

Природа и распространённость комбинаций психических расстройств и их ассоциация с повышенной смертностью в популяционном когортном исследовании

Oleguer Plana-Ripoll¹, Katherine L. Musliner^{1,2}, Søren Dalsgaard^{1,2}, Natalie C. Momen¹, Nanna Weyer¹, Maria K. Christensen^{1,3}, Esben Agerbo^{1,2,4}, Kim Moesgaard Iburg³, Thomas Munk Laursen¹, Preben Bo Mortensen^{1,2,4}, Carsten Bøcker Pedersen^{1,2,4,5}, Liselotte Vogdrup Petersen^{1,2}, Damian F. Santomauro⁶⁻⁸, Bjarni J. Vilhjálmsson^{1,2}, Harvey A. Whiteford⁶⁻⁸, John J. McGrath^{1,6,9}

¹National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ²Lundbeck Foundation Initiative for Integrative Psychiatric Research (iPSYCH), Aarhus, Denmark; ³Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁴Centre for Integrated Register-based Research at Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁵Big Data Centre for Environment and Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark; ⁶Queensland Centre for Mental Health Research, Wacol, QLD, Australia; ⁷School of Public Health, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia; ⁸Institute for Health Metrics and Evaluation, University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁹Queensland Brain Institute, University of Queensland, St. Lucia, QLD, Australia

Перевод: Скугаревская Т. О. (Минск)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск)

Plana-Ripoll O, Musliner K, Dalsgaard S et al. Nature and prevalence of combinations of mental disorders and their association with excess mortality in a population-based cohort study. *World Psychiatry*. 2020;19(3):339-349.

Резюме

О природе и распространённости комбинаций психических расстройств и их ассоциации с преждевременной смертностью никогда ранее не сообщалось в полном виде. В данном исследовании мы описываем наиболее распространённые комбинации психических расстройств и оцениваем повышенную смертность, связанную с ними. Мы провели популяционное когортное исследование, включающее всех 7 505 576 человек, проживавших в Дании в период с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2016 года. Информация о психических расстройствах и смертности была получена из национальных регистров. В общей сложности у 546 090 человек (10,5%), проживавших в Дании на 1 января 1995 г., было диагностировано хотя бы одно психическое расстройство за 22-летний период наблюдения. В целом доля диагнозов психических расстройств составила 9,28 (95% ДИ: 9,26–9,30) на 1000 человеко-лет. Частота выявления дополнительных психических расстройств составила 70,01 (95% ДИ: 69,80–70,26) на 1000 человеко-лет для людей, у которых ранее было диагностировано психическое расстройство. В конце периода наблюдения у двух из пяти человек с психическими расстройствами были диагностированы расстройства двух или более типов. Наиболее распространёнными были невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства (МКБ-10 F40–F48) и расстройства настроения (МКБ-10 F30–F39), которые (сами по себе или в комбинации с другими расстройствами) были выявлены у 64,8% лиц с диагностированными ранее психическими расстройствами. Смертность у лиц с психическими расстройствами была выше по сравнению с людьми без установленного диагноза. Наивысший коэффициент смертности составил 5,97 (95% ДИ: 5,52–6,45) при сочетании шизофрении (МКБ-10 F20–F29), невротических / связанных со стрессом/соматоформных расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ (МКБ-10 F10–F19). Любая комбинация психических расстройств была связана с меньшей ожидаемой продолжительностью жизни по сравнению с общей популяцией датчан, и разница в оставшейся продолжительности жизни варьировалась от 5,06 лет (95% ДИ: 5,01–5,11) до 17,46 лет (% ДИ: 16,86–18,03). Наиболее высокий уровень смертности наблюдался для комбинаций, включающих расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ. В данном исследовании представлены новые оценки, связанные с «влиянием коморбидности» и даны новые сведения о вкладе расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в преждевременную смертность у лиц с коморбидными психическими расстройствами.

Key words: психические расстройства, коморбидность, ожидаемая продолжительность жизни, расстройства настроения, смертность, невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства, шизофрения, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ.

Давно признано, что люди с психическими расстройствами имеют повышенный риск развития других психических расстройств в дальнейшем¹. В недавнем исследовании, основанном на данных датских регистров, мы продемонстрировали повсеместный характер коморбидности среди психических расстройств, показав, что люди с любым типом психиатрического диагноза имеют повышенный риск последующего развития всех других типов психических расстройств². В этом исследовании мы ограничили анализ несколькими парами расстройств. Такое упрощённое предположение сделало анализ удобнее для интерпретации, но не учитывает наличие трёх и более психических расстройств.

В то время как статистические методы позволили получить представление о характере коморбидности (например, интернализирующие и экстернализирующие расстройства, как они определяются латентным классовым анализом)^{3,4}, природа и распространённость сочетаний

психических расстройств ранее не были описаны в полной мере. Группы расстройств могут быть рассмотрены во временноупорядоченных совокупностях (т.е. перестановках) или множествах, возникших в течение периода наблюдения независимо от временного порядка (т.е. комбинациях). Чтобы сделать анализ коморбидности более доступным, мы решили исследовать комбинации психических расстройств независимо от временного порядка. На самом деле, наше предыдущее исследование² показало, что для пар психических расстройств со сравнимым возрастом манифестации (например, депрессия и тревожные расстройства)⁵ риск коморбидности часто был симметричным, независимо от того, какое расстройство возникло первым.

Известно, что психические расстройства связаны с преждевременной смертностью⁶⁻⁸. Однако показатели, связанные со смертностью, такие как коэффициенты смертности, обычно показаны для отдельных типов психических рас-

стройств^{9,10} или широких категорий психических расстройств⁷. Хотя сравнение таких параметров полезно, а некоторые модели корректируются с учетом предшествующих психических расстройств¹¹, такие исследования не учитывают сложный характер коморбидности и ее потенциальное влияние на смертность.

Основываясь на типах психических расстройств, включенных в исследование Глобального бремени болезней, мы недавно продемонстрировали, что люди с двумя или более типами психических расстройств имеют более короткую продолжительность жизни (то есть больше потерянных лет жизни) по сравнению с людьми с одним типом психического расстройства¹². Необходимо более точно сопоставить связи между конкретными сочетаниями психических расстройств и повышенным уровнем смертности.

У нас была возможность исследовать упомянутые выше вопросы с помощью высококачественных датских реестров. Цели настоящего исследования заключались в следующем: а) описать скорость накопления психических расстройств с течением времени; б) изучить распространённость и демографические корреляты сочетаний психических расстройств; в) оценить коэффициент смертности для таких комбинаций и г) оценить сокращение ожидаемой продолжительности жизни для каждого набора психических расстройств.

Основываясь на наших предыдущих наблюдениях о том, что общие расстройства, такие как расстройства настроения, невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства и расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, были связаны с заметным риском развития целого ряда других расстройств², мы предсказали, что эти расстройства будут обнаружены во многих общих комбинациях. Кроме того, поскольку мы подсчитали, что расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, тесно связаны с преждевременной смертностью (если смотреть как на уровень смертности, так и на ожидаемую продолжительность жизни)⁷, и что ожидаемая продолжительность жизни была короче для людей с двумя или более типами психических расстройств¹², мы предсказали, что комбинации, включающие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, или большое количество диагнозов будут связаны с большим риском преждевременной смерти.

МЕТОДЫ

Исследуемая выборка

С целью оптимизации анализа ключевых вопросов в данном исследовании мы определили две популяционные когорты: динамическую и фиксированную.

