

# Особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами

Ю.А. Васюк<sup>1</sup>, Т.В. Довженко<sup>2</sup>, Т.И. Дубровская<sup>1</sup>, Е.А. Нестерова<sup>1</sup>, Е.Ю. Шупенина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

## Аннотация

В обзорной статье рассматривается важная проблема – течение артериальной гипертензии у пациентов с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами. Актуальность рассматриваемой темы определяется значительной частотой возникновения каждого из этих патологических состояний, а также их влиянием на качество жизни и социальное функционирование пациентов. В статье освещаются проблемы коморбидности и мультиморбидности. Представлены данные литературы по комплексному лечению артериальной гипертензии, сочетающейся с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами с использованием антидепрессантов.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ожирение, тревожно-депрессивные расстройства, взаимосвязь патогенетических механизмов, антидепрессанты

**Для цитирования:** Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Дубровская Т.И. и др. Особенности артериальной гипертензии у больных с ожирением и тревожно-депрессивными расстройствами. *Терапевтический архив*. 2021; 93 (1): 94–99. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200567

## Characteristics of arterial hypertension clinical course in patients with obesity and anxiety-depressive disorders

Yu.A. Vasyuk<sup>1</sup>, T.V. Dovzhenko<sup>2</sup>, T.I. Dubrovskaya<sup>1</sup>, E.A. Nesterova<sup>1</sup>, E.Yu. Shupenina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russia

This article covers an important subject – clinical course of arterial hypertension in patients with metabolic abnormalities with obesity and anxiety-depressive disorders. Relevance of this topic is defined with high incidence of each aforementioned conditions and their influence on quality of life and social functioning of patients. Review of literature covers subjects of comorbidity and multimorbidity. Relevant data are presented which are focusing on complex management of arterial hypertension co-existing with obesity and anxiety-depressive disorders.

**Key words:** arterial hypertension, obesity, anxiety-depressive disorders, interconnection of pathogenetic mechanisms, antidepressants

**For citation:** Vasyuk Yu.A., Dovzhenko T.V., Dubrovskaya T.I., et al. Characteristics of arterial hypertension clinical course in patients with obesity and anxiety-depressive disorders. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (1): 94–99. DOI: 10.26442/00403660.2021.01.200567

АГ – артериальная гипертензия  
АД – артериальное давление  
ВНС – вегетативная нервная система  
ГПН – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый  
ГК – глюкокортикостероиды  
ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела  
ОШ – отношение шансов  
СРБ – С-реактивный белок  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
ЦНС – центральная нервная система

## Введение

Артериальная гипертензия (АГ) – одна из основных причин преждевременной смертности в мире [1]. 10 млн смертей во всем мире ежегодно связано с высоким артериальным давлением (АД). Стабильное повышение АД – причина каждого 7-го летального исхода. Более 200 млн человек живут с инвалидностью вследствие осложнений АГ. Геморрагический инсульт ежегодно диагностируется у 2 млн человек, ишемический инсульт – еще у 1,5 млн [2].

Отличительной особенностью АГ является высокий уровень коморбидности. Пациенты с АГ, как правило, имеют одну, а чаще несколько сопутствующих патологий [3]. Согласно результатам ряда исследований, от 10 до 43% пациентов с АГ имеют как минимум 2 сопутствующих заболевания, от 3 до 18% – 3 и более [4]. Проанализировав результаты обследования 30 092 пациентов с АГ, J. Noh и

соавт. установили, что наиболее частые сопутствующие заболевания у них – ожирение (60,1%), дислипидемия (57,6%) и гипергликемия натощак (45,1%), являющиеся наряду с АГ компонентами метаболического синдрома [5].

Чрезмерное увеличение массы тела, связанное с висцеральным ожирением, является основной причиной АГ, на которую приходится 65–75% риска первичной гипертонии [6]. По сравнению с данными последней четверти прошлого века число людей, имеющих лишнюю массу тела, во всем мире выросло в 2 раза и на сегодняшний день составляет более 1,9 млрд взрослых, из которых около 500 млн страдают ожирением [7].

