

© Кушнерев И.С., 2026;  
 © Гвоздецкий А.Н., 2026;  
 © Добровольская А.Е., 2026;  
 © Софронов А.Г., 2026

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК UDC/616.895.8; 616.082.4

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-1-6-16>

## Прогнозирование риска повторных госпитализаций больных параноидной шизофренией с учетом длительности заболевания и базовой антипсихотической терапии

Иван Сергеевич Кушнерев<sup>1,2</sup>, Антон Николаевич Гвоздецкий<sup>1,2</sup>, Алла Евгеньевна Добровольская<sup>1,2</sup>, Александр Генрихович Софронов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», Санкт-Петербург, Россия

Автор для корреспонденции: Иван Сергеевич Кушнерев, [splitter887@gmail.com](mailto:splitter887@gmail.com)

### Резюме

**Обоснование:** поиск применимых в реальной клинической практике предикторов повторных госпитализаций остается в зоне интереса исследователей шизофрении. Прогностическое значение базовой антипсихотической терапии после выписки из стационара и ее взаимосвязь с длительностью заболевания остается малоизученной. **Цель исследования:** выявить факторы риска повторных госпитализаций у больных параноидной шизофренией с учетом длительности заболевания и базовой антипсихотической терапии, назначенной на момент выписки из психиатрического стационара. **Пациенты и методы:** методом сплошной выборки в исследование включены 163 больных параноидной шизофренией (женщин 42,3%; средний возраст  $30,26 \pm 7,05$  года), выписанных после стационарного лечения. По данным медицинских карт учитывали антипсихотическую терапию на момент выписки из стационара в период с 2018 по 2024 г. Антипсихотики были разделены на препараты первого и второго поколений (АПП и АВП). Пациенты, принимавшие клозапин, были исключены из исследования. Произведен учет способ приема препаратов (пероральный или инъекции депо-форм). Все дозы препаратов конвертированы в стандартные суточные дозы (эквивалент 5 мг рисперидона по методике *Defined daily dose*, В03). Анализировали прогностическую значимость длительности заболевания. Риск повторных госпитализаций оценивали регрессией Кокса со смешанными эффектами. **Результаты:** средняя продолжительность наблюдения составила 3,87 [2,87; 4,08] лет. Средняя дозировка антипсихотика составила 1,20 [0,99; 1,67] суточных доз. В структуре лекарственных назначений АВП суммарно занимали 76,2%. На долю пролонгированных форм обоих поколений пришлось 18,1% назначений. С увеличением стандартной суточной дозы АВП во время одной госпитализации суммарно снижается риск повторной госпитализации ( $aHR = 0,24$  (0,07; 0,83),  $p = 0,005$ ). В рамках первого эпизода общий риск регоспитализации меньше относительно пациентов с хроническим течением заболевания ( $aHR = 0,49$  (0,29; 0,82),  $p < 0,001$ ). Для остальных комбинаций факторов «доза препарата — поколение антипсихотика — число госпитализаций» тренды не имеют однозначного вида. **Заключение:** при первом психотическом эпизоде риск регоспитализации вне зависимости от получаемой терапии снижен в 2,04 (1,22; 3,40) раза. При назначении пациентам антипсихотических препаратов второго поколения (кроме клозапина) в дозе, превышающей стандартную суточную дозу, риск регоспитализации снижается в 4,17 (1,20; 14,29) раза вне зависимости от давности заболевания.

**Ключевые слова:** шизофрения, антипсихотики, регоспитализация, повторная госпитализация, суточная доза

**Для цитирования:** Кушнерев И.С., Гвоздецкий А.Н., Добровольская А.Е., Софронов А.Г. Прогнозирование риска повторных госпитализаций больных параноидной шизофренией с учетом длительности заболевания и базовой антипсихотической терапии. *Психиатрия*. 2026;24(1):6–16. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-1-6-16>

RESEARCH

UDC/616.895.8; 616.082.4

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-1-6-16>

## Predicting the Risk of Rehospitalization in Patients with Paranoid Schizophrenia Considering Disease Duration and Maintenance Antipsychotic Therapy

Ivan S. Kushnerev<sup>1,2</sup>, Anton N. Gvozdetckii<sup>1,2</sup>, Alla E. Dobrovolskaya<sup>1,2</sup>, Aleksandr G. Sofronov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg Psychiatric Hospital No 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Ivan S. Kushnerev, [splitter887@gmail.com](mailto:splitter887@gmail.com)

### Summary

**Background:** the search for predictors of readmission applicable in real clinical practice is still of interest to schizophrenia researchers. The prognostic value of antipsychotic therapy after discharge from the hospital and its relationship to the duration of the disease remain poorly understood. **The aim** was to identify risk factors for repeated hospitalization in patients with paranoid

schizophrenia, taking into account the duration of the disease and the underlying antipsychotic therapy prescribed at the time of discharge from a psychiatric hospital. **Patients and Methods:** the study included 163 patients with paranoid schizophrenia (unselected sampling; women — 42.3% ( $n = 69$ ), average age — 30.26 ± 7.05 years), discharged after inpatient treatment. Antipsychotic therapy was taken into account when the patient was discharged from the hospital, according to medical records for the period from 2018 to 2024. Antipsychotic drugs were divided into the first and second generations (respectively, FGA and SGA). Patients taking clozapine were excluded from the study. The method of taking the medicine (oral or injectable in the form of a depot) was taken into account. All doses of the drugs have been converted to standard daily doses (the equivalent of 5 mg of risperidone according to the WHO Defined daily dose method). The prognostic significance of the duration of the disease was also studied. The risk of re-hospitalization was assessed using the Cox regression method with mixed effects. **Results:** mean duration of follow-up was 3.87 [2.87; 4.08] years. The average dosage of the antipsychotic was 1.20 [0.99; 1.67] daily doses. Second-generation antipsychotics accounted for 76.2% in total structure of drug prescriptions. The share of extended forms of both generations accounted for 18.1% of appointments. With one SGA hospitalization, the risk of repeated hospitalization decreases with an increase in the standard dose ( $aHR = 0.24$  (0.07; 0.83),  $p = 0.005$ ). In the first episode, the overall risk of rehospitalization was lower relative to that of chronic patients ( $aHR = 0.49$  (0.29, 0.82),  $p < 0.001$ ). For the remaining combinations of factors “drug dose — antipsychotic generation — number of hospitalizations”, the trends are not unambiguous. **Conclusions:** the risk of rehospitalization at the first psychotic episode was reduced by 2.04 (1.22; 3.40) times regardless of the therapy received. When patients are prescribed SGA drugs (except clozapine) in a dose exceeding the standard daily dose, the risk of rehospitalization decreases by 4.17 (1.20; 14.29) times regardless of the duration of the disease.