Динамическая когорта включала 7 505 576 человек моложе 95 лет, проживавших в Дании в период с 1 января 1995 г. по 31 декабря 2016 г. За каждым человеком в исследовании наблюдали с момента рождения, иммиграции в Данию или 1 января 1995 г. (в зависимости от того, что произошло позже) до смерти, эмиграции из Дании, 95 дня рождения или 31 декабря 2016 г. (в зависимости от того, что произошло раньше).

Фиксированная когорта состояла из части динамической. Точнее, она включала всех 5 205 859 человек, проживавших в Дании на 1 января 1995 г. (следовательно, она не включала родившихся или иммигрировавших в Данию после этой даты).

Все данные были получены из Датской Гражданской Системы Регистрации¹³, информация в которой хранилась с 1968 года и включала пол, дату рождения, постоянно обновляемую информацию о состоянии здоровья и уникальный личный идентификационный номер, который может

быть использован для прослеживания связи между несколькими информационными регистрами.

Оценка психических расстройств

Информация о психических расстройствах была получена из Центрального Датского Реестра Психиатрических Исследований¹⁴, который включает данные по всем поступлениям в стационарные психиатрические организации с 1969 г. и все визиты в психиатрические отделения амбулаторных организаций и реанимационных отделений с 1995 г.

С 1969 по 1993 гг. использовалась Датская модифицированная версия МКБ-8, а с 1994 и далее – версия МКБ-10. Чтобы сделать анализ более доступным, а также чтобы исключить выявление коморбидности внутри больших групп расстройств (например, несколько типов тревожных расстройств или расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ), мы использовали категории разделов МКБ-10, упоминаемые в предыдущих публикациях, основанных на Датских реестрах^{2,3}: органические, включая симптоматические, психические расстройства (F00–F09); психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ (F10–F19); шизофрения и связанные с ней расстройства (F20–F29); расстройства настроения (F30–F39); невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства (F40–F48); расстройства пищевого поведения (F50); расстройства личности (F60); умственная отсталость (F70–F79); расстройства развития (F84); и поведенческие и эмоциональные расстройства с началом преимущественно в детском и подростковом возрасте (далее сокращённые как расстройства поведения) (F90–F98).

Для каждого лица в исследовании дата манифестации определялась как дата первого контакта с системой оказания психиатрической помощи.

Статистический анализ

Показатели распространённости и демографические корреляты всех комбинаций психических расстройств были рассчитаны с использованием фиксированной когорты людей, проживавших в Дании на 1 января 1995 г., анамнез которых отслеживался на протяжении 22 лет (кроме случаев смерти или эмиграции). Это было сделано для накопления коморбидности со временем и измерения демографических коррелятов по той же дате (что было бы невозможным в динамической когорте).

Мы описали распространённость и количество различных психических расстройств, диагностированных в течение 22-летнего периода, в зависимости от пола, страны рождения (Дания или другие) и несколькими базовыми характеристиками (каждая измерена на 1 января 1995 г.): возраст, годовой доход, наличие высшего образования и связь с рынком труда¹⁵. Анализ post-hoc сравнивал частоту встречаемости диагнозов между различными категориями с использованием тестов Вальда.

Результаты по смертности были основаны на динамической когорте (фиксированная когорта лиц, проживающих в Дании на 1 января 1995 г., плюс те, кто родился в Дании или иммигрировал в нее в период с 1995 по 2016 г.). Мы использовали динамическую когорту для оценки смертности, потому что анализ времени до события может легко иметь дело с динамическими когортами, и большая выборка дала нам более точные оценки.

Каждого человека описывали как имеющего специфическую комбинацию психических расстройств, где все расстройства были смоделированы как переменные, изменяющиеся со временем¹⁶. Дата начала для каждой комбинации расстройств оценивались как дата выставления диагноза более позднего расстройства.

Таблица 1. Диагнозы психических расстройств упорядоченные согласно базовым характеристикам фиксированной когорты

	N	%	Период наблюдения (млн человеко-лет)	Распространенность психических расстройств на 1000 человеко-лет		Количество лиц (%), получивших диагноз психического расстройства в 1995–2016 гг.				
				Уровень (95% ДИ)	p	Без диагноза	Ровно один	Ровно два	Ровно три	Четыре и более
Все	5 205 859	100,0	96,2	9,28 (9,26–9,30)	–	4 659 769 (89,5)	322 715 (6,2)	137 992 (2,7)	57 052 (1,1)	28 331 (0,5)
Пол										
Женщины	2 636 186	50,6	48,8	10,22 (10,19–10,24)	Соотв.	2 329 457 (88,4)	183 055 (6,9)	76 453 (2,9)	31 496 (1,2)	15 725 (0,6)
Мужчины	2 569 673	49,4	47,4	8,32 (8,29–8,34)	<0,001	2 330 312 (90,7)	139 660 (5,4)	61 539 (2,4)	25 556 (1,0)	12 606 (0,5)
Возраст годы										
0–24	1 601 184	30,8	32,4	11,16 (11,13–11,20)	Соотв.	1 400 078 (87,4)	104 258 (6,5)	54 490 (3,4)	26 783 (1,7)	15 575 (1,0)
25–44	1 546 373	29,7	31,7	8,15 (8,12–8,18)	<0,001	1 397 201 (90,4)	79 074 (5,1)	42 451 (2,7)	18 652 (1,2)	8 995 (0,6)
45–64	1 264 591	24,3	23,9	6,48 (6,45–6,51)	<0,001	1 163 068 (92,0)	64 262 (5,1)	25 163 (2,0)	8 834 (0,7)	3 264 (0,3)
65–84	710 330	13,6	7,8	14,24 (14,15–14,32)	<0,001	621 377 (87,5)	70 455 (9,9)	15 270 (2,1)	2 739 (0,4)	489 (0,1)
85+	83 381	1,6	0,3	19,97 (19,47–20,48)	<0,001	78 045 (93,6)	4 666 (5,6)	618 (0,7)	44 (0,1)	8 (0,0)
Страна рождения										
Дания	4 909 089	94,3	91,2	9,14 (9,12–9,16)	Соотв.	4 398 470 (89,6)	302 871 (6,2)	128 048 (2,6)	53 284 (1,1)	26 416 (0,5)
Другие	279 953	5,4	4,8	11,96 (11,86–12,06)	<0,001	246 092 (87,9)	18 739 (6,7)	9 563 (3,4)	3 676 (1,3)	1 883 (0,7)
Неизвестно	16 817	0,3	0,2	9,45 (9,07–9,85)	0,109	15 207 (90,4)	1 105 (6,6)	381 (2,3)	92 (0,5)	32 (0,2)
Годовой доход										
Первый тертиль	1 729 421	33,2	26,7	14,85 (14,80–14,90)	Соотв.	1 482 786 (85,7)	149 100 (8,6)	61 036 (3,5)	24 141 (1,4)	12 358 (0,7)
Второй тертиль	1 729 404	33,2	34,5	8,65 (8,62–8,68)	<0,001	1 551 023 (89,7)	101 624 (5,9)	46 463 (2,7)	20 268 (1,2)	10 026 (0,6)
Третий тертиль	1 729 407	33,2	34,6	5,58 (5,55–5,60)	<0,001	1 610 373 (93,1)	70 879 (4,1)	29 868 (1,7)	12 441 (0,7)	5 846 (0,3)
Нет информации	17 627	0,30	0,2	14,00 (13,54–14,48)	0,001	15 587 (88,4)	1 112 (6,3)	625 (3,5)	202 (1,1)	101 (0,6)
Полученное образование										
Начальная школа	1 501 845	28,8	27,9	11,63 (11,59–11,67)	Соотв.	1 306 090 (87,0)	113 138 (7,5)	50 673 (3,4)	21 054 (1,4)	10 890 (0,7)
Старшая школа/ср. специальное	2 044 183	39,3	40,9	8,10 (8,07–8,13)	<0,001	1 846 787 (90,3)	112 270 (5,5)	51 436 (2,5)	22 566 (1,1)	11 124 (0,5)
Высшее	1 161 094	22,3	22,9	7,20 (7,16–7,23)	<0,001	1 062 171 (91,5)	56 650 (4,9)	25 734 (2,2)	11 076 (1,0)	5 463 (0,5)
Нет информации	498 737	9,6	4,4	16,12 (16,00–16,24)	<0,001	444 721 (89,2)	40 657 (8,2)	10 149 (2,0)	2 356 (0,5)	854 (0,2)
Положение на рынке труда										
Работает	3 197 123	61,4	65,2	6,41 (6,39–6,43)	Соотв.	2 944 905 (92,1)	145 423 (4,5)	65 480 (2,0)	28 088 (0,9)	13 227 (0,4)
Не работает	324 286	6,2	6,5	12,80 (12,71–12,88)	<0,001	277 111 (85,5)	24 699 (7,6)	13 152 (4,1)	6 178 (1,9)	3 146 (1,0)
Работает неофициально по другим причинам	1 587 885	30,5	24,2	15,95 (15,90–16,00)	<0,001	1 345 347 (84,7)	149 862 (9,4)	58 372 (3,7)	22 492 (1,4)	11 812 (0,7)
Нет информации	96 565	1,9	0,3	18,25 (17,80–18,71)	<0,001	92 406 (95,7)	2 731 (2,8)	988 (1,0)	294 (0,3)	146 (0,2)