Необходимо отметить наблюдаемый в последние десятилетия стремительный рост числа расстройств эмоциональной сферы различной степени тяжести [8]. Среди факторов, отягощающих состояние больных АГ, важное место занимают психоэмоциональный стресс и тревожно-депрессивные

расстройства [9, 10]. Согласно метаанализу Z. Li и соавт., суммарная распространенность депрессии среди пациентов с АГ составляет 26,8% [11], а в соответствии с данными другого метаанализа риск развития АГ у пациентов с депрессией значительно выше, чем у пациентов без депрессии (отношение шансов – ОШ 1,42) [12].

Изучение вопроса о связи депрессии и ожирения в рамках концепции коморбидности демонстрирует наличие взаимосвязи между этими расстройствами [9]. Результаты метаанализа M. Mannan и соавт. показали, что у пациентов с ожирением риск развития депрессии на 37% выше, в то время как у пациентов с депрессией риск формирования в будущем ожирения возрастает на 18% [13].

Существование причинно-следственных связей между АГ, ожирением и расстройствами эмоциональной сферы доказано многими исследованиями. В то же время не всегда ясно, какая из патологий является первичной, а какая – следствием и какой механизм лежит в основе этой связи [14]. В последнее время эта проблема все чаще рассматривается с позиций концепции мультиморбидности [15]. Данный подход основан на идее единства патологического процесса, проявляющегося в нозологически разнообразных, но патологически «комплементарных» расстройствах. Психопатологические состояния при этом рассматриваются не как случайные или самостоятельные коморбидные расстройства, а как проявления, вызванные изменениями функциональных систем, участвующих в сопряженных патологических процессах. Мультиморбидность в сфере психосоматических соотношений подтверждается результатами генетических исследований, которые указывают на общность генов, предопределяющих возникновение как соматических заболеваний, так и ряда психопатологических состояний [15].

### **Возможные патофизиологические механизмы, определяющие развитие у пациентов с АГ и ожирением тревожно-депрессивных расстройств**

В последние два десятилетия проблема причинно-следственной связи между АГ, ожирением и эмоциональным паттерном данных расстройств вызывает большой интерес [14]. В то же время в большинстве исследований определяли лишь наличие этой связи, без рассмотрения вопроса в динамике [16].

Согласно результатам ряда исследований, вероятную связь между тревожно-депрессивными расстройствами и заболеваниями, составляющими метаболический синдром, можно описать как ответ организма на хронический стресс [17]. Биологические адаптивные реакции организма на стресс опосредованы регуляторными механизмами, известными как стресс-реализующая система. Она включает ак-

тивацию центральной нервной системы (ЦНС), повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) оси и вегетативной нервной системы (ВНС), участвующих в патогенезе всех описываемых состояний [18].

В то время как в нормальных условиях активация ГГН-оси подавляет провоспалительный иммунный ответ, в условиях длительного стресса возникает состояние аллостатической нагрузки, характеризующееся истощением адаптационного механизма и снижением продукции глюкокортикоидов (ГК) [19]. Этот процесс, называемый резистентностью к ГК, развивается вслед за потерей чувствительности иммунных клеток к противовоспалительному действию ГК как компенсация их постоянной секреции [20].

В ответ на стрессовый фактор в паравентрикулярном ядре гипоталамуса высвобождаются вазопрессин и кортикотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует продукцию адренотропного гормона гипофизом и повышает уровень норадреналина. Вследствие этого увеличивается секреция надпочечниками кортизола и катехоламинов, что вызывает воспалительную реакцию с продукцией цитокинов и белков острой фазы [9]. Кортизол подавляет воспалительную активность, норадреналин модулирует транскрипцию гена иммунного ответа, в основном за счет стимуляции  $\beta$ -адренергических рецепторов [21].