**Keywords:** schizophrenia, antipsychotics, rehospitalization, repeated hospitalization, daily dose

**For citation:** Kushnerev I.S., Gvozdetckii A.N., Dobrovol'skaya A.E., Sofronov A.G. Predicting the Risk of Rehospitalization in Patients with Paranoid Schizophrenia Considering Disease Duration and Maintenance Antipsychotic Therapy. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2026;24(1):6–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2026-24-1-6-16>

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из задач лечения шизофрении является назначение длительной противорецидивной терапии [1]. Наиболее надежным маркером рецидива является повторная госпитализация в психиатрический стационар [2], поэтому регоспитализация пациента представляет собой значимую проблему современной психиатрии. Согласно данным государственных статистических отчетов, за 2021 г. в России 25,8% пациентов с расстройствами шизофренического спектра были госпитализированы повторно в течение года [3]. С регоспитализациями связаны повышенные расходы на медицинскую помощь [4], в связи с чем выявление факторов риска повторных госпитализаций может быть одним из способов сокращения бремени болезни для пациента, его родственников и психиатрической службы в целом.

На сегодняшний день описано значительное число факторов, увеличивающих риск повторных госпитализаций [5]. Способов снизить риск регоспитализации известно существенно меньше [2]. Среди них эффективность антипсихотической терапии занимает центральное место. Традиционно внимание исследователей сосредоточено на изучении ассоциации между риском повторной госпитализации и поколением антипсихотиков, лекарственной формой антипсихотиков и дозировкой.

Продемонстрировано общее преимущество антипсихотиков пролонгированного действия перед пероральными формами для поддержания ремиссии ( $aHR: 0,597$  (0,443; 0,804)) [6]. При этом разница между пролонгированными формами антипсихотиков первого и второго поколений не выявлена ( $aHR: 1,186$  (0,631; 2,232)) [6].

Использование пролонгированных форм антипсихотиков во время первой госпитализации по поводу

шизофрении, а также после выписки, снижает риск повторного обращения за стационарной помощью в 1,14 раза ( $aHR: 0,88$  (0,84; 0,92)) [7]. Ранний отказ от пролонгов увеличивает риск регоспитализации на 25% ( $aHR: 1,25$  (1,21; 1,30)) [7]. Аналогичные данные получены при сравнении атипичных антипсихотиков-пролонгов с таблетированными формами антипсихотиков [8]. В целом для пациентов с первой госпитализацией применение пролонгов вне зависимости от поколения препаратов снижает риск повторной госпитализации на 15–20% [9].

Существуют данные о том, что среди антипсихотиков второго поколения применение пролонгов связано с меньшей частотой регоспитализации по сравнению с пероральными формами [10]. При отдельном анализе пролонгированных форм показана высокая эффективность высоких доз [10].

Однако не все согласны с тем, что повышение дозировок оправдано. Высказано мнение, что оптимальный режим дозирования соответствует 5 мг эквивалента рисперидона, так как дальнейшее увеличение дозировки не приводит к улучшению результата [11]. Не все данные подтверждают преимущества пролонгов. Например, выявлена ассоциация между назначением пролонгов и увеличением частоты госпитализаций на 1% ( $PR: 1,01$  (1,00; 1,02)) [12].

Не обнаружено зависимости между частотой регоспитализации и режимом терапии (монотерапия или полипрагмазия) [13]. Этот результат воспроизводится у пациентов с первым эпизодом ( $aHR: 1,04$  (0,88; 1,25)) при сопоставлении результатов комбинированной терапии с монотерапией [14]. Сравнение монотерапии пролонгом с комбинацией «пролонг и пероральный антипсихотик» показало преимущество монотерапии как по риску (на 51% меньше,  $aHR: 0,49$  (0,35; 0,69)), так и по частоте регоспитализации (на 38% меньше,  $aIRR: 0,62$  (0,46; 0,84)) [15].

Поскольку пациенты вынуждены принимать поддерживающую терапию неопределенно долго, необходимо учитывать влияние хронизации процесса на риск повторных госпитализаций. Длительность заболевания увеличивает этот риск в 1,08 раза [16]. С ростом числа предыдущих госпитализаций риск возрастает в 1,42 раза (aHR: 1,42 (1,22; 1,64)) [17]. Полагаем, с этим связано прогрессирующее увеличение на 5% вероятности повторной госпитализации после каждой следующей госпитализации в анамнезе (PR: 1,05 (1,03; 1,06)) [12].

Несмотря на значительное число работ по рассматриваемой проблеме, исследований с одновременным изучением всех компонентов антипсихотической терапии недостаточно. Кроме того, учет изменения терапии обычно производится в исследованиях с исходно определенным дизайном. В реальной практике назначенная пациентам терапия может меняться неоднократно, что также требует изучения. Немаловажной мотивацией выполнения данного исследования является проверка опубликованных результатов в российских условиях.

**Цель исследования:** выявить факторы риска повторных госпитализаций у больных параноидной шизофренией с учетом длительности заболевания и базовой антипсихотической терапии, назначенной на момент выписки из психиатрического стационара.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова», г. Санкт-Петербург (далее — ГПБ №3).

В исследуемую когорту методом сплошной выборки были включены 163 пациента, поступившие в ГПБ №3 в период с 2018 по 2024 г. с достоверно верифицированным на основании критериев МКБ-10 диагнозом параноидной шизофрении (F20.0).

Критерии включения в исследование: возраст 18–50 лет; диагноз «Шизофрения, параноидная форма» (F20.0 по МКБ-10); письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие непогашенной судимости, недееспособность пациента.

Критерии исключения из исследования: наблюдение менее 5 лет с момента включения в исследование, отказ от участия в исследовании на любом этапе, назначение клозапина на любом этапе участия в исследовании. Клозапин, согласно клиническим рекомендациям, применялся только при фармакорезистентных состояниях [1]. Для валидности модели из выборки были исключены все пациенты, которым был назначен клозапин, так как показания к его назначению отличались от показаний для других препаратов.

### Этические аспекты

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие на участие в программе. Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 1975–2024 гг., и одобрено локальным

этическим комитетом ФГБОУ СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол №4 от 04.04.2018, протокол №11 от 04.12.2024).

