом имеет исходный уровень негативных симптомов, определяемый по шкале NSA-5 (ОШ=1,682; p=0,012). Исходный уровень симптомов по шкале BABS (ОШ=0,267; p=0,000) отрицательно связан с вероятностью выхода на низкий уровень симптоматики в процессе терапии.

В таблице 8 представлены параметры качества логистической модели.

Таблица 8. – Индексы качества модели прогноза терапевтического ответа по шкале BABS
Table 8. – Indices of the quality of the model for predicting the therapeutic response on the BABS scale

Индекс	χ^2	df	Pr > χ^2
-2log (правдоподобия)	48,321	3	<0,0001
Score	29,366	3	<0,0001
Вальда	21,615	3	<0,0001
Хосмера-Лемешева	3,857	6	0,699

Значения критериев -2 log ($\chi^2=48,321$; p<0,0001), Вальда ($\chi^2=21,615$; p<0,0001) демонстрируют статистическую значимость модели. Значение индекса Хосмера-Лемешева (3,857; p=0,699) показывает, что прогнозируемые моделью данные статистически не отличаются от наблюдаемых. Значение индекса R2 Nagelkerke составило 0,534, что свидетельствует о значительной доле объясняемой моделью дисперсии данных. Уравнение логистической регрессии для определения прогностической вероятности

имеет следующий вид: Вероятность эффекта = $1 / (1 + \exp(-5,711 + 1,411 * \text{Занятость} - 1,32 * \text{Исходный уровень BABS} + 0,52 * \text{Исходный уровень негативных симптомов NSA-5}))$.

Представленная на рисунке 3 ROC-кривая, построенная в результате бинарной классификации на основе уравнения логистической регрессии, свидетельствует о высокой диагностической значимости модели (AUC=0,845).

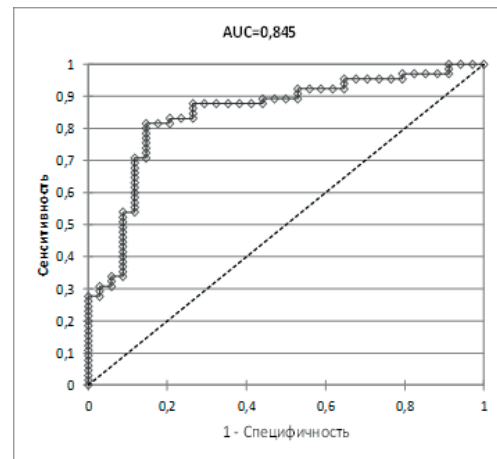


Рисунок 3. – ROC-кривая, построенная по результатам логистической регрессии (шкала BABS).

Figure 3. – ROC-curve, built according to the results of logistic regression

Модель прогноза достижения низкого уровня выраженности негативных симптомов по шкале SANS

В таблице 9 представлены параметры финальной логистической модели прогноза значимой редукции негативной симптоматики при использовании шкалы SANS.

Таблица 9. – Параметры финальной логистической модели SANS
Table 9. – Parameters of the final SANS logistic model

Переменная	Значение	χ^2 Вальда	Pr > χ^2	Отношение шансов
Intercept	11,620	16,161	<0,0001	
Тип течения	-1,197	6,244	0,012	0,302
Исходный уровень негативных симптомов (SANS)	-1,392	22,543	<0,0001	0,249

Модель содержит только 2 статистически значимых предиктора. Тип течения (ОШ=0,302; p=0,012) и исходный уровень негативных симптомов (ОШ=0,308; p<0,0001) имеют сильную отрицательную связь с вероятностью достижения низкого уровня негативных симптомов.

В таблице 10 представлены индексы качества логистической модели.

Значения критериев -2 log ($\chi^2=59,208$; p<0,0001), Вальда ($\chi^2=23,193$; p<0,0001), подтверждают статистическую значимость модели. Значение индекса Хосмера-Лемешева ($\chi^2=4,672$; p=0,457) показывает, что прогнозируемые мо-

Таблица 10. – Индексы качества модели прогноза терапевтического ответа по шкале SANS
Table 10. – Indices of the quality of the model for predicting the therapeutic response according to the SANS scale

Индекс	χ^2	df	Pr > χ^2
-2log (правдоподобия)	59,208	2	<0,0001
Score	35,426	2	<0,0001
Вальда	23,193	2	<0,0001
Хосмера-Лемешева	4,672	5	0,457

делью данные статистически не отличаются от наблюдаемых. Значение индекса R2 Nagelkerke составило 0,557, что свидетельствует о значительной доле объясняемой моделью дисперсии данных. Уравнение логистической регрессии для определения прогностической вероятности имеет следующий вид: Вероятность эффекта = $1/(1 + \exp(-11,62 - 1,2 \cdot \text{Тип течения} - 1,392 \cdot \text{Исходный уровень выраженности негативных симптомов SANS}))$.

