

# Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний

Н.Г. Незнанов<sup>1</sup>, А.О. Кибитов<sup>2</sup>, Г.В. Рукавишников<sup>1</sup>, Г.Э. Мазо<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Негативное влияние депрессии на течение и исход соматической патологии хорошо известно и имеет надежную доказательную базу. Анализ проспективных доказательных исследований подтверждает роль депрессии как независимого и существенного фактора риска развития широко распространенных хронических соматических заболеваний, в том числе таких тяжелых и угрожающих жизни, как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и онкологические заболевания. Большинство соматических заболеваний, как и депрессия, относятся к обширному классу болезней наследственного предрасположения, мультифакториального характера и полигенной природы. Возможно, распределение уровней генетического риска этих заболеваний в популяции также близки и высока вероятность того, что у многих индивидуумов имеется пересечение (общий «кластер») уровней генетического риска двух и более заболеваний, одно из которых – депрессия. В этом случае такие заболевания можно считать «генетически коморбидными» и, вероятно, манифестация одного из них может оказывать влияние на возможность реализации риска других заболеваний. При условии тщательной и информативной диагностики, возможно выявление депрессий на субсиндромальном этапе, что может быть прогностическим признаком высокого риска развития и быстрой манифестации генетически коморбидных соматических заболеваний. Таким образом, категорию пациентов с депрессивным расстройством можно рассматривать как группу высокого риска широкого круга соматической патологии, что определяет необходимость разработки специальных комплексных профилактических мер, в том числе и социального характера, при условии объединения компетенций как ученых, работающих в фундаментальных областях биомедицины, так и клиницистов – психиатров и специалистов в области соматических заболеваний.

*Ключевые слова:* депрессия, соматические заболевания, болезни наследственного предрасположения, факторы риска, генетика, генетический риск, превентивная медицина.

## The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation

N.G. Neznanov<sup>1</sup>, A.O. Kibitov<sup>2</sup>, G.V. Rukavishnikov<sup>1</sup>, G.E. Mazo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>V.P. Serbsky National Medical Research Center on Psychiatry and Addictions of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The negative impact of depression on the course and outcome of somatic disorders is well-known and has a solid theoretical basis. The analyses of prospective studies confirm the role of depression as an independent and significant risk factor for widespread chronic somatic disorders including such severe and life-threatening conditions as cardiovascular diseases, diabetes and oncological pathology. The majority of somatic disorders and depression are the part of the big class of hereditary diseases with multifactorial character and polygenic nature. It is likely, that the genetic risk diversity of these diseases in population is close. There is also a high probability of genetic risks levels overlap (or of common «cluster») of two or more diseases in one individual, with one disorder being major depression. In that case such diseases could be considered «genetically comorbid» and manifestation of one disease could alter the risks of other. Precise and informative diagnostic tools could detect subsyndromal depression that could be the prognostic sign of the high risk and rapid manifestation of somatic diseases. Thus, patients with depressive disorder could be considered as a group with high risks of diverse range of somatic pathology. The coalescence of fundamental biomedical scientists and internists (psychiatrists and other physicians) could lead to the elaboration of specific complex preventative measures including social ones.

*Keywords:* depression, somatic diseases, hereditary disorders, risk factors, genetics, genetic risks, preventive medicine.

АД – антидепрессанты

БАР – биполярное аффективное расстройство

ГГН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый

ГКР – глюкокортикоидные рецепторы

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ОШ – отношение шансов

СД – сахарный диабет

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СРК – синдром раздраженной кишки

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФД – функциональная диспепсия

ФР – фактор риска

Депрессия – хроническое, рецидивирующее психическое заболевание, манифестирует чаще в молодом и среднем возрасте и существенно снижает качество жизни и уровень социального функционирования, часто приводит к ранней инвалидизации и нетрудоспособности [1]. Частота встречаемости депрессии в общей популяции составляет около 5%, но возрастает до 10% среди обратившихся за медицинской по-

мощью по различным причинам [2] и достигает уже 20% среди пациентов с тяжелыми хроническими соматическими заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) или сахарный диабет (СД), хотя формальный психиатрический диагноз выставляется далеко не всегда [3, 4].

Хорошо изучена негативная роль депрессии в отношении течения и клинического прогноза уже существующей

соматической патологии, имеется значительное количество клинических и эпидемиологических исследований, подтверждающих негативное влияние депрессии: снижение шансов формирования и стабилизации ремиссии, повышение риска рецидива, ухудшение краткосрочного и долгосрочного прогноза [5].

Высокий риск развития депрессии выявляется после постановки диагноза и в процессе терапии у пациентов с угрожающими жизни соматическими заболеваниями: ССЗ [6–8], инсультом [9], онкологическими заболеваниями [10, 11] и с заболеваниями, сопряженными с болевой симптоматикой: болями в спине [12], артритами [13] и мигренями [14].

В то же время имеется обоснованное представление о взаимном влиянии – взаимосвязь хронических соматических заболеваний с депрессией достаточно хорошо представлена в ряде кросс-секционных исследований [15, 16]. Однако большинство данных носят описательный характер, не затрагивая характер существующих причинно-следственных связей и вектор этого влияния. Очевидна необходимость оценки и анализа доказательств возможности таких связей, когда депрессия может быть не следствием, а причиной, предиктором или самостоятельным фактором риска (ФР) развития соматического заболевания.

Депрессия, как и большинство хронических соматических заболеваний, входит в обширный класс мультифакторных заболеваний полигенной природы с наследственным предрасположением, и генетические факторы играют значительную роль в их формировании, развитии и клинических проявлениях [17]. Все эти характеристики верны для большинства хронических соматических заболеваний: онкологических [18, 19], аутоиммунных [20] и аутовоспалительных [21], ССЗ [22, 23], СД 1-го (СД1) [24] и 2-го (СД2) типов [25], остеопороза [26], нейропатий [27], панкреатитов [28], а также ожирения [29] и функциональной диспепсии [30]. Возможно, имеются общие генетические механизмы формирования риска развития депрессии и хронических соматических заболеваний.

**Цель** данного аналитического обзора – оценить возможную роль депрессии в качестве предиктора и независимого ФР манифестации хронических соматических заболеваний с учетом возможных общих генетических механизмов формирования риска.

## Депрессия как фактор риска соматических заболеваний

В последние годы накоплено большое количество данных, позволяющих оценить роль депрессии в качестве ФР развития соматической патологии. Депрессия признана независимым ФР повышения смертности как при наличии, так и при отсутствии ССЗ, результаты лонгитудинальных когортных исследований показывают, что депрессия увеличивает риск манифестации ССЗ и смертности у этих пациентов на 80% [31].

### Сведения об авторах:

*Незнанов Николай Григорьевич* – д.м.н., проф., директор НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, председатель Российского общества психиатров, главный психиатр Росздравнадзора, президент Всемирной ассоциации динамической психиатрии

*Рукавишников Григорий Викторович* – к.м.н., м.н.с. отд-ния эндокринологической психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева

*Мазо Галина Элевна* – д.м.н., гл.н.с., руководитель отд-ния эндокринологической психиатрии СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, проф. кафедры психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева

Вклад образа жизни и общих патофизиологических механизмов, а также эффектов антидепрессивной терапии и определенных подтипов депрессии (атипичная и меланхолическая) значителен, однако важную роль играет независимый фактор – генетическое влияние [32]. В двух независимых когортах, одна из которых – близнецовая, показано, что наличие депрессии существенно повышает риски развития ССЗ и хронического болевого синдрома при отсутствии влияния возраста, социально-экономического статуса, курения и метаболических нарушений (ожирения) [33].

Показано влияние депрессии как фактора, увеличивающего риск многих заболеваний, например ССЗ, инсульта, диабета и ожирения [34]. Наиболее масштабные зарубежные проекты – проспективные исследования Nurse's Health Study в двух фазах (NHS I и NHS II), которые проводились на протяжении нескольких десятилетий [35, 36]. Хотя оценка роли депрессии не входила в основные цели этих программ, полученные результаты выявили прогностическую роль депрессии для манифестации многих соматических заболеваний. Наибольший объем данных касается связи депрессии с ССЗ и СД – самыми распространенными хроническими инвалидирующими заболеваниями, которые тесно связаны между собой [37].

### Сердечно-сосудистые заболевания

О выраженной связи депрессии с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) сообщил первый метаанализ 1987 г. [38], однако большинство включенных в обзор исследований были кросс-секционными и наличие ИБС могло способствовать развитию депрессивных симптомов, что не позволило сделать вывод о причинно-следственных отношениях. В 1988 г. проведен метаобзор, в который включены только проспективные исследования [39], однако на тот момент критериям соответствовали лишь три исследования, и связи между депрессией и ИБС не установлено.