### Ethical aspects

All examined participants of study signed the informed consent to take part in a study. This study complies with the Principles of the WMA Helsinki Declaration 1964 amended 1975–2024. The research protocol was approved by Local Ethical Committee of I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University (protocol No. 4 from 04.04.2018, protocol No. 11 from 04.12.2024).

В исследуемой выборке были выделены пациенты с продолжительностью заболевания менее пяти лет и числом госпитализаций в анамнезе не более трех («первый психотический эпизод») и длительно болеющие пациенты с хронифицированным состоянием (длительность заболевания > 5 лет или > 3 госпитализаций в анамнезе). Все пациенты были выписаны из стационара в состоянии ремиссии.

В реальной клинической практике во время госпитализации в рамках подбора терапии происходила смена антипсихотика и использовались адъювантные препараты. Мы учитывали только базовую антипсихотическую терапию на момент выписки из стационара, рекомендованную для продолжения лечения пациентов в амбулаторных условиях.

Из медицинских карт извлекалась информация о структуре лекарственных назначений пациентов при выписке. Для унификации лекарственной терапии назначенная суточная доза переводилась в стандартную суточную дозу (*Defined Daily Dose*, DDD) антипсихотика [18, 19]. Одна стандартная суточная доза являлась эквивалентом 5 мг рисперидона [18, 19]. Расчет DDD осуществлялся с учетом лекарственной формы препарата.

Прогностическое влияние поколения антипсихотика и лекарственной формы на риск повторной госпитализации каждого оценивали с учетом дозы. В случае назначения двух антипсихотиков каждый препарат включали в модель независимо друг от друга. Эффект полипрагмазии учитывали за счет смешанного характера модели. Дополнительную статистическую оценку полипрагмазии не осуществляли.

### Методика прогнозирования риска повторной госпитализации

Проверка гипотезы исследования о влиянии антипсихотической терапии на риск повторной госпитализации осуществлялась следующим образом. В качестве зависимой переменной рассматривали период между датой выписки и датой повторного поступления с отметкой о наличии госпитализации. В случае отсутствия поступления в стационар на фиксированную дату при окончании исследования ставилась отметка об отсутствии госпитализации (цензурирование справа). Исходно допускалось, что риск регоспитализации зависит от величины назначенной стандартной дозы антипсихотика, поколения антипсихотика (первое или второе), способа приема антипсихотика (перорально

или посредством инъекции с длительным высвобождением), клинической группы, (пациенты с первым эпизодом психоза или хроническим течением заболевания). К клинической группе первого эпизода были отнесены пациенты с длительностью заболевания  $\leq 5$  лет и  $\leq 3$  госпитализациями в анамнезе. Группа больных с хронифицированным состоянием включала пациентов с длительностью заболевания  $> 5$  лет и/или имевших  $> 3$  госпитализаций в анамнезе.

Было выдвинуто предположение, что число наблюдаемых госпитализаций является интегральным фактором, который динамически изменяет риск регоспитализации. По числу госпитализаций с момента включения пациента в исследование выполнена стратификация рисков. Для этого была построена нулевая модель, которая включала только стратификацию по числу задокументированных госпитализаций с момента включения в исследование. Далее выполнено последовательное сравнение рисков для определения возможной группировки. Опыт стационарного лечения в прошлом и продолжительность болезни в модель не включали, так как эти факторы в упрощенном виде вошли в фактор клинической группы.

Все рассмотренные факторы включали как основные эффекты, так и эффекты взаимодействия. Если комбинация факторов приводила к проблемам при вычислениях, она исключалась до момента основного анализа. После определения максимально полного набора предикторов исходная модель подвергалась редукции методом сплошного перебора факторов риска и их комбинаций до достижения оптимального результата.

#### Статистический анализ

Для описания категориальных переменных использовали абсолютные значения и доли от целого —  $n$  (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывали средним и стандартным отклонением ( $M$  ( $\sigma$ )), дискретные переменные и упорядоченные данные — медианой, 1–3 квартилями ( $Md$  [ $Q1; Q3$ ]). Также вычисляли минимальное и максимальное значение ( $|\min; \max|$ ).

Для оценки риска повторных госпитализаций [20] использовали регрессию Кокса со смешанными эффектами (библиотека *coxme: Mixed Effects Cox Models*). В качестве случайного эффекта рассматривали обезличенный индивидуальный номер пациента. Предварительный расчет необходимого числа наблюдений не осуществляли в связи с отсутствием аналогичных данных. Исходная матрица данных содержала 316 строк. Оценку эффектов взаимодействия между категориальными и (или) непрерывными факторами выполняли с использованием библиотеки *emmeans* — пакетом для работы с оцененными маргинальными средними (EMMs, также известными как средства наименьших квадратов) в контексте традиционных регрессионных моделей. Результаты представлены в виде коэффициентов опасности *hazard ratio* (HR) — отношения рисков и их доверительного интервала вне зависимости

от вида проверяемого эффекта. Для каждого фактора риска оценивали статистическую значимость результата (распределение  $\chi^2$  (df),  $p$ -значение). Перебор моделей осуществляли при помощи *Multi-Model Inference*. Итоговая модель выбрана по наименьшему значению скорректированного информационного критерия Акаике (AICc) [21, 22]. Целевое  $p$ -значение для отклонения нулевой гипотезы составило менее 0,005, диапазон доверительного интервала — 99,5% [23, 24]. Для коррекции  $p$ -значений при множественном тестировании гипотез применена процедура Беньямини–Хохберга [25]. Расчеты выполнены на языке программирования R v 4.4.2.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С учетом критериев не включения и исключения обследовано 163 пациента, из них 69 (42,3%) женского пола. Группу 1 составили 108 (66,3%) пациентов с первым психотическим эпизодом, а группу 2 — 55 (33,7%) «хронизированных» пациентов с продолжительностью заболевания свыше 5 лет. Средний возраст в выборке составил 30,26 (7,05) года, давность манифеста психических расстройств — 6,00 [5,00; 9,00] лет. Структура уровня образования среди пациентов была следующей: полное среднее — 31 (19,0%), среднее профессиональное — 50 (30,7%), неоконченное высшее — 32 (19,6%), высшее — 50 (30,7%). Только 62 (38,0%) пациента были трудоустроены или обучались, в то время как 101 пациент (62,0%) не был вовлечен в трудовую деятельность. Инвалидами признаны 22 (13,5%) больных. Основная масса пациентов (131 человек; 80,4%) в браке никогда не состояла, 20 (12,3%) — были в разводе, только 12 (7,4%) человек состояли в зарегистрированном браке. Самостоятельно проживала треть больных — 55 (33,7%), 13 (8,0%) пациентов проживали с супругом (в зарегистрированном браке или расторгнутом). Большая часть больных (95 человек; 58,3%) проживали с родственниками. У 21 (12,9%) были дети. Коморбидность с алкогольной зависимостью выявлена у 9 (5,5%) пациентов.