Приведенная на рисунке 4 ROC-кривая свидетельствует о высокой диагностической значимости модели: площадь под кривой (AUC) составляет 0,87.

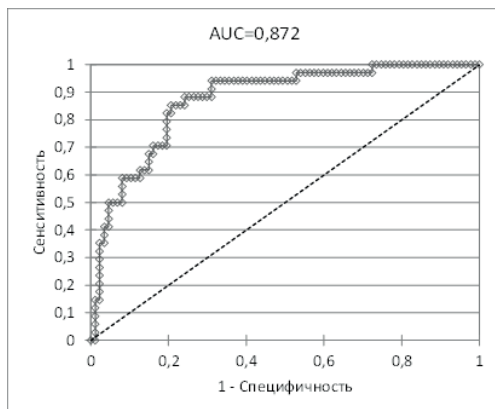


Рисунок 4. – ROC-кривая, построенная по результатам логистической регрессии (шкала SANS)
Figure 4. – ROC-curve, built from the results of logistic regression (SANS scale)

Логистическая модель прогноза достижения низкого уровня выраженности негативных симптомов по шкале NSA-5

В таблице 11 представлены параметры финальной логистической модели прогноза значимой редукции негативной симптоматики при использовании шкалы NSA-5.

Как и в случае с моделью прогноза по шкале SANS, настоящая модель включает 2 статистически значимых предиктора. Неблагоприятный тип течения (ОШ=0,357; p=0,048) и исходный высокий уровень негативных симптомов (ОШ=0,133; p<0,0001) в значительной степени снижают вероятность достижения низкого уровня негативных симптомов.

В таблице 12 представлены индексы качества логистической модели NSA-5.

Таблица 11. – Параметры финальной логистической модели NSA-5
Table 11. – Parameters of the final NSA-5 logistic model

Переменная	Значение	χ^2 Вальда	Pr > χ^2	Отношение шансов
Intercept	9,216	10,655	0,001	
Тип течения	-1,029	3,912	0,048	0,357
Исходный уровень негативных симптомов (NSA-5)	-2,015	17,144	< 0,0001	0,133

Таблица 12. – Индексы качества модели прогноза терапевтического ответа по шкале NSA-5
Table 12. – Indexes of the quality of the model for predicting the therapeutic response on the NSA-5 scale

Индекс	χ^2	df	Pr > χ^2
-2log (правдоподобия)	46,005	2	<0,0001
Score	29,631	2	<0,0001
Вальда	18,225	2	<0,0001
Хосмера-Лемешева	4,930	3	0,177

Значения критериев -2 log ($\chi^2=46,005$; p<0,0001), Вальда ($\chi^2=18,225$; p<0,0001) подтверждают статистическую значимость модели. Значение индекса Хосмера-Лемешева ($\chi^2=4,93$; p=0,177) показывает отсутствие различий между прогнозируемыми моделью и наблюдаемыми данными. Значение индекса R2 Nagelkerke имело значение 0,541, что свидетельствует о значительной доле объясняемой моделью дисперсии данных. Уравнение логистической регрессии для определения прогностической вероятности имеет следующий вид: Вероятность эффекта = $1/(1 + \exp(-9,216 - 1,029 \cdot \text{Тип течения} - 2,015 \cdot \text{Исходный уровень негативных симптомов NSA-5}))$.

ROC-кривая, представленная на рисунке 5, имеет площадь под кривой 0,872, что характеризует высокую диагностическую значимость модели.

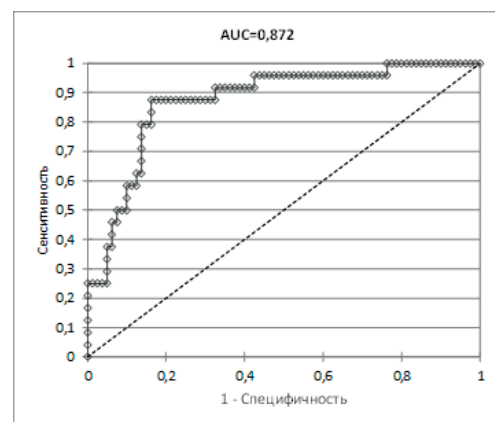


Рисунок 5. – ROC-кривая, построенная по результатам логистической регрессии (шкала NSA-5)
Figure 5. – ROC-curve, built according to the results of logistic regression (scale NSA-5)

Модели прогноза длительности стационарной терапии

Диапазон длительности госпитализации пациентов составил 11-245 дней. Средняя длительность госпитализации равнялась 38 дням (SD=25,117). Выборка данных проверена на выбросы методом Grubb. Установлены статистически значимые выбросы данных в количестве 5, представленные в таблице 13.