	Как минимум один (N=546 090; 10,5%)		Ровно один (N=322 715; 6,2%)		Ровно два (N=137 992; 2,6%)		Ровно три (N=57 052; 1,1%)		Четыре и более (N=28 331; 0,5%)		
	Диагнозы	% общей популяции	% лиц с 1+ р-вом	Диагнозы	% лиц с 1 р-вом	Диагнозы	% лиц с 2 р-вами	Диагнозы	% лиц с 3 р-вами	Диагнозы	% лиц с 4+ р-вами
Органические расстройства	111 575	2,1%	20,4%	76 503	23,7%	22 694	16,4%	7 694	13,5%	4 684	16,5%
Злоупотребление ПАВ	109 264	2,1%	20,0%	27 639	8,6%	36 562	26,5%	25 828	45,3%	19 235	67,9%
Шизофрения	73 131	1,4%	13,4%	19 884	6,2%	22 852	16,6%	15 654	27,4%	14 741	52,0%
Расстройства настроения	199 701	3,8%	36,6%	67 267	20,8%	71 825	52,1%	38 356	67,2%	22 253	78,5%
Невротические/связанные со стрессом/соматоформные р-ва	237 277	4,6%	43,5%	96 478	29,9%	73 057	52,9%	42 513	74,5%	25 229	89,1%
Р-ва пищевого поведения	17 613	0,3%	3,2%	6 525	2,0%	4 444	3,2%	3 208	5,6%	3 436	12,1%
Расстройства личности	80 160	1,5%	14,7%	10 604	3,3%	24 760	17,9%	24 572	43,1%	20 224	71,4%
Интеллектуальные нарушения	15 387	0,3%	2,8%	3 200	1,0%	5 963	4,3%	3 352	5,9%	2 872	10,1%
Нарушения развития	11 004	0,2%	2,0%	2 863	0,9%	3 787	2,7%	2 390	4,2%	1 964	6,9%
Расстройства поведения	37 337	0,7%	6,8%	11 752	3,6%	10 040	7,3%	7 589	13,3%	7 956	28,1%
Всего человеко-диагнозов	892 449			322 715		275 984		171 156		122 594	

Таблица 2, Психические расстройства диагностированные в 1995–2016 гг. по количеству и типу

Коэффициенты смертности (Mortality rate ratios – MRR) с 95% доверительным интервалом (ДИ) оценивались с помощью регрессии Кокса (модель пропорциональных рисков) с возрастом в качестве основной временной шкалы и с поправкой на пол и календарное время. Оценки с учетом пола были получены путем включения параметра взаимодействия в модели.

В соответствии с предыдущими исследованиями^{7,8,10} ожидаемая оставшаяся продолжительность жизни после начала комбинации психических расстройств по сравнению с общей популяцией соответствующего пола и возраста оценивалась как дополнительные годы жизни, которые были потеряны. Техническая разработка данного метода недавно была опубликована^{8,17}, и в доступе имеется детальное описание ее использования¹⁸. ДИ для этих параметров были получены с использованием непараметрического бутстрепа с 1000 повторений.

Все анализы были выполнены с использованием среды программирования R, версия 3.5.2. Датское Агентство по защите Данных, Статистика Дании и Датское Управление по Данным в здравоохранении одобрили исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Фиксированная когорта из 5 205 859 граждан Дании на 1 января 1995 г. (2 569 673 мужчин и 2 636 186 женщин) наблюдались 96,2 миллиона человеко-лет, наибольший индивидуальный период наблюдения составил 22 года (1995–2016 гг.). В целом 75% человек наблюдались не менее 17,7 лет.