Средняя дозировка антипсихотиков составила 1,20 [0,99; 1,67] суточных доз. В структуре лекарственных назначений антипсихотики второго поколения суммарно занимали 76,2%. Доля пролонгированных форм обоих поколений составила 18,1%.

Самыми часто используемыми антипсихотиками второго поколения в группе больных с первым психотическим эпизодом были оланзапин (28,6%), рисперидон (26,5%) и палиперидон (11,6%), среди антипсихотиков первого поколения преобладали галоперидол (10,1%) и зуклопентиксол (7,4%). Пациентам с хронифицированными состояниями чаще назначали антипсихотики второго поколения, такие как рисперидон (30,9%), оланзапин (11,6%) и кветиапин (8,4%), среди антипсихотиков первого поколения — чаще всего галоперидол (29,5%) и зуклопентиксол (6,0%).

Средняя продолжительность наблюдения составила 3,87 [2,87; 4,08] года, средняя продолжительность госпитализации — 40 [32; 64] дней, средняя продолжительность периодов вне нахождения в стационаре — 1009 [603,5; 1 414] дней. Структура числа госпитализаций, относительно которых выполнена стратификация рисков повторной госпитализации, приведена на рис. 1. Из 163 пациентов исследуемой группы за период наблюдения около 4 лет 94 человека (57,7%) были госпитализированы однократно, 40 (24,0%) — дважды; 11 (6,7%) — трижды, 18 (11,0%) — четыре раза и более. На рис. 1б видно кумулятивное распределение, согласно которому из 163 пациентов (100%) с не менее, чем одной госпитализацией в анамнезе, 69 человек (42,3%) имели не менее двух, 29 (17,8%) — не менее трех и 54 (33,1%) — не менее четырех госпитализаций в прошлом.

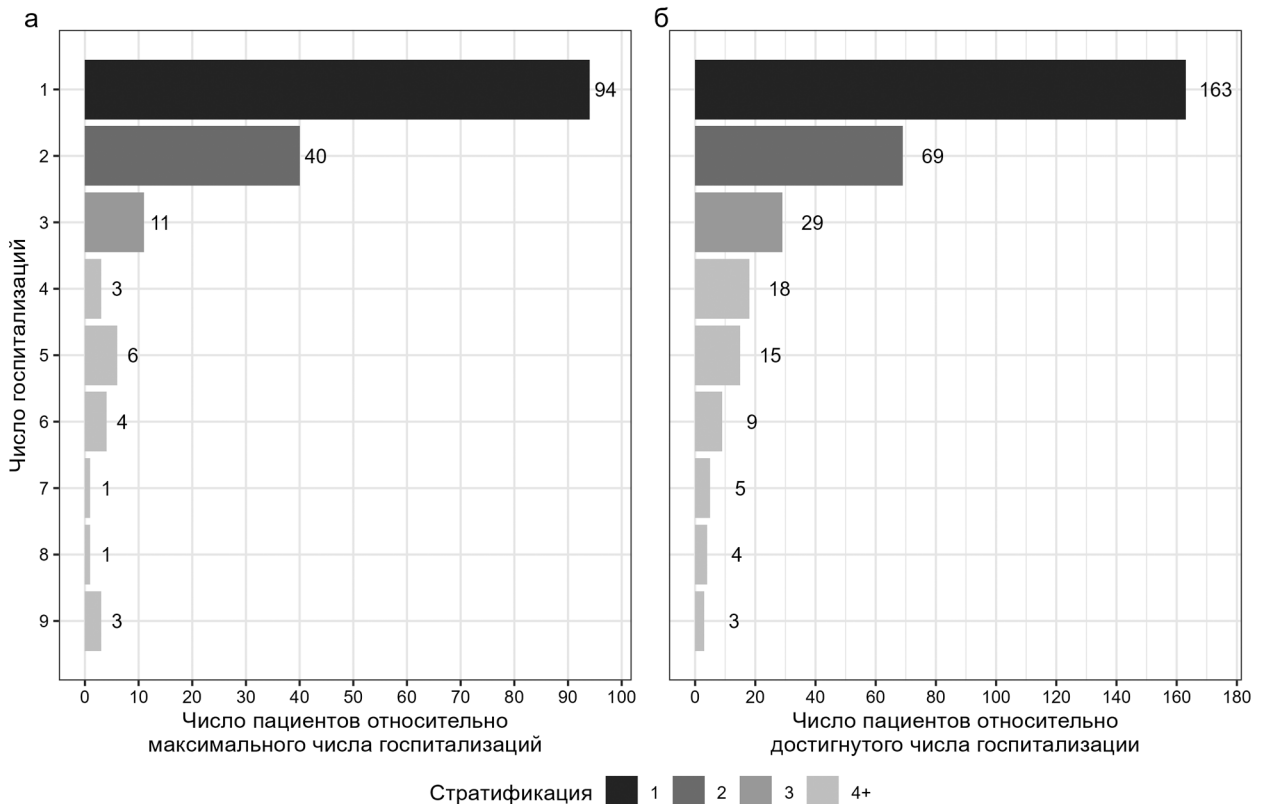
В результате сплошного перебора была получена итоговая модель, которая по структуре была проще исходной и обладала меньшим AICс (1405,31 против 1428,33). Основные эффекты модели представлены дозой препарата ( $\chi^2 = 5,28$  (1),  $p = 0,022$ ), поколением антипсихотика ( $\chi^2 = 8,86$  (1),  $p = 0,003$ ), лекарственной формой ( $\chi^2 = 0,16$  (1),  $p = 0,685$ ), клинической группой ( $\chi^2 = 15,29$  (1),  $p < 0,001$ ), стратификацией по числу госпитализаций ( $\chi^2 = 116,77$  (3),  $p < 0,001$ ). Принадлежность к клинической группе относительно длительности заболевания является единственным фактором, с которым не оказалось эффектов взаимодействия.