Таблица 13. – Показатели статистической значимости выбросов длительности госпитализации
Table 13. – Indicators of the statistical significance of the outliers in the duration of hospitalization

Длительность госпитализации, дни	G	Критическое значение G	p
245	8,23	3,531	<0,0001
118	4,286	3,529	0,002
106	3,908	3,527	0,01
100	3,778	3,525	0,017
96	3,734	3,523	0,021

Наблюдения с длительностью госпитализации 96 дней и более относились к выбросам данных и были удалены из дальнейшего анализа. Средняя длительность терапии после удаления выбросов равнялась 35 дням (SD=15,469). Диапазон длительности после удаления выбросов составил 11-85 дней. Учитывая, что для оценки негативных симптомов применялись две шкалы, были построены две прогностические модели. Первая модель содержала исходные уровни по шкале SANS, вторая модель включала исходные уровни выраженности негативных симптомов, определенные по шкале NSA-5. Остальные переменные в обеих моделях были одинаковыми.

В таблице 14 представлены значимые параметры первой модели прогноза длительности терапии.

Таблица 14. – Параметры модели прогноза длительности стационарной терапии (вариант со шкалами SAPS и SANS)

Table 14. – Parameters of the model for predicting the duration of inpatient therapy (option with the SAPS and SANS scales)

Переменная	Значение	t	Pr >t
Intercept	28,018	6,671	<0,0001
Занятость	-3,470	-2,525	0,013
Исходный уровень позитивных симптомов SAPS	2,820	2,512	0,013

Модель прогноза длительности терапии с использованием шкалы SANS включала только 2 значимых предиктора. Занятость пациента в жизни (наличие работы, отсутствие инвалидности) снижают длительность госпитализации. Высокий исходный уровень позитивных симптомов (по шкале SAPS) увеличивают продолжительность стационарного лечения. Показатели качества модели: R²=0,21, RMSE=9 дней. Дисперсионный анализ показал значимую связь

предикторов с зависимой переменной и прирост информативности прогноза (F=7,519, p<0,001). Уравнение модели имеет следующий вид: Длительность госпитализации = 28,018 – 3,47*Занятость + 2,82*Исходный уровень позитивных симптомов SAPS.

В таблице 15 приведены значимые параметры второй модели прогноза длительности госпитализации.

Таблица 15. – Параметры модели прогноза длительности стационарной терапии (вариант со шкалами SAPS и NSA-5)

Table 15. – Parameters of the model for predicting the duration of inpatient therapy (option with the SAPS and NSA-5 scales)

Переменная	Значение	t	Pr >t
Intercept	16,623	3,400	0,001
Исходный уровень позитивных симптомов SAPS	3,577	3,209	0,002
Исходный уровень негативных симптомов NSA-5	1,979	2,586	0,011

Модель с использованием шкалы NSA-5 также содержит только 2 значимых предиктора. Однако структура данных моделей различается. На длительность госпитализации наряду с высоким исходным уровнем позитивных симптомов (по шкале SAPS) оказывает умеренное влияние исходный уровень негативных симптомов. Показатели качества модели: R²=0,26, RMSE=7 дней. Дисперсионный анализ показал значимую связь предикторов с зависимой переменной (F=7,683, p=0,001). Уравнение модели имеет следующий вид: Длительность госпитализации=16,623+3,577*Исходный уровень позитивных симптомов SAPS + 1,979*Исходный уровень негативных симптомов NSA-5.

