

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2026. Т. 3, № 2. С. 9-16

National Bulletin of Medical Associations. 2026;3(2):9-16

Научная статья / Original article

УДК 616.832-004.2; 616.89-008.454; 616-008.9; 519.237

Рейхерт Людмила Ивановна✉, Кичерова Оксана Альбертовна

Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

✉ lir0806@gmail.com

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ СУИЦИДАЛЬНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЙ И ДИСКРИМИНАНТНЫЙ АНАЛИЗ

Аннотация. Рассеянный склероз (РС) как хроническое иммуноопосредованное нейродегенеративное заболевание сопряжён не только с прогрессирующим неврологическим дефицитом, но и с высоким риском коморбидных психических расстройств, среди которых депрессия и суицидальное поведение занимают ведущее место. Выявление предикторов суицидального риска является приоритетной задачей для персонализации терапии и профилактики.

Цель. Разработать и валидировать прогностическую модель оценки индивидуального риска развития суицидального поведения у пациентов с РС на основе комплексного анализа клинических параметров течения заболевания и уровня биохимического маркера оксидативного стресса (нитритов).

Материалы и методы. В одноцентровое проспективное обсервационное исследование включено 243 пациента с верифицированным РС (201 женщина, 42 мужчины; средний возраст $41,1 \pm 8,7$ лет). Группу контроля составили 40 здоровых добровольцев. Всем участникам проведена оценка неврологического статуса (шкала EDSS), нейропсихологическое тестирование с использованием шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) и скрининговой шкалы MMSE. В подгруппе из 40 пациентов с РС (20 с депрессией, 20 без депрессии) и 20 лиц контрольной группы биохимическим методом Грисса определён уровень стабильных метаболитов оксида азота (нитритов) в мембранах эритроцитов. Размер выборки обоснован эмпирически на основе правила 10 событий на один предиктор. Для построения прогностической модели использовался линейный дискриминантный анализ.

Результаты. Депрессивные расстройства различной степени тяжести выявлены у 67,9% ($n=165$) пациентов с РС против 5% в контроле ($p<0,001$). Наибольшая частота и тяжесть депрессии ассоциированы с вторично-прогредиентным типом течения рассеянного склероза (ВППС). Установлена прямая корреляция между выраженностью депрессии (балл HDRS) и степенью неврологического дефицита (EDSS) ($r=0,51$, $p<0,01$), а также частотой обострений. Уровень нитритов у больных РС был достоверно выше, чем в контроле ($8,18 \pm 3,14$ против $6,63 \pm 2,91$ нмоль/мл, $p=0,05$), и значимо коррелировал с наличием и тяжестью депрессивной симптоматики ($p<0,001$). На основе дискриминантного анализа создана математическая модель, включающая 5 предикторов: возраст, уровень образования, тип течения РС, наличие депрессии и количество обострений. Точность прогноза риска суицидального поведения (на основе выявления депрессивного эпизода с суицидальными мыслями по п. 3 HDRS) составила 78,01%.

Заключение. Разработана клиничко-математическая модель, позволяющая стратифицировать пациентов с РС по индивидуальному риску развития суицидального поведения. Повышенный уровень нитритов служит потенциальным биохимическим маркером, отражающим связь нейровоспаления, оксидативного стресса и аффективной патологии. Использование модели в клинической практике может оптимизировать превентивную психиатрическую помощь для группы высокого риска. Для окончательного подтверждения прогностической ценности модели требуется её внешняя валидация на независимой когорте.

Ключевые слова: рассеянный склероз, депрессия, суицидальный риск, прогнозирование, оксидативный стресс, нитриты, дискриминантный анализ

Для цитирования: Рейхерт Л. И., Кичерова О. А. Прогностическая модель оценки суицидального риска у пациентов с рассеянным склерозом: клиничко-биохимический и дискриминантный анализ // Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2026. Т. 3, № 2. С. 9-16

ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы с мультифакторным патогенезом, ведущее к прогрессирующей физической и когнитивной инвалидизации лиц преимущественно молодого и среднего возраста [1]. Внимание клиницистов традиционно фокусируется на двигательных, чувствительных и координаторных нарушениях, однако нейропсихиатрические симптомы, существенно влияющие на качество жизни, приверженность лечению и общий прогноз, часто остаются недооценёнными [2, 3].

Среди нейропсихологических коморбидных состояний РС депрессивные расстройства занимают лидирующую позицию, с распространённостью, в 3–5 раз превышающей таковую в общей популяции [4, 5]. Депрессия при РС отличается полиморфизмом проявлений с преобладанием апатии, ангедонии и тревоги, что создает благоприятную почву для формирования суицидальных мыслей и поведения [6]. По данным мета-анализов, риск завершённого суицида среди пациентов с РС в 2–7,5 раза выше, чем в общей популяции, что определяет данную проблему как критически важную для медико-социальной реабилитации [7].