Ни один из двухфакторных эффектов не преодолел порог отклонения статистической гипотезы. Однако из модели они исключены не были, так как в противном случае снижалось качество модели. Получены следующие двухфакторные эффекты взаимодействия: «доза антипсихотика — число госпитализаций» ( $\chi^2 = 10,32$  (3),  $p = 0,016$ ), «доза антипсихотика — поколение антипсихотика» ( $\chi^2 = 2,54$  (1),  $p = 0,111$ ), «поколение антипсихотика — число госпитализаций» ( $\chi^2 = 6,26$  (3),  $p = 0,100$ ), «лекарственная форма — число госпитализаций» ( $\chi^2 = 9,84$  (3),  $p = 0,020$ ).

Ключевая характеристика модели — трехфакторное взаимодействие «доза антипсихотика — группа препарата — число госпитализаций» ( $\chi^2 = 15,68$  (3),  $p < 0,001$ ). Этот наивысший эффект взаимодействия был подвергнут в дальнейшем углубленному анализу.

Результаты парного сравнения групп «первый эпизод — хронизированные пациенты» и всех рассматриваемых эффектов взаимодействия представлены с учетом других параметров модели, а  $p$ -значения скорректированы поправкой на множественное тестирование гипотез. Вне зависимости от характеристики принимаемой терапии в группе хронизированных пациентов риск повторной госпитализации выше в 2,04 (1,22; 3,40) раза по сравнению с пациентами, относящимися к группе первого психотического эпизода ( $p < 0,001$ ).

Результаты анализа трехфакторного взаимодействия приведены на рис. 2. Согласно представленному

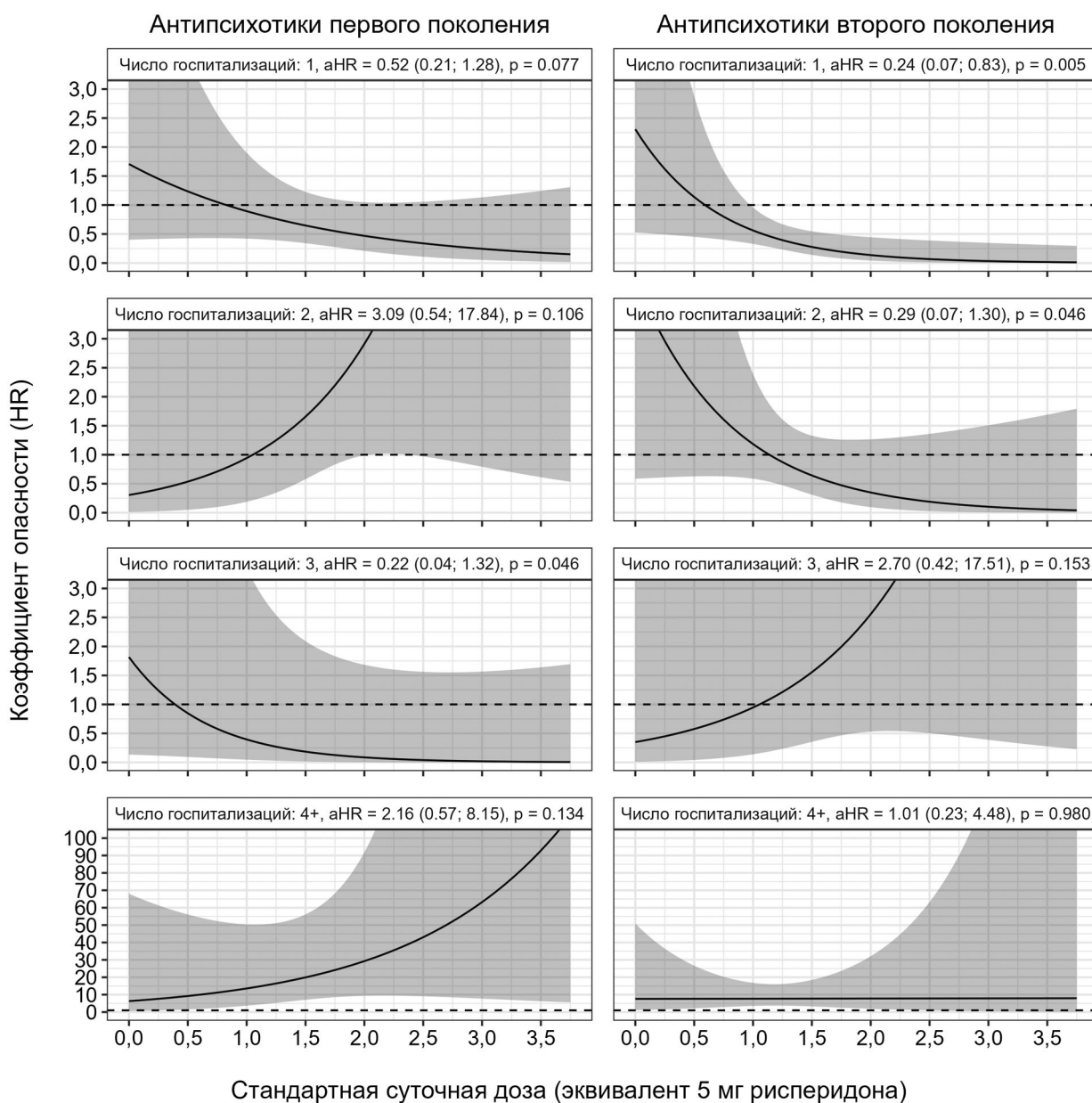


**Рис. 1.** Характеристика процесса регоспитализации за период наблюдения  
**Fig. 1** Characteristics of the rehospitalization process during the observation period

иллюстративному материалу, только для одного тренда получен статистически значимый результат ( $p = 0,005$ ). Отметим, что в результате поправки на множественное тестирование гипотез за счет знаков после запятой рассматриваемое  $p$ -значение формально превышает строго выбранную критическую точку ( $p < 0,005$ ). Однако изменение в большую сторону по данному  $p$ -значению относительно исходной величины мало, а верхняя граница 99,5% доверительного интервала меньше 1, что указывает на отличие от нулевого распределения. Эти данные позволяют предположить, что после одной госпитализации с увеличением дозы антипсихотика второго поколения относительно стандартной

суточной дозы отмечается суммарное снижение риска повторной госпитализации в 4,17 (1,20; 14,29) раза ( $aHR = 0,24 (0,07; 0,83), p = 0,005$ ).

Аналогичный тренд визуализируется для двух госпитализаций в случае антипсихотиков второго поколения. В случае препаратов первого поколения тренд на снижение риска характерен для одной и трех госпитализаций. Оставшиеся тренды графически указывают на возрастание риска регоспитализации при росте назначенной дозы препарата. Тем не менее, для рассмотренных трендов корректнее говорить о неопределенном результате в силу статистической незначимости результатов.