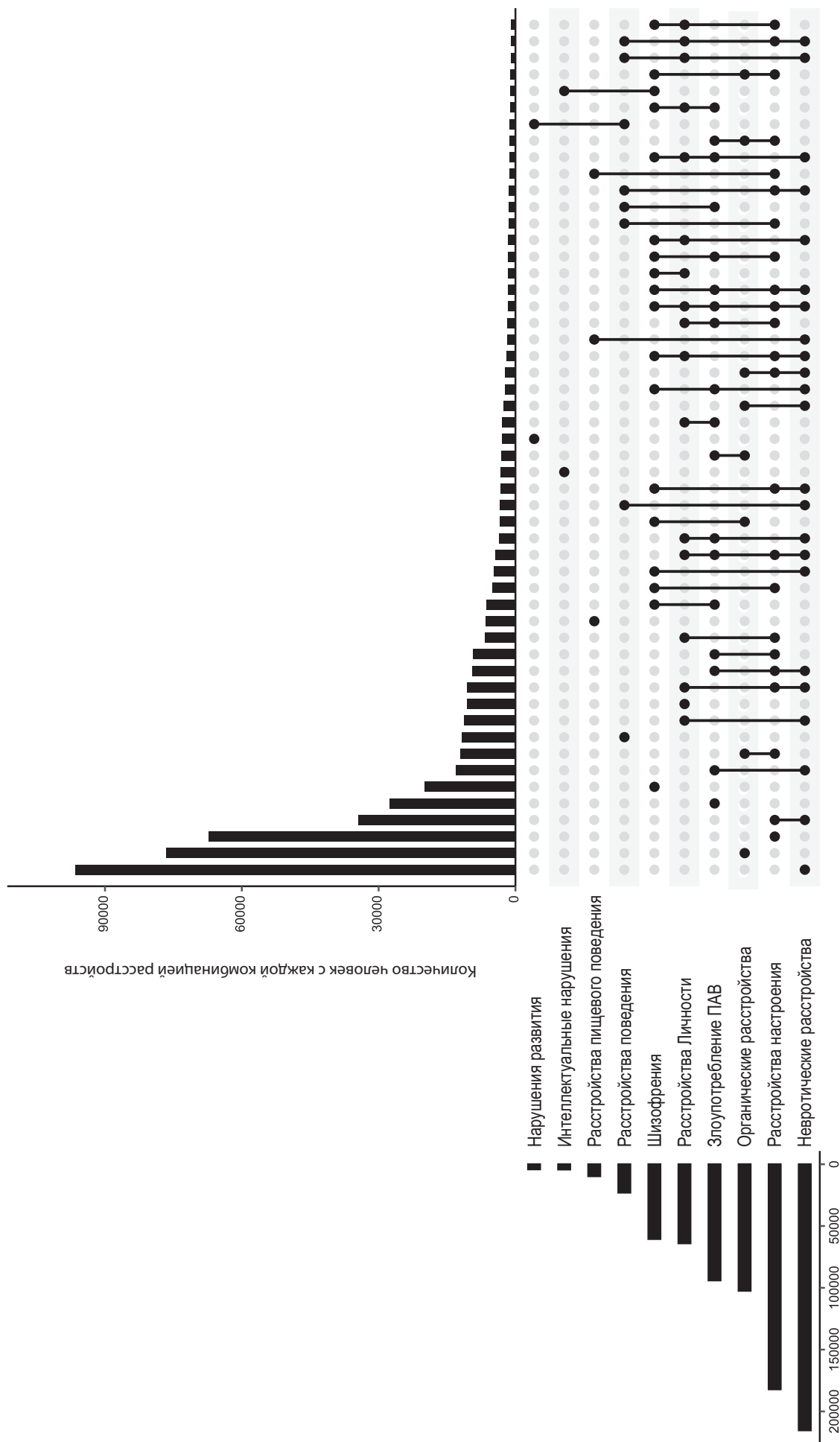
На протяжении периода наблюдения у 546 090 человек (10,5%) был установлен хотя бы один диагноз психического расстройства. Доля психических расстройств составила 9,28 (95% ДИ: 9,26–9,30) на 1000 человеко-лет. Уровень психических расстройств был меньшим среди мужчин по сравнению с женщинами, среди лиц в возрасте 45–64 лет по сравнению с другими возрастными группами, у рождённых в Дании по сравнению с рождёнными в других странах, среди людей с высоким уровнем дохода по сравнению с более низким и у тех, кто получил высшее образование, а также у получающих большую заработную плату ($p < 0,001$ для всех сравнений, табл. 1).

Доля диагностированных психических расстройств составила 70,1 (95% ДИ: 69,80–70,26) на 1000 человеко-лет для тех, у кого уже был установлен один диагноз психического расстройства. Из двух расстройств, доля дополнительных расстройств была 63,70 (95% ДИ: 63,35–64,06) на 1000 человеко-лет. Уровни расстройств, диагнозы которых были выставлены после первого, у людей с тремя, четырьмя и более расстройствами были незначительно меньше: 55,33 (95% ДИ: 54,77–55,89) и 45,48 (95% ДИ: 44,57–46,42) соответственно.

Психические расстройства по количеству и типу

На протяжении периода наблюдения в 22 года всего 546 992 человека с психическим расстройством получили 892 449 диагнозов психического расстройства. На момент окончания наблюдения было 322 715 человек (6,2%) с одним расстройством, 137 992 с двумя (2,7%), 57 052 с тремя (1,1%) и 28 331 с четырьмя (0,5%) (табл. 1).

Распространенность психических расстройств за 22 года показана в табл. 2 и на рис. 1. Наиболее распространённые психические расстройства это невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства (4,6% общей популяции) и расстройства настроения (3,8% общей популяции). Среди лиц с как минимум одним психическим расстройством 43,5% имели невротическое/связанное со стрессом/соматоформное расстройство и 36,6% имели расстройство настроения.



Количество человек с каждым расстройством
Рисунок 1. Комбинации психических расстройств (с как минимум 1000 человек), выявленные за период наблюдения (1995–2016 гг.); количество человек, диагностированных с каждым отдельным расстройством (горизонтальные линии); и количество человек с каждой комбинацией расстройств (вертикальные линии). Примечание: «Расстройства поведения и эмоций с преимущественным началом в детском и подростковом возрасте. «Невротические расстройства» – невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства. «Расстройства поведения» – расстройства поведения и эмоций с преимущественным началом в