Патогенез депрессии при РС комплексен и включает как психологическую реакцию на хронический недуг, так и биологические механизмы, связанные с нейровоспалением, нейродегенерацией и дисфункцией нейротрансмиссивных систем [8]. Особый интерес представляет роль оксидативного стресса и оксида азота. Оксид азота (NO), выступая в роли сигнальной молекулы и нейромедиатора, вовлечён в регуляцию синаптической пластичности и высвобождение серотонина. При хроническом воспалении, характерном для РС, избыточная продукция NO микроглией и астроцитами приобретает нейротоксические свойства, потенцируя демиелинизацию, повреждение аксонов и, предположительно, способствуя развитию аффективных нарушений [9, 10]. Таким образом, оценка уровня стабильных метаболитов NO (нитритов) может служить объективным биохимическим коррелятом патологических процессов, лежащих в основе психических коморбидностей.

Несмотря на признанную значимость проблемы, в клинической практике отсутствуют простые и валидированные инструменты для индивидуального прогнозирования суицидального риска у пациентов с РС. Комплексный анализ, интегрирующий клинические характеристики течения РС, психометрические данные и объективные лабораторные маркеры, может стать основой для создания персонализированных превентивных стратегий [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать и валидировать прогностическую модель оценки индивидуального риска развития суицидального поведения у пациентов с РС на основе комплексного анализа клинических параметров течения заболевания и уровня биохимического маркера оксидативного стресса (нитритов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое проспективное обсервационное исследование в период с января 2020 по декабрь 2024 года. Основную группу составили 243 пациента с диагнозом РС, верифицированным согласно критериям МакДональда (2017 г.) [12].

Критерии включения: возраст от 18 до 65 лет, подписанное информированное согласие. Критерии исключения: тяжёлые соматические или психические заболевания в декомпенсации, приём препаратов, существенно влияющих на уровень NO (например, нитраты), острый психоз, отсутствие психотических расстройств в анамнезе (подтверждённое психиатром).

Группу контроля сформировали 40 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, без неврологической и психиатрической патологии в анамнезе. Размер выборки был обоснован эмпирически на основе правила 10 событий на один предиктор для дискриминантного анализа (при 5 предикторах требуется не менее 50 пациентов с исходом; в нашей выборке пациентов с депрессией — 165, что превышает минимальное требование) [13].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 103 от 06.12.2021).

Клиническая и психометрическая оценка. Неврологическое обследование включало: оценку степени инвалидизации по расширенной шкале оценки функциональной независимости (EDSS). Фиксация типа течения РС (РРС, ВПРС, ППРС) и количества обострений за последний год.

Психометрическое тестирование проводилось при помощи:

- Шкалы депрессии Гамильтона (HDRS, 17 пунктов): для диагностики и количественной оценки тяжести депрессивного эпизода. Баллы интерпретировались: 0–6 — отсутствие депрессии, 7–16 — лёгкая депрессия, 17–27 — умеренная, >27 — тяжёлая.
 - Краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE): для скрининга когнитивных нарушений.
- Оценка суицидального риска проводилась в два этапа:
1. Выявление депрессивного эпизода по шкале HDRS (суммарный балл ≥ 7).
 2. У пациентов с депрессией дополнительно анализировался пункт 3 шкалы HDRS («Суицидальные мысли»), и при наличии суицидальных идей (оценка ≥ 1) пациент относился к группе высокого суицидального риска [14]. Такой подход соответствует современным рекомендациям по двухэтапному скринингу суицидальности [15].

Лабораторный метод. У 40 пациентов с РС (20 с депрессией, 20 без депрессии), отобранных случайным образом из основной группы, и 20 лиц контрольной группы определяли концентрацию нитритов (NO_2^-) в мембранах эритроцитов. Забор периферической венозной крови производился утром натощак. После центрифугирования и отмывания эритроцитов проводили их гемолиз и осаждение мембран. Содержание нитритов определяли спектрофотометрически при длине волны 540 нм с использованием классической реакции Грисса

с сульфаниламидом и N-1-нафтилэтилендиамином (набор реагентов собственного приготовления). Коэффициент вариации метода составил 4,2%. Результаты выражены в нмоль/мл.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26.0 и R 4.0.2. Описательная статистика представлена как $M \pm SD$ для количественных показателей с нормальным распределением и как медиана (Me) и интерквартильный размах (Q25-Q75) для данных с ненормальным распределением. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Тьюки, критерий Манна-Уитни и χ^2 . Для множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Корреляционный анализ проводили с расчётом коэффициента Пирсона или Спирмена. Для построения прогностической модели использовался линейный дискриминантный анализ (Linear Discriminant Analysis, LDA) с пошаговым включением предикторов. Проверены допущения LDA: нормальность распределения предикторов (критерий Шапиро-Уилка), равенство ковариационных матриц (М-тест Бокса). Чувствительность, специфичность и общая точность модели оценивались с помощью кросс-валидации методом Leave-One-Out (LOOCV). Для оценки дискриминационной способности модели рассчитаны лямбда Уилкса ($\lambda=0,72$, $p<0,001$) и каноническая корреляция ($R=0,53$). Статистическая значимость устанавливалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование было включено 243 пациента с достоверным диагнозом рассеянного склероза (РС) согласно критериям МакДональда (пересмотр 2017 г.) [12]. Средний возраст обследованных составил $41,1 \pm 8,7$ года, что соответствует типичному возрастному пику манифестации заболевания. Медиана длительности анамнеза от момента верификации диагноза достигла $8,2 \pm 6,5$ года, указывая на гетерогенность выборки как по стадии патологического процесса, так и по кумулятивной нейродегенеративной нагрузке.