**Рис. 2.** Тренды риска регоспитализации с учетом факторов: «доза антипсихотика — поколение антипсихотика — число повторных госпитализаций»

**Fig. 2** Trends in the risk of rehospitalization taking into account the factors: “antipsychotic dose — antipsychotic generation — number of rehospitalizations”

## ОБСУЖДЕНИЕ

Для достижения поставленной цели исследования нами построена математическая модель, определяющая набор факторов повторной госпитализации у больных параноидной шизофренией после выписки из психиатрического стационара. Мы ограничились комбинацией следующих факторов риска: стандартная дозировка препарата, поколение антипсихотика, лекарственная форма антипсихотика, характеристика длительности и течения заболевания, число наблюдаемых госпитализаций. В ходе исследования мы подтвердили целесообразность их использования для прогнозирования риска повторной госпитализации.

По полученным результатам решающее значение для снижения риска регоспитализации имеет адекватная доза антипсихотика в момент первой задокументированной госпитализации. По нашим данным, при использовании антипсихотиков второго поколения наблюдается наибольший профилактический эффект проводимой терапии в отношении повторных госпитализаций. Учитывая ранее выявленные тенденции по увеличению использования антипсихотиков второго поколения в стационарных условиях [26, 27], их применение на амбулаторном этапе в качестве поддерживающей терапии представляется фактором, снижающим риск рецидива заболевания.

Результат показывает важность подбора соответствующей дозы препарата. В отличие от S. Leucht и соавт. (2021) [11] мы получили снижение риска регоспитализации при превышении стандартной суточной дозы в случае использования антипсихотиков второго поколения при наличии одной задокументированной госпитализации. Сравнительно лучшие результаты проведенного нами исследования объясняются большей выраженностью терапевтического ответа при использовании дозировок выше стандартных суточных. Строго говоря, аналогичный результат был получен S. Leucht и соавт. (2021) [11], когда авторы изучали рецидив в более широком смысле, чем регоспитализация. Однако дозозависимый рост вероятности развития побочных эффектов не позволяет произвольно рекомендовать большие дозы антипсихотиков сверх максимальных, разрешенных к применению. Побочные эффекты являются сильным фактором отказа от терапии, что приводит к ухудшению психического состояния и, как следствие, к повторной госпитализации в стационар [10, 12]. Поэтому при рациональном использовании антипсихотиков необходимо учитывать их переносимость [28].

Нам не удалось выявить более высокую терапевтическую эффективность применения антипсихотиков пролонгированного действия. На наш взгляд, причина кроется в выполненной стандартизации доз. Пролонгированные антипсихотики являются способом гарантированной доставки препарата в организм пациента на протяжении действия инъекции. Однако на риск рецидива лекарственная форма сама по себе не влияет. Так как в исследовании не предполагалось оценивать

приверженность к терапии в амбулаторных условиях, то сделать полноценный вывод о роли лекарственной формы в снижении риска регоспитализации не представляется возможным.

В исследовании не выявлено какой-либо связи между этапом заболевания и проводимой лекарственной терапией, хотя обсуждаемая характеристика показала высокую прогностическую значимость. В обобщенном виде полученный результат подтверждает повышение риска госпитализации в зависимости от возраста [13], продолжительности заболевания [13, 16], числа предыдущих госпитализаций [12, 17]. В будущих исследованиях рекомендуется учитывать этот немодифицируемый фактор риска для корректных расчетов вне зависимости от дизайна исследования.

Настоящее исследование содержит большой объем наблюдений, современный математический аппарат и стандартизацию терапевтического воздействия. Тем не менее необходимо отметить ограничения выполненной работы. Исходно не осуществляли расчет необходимого числа наблюдений. Исследование проводили только в одном психиатрическом стационаре Санкт-Петербурга. В других стационарах города и регионах России возможно получение другого результата. Не изучали историю терапии в амбулаторных условиях, поэтому результат отражает общие тенденции, но не индивидуальную траекторию, которую можно экстраполировать на всех пациентов с параноидной шизофренией. В исследовании не учитывали средовые патопластические факторы, которые могут модифицировать течение заболевания, что было показано при использовании многомерного моделирования [29]. Если бы эти и другие факторы были учтены, возможно, нашлось бы объяснение полученному разнонаправленному эффекту терапии при разном числе госпитализаций. Возможно, нефармакологические причины могли отчасти повлиять на полученный результат. Вместе с тем доподлинно известно, что высокое качество жизни и социальное функционирование снижает риск регоспитализации [30], а побочные эффекты, например, экстрапирамидный синдром, этот риск увеличивают [12]. Эти и другие данные [6] указывают на сопряжение между приверженностью к терапии с ее безопасностью, переносимостью и, в конечном итоге, с индивидуальными компонентами бремени болезни. Антипсихотическая терапия в адекватных дозах обязательна в лечении шизофрении, но ее недостаточно для радикального снижения риска повторной госпитализации. Для этого нужно понимание роли других факторов и наличие возможности их модифицировать для снижения риска регоспитализации.

## ВЫВОДЫ

Методом математического моделирования установлена ассоциация между риском регоспитализации и дозировкой антипсихотика, поколением препаратов, числом госпитализаций в анамнезе. Пациенты первого