Выводы

Использование научно обоснованных пороговых критериев, установленных на основе метрической системы Раша, позволяет разработать качественные модели прогноза терапевтического ответа и длительности госпитализации в процессе фармакотерапии пациентов с шизофренией. Модели вероятности прогноза терапевтического ответа, построенные по критериям шкал оценки выраженности позитивных симптомов (SAPS, PSYRATS, BABS) и шкал выраженности негативных симптомов (SANS, NSA-5), имеют хорошее качество и высокую диагностическую значимость. Предикторами, наиболее значимо увеличивающими вероятность терапевтического ответа в отношении позитивных симптомов, являются прием поддерживающей терапии и занятость пациента (шкала SAPS), наличие собственной семьи и занятость пациента, исходный уровень негативных симптомов (субшкала ANS PSYRATS), занятость пациента и исходный уровень негативных симптомов (шкала BABS). Предикторами, наиболее значимо уменьшающими вероятность терапевтического ответа, вы-

ступают исходный высокий уровень позитивных симптомов и неблагоприятный тип течения расстройства (шкала SAPS), исходный высокий уровень вербальных галлюцинаций и большое число предшествующих госпитализаций (субшкала AHS PSYRATS), неблагоприятный тип течения расстройства и исходный высокий уровень бредовых идей (субшкала DS PSYRATS), исходный высокий уровень бредовых идей (шкала BABS). Предикторы, наиболее значимо снижающие вероятность терапевтического ответа в отношении негативных симптомов, следующие: неблаго-

приятный тип течения расстройства и исходный высокий уровень выраженности негативных симптомов. Предикторами, наиболее значимо увеличивающими длительность госпитализации, были исходный высокий уровень позитивных симптомов (шкалы SAPS и SANS), исходный высокий уровень позитивных симптомов и исходный высокий уровень негативных симптомов (шкалы SAPS и NSA-5). Предиктор, наиболее значимо снижающий длительность госпитализации, – занятость пациента (шкалы SAPS и SANS).

Литература

1. Carbon, M. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia / M. Carbon, C. U. Correll // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2014. – Vol. 16, № 4. – P. 505-524. – doi: 10.31887/DCNS.2014.16.4/mcarbon.
2. Onu, J. U. Using data from schizophrenia outcome study to estimate the time to treatment outcome and the early-response cut-off score that predicts outcome at week 16 / J. U. Onu, J. U. Ohaeri // *Rev. Psiquiatr. Clin.* – 2020. – Vol. 47, № 3. – P. 65-70. – doi: 10.1590/0101-6083000000234.
3. Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia / G. Brousse [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 179, № 1. – P. 12-18. – doi: 10.1016/j.psychres.2009.03.003.
4. Emsley, R. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates / R. Emsley, J. Rabinowitz, R. Medori // *Schizophr. Res.* – 2007. – Vol. 89, № 1-3. – P. 129-139. – doi: 10.1016/j.schres.2006.09.013.
5. Ассанович, М. В. Оценка психометрических свойств и минимально значимых клинических различий Браунской шкалы оценки убеждений (BABS – Brown Assessment of Beliefs Scale) при шизофрении / М. В. Ассанович, М. А. Ассанович // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 61-68.
6. Ассанович, М. В. Психометрические характеристики и диагностические критерии 5-пунктовой шкалы оценки выраженности негативных симптомов (NSA-5 – Negative Symptoms Assessment-5) при шизофрении / М. В. Ассанович // *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* – 2020. – № 1. – С. 83-92. – doi: 10.31363/2313-7053-2020-1-83-92.
7. Ассанович, М. В. Психометрические свойства и диагностические критерии Шкалы оценки психотических симптомов (PSYRATS - The Psychotic Symptom Rating Scales) у пациентов с шизофренией / М. В. Ассанович // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология.* – 2021. – Т. 12, № 1. – С. 12-24. – doi: 10.34883/PI.2021.12.1.001.
8. Ассанович, М. В. Психометрические свойства и диагностические критерии шкалы оценки негативных симптомов SANS (Scale for the assessment of negative symptoms) / М. В. Ассанович, В. А. Карпюк // *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* – 2021. – № 1. – С. 33-41. – doi: 10.31363/2313-7053-2021-1-33-41.
9. Ассанович, М. В. Психометрические свойства и диагностические критерии шкалы оценки позитивных симптомов SAPS у пациентов с шизофренией / М. В. Ассанович // *Вестник Витебского государствен-*

ного медицинского университета. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 71-81. – doi: 10.22263/2312-4156.2021.3.71.