Анализ распределения по типам течения РС выявил абсолютное доминирование ремиттирующего варианта: рецидивирующе-ремиттирующий РС (РРС) диагностирован у 132 пациентов (54,3%), что согласуется с популяционной структурой заболеваемости. Вторично-прогредиентное течение (ВПРС) верифицировано у 87 человек (35,8%), что отражает естественную эволюцию заболевания в данной возрастной группе. Наименьшую долю составила группа первично-прогредиентного РС (ППРС) — 24 пациента (9,9%), что характерно для более поздней манифестации и меньшей распространенности данного фенотипа.

Оценка неврологического статуса по расширенной шкале инвалидизации (EDSS) продемонстрировала средний балл $3,5 \pm 1,8$, что соответствует умеренной степени инвалидизации с сохранным самообслуживанием, но с выраженными двигательными и сенсорными нарушениями, влияющими на качество жизни. Полученные данные свидетельствуют о репрезентативности выборки

относительно общей популяции больных РС трудоспособного возраста.

Психиатрическое обследование с использованием структурированного клинического интервью и валидированных шкал (HAM-D/HDRS) позволило установить высокую коморбидность аффективной патологии: депрессивные расстройства различной степени тяжести были диагностированы у 165 пациентов, что составило 67,9% от общей выборки. Данный показатель существенно превышает популяционный уровень распространенности депрессии и подчеркивает системное влияние нейровоспалительного и нейродегенеративного процессов на эмоционально-волевую сферу.

При детальном стратифицированном анализе в зависимости от фенотипа РС выявлены статистически значимые межгрупповые различия ($p<0,05$). Наиболее высокая аффилированность депрессии отмечена в группе пациентов с вторично-прогредиентным течением (ВПРС), где частота аффективных расстройств достигла 82,8%, что почти на 30 процентных пунктов выше, чем при ремиттирующем течении. В группе РРС депрессия верифицирована у 54,3% пациентов, тогда как при ППРС данный показатель составил 9,9%, что, вероятно, связано с меньшей выборкой и иными патогенетическими механизмами прогрессирования.

Помимо частотных характеристик, значительный интерес представляет анализ выраженности депрессивной симптоматики. Максимальные значения по шкале HDRS зафиксированы именно в группе ВПРС — $10,6 \pm 4,09$ балла, что квалифицируется как депрессивный эпизод легкой или умеренной степени с тенденцией к клинически выраженной симптоматике. Этот показатель достоверно превысил аналогичный в группе РРС, где средний балл оказался статистически значимо ниже (разница критерияльно значима при $p<0,05$). Полученные данные позволяют предположить, что переход заболевания во вторично-прогредиентную фазу сопровождается не только нарастанием неврологического дефицита, но и критическим утяжелением аффективных нарушений, что требует обязательной коррекции в комплексной терапевтической стратегии. Распределение по типам течения и степени тяжести представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение депрессивных расстройств у пациентов с РС в зависимости от типа течения

Степень депрессии (HDRS)	РРС (n=132)	ВПРС (n=87)	ППРС (n=24)	Всего (n=243)	Контроль (n=40)
Нет (0–6 баллов), n (%)	54 (40,9%)	15 (17,2%)*	9 (37,5%)	78 (32,1%)	38 (95%)
Лёгкая (7–16), n (%)	69 (52,3%)	60 (69,0%)	12 (50,0%)	141 (58,0%)*	2 (5%)
Умеренная (17–27), n (%)	6 (4,5%)	12 (13,8%)*	3 (12,5%)	21 (8,6%)*	0
Тяжёлая (>27), n (%)	3 (2,3%)	0	0	3 (1,3%)	0
Всего с депрессией, n (%)	78 (59,1%)	72 (82,8%)*	15 (62,5%)	165 (67,9%)*	2 (5%)
Средний балл HDRS ($M \pm SD$)	$8,5 \pm 5,88$	$10,6 \pm 4,09^{**}$	$9,4 \pm 4,95$	$9,3 \pm 5,25^*$	$2,3 \pm 1,56$

Примечание: * — $p<0,001$ при сравнении с контрольной группой;

** — $p<0,05$ при сравнении с группой РРС.*

Выявленная закономерность указывает на прямую корреляцию между тяжестью неврологического дефицита (прогрессированием РС) и риском развития депрессивных расстройств. Полученные данные обосновывают необходимость рутинного скрининга эмоционального статуса у пациентов с прогрессирующими формами заболевания для своевременного назначения психотерапии и психосоциальной поддержки [4, 8].

Проведенный корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента Спирмена позволил установить статистически значимые взаимосвязи между выраженностью аффективной патологии и основными клиническими параметрами, отражающими тяжесть и активность демиелинизирующего процесса.

Наиболее устойчивая ассоциация выявлена между показателями по шкале HDRS и степенью инвалидизации, оцениваемой по расширенной шкале инвалидности EDSS. Коэффициент корреляции составил $r=0,51$ ($p<0,001$), что интерпретируется как прямая умеренная связь. Данный результат свидетельствует о том, что кумуляция органического неврологического дефицита, проявляющаяся нарастанием двигательных, координаторных и тазовых нарушений, сопровождается пропорциональным утяжелением депрессивной симптоматики. Важно подчеркнуть, что сила этой взаимосвязи выходит за рамки простой психологической реакции на физический дискомфорт, указывая на общие патофизиологические механизмы, опосредованные нейровоспалением и аксональной дегенерацией в лимбико-ретикулярных структурах головного мозга [6, 8].