психотического эпизода имеют более низкий риск госпитализации вне зависимости от получаемой терапии в 2,04 (1,22; 3,40) раза. Установлено, что применение антипсихотических препаратов второго поколения (кроме клозапина) в дозировках выше стандартной суточной связано со статистически достоверным уменьшением вероятности повторной госпитализации в 4,17 (1,20; 14,29) раза вне зависимости от давности заболевания. Дальнейший поиск предикторов рецидива откроет новые возможности для принятия более взвешенных клинических решений и позволит повысить эффективность фармакотерапии пациентов с параноидной шизофренией.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Клинические рекомендации «Шизофрения». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Доступ из сайта Министерства здравоохранения Российской Федерации. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_3) (дата обращения: 14.09.2025).  
Klinicheskie rekomendacii "Shizofreniya". Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. Dostup iz sajta Ministerstva zdavoohraneniya Rossijskoj Federacii. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_3) (data of access: 14.09.2025) (In Russ.).
2. Olivares JM, Sermon J, Hemels M, Schreiner A. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann Gen Psychiatry*. 2013 Oct 23;12(1):32. doi: 10.1186/1744-859X-12-32 PMID: 24148707; PMCID: PMC4015712.
3. Макушкина ОА, Яздовская АВ. Психиатрическая служба Российской Федерации: вопросы организации и мониторинг показателей (2011–2021 гг.). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2022;4(117):72–82. doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-72-82  
Makushkina OA, Yazdovskaya AV. Psychiatric service of the Russian Federation: issues of organization and monitoring of indicators (2011–2021). *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2022;4(117):72–82. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2022-4(117)-72-82
4. Chi MH, Hsiao CY, Chen KC, Lee LT, Tsai HC, Hui Lee I, Chen PS, Yang YK. The readmission rate and medical cost of patients with schizophrenia after first hospitalization — A 10-year follow-up population-based study. *Schizophr Res*. 2016 Jan;170(1):184–90. doi: 10.1016/j.schres.2015.11.025 Epub 2015 Dec 8. PMID: 26678982.
5. Пашковский ВЭ, Софронюв АГ, Колчев СА, Абриталиев ЕЮ, Федоровский ИД, Добровольская АЕ. Предикторы повторных госпитализаций в психиатрическую больницу больных параноидной шизофренией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. 2019;(1):34–44. doi: 10.31363/2313-7053-2019-1-34-44
6. Pashkovskiy VE, Sofronov AG, Kolchev SA, Abritalin EIu, Fedorovskiy ID, Dobrovolskaya AE. Prediction of repeated hospitalizations in a psychiatric hospital for patients with paranoid schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2019;(1):34–44. (In Russ.). doi: 10.31363/2313-7053-2019-1-34-44
7. Lin CH, Chan HY, Wang FC, Hsu CC. Time to rehospitalization in involuntarily hospitalized individuals suffering from schizophrenia discharged on long-acting injectable antipsychotics or oral antipsychotics. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022 Mar 23;12:20451253221079165. doi: 10.1177/20451253221079165 PMID: 35340566; PMCID: PMC8949740.
8. Chen W, Wu CS, Liu CC, Kuo PH, Chan HY, Lin YH, Chung YE, Chen WJ. In-Hospital Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics and Readmission Risk in Patients With First-Admission Schizophrenia in Taiwan. *JAMA Netw Open*. 2024 Jun 3;7(6):e2417006. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.17006. PMID: 38884998; PMCID: PMC11184458.
9. Lafeuille MH, Laliberté-Auger F, Lefebvre P, Frois C, Fastenau J, Duh MS. Impact of atypical long-acting injectable versus oral antipsychotics on rehospitalization rates and emergency room visits among relapsed schizophrenia patients: a retrospective database analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13(1):221. doi: 10.1186/1471-244X-13-221
10. Lin YH, Wu CS, Liu CC, Kuo PH, Chan HY, Chen WJ. Comparative Effectiveness of Antipsychotics in Preventing Readmission for First-Admission Schizophrenia Patients in National Cohorts From 2001 to 2017 in Taiwan. *Schizophr Bull*. 2022;48(4):785–794. doi: 10.1093/schbul/sbac046
11. Fernández-Miranda JJ, Díaz-Fernández S, López-Muñoz F. The Use of Second-Generation Antipsychotics in Patients with Severe Schizophrenia in the Real World: The Role of the Route of Administration and Dosage — A 5-Year Follow-Up. *Biomedicines*. 2022;11(1):42. doi: 10.3390/biomedicines11010042
12. Leucht S, Bauer S, Sifakis S, Hamza T, Wu H, Schneider-Thoma J, Salanti G, Davis JM. Examination of Dosing of Antipsychotic Drugs for Relapse Prevention in Patients With Stable Schizophrenia: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(11):1238–1248. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.2130
13. Rivelli A, Fitzpatrick V, Nelson M, Laubmeier K, Zeni C, Mylavarapu S. Real-world predictors of relapse in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder in a large health system. *Schizophrenia (Heidelb)*. 2024;10(1):1–11. doi: 10.1038/s41537-024-00448-2
14. Hou M, Wu Y, Xue J, Chen Q, Zhang Y, Zhang R, Yu L, Wang J, Zhou Z, Li X. A predictive model for readmission within 1-year post-discharge in patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):573. doi: 10.1186/s12888-024-06024-3