Далее количество проспективных исследований значительно увеличилось, однако в метаанализе 1758 исследований в 2002 г. [40] в финальный анализ включены лишь 11 из них – проспективные исследования пациентов с депрессией без предшествующей ИБС в анамнезе. Депрессия оценивалась и как клинический диагноз, и как баллы по психометрическим шкалам и скрининговым самоопросникам, соответствующие клинически значимой депрессивной симптоматике. Случаи стабильной стенокардии исключались ввиду существующих данных о том, что пациенты с тревогой/депрессией часто сообщают о симптомах, схожих по клинической картине со стенокардией, в отсутствие каких-либо патологических изменений коронарных артерий [41]. По итогам финального метаанализа, депрессия оказалась связана со значительным повышением риска коронарных заболеваний в 7 из 11 исследований, включая три исследования с клинически верифицированным диагнозом депрессии. Наличие депрессии увеличивало риск развития коронарных заболеваний, хотя значения относительного риска (отношения шансов – ОШ) составляли от 1,50 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,02–2,19) – увеличение риска на 50% до 4,16 (95% ДИ 1,49–11,62) – увеличение риска более чем в 4 раза [40].

Важно, что клинически верифицированная депрессия оказалась более значимым предиктором ИБС (ОШ=2,69;

### Контактная информация:

*Кибитов Александр Олегович* – д.м.н., зав. лаб. молекулярной генетики ФМИЦ ПН им. В.П. Сербского; тел.: +7(499)241-04-65; e-mail: druggen@mail.ru

95% ДИ 1,63–4,43;  $p < 0,001$ ), чем только симптомы депрессии, оцениваемые с помощью психометрических инструментов (ОШ=1,49; 95% ДИ 1,16–1,92;  $p < 0,002$ ) [40].

Согласно данным Американской кардиологической ассоциации на основе 53 исследований и четырех метаанализов [42], депрессия действительно повышает риски развития ССЗ. Однако еще остается актуальной дискуссия, является ли депрессия независимым ФР или ее влияние проявляется только в совокупности с рядом других факторов. Исследования последних лет позволяют признать депрессию независимым ФР формирования ССЗ [43]. Изолированная тревога не влияет на риск развития ССЗ, в то же время именно депрессия повышала риск развития коронарных заболеваний в большей степени, чем другие типичные ФР (наследственность, курение, повышение показателей систолического артериального давления и холестерина) и специфические ФР (употребление алкоголя, изменения показателей диастолического артериального давления, уровень триглицеридов, альбумина, С-реактивного белка) [43].

В актуальном метаанализе 2017 г. изучены более 118 тыс. индивидуумов (8,5 тыс. с наличием ССЗ и 110 тыс. – без ССЗ) и установлено, что депрессия (клиническая депрессия и симптомы депрессии) повышает риск внезапной сердечной смерти на 62% (отношение рисков [HR] 1,62; 95% ДИ 1,37–1,92;  $p < 0,001$ ), желудочковой тахикардии / желудочковой фибрилляции на 47% (HR=1,47; 95% ДИ 1,23–1,76;  $p < 0,001$ ) и рекуррентной артериальной фибрилляции на 88% (HR=1,88; 95% ДИ 1,54–2,30;  $p < 0,001$ ) [31].

### Сахарный диабет

В крупном проспективном исследовании (6190 человек, смешанная выборка мужчин и женщин, средняя длительность наблюдения – 15,6 года) [44] первичная оценка выраженности депрессии проводилась с использованием субшкалы депрессии шкалы Общего функционирования (General Well-Being Depression subscale) [45], на основании чего пациенты разделены на группы с высоким (9%), средним (32%) и низким (59%) количеством симптомов. Частота возникновения СД оказалась наиболее высокой среди участников с высоким количеством депрессивных симптомов (7,3 на 1000 человек/год;  $p < 0,01$ ) и значимо не различалась у участников со средним и низким числом симптомов (3,4 и 3,6 на 1000 человек/год). Риски развития СД повышались при наличии депрессии у пациентов с низким социально-экономическим статусом в 3 раза [45], что дает возможность предположить способность социальных факторов активно модифицировать уровень исходного риска.

В течение 10-летнего наблюдения 57 880 женщин в исследовании NHS выявлено 2844 случая СД2 (4,9%). На основании данных МНН-5 (five-question Mental Health Inventory) – скринингового инструмента (самоопросника) оценки выраженности депрессивных симптомов – оказалось, что депрессия повышает риск развития СД2 с учетом поправки на такие факторы, как изменения индекса массы тела (ИМТ) и диеты/образа жизни. Было выявлено пропорциональное увеличение риска СД2 при повышении уровня выраженности депрессии на старте исследования [46].

Пациентки, набравшие менее 53 баллов по МНН-5, также разделены авторами на три группы: группу с низкими показателями шкалы, но без клинической оценки депрессии; группу с клинически диагностированной депрессией и группу, в которой назначалась терапия антидепрессантами (АД). Интересно, что повышенный риск развития СД при этом выявлен только у принимавших АД (преимущественно селективных ингибиторов обрат-

ного захвата серотонина – СИОЗС). Установить, связано ли это с собственно приемом АД или с тяжестью депрессивного состояния, на основании имевшихся данных невозможно [46].

### Онкологические заболевания

Согласно данным исследования NHS [35], наличие депрессивных симптомов на старте исследования повышало риск развития злокачественных колоректальных опухолей у женщин в течение 8-летнего срока наблюдения пропорционально степени выраженности депрессивной симптоматики и с ухудшением прогноза при избыточной массе тела. В исследованиях NHS и NHS II показано умеренное повышение риска возникновения эпителиального рака яичников у женщин с депрессией, при этом длительное затяжное течение депрессии связано с большим риском онкологического заболевания, чем эпизодическое [36].

В большом исследовании 8932 женщин с использованием оценки депрессивной симптоматики с помощью Миннесотского мультифазного личностного опросника (MMPI) выявлено, что показатели депрессии и репрессии/сенситизации по MMPI не оказывали значительного влияния на развитие рака груди в дальнейшем [47].

В то же время имеются данные о положительной связи между симптомами депрессии (хроническими негативными эмоциями и чувством тоски) и повышенной частотой возникновения рака груди [48]. В обширный метаанализ связи депрессивных симптомов и риска развития рака груди первично включено 481 исследование, а в окончательный анализ удалось включить только 15, и в 12 из них эта связь подтверждена [49]. Итоговый средний коэффициент корреляции равен  $r = 0,025 \pm 0,027$ , что незначительно выше нуля, однако подобный результат может быть рассмотрен как значимый на уровне популяции. Неоднозначность результатов может быть следствием серьезных методологических проблем. Во-первых, для адекватной оценки возможности влияния депрессивных нарушений на формирование клинически диагностируемой опухоли требуется не менее 18 лет [50], но только 5 исследований из 15 удовлетворяли этому условию. Так, 24-летнее наблюдение за выборкой из 3177 женщин с диагностированной на основе критериев DSM-III депрессией обнаружило повышение риска возникновения рака груди на 90% (ОШ=1,9; 95% ДИ 1,2–3,0) и опухолей груди, в частности, в 4,4 раза (ОШ=4,4; 95% ДИ 1,08–17,6) с учетом поправки на возраст, социально-экономический статус пациентов и паттерн употребления алкоголя и табака в анамнезе [51].

Возможно, пол имеет важнейшее значение при анализе депрессии как прогностического ФР развития онкологических заболеваний. Так, крупное проспективное исследование выборки из 20 625 человек с использованием шкалы Center for Epidemiologic Studies-Depression scale (CES-D) [52] для оценки выраженности депрессии не показало значимых связей между депрессией и рисками онкологических заболеваний; более того, отмечена отрицательная связь между наличием депрессии и рисками возникновения рака простаты [53]. В проспективном исследовании пожилых индивидуумов (4825 человек старше 71 года, длительность наблюдения 6 лет) с использованием шкалы CES-D показано, что хроническая депрессия, но не единичный депрессивный эпизод, повышает риск возникновения рака. При этом риск возникновения рака у некурящих пациентов с хронической депрессией выше, чем у курильщиков, не страдавших депрессией [54], что говорит о большей важности депрессии как ФР, чем прочих поведенческих факторов.

### Заболевания ЖКТ

Эмоциональный стресс и депрессия могут влиять на развитие функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженной кишки (СРК) [55]. СРК чаще встречается при легких формах депрессии, в то время как ФД развивается на фоне более выраженных депрессивных нарушений [56]. Можно предполагать, что ФД и СРК имеют различные патофизиологические механизмы развития и связей с депрессией.