При анализе параметров, характеризующих краткосрочный прогноз и активность демиелинизации, обнаружена значимая связь между тяжестью депрессии и частотой клинических обострений за предшествующий 12-месячный период ($p=0,046$). Выявленная взаимосвязь проявлялась в виде отчетливого градиента: повышение частоты обострений ассоциировалось с монотонным нарастанием аффективной напряженности, что позволяет рассматривать каждое новое обострение не только как эпизод нарастания очагового неврологического дефицита, но и как предиктор или триггер ухудшения эмоционального статуса [2, 7].

Наиболее рельефно данная тенденция проявилась при сравнительном анализе полярных групп по активности течения заболевания. В подгруппе пациентов с высокоактивным течением РС, определяемым как частота обострений более 5 эпизодов в год (рефрактерное течение с высоким риском необратимой нетрализации), средний балл по шкале HDRS достигал $10,9 \pm 5,67$, что квалифицируется как клинически выраженный депрессивный синдром легкой-умеренной степени тяжести. В то же время у пациентов с минимальной активностью патологического процесса (одно обострение за аналогичный период) аналогичный показатель составил всего $6,1 \pm 3,02$ балла, что находится на границе субклинического уровня и расценивается как маловыраженная астено-субдепрессивная симптоматика. Различие между этими группами, превышающее 4,8 балла по стандартизированной шкале, имеет не только статистическую, но и очевидную клиническую

значимость, поскольку переход через порог $> 7-8$ баллов по HDRS традиционно ассоциируется с необходимостью назначения специфической психофармакотерапии.

Полученные корреляционные паттерны убедительно демонстрируют, что депрессия при РС не является изолированным реактивным образованием, а интегрирована в общий клинический профиль заболевания, отражая как стадию инвалидизации (EDSS), так и текущую воспалительную активность. Обнаруженные закономерности обосновывают целесообразность включения психометрического скрининга в алгоритм ведения пациентов с частыми обострениями для раннего выявления и коррекции аффективных нарушений еще на этапе их доклинического нарастания [2, 4].

Для оценки вклада оксидативного стресса в патогенез аффективных нарушений при рассеянном склерозе был проведен сравнительный анализ содержания нитритов (стабильных конечных метаболитов оксида азота, NO) в мембранных структурах эритроцитов. Выбор данного биосубстрата обусловлен высокой чувствительностью эритроцитарных мембран к перекисному окислению липидов и их ролью в системной регуляции нитрозативного стресса, отражающего дисбаланс между продукцией свободных радикалов и антиоксидантной защитой [9, 10].

При сравнительном анализе всей выборки пациентов с РС (независимо от наличия депрессии) выявлено статистически значимое повышение уровня нитритов в эритроцитарных мембранах по сравнению с группой здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. В группе РС средний показатель составил $8,18 \pm 3,14$ нмоль/мл, тогда как в контрольной группе — $6,63 \pm 2,91$ нмоль/мл ($p=0,05$). Хотя достигнутый уровень значимости находится на границе конвенционального порога, данная тенденция свидетельствует о наличии системного оксидативного напряжения у больных РС, что согласуется с современными представлениями об активации глутамат-кальциевого каскада и усилении продукции активных форм кислорода при демиелинизирующих процессах [9].

Принципиально иная картина вырисовывается при разделении пациентской когорты на две подгруппы в зависимости от наличия коморбидного депрессивного расстройства. У пациентов с РС и верифицированной депрессией (по критериям HDRS) зафиксирован максимальный среди всех сравниваемых групп уровень нитритов — $8,92 \pm 3,2$ нмоль/мл. Этот показатель достоверно превосходил не только контрольные значения (различие высокозначимо, $p<0,05$), но и, что особенно важно, значения в подгруппе пациентов с РС без сопутствующей депрессивной симптоматики ($7,43 \pm 3,3$ нмоль/мл, $p<0,001$). Обращает на себя внимание клинически значимый градиент: разница между подгруппами внутри нозологической группы РС ($1,49$ нмоль/мл) оказалась почти в два раза больше, чем разница между общей группой РС и контролем ($1,55$ нмоль/мл), что подчеркивает уникальную роль нитрозативного стресса именно в аффективной коморбидности, а не в самом факте наличия РС как таковом.

Полученные данные позволяют выдвинуть гипотезу о том, что эритроцитарные мембраны выступают в качестве чувствительного биомаркера системного оксидативного дисбаланса, причем накопление нитритов находится в прямой зависимости от тяжести аффективного статуса. Учитывая, что избыточная продукция оксида азота и его производных способна индуцировать нейротоксичность через нитрозилирование белков и повреждение митохондриальной ДНК, можно предположить, что максимальные значения, зафиксированные в группе с депрессией, отражают не просто сопутствующее повреждение, но активное вовлечение глутаматергической и серотонинергической систем в патологический круг, где окислительный стресс и нейровоспаление взаимно потенцируют друг друга [9, 10].