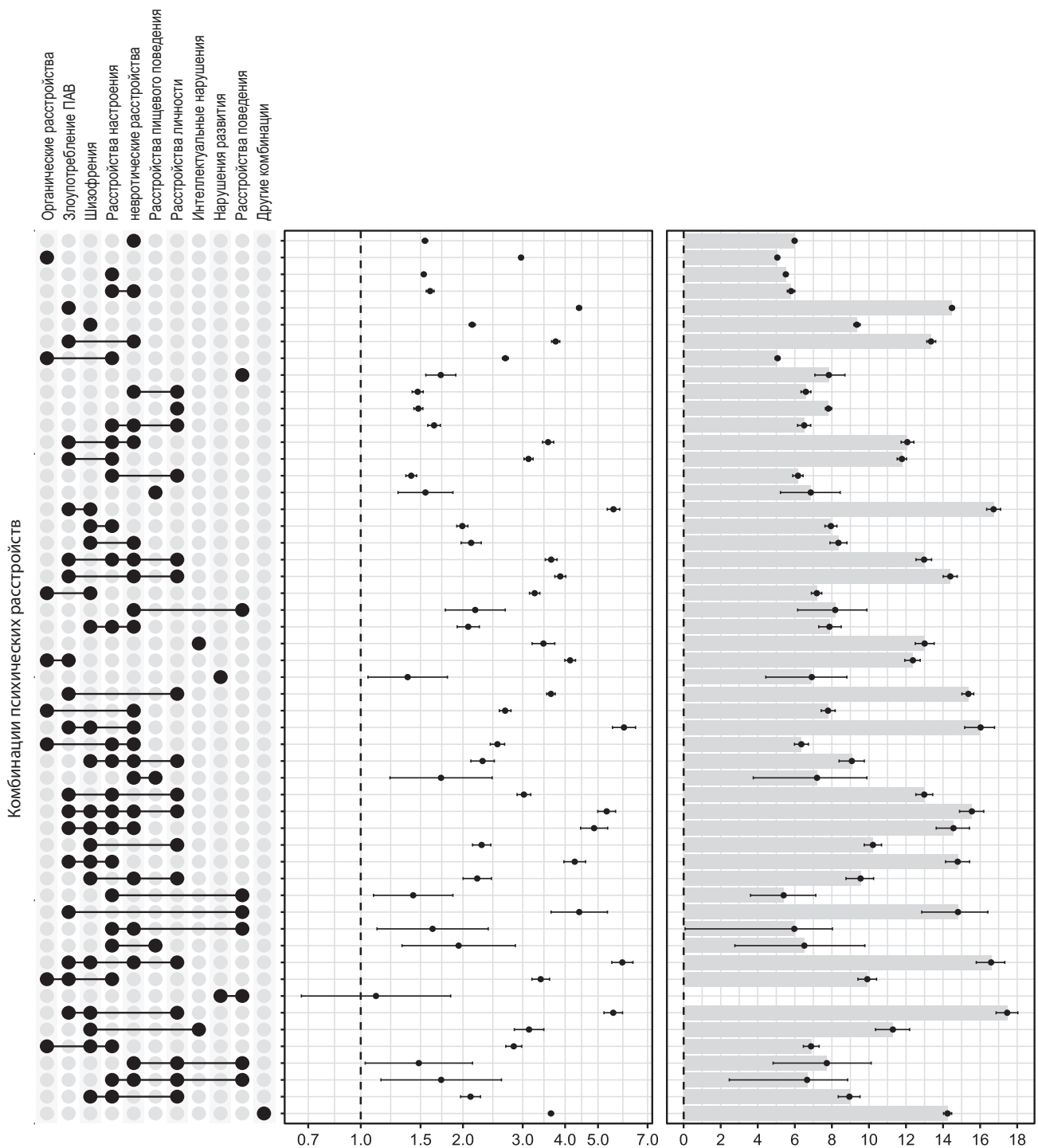


Рисунок 2. Уровни смертности в сравнении между каждой комбинацией психических расстройств у лиц без диагностированных расстройств, с выравниванием по полу, возрасту и календарному времени; а также снижение ожидаемой продолжительной жизни (в годах) для лиц с каждой комбинацией психических расстройств по сравнению с общей популяцией того же пола и возраста. Штриховая линия отражает отсутствие дополнительной смертности. Примечание: «Расстройства поведения» – расстройства поведения и эмоций с преимущественным началом в детском и подростковом возрасте. «Невротические расстройства» - это невротические, связанные со стрессом и соматоформных расстройства.

Наиболее распространённые группы психических расстройств

Мы наблюдали 616 из 1024 возможных групп психических расстройств (2 в 10 степени комбинаций без учёта порядка появления). 52 самые распространённые комбинации (как минимум 1000 человек с каждой), олицетворяющие 92,8% всех лиц с психическими расстройствами, показаны на рис. 1.

Три наиболее распространённых комбинации состояли из одного типа расстройств (набор строго из одного): невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства (N=96 478; 17,7% из 546 090 лиц с как минимум одним

диагнозом), органические расстройства (N=76 503; 14,0%), и расстройства настроения (N=67 267; 12,3%).

Четвёртый наиболее распространённый набор состоял из коморбидных расстройств настроения и невротических/ связанных со стрессом/соматоформных расстройств (и он также был самым частым у тех, кто имел ровно два расстройства; N=34 504; 6,3%). Наиболее распространённый набор ровно из трех расстройств состоял из расстройств настроения, невротических/связанных со стрессом/соматоформных и расстройств личности (N=10 592; 1,9%). Эти три типа расстройств в комбинации с расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, являются самым распространённым набором ровно из четырёх (N=4414; 0,8%).

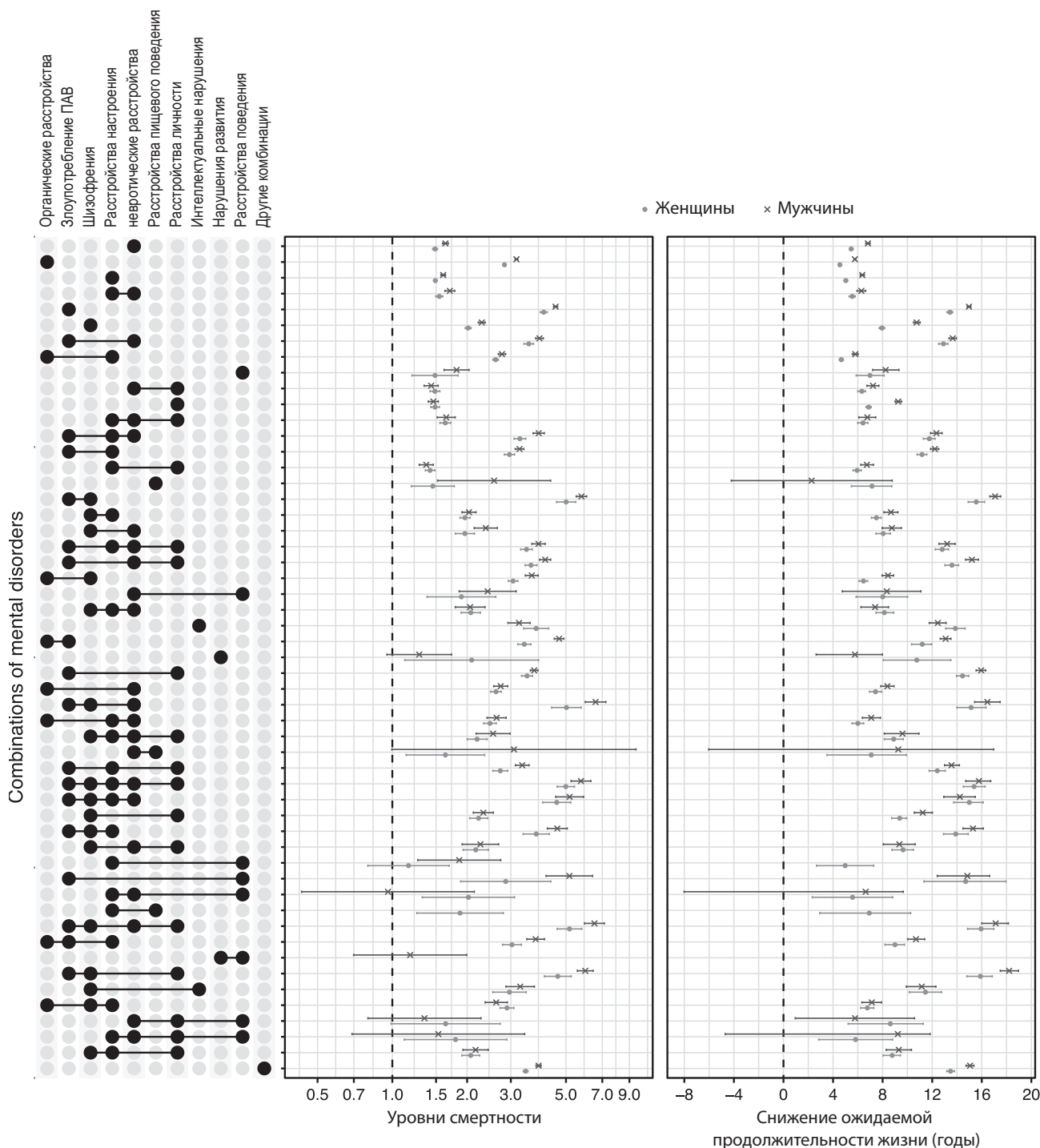


Рисунок 3. Привязанные к полу уровни смертности в сравнении между всеми комбинациями психических расстройств и лицами без них, с выравниванием по полу, возрасту и календарному времени; а также снижение ожидаемой продолжительной жизни (в годах) для лиц с каждой комбинацией психических расстройств по сравнению с общей популяцией того же пола и возраста. Штриховая линия отражает отсутствие дополнительной смертности. «Расстройства поведения» – расстройства поведения и эмоций с преимущественным началом в детском и подростковом возрасте. «Невротические расстройства» – невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства.

В самом деле, расстройства настроения и невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства, одни или в комбинации, присутствовали у 64,8% лиц с установленным диагнозом одного психического расстройства. Эта доля увеличивалась до 80,0% среди лиц с двумя расстройствами, 91,6% среди лиц с тремя диагнозами и у 97,7% лиц с четырьмя диагнозами.