В то же время взаимосвязи между стрессом/депрессией и органическими расстройствами ЖКТ остаются малоизученными. В масштабном исследовании рисков развития рефлюкс-эзофагита в корейской популяции (6834 человека) показано, что 13,2% выборки испытывало повышенный эмоциональный стресс по данным шкалы Brief Encounter Psychosocial Instrument (BEPSI) [57], а высокий уровень стресса по этой шкале повышал риск развития рефлюкс-эзофагита на 94% (ОШ=1,94; 95% ДИ 1,25–3,02) [58]. В другом исследовании в Корее показано, что депрессия повышает риск развития эзофагита, аденомы и карциномы желудка, что может быть связано как с нарушениями функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГПН) и иммунной системы, так и с расстройствами питания, курением и злоупотреблением алкоголем, сопровождающими депрессию [56]. Однако не показано связи депрессии и риска развития язвенной болезни, что авторы объясняют крайне высоким распространением носительства *Helicobacter pylori* в исследованной популяции [56].

### Инфекционные заболевания

Хотя классическое определение болезней наследственного предрасположения не включает инфекционные заболевания, в этом случае, вероятно, имеют место генетически заданное своеобразие (слабость, уязвимость) иммунной системы и косвенная связь с депрессией через общие нейроиммунные механизмы [59]. Имеются клинические данные о связи депрессии с повышенным риском инфекционных заболеваний, например пневмонии [60], сепсиса [61], опоясывающего герпеса [62]. При депрессии имеется повышенный риск инфекций верхних дыхательных путей с более высокой частотой осложнений и неблагоприятным исходом, чем в среднем по популяции [63]. Большое ретроспективное исследование 50 тыс. студентов в США показало, что депрессия связана с повышенными уровнями риска бронхитов, отитов, синуситов и стрептококковых фарингитов [64].

Крупное проспективное популяционное исследование связи депрессии и инфекционных заболеваний в Дании на интервале в 17 лет включало 976 398 человек, из которых у 14,5% имелись данные о наличии депрессии в период наблюдения [65]. Было установлено, что депрессия повышала риск развития широкого спектра инфекционных заболеваний на 61% (ОШ=1,61; 95% ДИ 0,49–1,74;  $p=0,0001$  для любой инфекции), причем риск повышался в первый же год от дебюта депрессии и сохранялся повышенным в течение более чем 11 лет. Важно, что имелся своеобразный спектр рисков для разных инфекционных заболеваний, связанный с депрессией: наибольшим оказался рост риска сепсиса – почти в 2,5 раза (ОШ=2,39; 95% ДИ 1,58–3,61;  $p=0,0001$ ), а риск кожных инфекций повышен в наименьшей степени – только на 46% (ОШ=1,46; 95% ДИ 1,17–1,82;  $p<0,001$ ).

Однократный депрессивный эпизод увеличивал риск на 59% (ОШ=1,59; 95% ДИ 1,45–1,75;  $p=0,0001$ ), при наличии четырех и более депрессивных эпизодов риск возрастал до 97% или практически в 2 раза (ОШ=1,97; 95% ДИ 0,92–4,22;

$p=0,082$ ), хотя таких случаев в выборке не много [65]. По мнению авторов, данный анализ не позволяет сделать однозначных выводов о роли депрессии как триггера инфекционных заболеваний, хотя дает возможность предположить наличие двусторонней взаимосвязи, обусловленной иммунологическими изменениями, спровоцированными депрессией.

### Нарушения опорно-двигательного аппарата

Отмечается, что у одной из пяти женщин, страдающих депрессией в пременопаузе, имеется значительное снижение массы костной ткани, особенно часто в области бедренных костей, что сопряжено со значительным повышением риска переломов шейки бедра. Риски перелома при депрессивном расстройстве при этом сопоставимы с таковыми при курении, сидячем образе жизни и нарушениях обмена кальция [66].

В то же время несколько других исследований [67] не смогли с уверенностью подтвердить, что наличие депрессии способно повысить риски развития переломов. Исследование большой выборки пожилых пациентов (1652 мужчины и 4175 женщин) не выявило значимого влияния депрессивных симптомов на плотность костной ткани и риск переломов за 5-летний период наблюдений [68]. Авторы справедливо указывают, что, возможно, негативный результат обусловлен изучением в качестве ФР депрессивных симптомов, а не клинических форм депрессии, которая вызывает более выраженные изменения в нейроэндокринной системе.

Несмотря на подобные исследования, роль вторичных факторов в развитии остеопороза при депрессии, скорее всего, весьма невелика: не выявлено значимых различий, связанных с депрессией, в уровнях получаемого с пищей кальция и более частым малоактивным образом жизни и риском остеопороза [69]. В то же время у пожилых женщин с депрессией и низкой массой тела повышение физической активности снижало риски переломов [70].

### Депрессия как предиктор хронических соматических заболеваний: возможные генетические механизмы

Современные исследования выявляют наличие множества общих генетических вариантов для широкого спектра заболеваний наследственного предрасположения, связанных с возрастом: ССЗ, онкологические заболевания, артрит, остеопороз, диабет, нейродегенеративные заболевания [71].

Генетический риск развития таких заболеваний – вероятность их развития, обусловленная только генетическими причинами, – как предполагают, формируется за счет суммного (аддитивного) влияния множества генетических вариантов (генетических полиморфизмов) значительного числа генов [72–74]. В случае выявления и валидации наиболее значимых генетических маркеров будет возможен прогноз риска развития таких заболеваний на основе генетического тестирования [73].

Генетический риск – «спектральный» популяционный феномен; каждый индивидум в популяции имеет свой уровень генетического риска – от крайне низкого до крайне высокого. В рамках биопсихосоциальной модели этиопатогенеза полигенных мультифакториальных заболеваний, к которым относятся и депрессия, и подавляющее большинство хронических соматических заболеваний, реализация генетического риска происходит в процессе взаимодействия трех доменов: биологического (генетического), личностного и социального, причем два последних также имеют свои уровни генетического контроля [72].

Генетическое влияние на черты личности, темперамента и характера оценивается в 55–65% [75], а генетический контроль социального домена осуществляется на уровне систем реагирования на стрессоры [76], социальной адаптации и социального функционирования [77] и составляет до 30–35%. Личностный и социальный домены выступают «триггерами» и «модификаторами» исходного, данного при зачатии, уровня генетического риска [72].

Реализация риска – переход вероятности в факт заболевания – происходит при участии всех доменов этиопатогенеза: при невысоких уровнях генетического риска воздействие триггеров и модификаторов должно быть максимальным, при высоких уровнях генетического риска их влияние может быть минимальным и развитие заболевания облегчено и происходит внешне «спонтанно» [72].

Адекватных инструментов измерения популяционного распределения генетических рисков пока не существует, однако, опираясь на популяционную частоту заболевания и его показатели наследуемости, можно качественно оценить как сам характер распределения уровней риска в популяции, так и мощность эффекта триггеров и модификаторов риска, которая требуется для манифестации заболевания с учетом возрастного аспекта.

Показатели наследуемости депрессии невысоки (37–38%) [17], в отличие от, например, шизофрении (до 81%) или биполярного аффективного расстройства (БАР; до 85%) [78], что может быть проявлением условно «мягкого» генетического влияния в совокупности с более низкой обращаемостью и гиподиагностикой депрессий. В то же время популяционная частота депрессий (10–12%) [17] на порядок превышает частоту шизофрении (около 1%) и является максимальной для заболеваний психической сферы, за исключением аддикций.

Можно предположить, что генетический риск депрессий имеет совершенно иное популяционное распределение, чем генетический риск шизофрении, при этом сходное с распределением генетических рисков многих широко распространенных хронических соматических заболеваний. Вероятно, высокие уровни генетического риска шизофрении имеются у очень ограниченной доли популяции, при очень высоком уровне концентрации и распределение уровней риска имеет вид одного высокого пика. Для лиц внутри пика заболевание крайне вероятно при минимальных воздействиях прочих доменов, в большей степени личностного и в меньшей степени социального.

Напротив, распределение уровней генетического риска депрессии, скорее всего, имеет характер истинного «спектра» с условно близкими долями лиц с низким, средним, высоким и крайне высоким уровнями риска. Вероятно, имеет место сглаженная кривая, близкая к картине нормального статистического распределения в форме классического «колокола». Это предположение объясняет невысокий уровень наследуемости депрессий при ее высокой популяционной частоте.