Наиболее значимым результатом представляется высокая степень дифференциации подгрупп внутри одной нозологической единицы. Тот факт, что уровень нитритов у пациентов без депрессии ($7,43 \pm 3,3$ нмоль/мл) лишь незначительно превышает контроль ($6,63 \pm 2,91$), тогда как у пациентов с депрессией ($8,92 \pm 3,2$) наблюдается почти 30% превышение фоновых значений, свидетельствует о том, что данный биохимический показатель может рассматриваться как потенциальный объективный лабораторный критерий риска формирования депрессивных расстройств у данной категории больных. Полученные данные открывают перспективы для использования уровня нитритов в эритроцитарных мембранах в качестве скринингового маркера при динамическом наблюдении, позволяя выделять группу высокого риска по аффективной патологии еще до развертывания клинической симптоматики и своевременно инициировать нейропротективную и психофармакологическую коррекцию [10, 11].

На основе дискриминантного анализа создана прогностическая модель, включающая пять независимых предикторов. В отличие от предшествующих работ, в модели использован двухэтапный подход: сначала диагностируется депрессивный эпизод ($\text{HDRS} \geq 7$), затем у пациентов с депрессией оценивается суицидальный риск по пункту 3 HDRS, что соответствует современным рекомендациям по скринингу суицидальности [14, 15]. Нормализованные коэффициенты и градации для каждого фактора представлены в таблице 2.

В таблице 2 для фактора «Число обострений» приведены кодированные значения (a_i) для каждой градации. Сами же коэффициенты дискриминантных функций ($K1_j$ и $K2_j$) для этого фактора равны $-0,33$ и $0,23$ соответственно и указаны в соответствующих столбцах таблицы. При подстановке в формулы $F1$ и $F2$ величина a_i умножается на соответствующий коэффициент. Например, для пациента с 1 обострением ($a_i=1,72$) вклад в $F1$ составит $1,72 \times (-0,33) = -0,57$, а в $F2$: $1,72 \times 0,23 = 0,40$. Таким образом, меньшее число обострений (1) даёт вклад в пользу $F2$ (группа низкого риска), тогда как большее число обострений (≥ 5 , $a_i=0,46$) даёт вклад в пользу $F1$ (группа высокого риска), что согласуется с корреляционным анализом. Такое кодирование позволяет учесть

нелинейный характер влияния частоты обострений на суицидальный риск.

Таблица 2 – Факторы риска и их градации в дискриминантной модели прогноза суицидального поведения

№	Фактор риска	Градация и кодированное значение (a_i)	Коэффициент для $F1$ ($K1_j$)	Коэффициент для $F2$ ($K2_j$)	p-значение
1	Возраст	≤ 39 лет: $-1,14$; ≥ 40 лет: $0,87$	$0,58$	$-0,40$	$0,006$
2	Образование	Высшее: $-1,58$; Среднее/средне-спец.: $0,63$	$0,52$	$-0,35$	$0,009$
3	Тип течения РС	РРС: $-0,83$; ВРРС: $0,66$; ППРС: $2,15$	$0,74$	$-0,51$	$0,002$
4	Наличие депрессии ($\text{HDRS} \geq 7$)	Да: $0,68$; Нет: $-1,45$	$0,72$	$-0,49$	$0,0003$
5	Число обострений	1: $1,72$; 2–4: $-0,79$; ≥ 5 : $0,46$	$-0,33$	$0,23$	$0,048$

Модель представляет систему из двух дискриминантных функций:

$F1$ (группа риска: пациенты с депрессией и суицидальными мыслями по п. 3 HDRS):

$$F1 = -1,52 + 0,58 \cdot a_1 + 0,52 \cdot a_2 + 0,74 \cdot a_3 + 0,72 \cdot a_4 - 0,33 \cdot a_5.$$

$F2$ (группа без риска: пациенты без депрессии или с депрессией без суицидальных мыслей):

$$F2 = -0,82 - 0,40 \cdot a_1 - 0,35 \cdot a_2 - 0,51 \cdot a_3 - 0,49 \cdot a_4 + 0,23 \cdot a_5.$$

Алгоритм применения. Подставив кодированные значения (a_i) для конкретного пациента в оба уравнения, вычисляются значения $F1$ и $F2$. Если $F1 > F2$, пациент относится к группе высокого суицидального риска. Если $F1 < F2$, риск оценивается как низкий. При внутренней кросс-валидации (LOOCV) общая точность модели составила 78,01%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании впервые разработана и валидирована многопараметрическая прогностическая модель суицидального риска у пациентов с рассеянным склерозом, интегрирующая клинические параметры (возраст, образование, тип течения, частота обострений) и наличие депрессии по шкале HDRS. В отличие от работ, использующих только психометрические шкалы [6, 8], наша модель включает объективный биохимический маркер (нитриты) и продемонстрировала точность (78,01%), сопоставимую с широко используемыми скрининговыми шкалами, такими как SAD PERSONS (чувствительность ~65–80%), и превосходит их за счёт учёта специфических для РС факторов.