References

1. Carbon M, Correll CU. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2014;16(4):505-524. doi: 10.31887/DCNS.2014.16.4/mcarbon.
2. Onu JU, Ohaeri JU. Using data from schizophrenia outcome study to estimate the time to treatment outcome and the early-response cut-off score that predicts outcome at week 16. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 2020;47(3):65-70. doi: 10.1590/0101-6083000000234.
3. Brousse G, Meary A, Blanc O, Lançon C, Llorca PM, Leboyer M. Clinical predictors of response to olanzapine or risperidone during acute episode of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;179(1):12-18. doi: 10.1016/j.psychres.2009.03.003.
4. Emsley R, Rabinowitz J, Medori R. Remission in early psychosis: Rates, predictors, and clinical and functional outcome correlates. *Schizophr. Res.* 2007;89(1-3):129-139. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.013.
5. Assanovich MV, Assanovich MA. Ocenka psihometricheskikh svojstv i minimalno znachimyh klinicheskikh razlichij Braunskoj shkaly ocenki ubezhdenij (BABS – Brown Assessment of Beliefs Scale) pri shizofrenii [Evaluation of psychometric properties and minimally clinically important differences of the brown assessment of beliefs scale (BABS) in schizophrenia]. *Psihiatrija, psihoterapija i klinicheskaja psihologija* [Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology]. 2019;10(1):61-68. (Russian).
6. Assanovich MV. Psihometricheskie harakteristiki i diagnosticheskie kriterii 5-punktovoj shkaly ocenki vyrazhennosti negativnyh simptomov (NSA-5 – Negative Symptoms Assessment-5) pri shizofrenii [Psychometric properties and diagnostic criteria of Negative Symptoms Assessment-5 (NSA-5) in schizophrenia]. *Obozrenie psihiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva* [V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology]. 2020;1:83-92. doi: 10.31363/2313-7053-2020-1-83-92. (Russian).
7. Assanovich MV. Psihometricheskie svojstva i diagnosticheskie kriterii Shkaly ocenki psihoticheskikh simptomov (PSYRATS - The Psychotic Symptom Rating Scales) u pacientov s shizofreniej [Psychometric properties and diagnostic criteria of the Psychotic Symptom Rating Scales (Pysrats) in patients with schizophrenia]. *Psihiatrija, psihoterapija i klinicheskaja psihologija* [Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology]. 2021;12(1):12-24. doi: 10.34883/PI.2021.12.1.001. (Russian).
8. Assanovich MV, Karpiuk VA. Psihometricheskie svojstva i diagnosticheskie kriterii shkaly ocenki negativnyh simptomov SANS (Scale for the assessment of negative

symptoms) [Psychometric properties and diagnostic criteria of Scale for the assessment of negative symptoms (SANS) in schizophrenia]. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva* [V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology]. 2021;1:33-41. doi: 10.31363/2313-7053-2021-1-33-41. (Russian).

9. Assanovich MV. Psihometricheskie svojstva i diagnosticheskie kriterii shkaly ocenki pozitivnyh simptomov

SAPS u pacientov s shizofreniej [Psychometric properties and diagnostic criteria of the scale for positive symptoms assessment - saps in patients with schizophrenia]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2021;20(3):71-81. doi: 10.22263/2312-4156.2021.3.71. (Russian).

PREDICTORS OF THERAPEUTIC RESPONSE AND LENGTH OF HOSPITALIZATION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA DURING PHARMACOTHERAPY

M. V. Assanovich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Topicality. Search for scientifically based criteria for symptomatic remission and outcomes in schizophrenia is an urgent problem in modern psychiatry.

Aim. To determine predictors of therapeutic response and duration of hospitalization during the course of psychopharmacotherapy in patients with schizophrenia.

Material and methods. Clinical and metric examination using scales for assessing severity of positive (SAPS, PSYRATS, BABS) and negative (SANS, NSA-5) symptoms was performed in 157 patients with a diagnosis of schizophrenia twice: on admission to hospital and after the course of psychopharmacotherapy. The model for predicting therapeutic response was built using logistic regression, the model for predicting duration of hospitalization was built using linear regression using metrically justified criteria for achieving a significantly low level of severity of positive and negative symptoms as criteria for a significant therapeutic response.

Results. The predictors were determined that increase and decrease likelihood of therapeutic response for scales for assessing positive and negative symptoms in patients with schizophrenia during the course of psychopharmacotherapy.

Conclusions. Therapeutic response prediction models for scales for assessing the severity of positive symptoms and scales for the severity of negative symptoms are of good quality and high diagnostic value.

Keywords: schizophrenia, therapeutic response, rating scales for positive and negative symptoms, metrically based criteria.

For citation: Assanovich MV. Predictors of therapeutic response and length of hospitalization in patients with schizophrenia during pharmacotherapy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(5):532-540. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-532-540>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Сведения об авторе:

Ассанович Марина Викторовна / Assanovich Marina, e-mail: marina.viass@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7379-6236

Поступила / Received: 12.08.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.09.2021