Если это так, то популяционная доля индивидуумов с высоким риском депрессии невелика, а остальные индивидуумы – будущие пациенты с депрессией, имеют невысокие уровни генетического риска и должны подвергнуться существенному влиянию триггеров и модификаторов личностного и социального доменов. Возможно, с учетом важнейшей роли систем стрессорного реагирования в большинстве теорий патогенеза депрессий, здесь, в отличие от шизофрении, роль социального домена гораздо больше.

Если распределения уровней генетического риска большинства хронических соматических заболеваний близки к описанному распределению для депрессии, то высока ве-

роятность того, что у многих индивидуумов имеется «пересечение» уровней риска двух и более заболеваний, одно из которых – депрессия.

Показано важное и значительное, хотя и небольшое по размеру эффекта, общее генетическое влияние в отношении риска развития депрессии, ССЗ и хронического болевого синдрома [33]. В большом близнецовом исследовании (мужчины,  $n=1237$ ) [79] подтверждена связь между депрессией и диабетом (ОШ=1,7; 95% ДИ 1,1–2,7). Генетическая компонента отвечает за 50% вариабельности риска развития депрессии и за 69% вариабельности риска развития диабета. При этом коэффициент генетической корреляции, как оценка уровня генетической общности двух заболеваний, составил 19%, а коэффициент корреляции различных средовых факторов – всего 9% [79].

По результатам масштабного полногеномного ассоциативного исследования GWAS выявлено наибольшее влияние генетических вариантов, связанных с регуляцией центральной нервной системы и эндокринной системой (надпочечники и поджелудочная железа), в формировании симптомов депрессии ( $n=161\ 460$ ) и выраженной чертой личности «невротизм» ( $n=170\ 911$ ), при этом выявлен очень высокий коэффициент генетической корреляции (около 80%) между этими «фенотипами» [80].

### Кластеры генетического риска

С учетом известных фактов общих и взаимовлияющих патофизиологических механизмов депрессии и соматических заболеваний (важнейшая роль дистресса, нарушение регуляции нейромедиации, обширные и разнообразные нейроэндокринные нарушения, дисбаланс и декомпенсация иммунных механизмов, метаболические нарушения на уровне периферических клеток и центральных систем регуляции и т. д.) [81], можно более уверенно предположить существование общих для них «кластеров генетического риска». В этом случае давление личностного и, особенно, социального домена этиопатогенеза приведет к реализации риска иного порядка – генетического риска формирования кластера заболеваний.

Например, система глюкокортикоидных рецепторов (ГКР) считается важнейшей общей физиологической детерминантой, объединяющей психические и соматические полигенные заболевания мультифакториальной природы с наследственным предрасположением: депрессию, хронический болевой синдром, ожирение, метаболический синдром, эссенциальную гипертензию, СД2, атеросклероз и его многочисленные кардиоваскулярные последствия, остеопороз, так же как и аутоиммунные и аллергические заболевания [82]. Система ГКР является важнейшим регулятором ГГН-оси по принципу отрицательной обратной связи, показана сниженная чувствительность ГКР при депрессии, как у пациентов, так и в экспериментальных моделях. Трансгенные животные с частично нарушенной функцией ГКР обнаруживают поведенческие изменения, напоминающие депрессию, что делает ген рецептора глюкокортикоидов (ГК) важнейшим кандидатом для изучения генетического влияния на риск депрессии. Несколько полиморфизмов гена ГКР оказывают специфический эффект на функцию рецепторов, метаболические изменения и функцию ГГН в ответ на стресс [83].

Возможно, что механизмы, формирующие генетический риск кластера заболеваний, затрагивают широкий спектр регуляции метаболических процессов. Так, изучение протеомики и метаболомики на экспериментальной модели депрессии (хронический стресс средней выраженности) выявило существенные изменения энергетического

метаболизма на внутриклеточном уровне: нарушения обмена аминокислот, ферментов метаболизма и нарушений синтеза белков; увеличение уровней ферментов гликолиза и трикарбоксильных кислот; нарушения биосинтеза аденозинтрифосфата и изменений дыхательной цепи митохондрий [84].

Все большее количество данных подтверждают связь ожирения и расстройств настроения и наличие общих клинических, нейробиологических, генетических факторов и факторов внешней среды [85]. Имеются прямые генетические маркеры, специфичные для пациентов высокого риска развития метаболического синдрома при депрессии, связанные с геном *TRH2* (триптофангидроксилаза 2-го типа) – ключевого фермента синтеза серотонина, специфичного для головного мозга [86].

На большой выборке ( $n=5910$ ) показано, что разные полиморфизмы в пределах одного гена, контролирующего внутриклеточные процессы, и увеличивают риск развития депрессии, а также влияют на сезонные колебания массы тела и связаны с показателями диастолического кровяного давления [87].

#### Гипотеза «генетической коморбидности»

Если два или более заболеваний, одно из которых – депрессия, находятся в одном кластере генетического риска, то, вероятно, манифестация одного из них может оказывать влияние на реализацию генетического риска других заболеваний и эти заболевания можно условно назвать «генетически коморбидными» и постулировать вероятное состояние генетической коморбидности как важнейшую предпосылку и основу совместной манифестации таких заболеваний.

Не исключено, что имеет место эффект индукции: манифестация первого по времени заболевания увеличивает суммарный фактический, на данный момент, мультифакториальный риск манифестации остальных заболеваний. Если заболевания в общем кластере генетического риска имеют значительную долю общих генетических и патофизиологических звеньев этиопатогенеза, может запускаться механизм положительной обратной связи, стремительно реализующий генетический риск заболевания в виде его клинической манифестации по принципу «карточного домика».

Многие авторы делают попытки выделения специфических типов расстройств настроения с более частой встречаемостью ожирения и метаболических проблем. Наиболее важной проблемой является идентификация фенотипов – категориальная классификация клинических проявлений заболеваний для выделения групп сравнения. Клинический подход удобен, но не дает возможности выявить скрытые связи между заболеваниями. Современный тренд в психиатрии, основанный на концепции патогенетических доменов (Research Domain Criteria Project – RDoC), делает попытку преодолеть эту проблему, но возможно, что клинические проявления психических заболеваний не столь специфичны и имеют много общих звеньев, и накапливаются все больше доказательств в пользу существования феномена *metabolic-mood syndrome* (эмоцио-метаболического синдрома), однако требуются эмпирические доказательства его существования с использованием мультидисциплинарных и мультидисциплинарных подходов [85].

Порядок манифестации двух заболеваний, одно из которых – депрессия, в рамках концепции «генетической коморбидности» представляется проблемой, требующей детального анализа. Какое из заболеваний манифестирует первым и в более раннем возрасте – вопрос уникальности

и своеобразия каждого пациента, а также субъективной тяжести симптоматики, уровня анозогнозии и черт личности, влияющих на уровень мотивации к обращению за медицинской помощью.

Если рассматривать уникальность пациента с генетической точки зрения, логично предположить, что даже при наличии высокого уровня кластерного риска и комплексного влияния личностных и социальных доменов очередность манифестации может зависеть от двух взаимосвязанных факторов: специфических болезненных проявлений, характерных для более раннего возраста (например, возраст первого депрессивного эпизода или возраст первого гипертонического криза), и ситуации, когда одно из заболеваний проявляется в виде наследственной формы.

Более раннее формирование заболеваний одного кластера генетического риска в большей степени контролируется генетически, при этом возможно взаимное влияние заболеваний в рамках одного кластера. Так, взаимосвязь между депрессией и СД2 может быть двусторонней: в большом близнецовом исследовании (Шведский регистр близнецов, 37 000 человек старше 40 лет) выявлено, что депрессия повышает риск СД2 на 32% среди близнецов 40–55 лет, а СД2 повышает риск депрессии на 33%, даже после учета генетического риска, но связи депрессии и СД2 у близнецов старше 55 лет не выявлено [88].

В случае существования генетической коморбидности депрессии и соматического заболевания возможен следующий патогенетический сценарий. Реализация генетического риска депрессии в виде первого депрессивного эпизода происходит при активном влиянии личностного и социального доменов (прежде всего, уровня и типа реакции на стрессоры), и манифестация депрессии происходит первично. В этом случае, возможно, возникает эффект индукции манифестации «генетически коморбидных» соматических заболеваний, прежде всего тех, которые имеют критически важные общие звенья этиопатогенеза (нейромедиация, нейроэндокринные взаимодействия, иммунитет, периферические и центральные метаболические нарушения) [89].

Депрессия существенно увеличивает риски ССЗ, инсульта, СД и ожирения [34]. Эти риски могут быть вызваны, хотя бы частично, разнообразными нарушениями метаболических, иммуновоспалительных и ГГН-функций. В отношении связи с метаболическими нарушениями хорошо показана роль депрессии в развитии абдоминального ожирения и дислипидемии. Также хорошо описаны нейровоспаление и гиперактивность ГГН-оси при депрессиях, что также прямо ведет к метаболическим нарушениям [34].