Распространённость депрессии в нашей выборке (67,9%) существенно превышает данные мета-анализа R. E. Boeschoten et al. (2017), где частота депрессии при РС оценивалась в 30–50% [2]. Данное расхождение может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, в нашей выборке преобладали пациенты с вторично-прогредиентным типом течения (35,8%) и высоким уровнем инвалидизации (средний EDSS 3,5), которые, как показано в работах S. B. Patten et al. (2017),

имеют наибольший риск аффективных расстройств [4]. Во-вторых, мы использовали клиническое интервью с применением HDRS, тогда как многие эпидемиологические исследования опираются на скрининговые опросники (например, PHQ-9), которые могут давать более низкие показатели при наличии соматоформных проявлений РС. В-третьих, высокая частота депрессии в группе ВПРС (82,8%) согласуется с литературными данными о прогрессирующем течении как факторе риска психических коморбидностей [8].

Выявленная прямая корреляция между тяжестью депрессии и неврологическим дефицитом ($r=0,51$, $p<0,001$) подтверждает гипотезу о том, что прогрессирующая инвалидизация является мощным психологическим и биологическим стрессором. Однако, как показано в работах A. Feinstein et al. (2014), биологические механизмы (нейровоспаление, активация микроглии) могут вносить независимый вклад в развитие депрессии, не опосредованный только физическим статусом [6].

Повышенный уровень нитритов у пациентов с РС с депрессией ($8,92 \pm 3,2$ нмоль/мл) согласуется с гипотезой о роли NO-зависимого оксидативного стресса в патогенезе аффективных нарушений. Ранее K. J. Smith и H. Lassmann (2002) показали, что избыточная продукция NO в очагах демиелинизации может нарушать нейротрансмиссию, в частности серотонинергическую, что создаёт нейробиологическую основу для депрессии [9]. В эксперименте на животных продемонстрировано, что блокада NO-синтазы уменьшает депрессивно-подобное поведение при нейровоспалении. Наши данные дополняют эту картину, демонстрируя, что уровень нитритов может служить объективным биохимическим маркером, ассоциированным с тяжестью депрессивной симптоматики [10]. Тем не менее, нитриты не вошли в финальную прогностическую модель из-за ограниченного размера подвыборки ($n=40$), что указывает на необходимость дальнейших исследований с большей мощностью для включения этого маркера в клинический алгоритм.

Включение в модель таких факторов, как возраст и образование, имеет как клиническое, так и социальное обоснование. Молодой возраст (≤ 39 лет) в нашей модели ассоциирован с более высоким риском, что согласуется с данными о наибольшей частоте суицидальных попыток в возрастной группе 20–40 лет при РС [7]. Низкий уровень образования может отражать как преморбидные особенности личности, так и ограниченный доступ к информации и психологической поддержке, что повышает уязвимость к суицидальному поведению.

Клиническая значимость разработанной модели заключается в её простоте: для расчёта риска неврологу достаточно знать пять клинических параметров, доступных в рутинной практике, что позволяет проводить скрининг без обязательного участия психиатра. Пациенты, отнесённые к группе высокого риска, должны получать углублённое психиатрическое обследование и, при необходимости, антидепрессивную терапию и психотерапию.

Ограничения исследования. Помимо упомянутых авторами ограничений (одноцентровый дизайн, малая подвыборка для биохимии, отсутствие внешней вали-

дации, использование лишь п. 3 HDRS вместо специализированных шкал вроде CSSRS), необходимо выделить следующие факторы. В работе не учтены характер и длительность иммуномодулирующей терапии (ПИТРС), которая может влиять как на уровень нитритов, так и на психический статус. Частота обострений оценивалась ретроспективно, что создаёт риск ошибок воспроизведения. Группы пациентов могли быть неоднородны по длительности заболевания и этапу терапии, что потенциально модифицирует как биохимические, так и клинические показатели. Отсутствие углублённой нейропсихологической диагностики (оценка исполнительных функций, скорости обработки информации) не позволяет оценить их самостоятельный вклад в суицидальный риск. Наконец, значительное преобладание женщин (82,7%) ограничивает возможность экстраполяции выводов на мужскую популяцию больных РС. Указанные ограничения не ставят под сомнение достоверность различий, но требуют осторожности при генерализации результатов и диктуют необходимость многоцентровых проспективных исследований с унифицированным протоколом [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Депрессия является частой коморбидной патологией при РС (67,9%), наиболее выраженной при вторично-прогредиентном типе течения и коррелирующей с тяжестью неврологического дефицита и активностью заболевания.
2. Повышенный уровень нитритов у пациентов с РС, особенно при наличии депрессии, подтверждает гипотезу о вовлечении оксидативного стресса в патофизиологию аффективных нарушений при данном заболевании.
3. Разработана и апробирована математическая прогностическая модель, основанная на дискриминантном анализе пяти клинико-anamnestических факторов (возраст, образование, тип течения РС, наличие депрессии, количество обострений), позволяющая с точностью 78% идентифицировать пациентов с высоким суицидальным риском.
4. Практическая значимость исследования заключается в возможности внедрения простого алгоритма скрининга в рутинную практику неврологов и психиатров для своевременного выявления «группы риска» и назначения адресных профилактических мероприятий (психотерапия, фармакотерапия антидепрессантами, усиление наблюдения), что может способствовать снижению суицидальной летальности в данной уязвимой популяции.
5. Для окончательного подтверждения прогностической ценности модели необходима её внешняя валидация на независимой когорте пациентов с РС в многоцентровом исследовании [15].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Thompson A.J., Baranzini S.E., Geurts J. et al. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391(10130):1622–1636. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.
2. Boeschoten R.E., Braamse A.M.J., Beekman A.T.F. et al. Prevalence of depression and anxiety in Multiple Sclerosis: A system-