14. Lee SU, Soh M, Ryu V, Kim CE, Park S, Roh S, Oh IH, Lee HY, Choi S. Risk factors for relapse in patients with first-episode schizophrenia: Analysis of the Health Insurance Review and Assessment Service data from 2011 to 2015. *Int J Ment Health Syst.* 2018;12(1):9. doi: 10.1186/s13033-018-0187-1
15. Patel R, Liman C, Oyesanya M, Ker S, Jayaraman A, Franzenburg KR, Hansen RT, Philbin MJ, Thompson S. Retrospective cohort study of long-acting injectable (LAI) antipsychotic initiation in the inpatient setting: impact of LAI characteristics on transition and continuation of care among patients with schizophrenia in the USA. *BMJ Open.* 2025;15(3):e092216. doi: 10.1136/bmjopen-2024-092216
16. Arayeshgari M, Roshanaei G, Ghaleiha A, Poorolajal J, Tapak L. Investigating factors associated with the number of rehospitalizations among patients with schizophrenia disorder using penalized count regression models. *BMC Med Res Methodol.* 2022;22(1):170. doi: 10.1186/s12874-022-01648-z
17. Sato A, Moriyama T, Watanabe N, Maruo K, Furukawa TA. Development and validation of a prediction model for rehospitalization among people with schizophrenia discharged from acute inpatient care. *Front Psychiatry.* 2023;14:1242918. doi: 10.3389/fpsy.2023.1242918
18. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):S90–S94. doi: 10.1093/schbul/sbv167
19. Leucht S, Crippa A, Sifakis S, Patel MX, Orsini N, Davis JM. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2020;177(4):342–353. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19010034
20. Thenmozhi M, Jeyaseelan V, Jeyaseelan L, Isaac R, Vedantam R. Survival analysis in longitudinal studies for recurrent events: Applications and challenges. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2019;7(2):253–260. doi: 10.1016/j.cegh.2019.01.013
21. Shibata R. An optimal selection of regression variables. *Biometrika.* 1981;68(1):45–54. doi: 10.1093/biomet/68.1.45
22. Sugiura N. Further analysts of the data by Akaike's information criterion and the finite corrections. *Communications in Statistics — Theory and Methods.* 1978;7:1:13–26, doi: 10.1080/03610927808827599
23. Benjamin DJ, Berger JO, Johannesson M, Nosek BA, Wagenmakers EJ, Berk R, Bollen KA, Brems B, Brown L, Camerer C, Cesarini D, Chambers CD, Clyde M, Cook TD, De Boeck P, Dienes Z, Dreber A, Easwaran K, Efferson C, Fehr E, Fidler F, Field AP, Forster M, George EI, Gonzalez R, Goodman S, Green E, Green DP, Greenwald AG, Hadfield JD, Hedges LV, Held L, Hua Ho T, Hoijtink H, Hruschka DJ, Imai K, Imbens G, Ioannidis JPA, Jeon M, Jones JH, Kirchner M, Laibson D, List J, Little R, Lupia A, Machery E, Maxwell SE, McCarthy M, Moore DA, Morgan SL, Munafó M, Nakagawa S, Nyhan B, Parker TH, Pericchi L, Perugini M, Rouder J, Rousseau J, Savalei V, Schönbrodt FD, Sellke T, Sincclair B, Tingley D, Van Zandt T, Vazire S, Watts DJ, Winship C, Wolpert RL, Xie Y, Young C, Zinman J, Johnson VE. Redefine statistical significance. *Nat Hum Behav.* 2018 Jan;2(1):6–10. doi: 10.1038/s41562-017-0189-z PMID: 30980045.
24. Гржибовский АМ, Гвоздецкий АН. Интерпретация величины р и альтернативы ее использованию в биомедицинских исследованиях. *Экология Человека.* 2022;29(3):67–76. doi: 10.17816/humeco97249 Grjibovski AM, Gvozdeckii AN. Interpretation of and alternatives to p-values in biomedical sciences. *Human Ecology.* 2022;29(3):209–218. (In Russ.). doi: 10.17816/humeco97249
25. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 1995;57(1):289–300. doi: 10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x
26. Toto S, Grohmann R, Bleich S, Frieling H, Maier HB, Greil W, Cordes J, Schmidt-Kraepelin C, Kasper S, Stübner S, Degner D, Druschky K, Zindler T, Neyazi A. Psychopharmacological Treatment of Schizophrenia Over Time in 30 908 Inpatients: Data From the AMSP Study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019 Sep 1;22(9):560–573. doi: 10.1093/ijnp/pyz037 PMID: 31263888; PMCID: PMC6754736.
27. Софронов АГ, Добровольская АЕ, Гвоздецкий АН, Кушнерев ИС. Структура назначений антипсихотиков больным шизофренией в психиатрическом стационаре. *Психиатрия.* 2024;22(4):61–73. doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-4-61-73 Sofronov AG, Dobrovolskaya AE, Gvozdetckii AN, Kushnerev IS. Antipsychotic Prescribing Practices for In-patients with Schizophrenia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya).* 2024;22(4):61–73. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2024-22-4-61-73
28. Schneider-Thoma J, Chalkou K, Dörries C, Bighelli I, Ceraso A, Huhn M, Sifakis S, Davis JM, Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral and long-acting injectable antipsychotics for the maintenance treatment of adults with schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet.* 2022;399(10327):824–836. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01997-8
29. Софронов АГ, Добровольская АЕ, Трусова АВ, Гетманенко ЯА, Гвоздецкий АН. Связь психосоциального благополучия больных шизофренией с клиническими, социально-демографическими и нейрокогнитивными характеристиками. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6–2):105–112. doi: 10.17116/jnevro2020120062105 Sofronov AG, Dobrovolskaya AE, Trusova AV, Getmanenko IA, Gvozdetckiy AN. The relationship of psychosocial well-being of patients with schizophrenia with clinical, socio-demographic and neurocognitive characteristics. *S.S. Korsakov Journal of Neurology*

- and *Psychiatry*. 2020;120(6–2):105–112. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2020120062105
30. Shadmi E, Gelkopf M, Garber-Epstein P, Baloush-Kleinman V, Doudai R, Roe D. Routine patient reported

outcomes as predictors of psychiatric rehospitalization. *Schizophr Res*. 2018;192:119–123. doi: 10.1016/j.schres.2017.04.049

#### **Сведения об авторах**

*Иван Сергеевич Кушнерев*, врач-психиатр, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова», ассистент, кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

splitter887@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-9477-3566>

*Антон Николаевич Гвоздецкий*, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по организационно-методической работе, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова», доцент, кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

comisora@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>

*Алла Евгеньевна Добровольская*, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова», доцент, кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

maxmmm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3582-6078>

*Александр Генрихович Софронов*, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный врач, СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И.И. Скворцова-Степанова», заведующий кафедрой, кафедра психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

alex-sofronov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6339-0198>

#### **Information about the authors**

*Ivan S. Kushnerev*, Psychiatrist, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Assistant, Psychiatry and Narcology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

splitter887@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-9477-3566>

*Anton N. Gvozdetskiy*, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Associate Professor, Psychiatry and Narcology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

comisora@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8045-1220>

*Alla E. Dobrovolskaya*, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Associate Professor, Psychiatry and Narcology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

maxmmm@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3582-6078>

*Aleksandr G. Sofronov*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Physician, St. Petersburg Psychiatric Hospital No. 3 named after I.I. Skvortsov-Stepanov, Head of Department, Psychiatry and Narcology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

alex-sofronov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6339-0198>

#### **Вклад авторов**

*Кушнерев И.С.* — концептуализация, методология, визуализация, создание черновика рукописи и ее редактирование, проведение исследования;

*Гвоздецкий А.Н.* — формальный анализ, верификация данных, администрирование данных, создание черновика рукописи и ее редактирование, проведение исследования;

*Добровольская А.Е.* — концептуализация, методология, создание черновика рукописи и ее редактирование, проведение исследования;

*Софронов А.Г.* — руководство исследованием, администрирование проекта, создание черновика рукописи и ее редактирование, проведение исследования.

#### **Authors' contributions**

*Ivan S. Kushnerev* — conceptualisation, methodology, visualization, drafting of the manuscript and its revision, study conduct;

*Anton N. Gvozdetskiy* — formal analysis, data verification, data management, drafting of the manuscript and its revision, study conduct;

*Alla E. Dobrovolskaya* — conceptualization, methodology, drafting of the manuscript and its revision, study conduct;

*Aleksandr G. Sofronov* — supervision, project administration, drafting of the manuscript and its revision, study conduct.

**Конфликт интересов/Conflict of interests**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interests.*

Дата поступления 27.07.2025  
Received 27.07.2025

Дата рецензирования 27.08.2025  
Revised 27.08.2025

Дата принятия к публикации 26.11.2025  
Accepted for publication 26.11.2025