Повышенная смертность, связанная с комбинациями психических расстройств

Динамическая когорта состояла из 5 205 859 человек из фиксированной когорты и дополнительных 2 299 576 чело-

век, родившихся или иммигрировавших в Данию после 1 января 1995 г., что составило всего 7 505 576 человек (3 742 852 мужчины и 3 762 724 женщины) и 116,5 миллионо человеко-лет последующего наблюдения.

В целом 1 171 035 человек (589 337 мужчин и 581 698 женщин) умерли за 22 года наблюдения (15,6% всех мужчин и женщин). Уровни смертности были более высокими среди тех, кто имел одну из 52 самых распространённых комбинаций психических расстройств по сравнению с теми, у кого психических расстройств не было, за исключением лиц с со-существующими поведенческими и расстройствами разви-тия (MRR 1,11; 95% ДИ: 0,67–1,84). Наибольший MRR составил 5,97 (95% ДИ: 5,52–6,45) для комбинации из шизо-

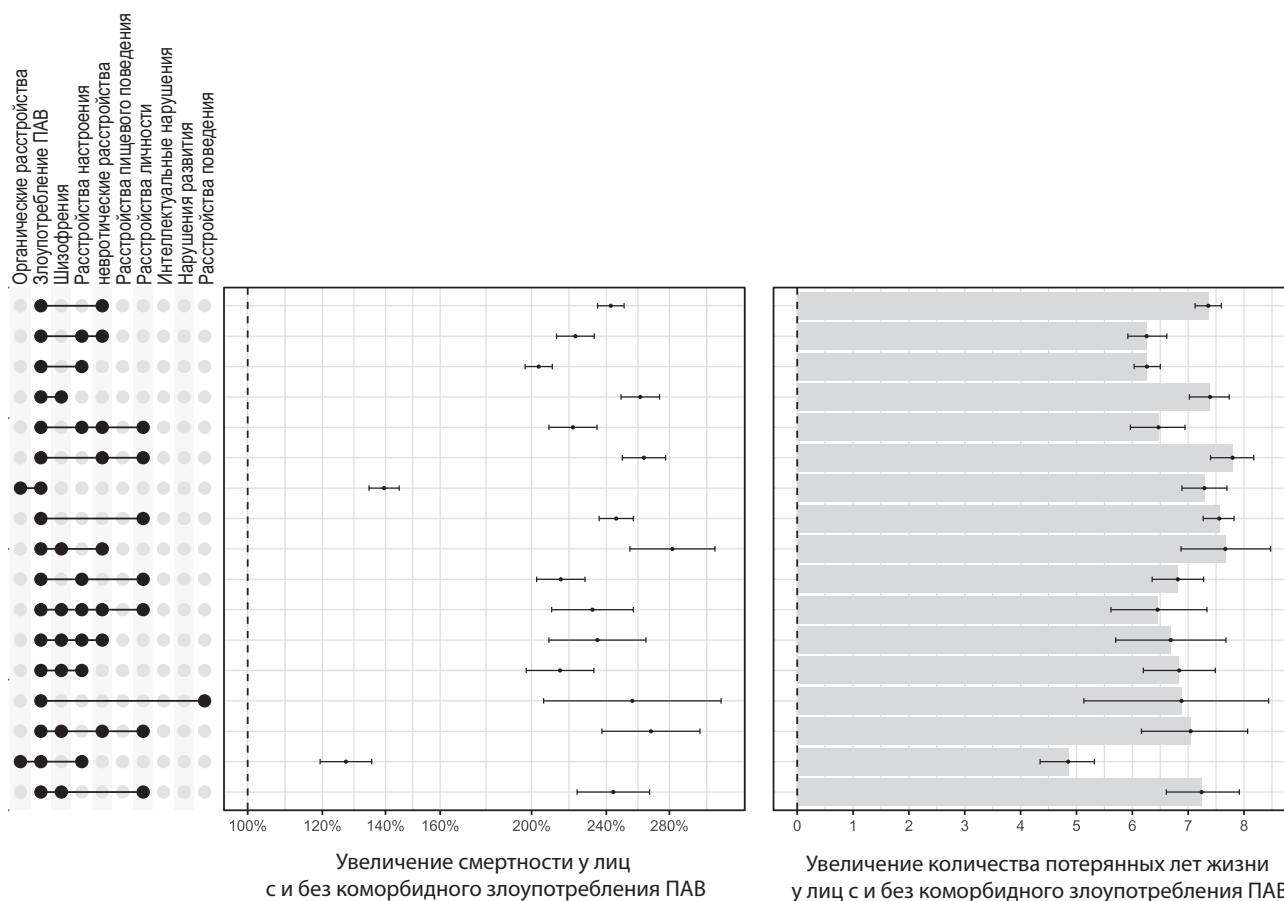


Рисунок 4. Увеличение уровней смертности у лиц, имеющих каждую комбинацию психических расстройств, по сравнению с комбинациями без злоупотребления ПАВ, с выравниванием по полу, возрасту и календарному времени; а также увеличение потерянных лет жизни для лиц с каждой комбинацией психических расстройств по сравнению с комбинациями без злоупотребления ПАВ. Штриховая линия отражает отсутствие дополнительной смертности. Расстройства поведения» – расстройства поведения и эмоций с преимущественным началом в детском и подростковом возрасте. «Невротические расстройства» – невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства.

френии, невротического/связанного со стрессом/соматоформного расстройства и расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ (рис. 2).

Каждая из 52 комбинаций психических расстройств была ассоциирована с более короткой ожидаемой продолжительностью жизни по сравнению с общей популяцией. Наименьшая разница в оставшейся продолжительности наблюдалась при органических расстройствах и составила 5,06 лет (95% ДИ: 5,01–5,11). Наибольшая разница в продолжительности жизни была у лиц с комбинацией из шизофрении, расстройств личности и употребления психоактивных веществ: 17,46 лет (95% ДИ: 16,86–18,03) (рис. 2).

У мужчин уровни смертности и снижение ожидаемой продолжительности жизни были выше, чем у женщин по нескольким расстройствам (например, шизофрения, расстройства настроения, невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства; расстройства настроения и расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ). У женщин по сравнению с мужчинами не были значимо повышены уровни смертности. Однако у пациентов с устойчивыми нарушениями развития ожидаемая продолжительность жизни была заметно снижена (рис. 3).

Добавление шизофрении или расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, к любому диагнозу или комбинации диагнозов было ассоциировано с повышенной смертностью и сниженной ожидаемой продолжительностью жизни по всем комбинациям (рис. 4, 5). Например, те, кто имел только диагноз расстройства настроения, имели коэффициенты смертности в 1,5 раза выше по сравнению с людьми без диагноза (MRR 1,53, 95% ДИ: 1,51–1,55), в то время как те, у кого были расстройства настроения и расстройства, вызванные употреблением психо-

активных веществ, имели уровни смертности в три раза выше (MRR 3,12, 95% ДИ: 3,03–3,22).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье мы обсуждаем тонкие нюансы паттернов коморбидности среди психических расстройств, а также ассоциаций между ними и вытекающие из этого уровни смертности и ожидаемая продолжительность жизни.

В целом у одного из 10 человек был диагноз хотя бы одного психического расстройства за 22-летний период последующего наблюдения. Среди тех, у кого было психическое расстройство, примерно двое из пяти имели два или более их типов. В соответствии с предыдущими исследованиями, основывавшимися на анализе латентных классов^{4,5}, часто сосуществуют расстройства настроения и невротические/связанные со стрессом/соматоформные расстройства, они также входили в состав многих других комбинаций психических расстройств.