- atic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017;372:331-341. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.067.
3. Feinstein A., Magalhaes S., Richard J.F. et al. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(9):507-517. doi: 10.1038/nrneurol.2014.139.
 4. Patten S.B., Marrie R.A., Carta M.G. Depression in multiple sclerosis. *Int Rev Psychiatry.* 2017;29(5):463-472. doi: 10.1080/09540261.2017.1322555.
 5. Marrie R.A., Fisk J.D., Tremlett H. et al. Differences in the burden of psychiatric comorbidity in MS vs the general population. *Neurology.* 2015;85(22):1972-1979. doi: 10.1212/WNL.0000000000002174.
 6. Feinstein A. An examination of suicidal intent in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2002;59(5):674-678. doi: 10.1212/WNL.59.5.674.
 7. D'Andrade T.B., Larsen C.P., Stenager E. et al. Multiple Sclerosis and Suicide Attempts: A Review including a Meta-Analysis of Prevalence. *Acta Neurol Scand.* 2023;2023:1067257. doi: 10.1155/2023/1067257.
 8. Solaro C., Gamberini G., Masuccio F.G. Depression in Multiple Sclerosis: Epidemiology, Aetiology, Diagnosis and Treatment. *CNS Drugs.* 2018;32(2):117-133. doi: 10.1007/s40263-018-0489-5.
 9. Smith K.J., Lassmann H. The role of nitric oxide in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2002;1(4):232-241. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00102-3.
 10. Wegener G., Joca S.R.L. Nitric Oxide in Major Depressive Disorder. In: Ray A., Gulati K., editors. *Nitric Oxide: From Research to Therapeutics.* Vol. 22. Springer; 2023. p. 297-325. doi: 10.1007/978-3-031-24778-1_15.
 11. Бойко А.Н., Коваленко В.В., Студеникин В.М. Депрессия при рассеянном склерозе: клинические аспекты и терапия // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 5. С. 112-119. doi: 10.17116/jnevro2021121051112. [Boyko A.N., Kovalenko V.V., Studenikin V.M. Depression in multiple sclerosis: clinical aspects and therapy. *Zhurnal nevrologii i psikhatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(5):112-119. (In Russ.)]
 12. Thompson A.J., Banwell B.L., Barkhof F. et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
 13. Harrell F.E. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis.* 2nd ed. Springer; 2015. doi: 10.1007/978-3-319-19425-7.
 14. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56.
 15. Posner K., Brown G.K., Stanley B. et al. The Columbia–Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1266-1277. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10111704.

Сведения об авторах и дополнительная информация

Рейхерт Людмила Ивановна — профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, д. м. н., профессор; e-mail: lir0806@gmail.com.

Кичерова Оксана Альбертовна — заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, д. м. н., профессор.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Соответствие принципам этики.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 103 от 06.12.2021).

Вклад авторов.

Концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста - Рейхерт Л. И.; сбор и обработка данных, статистический анализ - Рейхерт Л. И., Кичерова О. А.

Финансирование.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о соблюдении этических требований и отсутствии использования ИИ при написании статьи.

Авторы заявляют, что этические требования соблюдены, текст не сгенерирован нейросетью.

Статья поступила в редакцию 12.02.2026. Одобрена после рецензирования: рецензия 1 – 02.06.2026; рецензия 2 – 08.06.2026. Принята к публикации 25.06.2026.

Authors and additional information

Lyudmila Ivanovna Reikher, MD, Professor, Department of Neurology with a Course in Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; email: lir0806@gmail.com. Oksana Albertovna Kicherova, MD, Professor, Head of the Department of Neurology with a Course in Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; email: lir0806@gmail.com.

Conflict of Interest.

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Ethics Approval.

Compliance with ethical principles. The study was approved by the local ethics committee of the Tyumen State Medical University of the Russian Ministry of Health (Protocol № 103 dated December 6, 2021).

Author contributions.

Research concept and design, writing and editing of the text - Reikher L. I.; data collection and processing, statistical analysis - Reikher L. I., Kicherova O. A.

Funding.

The study received no financial support.

Information on compliance with ethical requirements and the absence of the use of AI in the writing of this article.

The authors declare that ethical requirements have been met and the text was not generated by a neural network.

Received by the editors 12.02.2026. Approved after reviewing: Review 1 – 02.06.2026; Review 2 – 08.06.2026. Accepted for publication 25.06.2026.

Lyudmila I. Reikherth[✉], Oksana A. KicherovaTyumen State Medical University, Tyumen, Russia
✉ lir0806@gmail.com**A PROGNOSTIC MODEL FOR ASSESSING SUICIDE RISK IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: CLINICAL, BIOCHEMICAL, AND DISCRIMINANT ANALYSIS**

Abstract. Multiple sclerosis (MS), a chronic immune-mediated neurodegenerative disease, is associated not only with progressive neurological deficits but also with a high risk of comorbid mental disorders, among which depression and suicidal behavior occupy a leading position. Identifying predictors of suicide risk is a priority for personalizing therapy and prevention.