Современный метаанализ проспективных лонгитудинальных исследований подростков выявил, что из 13 исследований соответствующих критериям включения, 7 исследований выявили депрессию как причину ожирения, а 6 других – напротив, как результат ожирения. Подростки с депрессией имеют на 70% повышенный риск развития ожирения, в то время как подростки с ожирением имеют повышение риска депрессии только на 40% с наибольшим эффектом для девочек раннего подросткового возраста [90]. Если рассматривать депрессию и ожирение как «генетически коморбидные заболевания», то видно, что влияние депрессии на манифестацию ожирения значительно более существенно, чем обратное влияние.

Имеются доказательства связи генетических вариантов, например полиморфизма гена серотониновых 5HT-рецепторов типа 2A с риском развития соматизации депрессии, в частности, развития болевой симптоматики, что также важно в оценке эффекта терапии АД [91]. Хотя проспективное исследование депрессии как предиктора

хронической боли в пояснице на когорте близнецов не выявило существенного генетического влияния на симптом в целом, депрессия достоверно прогнозировала клинически тяжелый вариант болевого синдрома, ограничивающий физическую активность [92].

Гипотеза «генетической коморбидности» депрессии и соматических заболеваний хорошо объясняет многие факты, но ставит и ряд вопросов. В первую очередь, заманчиво определить конкретную соматическую патологию, которая составляет единый с депрессией кластер генетического риска. На основании анализа эпидемиологических проспективных исследований, представленных в данной статье, можно предположить весьма широкий спектр заболеваний – от ССЗ и онкологических до инфекционных. Вместе с тем механизмы этиопатогенеза этих расстройств существенно различаются. Возможно, данные о предиктивной роли депрессии в отношении риска развития различных по механизмам развития соматических заболеваний связаны с гетерогенностью депрессий и существованием специфических механизмов формирования различных подтипов депрессии [93] со специфической генетической основой.

Патогенетические различия могут быть связаны с подтипами депрессии: для атипичной депрессии более характерно развитие метаболического синдрома и нейровоспаления, а для меланхолического подтипа – гиперкортизолемиа [34]. При использовании современных подходов – полигенных шкал оценки риска развития мультифакториальных заболеваний и симптомов – выявлено, что типичная депрессия обнаруживает генетическую близость к шизофрении, а атипичная генетически связана с ИМТ и уровнем триглицеридов. Оценка SNP-наследуемости по результатам полногеномных исследований показала, что этот показатель составляет 32% для депрессии в целом, 38% для типичной и 43% для атипичной депрессии, причем генетически это разделение, основанное на снижении массы тела (типичная) и повышении массы тела и аппетита (атипичная) может характеризовать два достаточно гомогенных фенотипа [94].

В имеющихся на сегодня исследованиях, нацеленных на оценку прогностической роли депрессии для развития соматической патологии, эти аспекты редко учитываются. В то же время различия во взаимовлиянии соматических и депрессивных симптомов могут быть обусловлены различными биологическими механизмами, задействованными в формировании разных подтипов депрессии [95, 96]. Вклад разных вариантов депрессии (атипичная и типичная) может быть также различным, но формирование соматических заболеваний при наличии депрессии становится закономерным благодаря генетическому фактору [32]. Очевидно, что для детальной разработки концепции кластерного генетического риска и генетической коморбидности целесообразно рассматривать не только депрессивное расстройство в целом, но и отдельные подтипы депрессии с учетом их субфенотипов и выделения эндофенотипов [97].

Типичный возраст манифестации депрессии – до 35 лет [1], а большинство соматических заболеваний, обсуждаемых в этой статье, манифестируют в более позднем возрасте [71]. Исключения составляют достаточно редкие, часто наследственные формы соматической патологии с ранней манифестацией, которые имеют специфические механизмы формирования – чаще всего присутствие наследственных метаболических нарушений.

Соответственно, манифестация депрессивного эпизода в качестве первого заболевания из кластера общего генетического риска более вероятна, с большой долей вклада личностных и социальных факторов на уровне диапазона

стрессорной реактивности [98]. В этом случае депрессию можно рассматривать в качестве индикатора и предиктора высокого риска формирования и манифестации генетически коморбидных с депрессией хронических соматических заболеваний, с возможной ролью «индуктора» при значительном уровне индивидуального генетического риска.

В рамках этой концепции, терапия депрессии может существенно влиять на риск манифестации этих заболеваний, особенно с учетом генетического влияния. Например, считается, что физическая активность может быть хорошим антидепрессивным средством. Однако большое близнецовое исследование с лонгитудинальным дизайном в течение 10-летнего периода наблюдения ( $n=5952$ ) выявило, что физическая активность не связана причинно-следственной связью со снижением симптомов тревоги и депрессии, а гораздо большее значение имеют генетические факторы [99].

Одно из первых полногеномных исследований показало, что эффективность терапии АД связана с изменениями экспрессии генов нейромедиации и метаболических систем [100]. Культуры клеток фибробластов, полученные от пациентов с депрессией, демонстрируют существенные нарушения транскрипции генов в ответ на «метаболические» стрессоры – повышение уровня галактозы и снижение уровня липидов [101], что может являться прямым доказательством генетической коморбидности депрессии и соматических заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями.

Важность общих метаболических звеньев патогенеза генетически коморбидных заболеваний, одно из которых – депрессия, хорошо иллюстрируется данными современного метаанализа [102] о том, что препарат пиоглитазон для терапии СД2 – селективный агонист PPAR- $\gamma$  ядерного рецептора (рецептор в ядре клетки, непосредственно участвующий в передаче сигналов в геном) – способен вызывать ремиссию у пациентов с диагнозом «депрессивный эпизод», причем уровень эффекта даже выше у пациентов с клинической депрессией и в группе пациентов без метаболической коморбидности.

Наиболее широко и активно используемые для терапии депрессии препараты группы СИОЗС активно изменяют серотониновую нейромедиацию и влияют на серотониновую систему в целом. Серотонин (5HT) вызывает дозозависимые метаболические эффекты в различных типах клеток: нейронах, энтерохромаффинных клетках, адипоцитах, бета-клетках поджелудочной железы, гладкомышечных клетках, клетках эпителия и лейкоцитах. Гены, контролирующие 5HT-систему на всех уровнях – от рецепторов до ферментов метаболизма, – экспрессируются или индуцируются во всех этих клетках. Важнейшим звеном патогенеза многих заболеваний являются воспаление и нарушения иммунного ответа. Депрессия, фибромиалгия, болезнь Альцгеймера, псориаз, артрит, аллергии и астма связаны с изменениями серотониновой системы в иммунной системе, в том числе в лейкоцитах.

Фармакологическая регуляция 5HT-системы, например, при терапии АД, может модулировать иммунитет и оказывать терапевтический эффект на широкий круг соматической патологии [103]. Выявлено, что ряд полиморфизмов в генах, контролирующих нейроэндокринную систему (5HT-рецепторы типа 2A, TRH-2 и SERPINA6 – белок транспорта ГК), связаны с соматическими симптомами при депрессии, тревоге и при общей болевой симптоматике, что говорит об общих генетических ФП [104].

Учет различных факторов при оценке влияния депрессии на развитие соматических заболеваний представляется

очень важным: так, депрессия значительно изменяет образ жизни пациентов, они чаще испытывают трудности с работой и социальной адаптацией [105], что не только ведет к неадекватному обеспечению таких пациентов доступной медпомощью для профилактики хронических соматических заболеваний, но и само по себе является ФР их развития [106]. Однако коррекция косвенного влияния депрессии на риск формирования соматических заболеваний не изменяет глубинной взаимосвязи в рамках генетической коморбидности. Так, в современном метаанализе показано [107], что психосоциальные интервенции для повышения социальной поддержки и снижения симптомов депрессии у пациентов с ССЗ и депрессией ( $n=1358$ ) снижают депрессивную симптоматику ( $p=0,02$ ) и повышают уровень социальной поддержки ( $p=0,01$ ), однако не изменяют качество жизни, уровень тревоги, частоту инфарктов миокарда и уровень смертности (как общей, так и в результате ССЗ).

## Заключение

Анализ проспективных доказательных исследований подтверждает роль депрессии как независимого и существенного ФР развития широко распространенных хронических соматических заболеваний, в том числе таких тяжелых и угрожающих жизни, как ССЗ, СД и онкологические заболевания.