Результаты по накоплению психических расстройств показали, что скорость появления дополнительных диагнозов после первого была выше, чем любых других, что демонстрирует «влияние коморбидности». Уровни появления дополнительных диагнозов после наличия двух и более были несколько ниже, но в целом всё равно выше, чем для любых других диагнозов.

Наше исследование первое, которое показывает уровни смертности для комбинаций большого спектра психических расстройств. Связи между психическими расстройствами и смертностью указывают на важную роль расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, при добавлении которых к коморбидной патологии

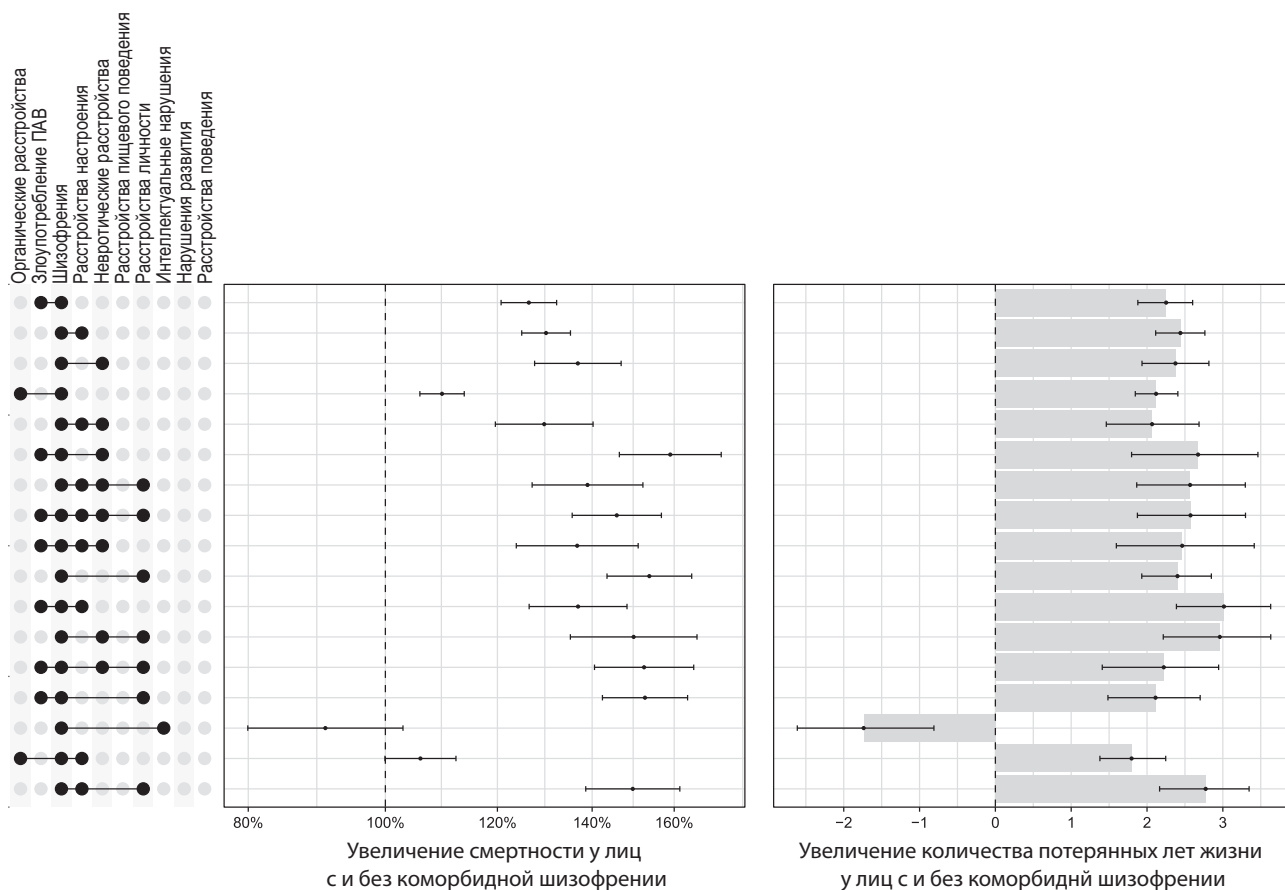


Рисунок 5. Увеличение уровней смертности у лиц с каждой комбинацией психических расстройств по сравнению с лицами без шизофрении, с выравниванием по полу, возрасту и календарному времени; а также увеличение количества потерянных лет жизни для лиц с каждой комбинацией психических расстройств по сравнению с комбинациями без шизофрении. Штриховая линия отражает отсутствие дополнительной смертности. Расстройства поведения» – расстройства поведения и эмоций с преимущественным началом в детском и подростковом возрасте. «Невротические расстройства» – невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства.

резко возрастают уровни смертности и уменьшается ожидаемая продолжительность жизни. Такие результаты совпадают с результатами предыдущих исследований^{9,19-21}, которые показали более высокие уровни смертности у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и другими поведенческими расстройствами, шизофренией, биполярным расстройством или депрессией, если они дополнительно имеют расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ.

Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, довольно распространены^{3,6}, и мы часто наблюдали их участие в комбинациях психических расстройств. Наши предыдущие исследования показали, что риск получения этого диагноза был выше у тех, кто уже имел другое психическое расстройство². Например, люди с расстройством настроения или с невротическим/связанным со стрессом/соматоформным расстройством имели в 10 или 12 раз больший риск в будущем иметь расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, соответственно; вплоть до того, что 13% имели диагноз за 15 лет после манифестации расстройства настроения или невротического/связанного со стрессом/соматоформного. В свете наших новых находок, указывающих на значимый вклад расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, в преждевременную смертность лиц с психическими расстройствами, важной областью развития должны стать меры по предотвращению²², ранней диагностики и быстрому лечению²³ подобного типа коморбидности.

У нашего исследования есть несколько ключевых сильных сторон и самая важная из них – использование популяционных реестров, что позволило включить всю популя-

цию с проспективно собранными данными. Такой дизайн и анализ позволяют заметно снизить риск предубеждений селекции или «бессмертного времени» (т.е. когда некоторые наблюдаемые «не могут умереть» из-за дизайна исследования). Более того, здравоохранение в Дании бесплатное, что снижает потенциальное неравенство в доступе среди лиц с разной социокультурной базой. К тому же, дата смерти получалась из реестров и считалась точной²⁴, и, следовательно, оценки смертности не менялись под воздействием потенциально неправильной классификации.

Однако имеются некоторые ограничения такого исследования, которые стоит учитывать. Во-первых, чтобы анализ был доступен к интерпретации и можно было сравнивать данные из схожих публикаций^{2,3,7}, мы рассматривали широкие диагностические категории, а не конкретные расстройства. Во-вторых, мы основывались на клинических диагнозах, а не на детализированных структурированных диагностических интервью для определения психического расстройства; однако некоторые исследования подтвердили, что многие основанные на реестрах психических расстройств диагнозы обладают достаточной валидностью²⁵⁻²⁹.