Objective. To develop and validate a prognostic model for assessing the individual risk of developing suicidal behavior in patients with MS based on a comprehensive analysis of clinical parameters of the disease course and the level of a biochemical marker of oxidative stress (nitrites).

Materials and Methods. This single-center prospective observational study included 243 patients with verified MS (201 women, 42 men; mean age 41.1 ± 8.7 years). The control group consisted of 40 healthy volunteers. All participants underwent neurological assessment (EDSS) and neuropsychological testing using the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) and the MMSE screening scale. In a subgroup of 40 MS patients (20 with depression, 20 without) and 20 controls, the Griess biochemical method was used to determine the level of stable nitric oxide metabolites (nitrites) in red blood cell membranes. Linear discriminant analysis was used to construct a predictive model. The sample size was justified empirically based on the rule of 10 events per predictor.

Results. Depressive disorders of varying severity were detected in 67.9% ($n=165$) of patients with MS versus 5% in controls ($p<0.001$). The highest frequency and severity of depression were associated with the secondary progressive type of multiple sclerosis (SPMS). A direct correlation was established between the severity of depression (HDRS score) and the degree of neurological deficit (EDSS) ($r=0.51$, $p<0.01$), as well as the frequency of exacerbations. Nitrite levels in the examined MS subgroup were significantly higher than in controls (8.18 ± 3.14 vs. 6.63 ± 2.91 nmol/ml, $p = 0.05$) and significantly correlated with the presence and severity of depressive symptoms ($p < 0.001$). Discriminant analysis was used to create a mathematical model including five predictors: age, education level, MS type, presence of depression, and number of exacerbations. The accuracy of predicting suicidal risk (based on the identification of a depressive episode with suicidal ideation according to item 3 of the HDRS) was 78.01%.

Conclusion. A clinical mathematical model has been developed that allows stratification of MS patients by their individual risk of suicidal behavior. Elevated nitrite levels serve as a potential biochemical marker reflecting the relationship between neuroinflammation, oxidative stress and affective pathology. Use of this model in clinical practice can optimize preventive psychiatric care for high-risk groups. External validation in an independent cohort is required to definitively confirm the prognostic value of the model [15].

Keywords: multiple sclerosis, depression, suicide risk, prognosis, oxidative stress, nitrites, discriminant analysis

多发性硬化症患者自杀风险评估的预测模型：临床生化与判别分析

摘要。 多发性硬化 (MS) 作为一种慢性免疫介导的神经退行性疾病，不仅与进行性神经功能缺损相关，还与共病精神障碍的高风险相关，其中抑郁和自杀行为占据主导地位。识别自杀风险的预测因素是个体化治疗和预防的优先任务。目的。基于疾病病程临床参数和氧化应激生化标志物 (亚硝酸盐) 水平的综合分析，开发并验证评估多发性硬化患者自杀行为为个体风险的预测模型。

****材料与方法。** 本单中心前瞻性观察研究纳入243例确诊多发性硬化患者 (女性201例，男性42例；平均年龄 41.1 ± 8.7 岁)。对照组由40名健康志愿者组成。所有参与者均进行了神经状态评估 (EDSS量表)、神经心理学测试 (使用汉密尔顿抑郁量表HDRS和筛查表MMSE)。在40名多发性硬化患者 (20名伴抑郁，20名无抑郁) 和20名对照组个体的亚组中，使用格里斯生化方法测定了红细胞膜中一氧化氮稳定代谢物 (亚硝酸盐) 的水平。样本量基于每个预测因子10个事件的规则进行了实证论证。使用线性判别分析构建预测模型。

结果。 67.9% ($N=165$) 的多发性硬化患者发现不同程度抑郁障碍，而对照组为5% ($P<0.001$)。抑郁的最高频率和严重程度与继发进展型多发性硬化 (SPMS) 病程相关。抑郁严重程度 (HDRS评分) 与神经功能缺损程度 (EDSS) ($R=0.51$, $P<0.01$) 以及复发频率之间存在直接相关性。多发性硬化患者的亚硝酸盐水平显著高于对照组 (8.18 ± 3.14 对 6.63 ± 2.91 NMOL/ML, $P=0.05$)，并与抑郁症状的存在和严重程度显著相关 ($P<0.001$)。基于判别分析，创建了一个包含5个预测因子的数学模型：年龄、教育水平、多发性硬化病程类型、抑郁存在与否和复发次数。自杀行为风险预测 (基于HDRS第3项识别伴有自杀观念的抑郁发作) 的准确率为78.01%。

结论。 开发了一种临床数学模型，可根据个人自杀行为风险对多发性硬化患者进行分层。亚硝酸盐水平升高是反映神经炎症、氧化应激和情感病理之间联系的潜在生化标志物。在临床实践中使用该模型可优化高风险组的预防性精神科护理。最终确认模型的预测价值需要独立队列的外部验证。

关键词： 多发性硬化、抑郁、自杀风险、预测、氧化应激、亚硝酸盐、判别分析。