Активация симпатического отдела ВНС ингибирует ее парасимпатическую ветвь, которая модулирует иммунные ответы, позволяя предотвратить чрезмерное воспаление [22]. Это состояние проявляется дезадаптацией, тревогой и депрессией, и в конечном итоге способствует формированию эндотелиальной дисфункции, которая играет ключевую роль в патогенезе АГ [23]. Вследствие функциональных и структурных изменений эндотелий теряет свою защитную и антитромботическую функцию, активирует процессы пролиферации и механизмы ремоделирования, превращаясь в проатеросклеротическую структуру [24].

Физиологические изменения, связанные с активацией ГГН- и симпатoadреналовой осей при воздействии хронического стресса, изучались в ряде исследований, авторы которых наблюдали в сыворотке крови пациентов повышенные концентрации катехоламинов [25], кортизола и дегидроэпандростерона [26]. В работе Н. Kim и соавт. у лиц с высоким уровнем дистресса выявили снижение потокзависимой вазодилатации по сравнению с лицами с низким уровнем дистресса ( $p < 0,001$ ) [27].

Считается, что в патогенезе ожирения принимают участие несколько регуляторных систем – ГГН-ось, половые гормоны, гормон роста, лептин, ВНС, а также адренергические, дофаминергические и серотонинергические центральные пути. Также высока роль генетических факторов [28]. Постоянное иммунное воспаление, связанное с увеличением жировой ткани, может быть связано с провоспалительными цитокинами, такими как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин (ИЛ)-6, вырабатываемыми самой жировой тканью, что объясняет нейроэндокринную активацию и изменения метаболизма липидов или глюкозы, наблюдаемые при ожирении [29]. Гиперактивация ГГН-оси может спровоцировать ожирение гомеостатическим и негомеостатическим путями. Первый включает подавление кортикотропин-рилизинг-гормона, резистентность к леп-

*Сведения об авторах:*

*Довженко Татьяна Викторовна* – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. лаб. психологического консультирования и психотерапии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского». ORCID: 0000-0002-5456-2573

*Дубровская Татьяна Игоревна* – аспирант каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-0044-6056

*Нестерова Елена Александровна* – к.м.н., доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-1808-6127

*Шупенина Елена Юрьевна* – к.м.н., доц. каф. клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0001-6188-4610

*Контактная информация:*

*Васюк Юрий Александрович* – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». Тел.: +7(985)767-85-84; e-mail: vyasyuk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2913-9797

тину и повышенное высвобождение нейрпептида Y, который способствует росту и дифференцировке адипоцитов и ангиогенезу в присутствии рациона с высоким содержанием жира и сахара [30]. Негомеостатические пути включают в себя прием пищи, связанной с вознаграждением и удовольствием (дофаминергические и опиоидергические пути), вызывающий переход к гиперкалорийной диете [31].

Белый жир представляет собой резервуар адипоцитов, нервной ткани, иммунных и строма-васкулярных клеток, а также соединительной ткани. Провоспалительные и противовоспалительные адипокины, основными из которых являются лептин, резистин и адипонектин, секретируются адипоцитами. Лептин является провоспалительным адипокином, который регулирует диетическое потребление через одноименные рецепторы, расположенные в гипоталамусе. Резистин – провоспалительный адипокин, увеличивает секрецию ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  из макрофагов и одновременно повышает его уровень под действием тех же цитокинов. Уровень адипонектина, у которого преобладает противовоспалительная активность, снижается при ожирении, ингибируя реакции Т-хелперов 1, поляризуя провоспалительные макрофаги типа М1 на противовоспалительный тип М2, продуцируя ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  и увеличивая секрецию цитокинов ИЛ-10 [32]. Этот сдвиг от физиологической к дисфункциональной экспрессии адипокинов приводит к изменению профиля жировой ткани на провоспалительный [33]. Отклонения уровня лептина также могут быть ответственными за связанное с депрессией изменение массы тела [34]. В исследовании С. Asferg и соавт. продемонстрировали значительную связь между уровнями лептина и АД (ОШ 1,28) [35]. Результаты исследования А. Shankar и соавт. показали, что у пациентов с АГ существует прямая зависимость «доза-ответ» между уровнями лептина в плазме и АД. Эти эффекты лептина не зависят от возраста, пола и массы тела [36]. Системные цитокины, такие как ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , также имеют доступ к ЦНС, что приводит к активации микроглии, которая трансформирует периферическое воспаление в центральное. Гематоэнцефалический барьер реагирует на раздражители, изменяя свою проницаемость и выделяя воспалительные медиаторы как в сердечно-сосудистой системе, так и в ЦНС, что приводит к нейровоспалению [37]. Провоспалительные цитокины могут активировать индоламинную 2,3-диоксигеназу и вызывать нейровоспаление посредством синтеза нейротоксических катаболитов триптофана, включая кинуренин, 3-гидрокскинуруенин и хинолиновую кислоту. Предполагается, что депрессия связана с продуктами выделения этих нейротоксических продуктов в дополнение к истощению серотонина, возникающему в результате повышенного катаболизма триптофана, связанного с функционированием индоламинной 2,3-диоксигеназы [38].