Конфликтность результатов ряда исследований может объясняться использованием в них для оценки депрессии и ее тяжести психометрических инструментов, в основном – самопросников, что не может использоваться для диагностической трактовки [108]. Постановка диагноза «депрессивный эпизод» или «депрессивное расстройство» может быть проведена только врачом на основании диагностических критериев МКБ или DSM. Характерно, что наибольший уровень влияния депрессии на риск развития соматических заболеваний выявляется при наличии клинической депрессии, а не отдельных депрессивных симптомов.

Предложенная гипотеза «генетической коморбидности» депрессии и соматических заболеваний связывает эпидемиологические, генетические и клинические факторы. При условии тщательной и информативной диагности-

ки возможно выявление депрессий на субсиндромальном этапе, что может быть прогностическим признаком высокого риска развития и быстрой манифестации «генетически коморбидных» соматических заболеваний. Успешная и адекватная терапия депрессии способна снизить текущий уровень риска развития этих заболеваний [74] и отсрочить их манифестацию [109].

В рамках развития превентивной медицины как важнейшего элемента профилактических стратегий пациентов с диагностированной депрессией следует рассматривать как группу высокого риска широкого круга соматической патологии, что определяет необходимость разработки профилактических мер, включающих специфический лабораторный мониторинг и назначение адекватной терапии для предотвращения или отсрочки формирования клинически тяжелых соматических состояний [110].

Своевременная терапия депрессии может снизить риск смертности от ССЗ как в общей популяции, так и в группе пациентов с ССЗ, имеющих исходно высокий риск смерти [31]. По данным метаанализов доказательных исследований, в ситуации «мультиморбидности» (или, в наших терминах, «генетической коморбидности») эффективной оказывается ранняя терапия депрессии, что существенно улучшает прогноз коморбидной соматической патологии [109].

С этих позиций депрессию следует оценивать не только как проблему психиатрическую или общемедицинскую, но и социальную. Такое рассмотрение предполагает разработку специализированных программ, нацеленных на раннее выявление депрессивной симптоматики и создание специализированных протоколов ведения пациентов, включающих панели надежных биологических маркеров, на основании которых можно будет оценить индивидуальные уровни риска развития хронических соматических заболеваний. Для разработки таких программ необходимо объединение компетенций как ученых, работающих в фундаментальных областях медицины, так и клиницистов – специалистов в области психического здоровья и соматических заболеваний.

**Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. National Institute of Mental Health. Depression (NIH Publication No. 15-3561). Bethesda, MD: U.S. Government Printing Office; 2015.
2. World Health Organization. The World Health Report 2001 – Mental Health: New understanding. Geneva: WHO; 2001.
3. Lespérance F, Frasrance-Smith N. Depression in patients with cardiac disease. *J Psychosomat Res.* 2000;48(4-5):379-91. doi: 10.1016/s0022-3999(99)00102-6
4. Gavard J, Lustman P, Clouse R. Prevalence of Depression in Adults With Diabetes: An epidemiological evaluation. *Diabetes Care.* 1993;16(8):1167-78. doi: 10.2337/diacare.16.8.1167
5. Stover E, Fenton W, Rosenfeld A, Insel T. Depression and comorbid medical illness: the National Institute of Mental Health perspective. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):184-6. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00272-5
6. Holahan C, Moos R, Holahan C, Brennan P. Social support, coping, and depressive symptoms in a late-middle-aged sample of patients reporting cardiac illness. *Health Psychol.* 1995;14(2):152-63. doi: 10.1037//0278-6133.14.2.152
7. Смудевич А.Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Психические расстройства в общей медицине.* 2013;(4):4-9 [Smulevich AB. Depression in cardiovascular diseases. *Psikhicheskoe Rasstroisva v Obshchei Meditsine.* 2013;(4):4-9 (In Russ.)].
8. Незнанов Н.Г., Козлова С.Н., Мазо Г.Э., Шляхто Е.В. Смирнов Б.И. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(5):20-6 [Neznanov NG, Kozlova SN, Mazo GE, Shlyakhto EV, Smirnov BI. Comorbidity of depressive disorders and coronary heart disease: general aspects of pathogenesis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2015;115(5):20-6 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20151155120-26
9. Robinson R. Poststroke depression: prevalence, diagnosis, treatment, and disease progression. *Biol Psychiatry.* 2003;54(3):376-87. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00423-2
10. Massie M. Prevalence of Depression in Patients With Cancer. *J Nat Cancer Inst Monogr.* 2004;2004(32):57-71. doi: 10.1093/jncimonographs/1gh014
11. Смудевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е изд. перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 64 с. [Smulevich AB. *Dipressii pri psikhicheskikh i somaticheskikh zabolevaniyakh* [Depression in psychiatric and somatic diseases]. 4th ed. Moscow: Medical Informal agency, 2005. 64 p. (In Russ.)]
12. Currie S, Wang J. Chronic back pain and major depression in the general Canadian population. *Pain.* 2004;107(1):54-60. doi: 10.1016/j.pain.2003.09.015