В-третьих, хотя исследование включало всю популяцию, диагностированными пациентами считались только те, кто был зарегистрирован в системе вторичной помощи – люди с нелечеными психическими расстройствами, или лечеными только врачом общей практики, были неправильно определены как не имеющие психических расстройств. Хотя небезосновательно считать, что наиболее тяжелые психические расстройства рано или поздно будут зарегистрированы в системе вторичной помощи, идентификация расстройств средней тяжести может быть занижена^{30,31}. К тому же, мы не определяли ремиссию по реестрам; таким об-

разом, понятие группы лиц с психическими расстройствами можно определить как людей, у которых есть диагноз психического расстройства вне зависимости от их возможного дальнейшего выздоровления.

В четвертых, период исследования использовал комбинации психических расстройств за 22 года (с 1995 по 2016 гг.). Хотя это и долгий период для определения самых частых групп психических расстройств, такие оценки не могут быть интерпретированы как показатели распространенности комбинаций на протяжении жизни. Имея доступ к более долгому периоду наблюдения, мы можем увидеть паттерны коморбидности, связывающие расстройства с ранним возрастом манифестации и связанную с ними повышенную смертность в датской популяции, но это не может быть распространено на другие страны.

Насколько нам известно, это исследование на данный момент является самым детализированным для оценки частоты встречаемости комбинаций коморбидных психических расстройств. Мы сообщаем новые данные, связанные с «влиянием коморбидности». К тому же мы предоставляем новые данные о вкладе расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в преждевременную смертность у лиц с коморбидными психическими расстройствами. Мы надеемся, что данное исследование будет мотивировать дальнейшее проведение клинических исследований, разрабатывающих способы предотвращения развития коморбидной патологии среди психических расстройств, а также ранней ее диагностики и быстрого лечения.

Благодарности

В целом проект поддерживается Danish National Research Foundation (Niels Bohr Professorship to J.J. McGrath). J.J. McGrath также поддерживается John Cade Fellowship (APP1056929) от National Health and Medical Research Council. O. Plana-Ripoll получал финансирование от European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme under the Marie Skłodowska-Curie, соглашение на грант no. 837180. K.L. Musliner получает финансирование от Lundbeck Foundation (грант no. R303-2018-3551). S. Dalsgaard's получает финансирование исследований от Novo Nordisk Foundation (no. 22018), Helsefonden (no. 19-8-0260), а также European Union's Horizon 2020 Research and Innovation Programme (nos. 847879 and 667302). P.B. Mortensen поддерживается Lundbeck Foundation (grant nos. R102-A9118 and R155-2014-1724), the Stanley Medical Research Institute и the European Research Council (проект no. 294838). Организации не финансированию не участвовали в дизайне и проведении исследования, сбору, обработке, анализу и интерпретации данных, подготовке, обзоре и утверждении рукописи к публикации. Больше деталей о результатах исследования можно найти на сайте (<http://nbepi.com/sets>).

Библиография

1. Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. *ArchGenPsychiatry* 1994; 51: 8-19.
2. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. Exploring comorbidity within mental disorders among a Danish national population. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 259-70.
3. Kessler RC, Petukhova M, Zaslavsky AM. The role of latent internalizing and externalizing predispositions in accounting for the development of comorbidity among common mental disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 307-12.
4. Kessler RC, Cox BJ, Green JG et al. The effects of latent variables in the development of comorbidity among common mental disorders. *DepressAnxiety* 2011; 28: 29-39.
5. Pedersen CB, Mors O, Bertelsen A et al. A comprehensive nation wide study of the incidence rate and life time risk for treated mental disorders. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 573-81.
6. Lawrence D, Hancock KJ, Kisely S. The gap in life expectancy from preventable physical illness in psychiatric patients in Western Australia: retrospective analysis of population based registers. *BMJ* 2013; 346: f2539.

7. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E et al. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2019; 394: 1827-35.
8. Erlangsen A, Andersen PK, Toender A et al. Cause-specific life-years lost in people with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *LancetPsychiatry* 2017; 4: 937-45.
9. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nation wide cohort study. *Lancet* 2015; 385: 2190-6.
10. Laursen TM, Plana-Ripoll O, Andersen PK et al. Cause-specific life years lost among persons diagnosed with schizophrenia: is it getting better or worse? *Schizophr Res* 2019; 206: 284-90.
11. Meier SM, Mattheisen M, Mors O et al. Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *Br J Psychiatry* 2016; 209: 216-21.
12. Weye N, Momen NC, Christensen MK et al. Association of specific mental disorders with premature mortality in the Danish population using alternative measurement methods. *JAMA NetwOpen* 2020; 3:e206646.
13. Pedersen CB. The Danish Civil Registration System. *Scand J PublicHealth* 2011; 39(Suppl. 7): 22-5.
14. Mors O, Perto GP, Mortensen PB. The Danish Psychiatric Central Research Register. *Scand J PublicHealth* 2011; 39(Suppl. 7): 54-7.
15. Agerbo E. High income, employment, postgraduate education, and marriage. *ArchGenPsychiatry* 2007; 64: 1377.
16. Clayton D, Hills M. *Statistical models in epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 1993.
17. Andersen PK. Life years lost among patients with a given disease. *StatMed* 2017; 36: 3573-82.
18. Plana-Ripoll O, Canudas-Romo V, Weye N et al. Lillies: an R package for the estimation of excess life years lost among patients with a given disease or condition. *PLoSOne* 2020; 15:e0228073.
19. Scott JG, Giørtz, Pedersen M, Erskine HE et al. Mortality in individuals with disruptive behavior disorders diagnosed by specialist services – A nation wide cohort study. *Psychiatry Res* 2017; 251: 255-60.
20. Hjorthoj C, Østergaard ML, Benros ME et al. Association between alcohol and substance use disorders and all-cause and cause-specific mortality in schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression: a nationwide, prospective, register-based study. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 801-8.
21. Meier SM, Dalsgaard S, Mortensen PB et al. Mortality risk in a nation wide cohort of individuals with tic disorders and with Tourette syndrome. *MovDisord* 2017; 32: 605-9.
22. Kessler RC, Price RH. Primary prevention of secondary disorders: a proposal and agenda. *Am J CommunityPsychol* 1993; 21: 607-33.
23. Teesson M, Proudfoot H (eds). *Comorbid mental disorders and substance use disorders: epidemiology, prevention and treatment*. Sydney: Australian Government Department of Health and Ageing, 2003.
24. Helweg-Larsen K. The Danish register of causes of death. *Scand J Public Health* 2011; 39 (Suppl. 7): 26-9.
25. Phung TKT, Andersen BB, Høgh P et al. Validity of dementia diagnoses in the Danish hospital registers. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 220-8.
26. Kessing LV. Validity of diagnoses and other clinical register data in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry* 1998; 13: 392-8.
27. Lauritsen MB, Jørgensen M, Madsen KM et al. Validity of childhood autism in the Danish Psychiatric Central Register: findings from a cohort sample born 1990-1999. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 139-48.
28. Bock C, Bukh J, Vinberg M et al. Validity of the diagnosis of a single depressive episode in a case register. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2009; 5: 4.
29. Jakobsen KD, Frederiksen JN, Hansen T et al. Reliability of clinical ICD-10 schizophreniadiagnoses. *Nord J Psychiatry* 2005; 59: 209-12.
30. Musliner KL, Liu X, Gasse C et al. Incidence of medically treated depression in Denmark among individuals 15-44 years old: a comprehensive overview based on population registers. *Acta Psychiatr Scand* 2019; 139: 548-57.
31. Hansen SS, Munk-Jørgensen P, Guldbaek B et al. Psychoactive substance use diagnoses among psychiatric in-patients. *ActaPsychiatrScand* 2000; 102: 432-8.

DOI:10.1002/wps.20802