13. Keefe F, Smith S, Buffington A, Gibson J, Studts J, Caldwell D. Recent advances and future directions in the biopsychosocial assessment and treatment of arthritis. *J Consult Clin Psychol.* 2002;70(3):640-55. doi: 10.1037//0022-006x.70.3.640
14. Breslau N, Lipton R, Stewart W, Schultz L, Welch K. Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology.* 2003;60(8):1308-12. doi: 10.1212/01.wnl.0000058907.41080.54
15. Gagnon LM, Patten SB. Major depression and its association with long-term medical conditions. *Can J Psychiatry.* 2002;47:167-73.
16. Braam A, Prince M, Beekman A, et al. Physical health and depressive symptoms in older Europeans: Results from EURODEP. *Br J Psychiatry.* 2005;187(1):35-42. doi: 10.1192/bjp.187.1.35
17. Flint J, Kendler K. The Genetics of Major Depression. *Neuron.* 2014;81(5):1214. doi: 10.1016/j.neuron.2014.02.033
18. Schiavi A, Lavigne J, Turcotte R, et al. Using a family history questionnaire to identify adult patients with increased genetic risk for sarcoma. *Curr Oncol.* 2015;22(5):317. doi: 10.3747/co.22.2588
19. Cerhan J, Slager S. Familial predisposition and genetic risk factors for lymphoma. *Blood.* 2015;126(20):2265-73. doi: 10.1182/blood-2015-04-537498
20. Seldin M. The genetics of human autoimmune disease: A perspective on progress in the field and future directions. *J Autoimmun.* 2015;64:1-12. doi: 10.1016/j.jaut.2015.08.015
21. De Jesus A, Canna S, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular Mechanisms in Genetically Defined Autoinflammatory Diseases: Disorders of Amplified Danger Signaling. *Ann Rev Immunol.* 2015;33(1):823-74. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112227
22. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak A. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. *Circulat Res.* 2015;116(6):937-59. doi: 10.1161/circresaha.116.303647
23. Malovini A, Bellazzi R, Napolitano C, Guffanti G. Multivariate Methods for Genetic Variants Selection and Risk Prediction in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2016;3. doi: 10.3389/fcvm.2016.00017
24. Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2331-9. doi: 10.1016/s0140-6736(16)30582-7
25. Hale P, López-Yunez A, Chen J. Genome-wide meta-analysis of genetic susceptible genes for Type 2 Diabetes. *BMC Syst Biol.* 2012;6(Suppl 3):S16. doi: 10.1186/1752-0509-6-s3-s16
26. Nguyen T, Blangero J, Eisman J. Genetic Epidemiological Approaches to the Search for Osteoporosis Genes. *J Bone Mineral Res.* 2010;15(3):392-401. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.3.392
27. Rajabally Y, Adams D, Latour P, Attarian S. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(10):1051-60. doi: 10.1136/jnnp-2015-310835
28. Dyrła P, Nowak T, Gil J, Adamiec C, Bobula M, Saracyn M. Hereditary pancreatitis. *Pol Merkur Lekarski.* 2016 Feb;40(236):113-6.
29. Savona-Ventura C, Savona-Ventura S. The inheritance of obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(3):300-8. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.023
30. Kourikou A. Gene polymorphisms associated with functional dyspepsia. *World J Gastroenterol.* 2015;21(25):7672. doi: 10.3748/wjg.v21.i25.7672
31. Shi S, Liu T, Liang J, Hu D, Yang B. Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Arrhythmias. *Psychosomat Med.* 2016;1. doi: 10.1097/psy.0000000000000382
32. Penninx B. Depression and cardiovascular disease: Epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;74:277-86. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.003
33. Van Hecke O, Hocking L, Torrance N, et al. Chronic pain, depression and cardiovascular disease linked through a shared genetic predisposition: Analysis of a family-based cohort and twin study. *PLoS ONE.* 2017;12(2):e0170653. doi: 10.1371/journal.pone.0170653
34. Penninx B, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med.* 2013;11(1). doi: 10.1186/1741-7015-11-129
35. Kroenke C. Depressive Symptoms and Prospective Incidence of Colorectal Cancer in Women. *Am J Epidemiol.* 2005;162(9):839-48. doi: 10.1093/aje/kwi302
36. Huang T, Poole E, Okereke O et al. Depression and risk of epithelial ovarian cancer: Results from two large prospective cohort studies. *Gynecol Oncol.* 2015;139(3):481-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.10.004
37. Sun D, Man W, Zhang L. Roles of Insulin Resistance, Endothelial Dysfunction and Life Style Changes in the Development of Cardiovascular Disease in Diabetic Patients. *Curr Drug Targets.* 2016;17(999):1-1. doi: 10.2174/1389450117666160715145518
38. Booth-Kewley S, Friedman H. Psychological predictors of heart disease: A quantitative review. *Psychol Bull.* 1987;101(3):343-62. doi: 10.1037//0033-2909.101.3.343
39. Matthews K. Coronary heart disease and Type A behaviors: Update on and alternative to the Booth-Kewley and Friedman (1987) quantitative review. *Psychol Bull.* 1988;104(3):373-80. doi: 10.1037//0033-2909.104.3.373
40. Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. *Am J Prevent Med.* 2002;23(1):51-61. doi: 10.1016/s0749-3797(02)00439-7
41. Carter CS, Servan-Schreiber D, Perlstein WM. Anxiety disorders and the syndrome of chest pain with normal coronary arteries: prevalence and pathophysiology. *J Clin Psychiatry.* 1997;58(Suppl 3):70-5.
42. Lichtman J, Froelicher E, Blumenthal J, et al. Depression as a Risk Factor for Poor Prognosis Among Patients With Acute Coronary Syndrome: Systematic Review and Recommendations: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129(12):1350-69. doi: 10.1161/cir.0000000000000019
43. O'Neil A, Fisher A, Kibbey K, et al. Depression is a risk factor for incident coronary heart disease in women: An 18-year longitudinal study. *J Affect Disord.* 2016;196:117-24. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.029
44. Carnethon M. Symptoms of Depression as a Risk Factor for Incident Diabetes: Findings from the National Health and Nutrition Examination Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. *Am J Epidemiol.* 2003;158(5):416-23. doi: 10.1093/aje/kwg172
45. Fazio AF. A concurrent validation study of the NCHS General Well-Being Schedule. *Vital Health Stat 2.* 1977;Sep:1-53.
46. Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional Association Between Depression and Type 2 Diabetes Mellitus in Women. *Arch Intern Med.* 2010;170(21). doi: 10.1001/archinternmed.2010.356
47. Hahn R, Petitti D. Minnesota multiphasic personality inventory-rated depression and the incidence of breast cancer. *Cancer.* 1988;61(4):845-48. doi: 10.1002/1097-0142(19880215)61:4<845::aid-cnrcr2820610434>3.0.co;2-q
48. Fox C, Harper A, Hyner G, Lyle R. Loneliness, emotional repression, marital quality, and major life events in women who develop breast cancer. *J Commun Health.* 1994;19(6):467-82. doi: 10.1007/bf02260327
49. Pössel P, Adams E, Valentine J. Depression as a risk factor for breast cancer: investigating methodological limitations in the literature. *Cancer Caus Control.* 2012;23(8):1223-9. doi: 10.1007/s10552-012-0014-y
50. Friberg S, Mattson S. On the growth rates of human malignant tumors: Implications for medical decision making. *J Surg Oncol.* 1997;65(4):284-97. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199708)65:4<284::aid-jso11>3.3.co;2-n
51. Gross A, Gallo J, Eaton W. Depression and cancer risk: 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic Catchment Area sample. *Cancer Caus Control.* 2009;21(2):191-9. doi: 10.1007/s10552-009-9449-1
52. Radloff L. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Measur.* 1977;1(3):385-401. doi: 10.1177/014662167700100306
53. Lemogne C, Consoli S, Melchior M, et al. Depression and the Risk of Cancer: A 15-year Follow-up Study of the GAZEL Cohort. *Am J Epidemiol.* 2013;178(12):1712-20. doi: 10.1093/aje/kwt217
54. Penninx B, Guralnik J, Havlik R, et al. Chronically Depressed Mood and Cancer Risk in Older Persons. *JNCI J Nat Cancer Inst.* 1998;90(24):1888-93. doi: 10.1093/jnci/90.24.1888
55. Mak A, Wu J, Chan Y, Chan F, Sung J, Lee S. Dyspepsia is strongly associated with major depression and generalised anxiety disorder – a community study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(8):800-10. doi: 10.1111/apt.12036

56. Lee S, Sung I, Kim J, Lee S, Park H, Shim C. The Effect of Emotional Stress and Depression on the Prevalence of Digestive Diseases. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015;21(2):273-82. doi: 10.5056/jnm14116
57. Yim JH, Bae JM, Choi SS. The validity of modified Korean translated BEPSI as instrument of stress measurement in outpatient clinic. *J Korean Acad Fam Med.* 1996;17:42-9.
58. Song E, Jung H, Jung J. The Association Between Reflux Esophagitis and Psychosocial Stress. *Digest Dis Sci.* 2012;58(2):471-77. doi: 10.1007/s10620-012-2377-z
59. Boisson B, Quartier P, Casanova J. Immunological loss-of-function due to genetic gain-of-function in humans: autosomal dominance of the third kind. *Curr Opin Immunol.* 2015;32:90-105. doi: 10.1016/j.coi.2015.01.005
60. Troidle L, Watnick S, Wuerth D, Gorban-Brennan N, Kliger A, Finkelstein F. Depression and its association with peritonitis in long-term peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(2):350-4. doi: 10.1016/s0272-6386(03)00661-9
61. Seminog O, Goldacre M. Risk of pneumonia and pneumococcal disease in people with severe mental illness: English record linkage studies. *Thorax.* 2012;68(2):171-6. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202480
62. Irwin M, Levin M, Carrillo C, et al. Major depressive disorder and immunity to varicella-zoster virus in the elderly. *Brain Behav Immun.* 2011;25(4):759-66. doi: 10.1016/j.bbi.2011.02.001
63. Falagas ME, Karamanidou C, Kastoris AC, Karlis G, Rafailidis PI. Psychosocial factors and susceptibility to or outcome of acute respiratory tract infections. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14:141-8.
64. Adams T, Wharton C, Quilter L, Hirsch T. The Association Between Mental Health and Acute Infectious Illness Among a National Sample of 18- to 24-Year-Old College Students. *J Am Coll Health.* 2008;56(6):657-64. doi: 10.3200/jach.56.6.657-664
65. Andersson N, Goodwin R, Okkels N, et al. Depression and the risk of severe infections: prospective analyses on a nationwide representative sample. *Int J Epidemiol.* 2015;45(1):131-9. doi: 10.1093/ije/dyv333
66. Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dial Clin Neurosci.* 2011;13(1):73-87.
67. Mussolino M. Depression and Hip Fracture Risk: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Publ Health Rep.* 2005;120(1):71-5. doi: 10.1177/003335490512000112
68. Whitson H, Sanders L, Pieper C, et al. Depressive symptomatology and fracture risk in community-dwelling older men and women. *Aging Clin Exper Res.* 2008;20(6):585-92. doi: 10.1007/bf03324888
69. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(8):367-73. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.003
70. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S. Lifelong risk factors for osteoporosis and fractures in elderly women with low body mass index – A population-based study. *Bone.* 2006;39(2):385-91. doi: 10.1016/j.bone.2006.01.143
71. Srivastava I, Thukral N, Hasija Y. Genetics of human age related disorders. *Adv Gerontol.* 2015;28(2):228-47.
72. Кибитов А.О. Биопсихосоциальная модель этиопатогенеза психических заболеваний: критическая роль генетических факторов. В кн.: Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы. Томск, 2016. С. 59-61 [Kibitov AO. Biopsychosocial model of mental illnesses: crucial role of genetic factors. In: *Biomarkery v psikiatrii: poisk i perspektivy* [Biomarkers in psychiatry: identification and future directions]. Tomsk, 2016. P. 59-61 (In Russ.)].
73. Müller B, Wilcke A, Boulesteix A et al. Improved prediction of complex diseases by common genetic markers: state of the art and further perspectives. *Hum Genet.* 2016;135(3):259-72. doi: 10.1007/s00439-016-1636-z
74. Hollands G, French D, Griffin S, et al. The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ.* 2016;i1102. doi: 10.1136/bmj.i1102
75. Balestri M, Calati R, Serretti A, De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits. *Int Clin Psychopharmacol.* 2014;29(1):1-15. doi: 10.1097/yc.0b013e328328364590b
76. Clarke T-K, Nymberg C, Schumann G. Genetic and Environmental Determinants of Stress Responding. *Alcohol Res: Curr Rev.* 2012;34(4):484-94.
77. St Pourcain B, Haworth C, Davis O, et al. Heritability and genome-wide analyses of problematic peer relationships during childhood and adolescence. *Hum Genet.* 2014;134(6):539-51. doi: 10.1007/s00439-014-1514-5
78. Bienvenu O, Davydow D, Kendler K. Psychiatric ‘diseases’ versus behavioral disorders and degree of genetic influence. *Psychol Med.* 2010;41(01):33-40. doi: 10.1017/s003329171000084x
79. Scherrer J, Xian H, Lustman P, et al. A Test for Common Genetic and Environmental Vulnerability to Depression and Diabetes. *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(02):169-72. doi: 10.1375/twin.14.2.169
80. Okbay A, Baselmans B, de Neve J, et al. Corrigendum: Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. *Nat Genet.* 2016;48(12):1591. doi: 10.1038/ng1216-1587b
81. Pasquini M, Berardelli I, Biondi M. Ethnopathogenesis of Depressive Disorders. *Clin Pract Epidemiol Mental Health.* 2014;10(1):166-71. doi: 10.2174/1745017901410010166
82. Chrousos G, Kino T. Glucocorticoid Signaling in the Cell. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1179(1):153-66. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04988.x
83. Claes S. Glucocorticoid Receptor Polymorphisms in Major Depression. *Ann NY Acad Sci.* 2009;1179(1):216-28. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05012.x
84. Shao W, Chen J, Fan S, et al. Combined Metabolomics and Proteomics Analysis of Major Depression in an Animal Model: Perturbed Energy Metabolism in the Chronic Mild Stressed Rat Cerebellum. *OMICs: J Integr Biol.* 2015;19(7):383-92. doi: 10.1089/omi.2014.0164
85. Mansur R, Brietzke E, McIntyre R. Is there a “metabolic-mood syndrome”? A review of the relationship between obesity and mood disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;52:89-104. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.12.017
86. Kloiber S, Kohli M, Brueckl T, et al. Variations in tryptophan hydroxylase 2 linked to decreased serotonergic activity are associated with elevated risk for metabolic syndrome in depression. *Mol Psychiatry.* 2010;15(11):1123-3. doi: 10.1038/mp.2009.8
87. Kovanen L, Donner K, Partonen T. SIRT1 Polymorphisms Associate with Seasonal Weight Variation, Depressive Disorders, and Diastolic Blood Pressure in the General Population. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0141001. doi: 10.1371/journal.pone.0141001
88. Mezuk B, Heh V, Prom-Wormley E, Kendler K, Pedersen N. Association Between Major Depression and Type 2 Diabetes in Midlife. *Psychosomat Med.* 2015;77(5):559-66. doi: 10.1097/psy.0000000000000182
89. Maes M, Leonard B, Fernandez A, et al. (Neuro)inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: From antioxidants to kinase inhibitors. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011;35(3):659-63. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.02.019
90. Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Prospective Associations between Depression and Obesity for Adolescent Males and Females – A Systematic Review and Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *PLoS ONE.* 2016;11(6):e0157240. doi: 10.1371/journal.pone.0157240
91. Klengel T, Heck A, Pfister H, et al. Somatization in major depression – clinical features and genetic associations. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(4):317-28. doi: 10.1111/j.1600-0447.2011.01743.x
92. Pinheiro M, Ferreira M, Refshauge K, et al. Symptoms of Depression and Risk of Low Back Pain. *Clin J Pain.* 2016;1. doi: 10.1097/ajp.0000000000000466
93. Sharpley C, Bitsika V. Differences in neurobiological pathways of four “clinical content” subtypes of depression. *Behav Brain Res.* 2013;256:368-76. doi: 10.1016/j.bbr.2013.08.030
94. Milaneschi Y, Lamers F, Peyrot W, et al. Polygenic dissection of major depression clinical heterogeneity. *Mol Psychiatry.* 2015;21(4):516-22. doi: 10.1038/mp.2015.86
95. Baune B, Stuart M, Gilmour A, et al. The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. *Translat Psychiatry.* 2012;2(3):e92. doi: 10.1038/tp.2012.18
96. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Козлова С.Н., Крижановский А.С. От разработки эндофеноменологической классификации депрессии к дифференцированному назначению антидепрессивной терапии. *Современная терапия психических расстройств.*

- 2013;(4):1-7 [Neznanov NG, Mazo GE, Kozlova SN, Krizhanovsky AS. From the development of depression endophenomenological classification to differential antidepressant treatment. *Sovremennaya Terapiya Psichicheskikh Rasstrojstv*. 2013;(4):1-7 (In Russ.)].
97. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Кибитов А.О., Горобец Л.Н. Атипичная депрессия: от фенотипа к эндофенотипу. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(3):5-16 [Neznanov NG, Mazo GE, Kibitov AO, Gorobets LN. Atypical depression: from phenotype to endophenotype. *Socialnaya i Klinicheskaya Psihiatriya*. 2016;26(3):5-16 (In Russ.)].
98. Garipey G, Honkaniemi H, Quesnel-Vallee A. Social support and protection from depression: systematic review of current findings in Western countries. *Br J Psychiatry*. 2016;209(4):284-93. doi: 10.1192/bjp.bp.115.169094
99. De Moor M, Boomsma D, Stubbe J, Willemsen G, de Geus E. Testing Causality in the Association Between Regular Exercise and Symptoms of Anxiety and Depression. *Arch General Psychiatry*. 2008;65(8):897. doi: 10.1001/archpsyc.65.8.897
100. Eyre H, Eskin A, Nelson S, et al. Genomic predictors of remission to antidepressant treatment in geriatric depression using genome-wide expression analyses: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;31(5):510-7. doi: 10.1002/gps.4356
101. Garbett K, Vereczkei A, Kálmán S, et al. Fibroblasts from patients with major depressive disorder show distinct transcriptional response to metabolic stressors. *Translat Psychiatry*. 2015;5(3):e523. doi: 10.1038/tp.2015.14
102. Colle R, de Laminat D, Rotenberg S, et al. Pioglitazone could induce remission in major depression: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treatment*. 2016;13:9-16. doi: 10.2147/ndt.s121149
103. Arreola R, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Serotonin. *J Immunol Res*. 2015;2015:1-21. doi: 10.1155/2015/354957
104. Holliday K, Macfarlane G, Nicholl B, Creed F, Thomson W, McBeth J. Genetic variation in neuroendocrine genes associates with somatic symptoms in the general population: Results from the EPIFUND study. *J Psychosomat Res*. 2010;68(5):469-74. doi: 10.1016/j.jpsychores.2010.01.024
105. Vågerö D, Erikson R. Socioeconomic inequalities in morbidity and mortality in western Europe. *Lancet*. 1997;350(9076):516. doi: 10.1016/s0140-6736(97)26033-2
106. Steptoe A. The role of psychobiological pathways in socio-economic inequalities in cardiovascular disease risk. *Eur Heart J*. 2002;23(1):13-25. doi: 10.1053/euhj.2001.2611
107. Ski C, Chavez C, Jelinek M, Reid J, Thompson D. Psychosocial Interventions for Coronary Heart Disease and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heart Lung Circulat*. 2012;21:S306. doi: 10.1016/j.hlc.2012.05.756
108. Мазо Г.Э. К вопросу применения психометрических шкал для оценки депрессии (преимущества и проблемы). В кн.: Аффективные расстройства. Междисциплинарный подход: Сборник научных трудов. Санкт-Петербург, 2009. С. 116-24 [Mazo GE. To the issue of the use of psychometric scales for assessing depression (advantages and problems). In: *Affektivnye rasstroistva. Mezhdistsiplinarnyi podkhod: Sbornik nauchnykh trudov* [Affective Disorders, Interdisciplinary Approach: Collection of Scientific Works]. St.-Petersburg, 2009. P. 111-24 (In Russ.)].
109. Smith S, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Systemat Rev*. 2016. doi: 10.1002/14651858.cd006560.pub3
110. Alhajji L, Nemeroff C. Personalized Medicine and Mood Disorders. *Psychiatr Clin N Am*. 2015;38(3):395-403. doi: 10.1016/j.psc.2015.05.003

Поступила 06.06.2017