Хронический стресс может способствовать развитию депрессии, воздействуя через нейробиологические механизмы, ведущие к нейровоспалению, а также оказывая влияние на поведенческие особенности. В этой связи на первый план выходит роль индивидуальных различий стрессовой реактивности, влияние генетических факторов на взаимодействие между когнитивной, аффективной и биологической восприимчивостью уровней триптофана и серотонина [39].

Генетическая предрасположенность также может быть значимым фактором, способствующим увеличению массы тела, хотя и не всегда приводит к развитию ожирения, поскольку привычки питания и модели физической активности могут играть более значительную роль [40]. В метаанализе М. Rivera и соавт. показано наличие сильной связи между

полиморфизмом гена *FTO*, депрессией и показателями индекса массы тела (ИМТ). При этом отмечали, что депрессия усиливает эффект гена *FTO* на ИМТ [41].

Таким образом, наличие коморбидности в виде ожирения и депрессии зависит от взаимосвязи нейроэндокринной и иммунной регуляторных систем в аллостатических состояниях в контексте генетической уязвимости и поведенческих реакций на хронический стресс.

Гиперфункцию ГН-оси и, как следствие, гиперкортизолемию можно рассматривать как связывающее патогенетическое звено депрессии, ожирения и АГ. Согласно исследованию С. Gragnoli и соавт., гиперактивация ГН-оси может быть обусловлена наличием особенностей сочетания вариантов генов рецепторов CRH (*CRHR1*, *CRHR2*), рецепторов кортикотропина (или рецепторов меланокортина – *MC1R-MC5R*, рецептора ГК (*NR3C1*), рецептора минералокортикоида (*NR3*) и NR3 белка 51, связывающего FKBP5). Эти варианты могут частично определять клиническую связь депрессии и метаболических нарушений. Результаты ряда исследований свидетельствуют, что полиморфизм гена *825T* связан с АГ, ожирением и депрессией [42].

Хронический стресс может привести к гомеостатическому дисбалансу, аномальным иммунным реакциям и увеличению воспалительной активности. Все эти процессы являются ведущими в патогенезе депрессии [43]. В крови пациентов, страдающих депрессией, обнаруживается высокий уровень маркеров воспаления даже при отсутствии другой патологии, а у пациентов, имеющих значительные показатели цитокинов, выявлен повышенный риск развития депрессии [44]. В метаанализе 24 исследований, посвященных определению уровня цитокинов у пациентов с депрессией, показано, что у лиц с большим депрессивным расстройством концентрация ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 значительно выше, чем у здоровых респондентов [45]. В других исследованиях уровни ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  выше у пациентов с депрессией, не отвечающих на лечение антидепрессантами, в сравнении с группой респондентов [46]. Депрессия также сопровождается увеличением уровня белков острой фазы, таких как гаптоглобин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, церулоплазмин и С-реактивный белок (СРБ) [47]. В ряде исследований выявлена стойкая взаимосвязь повышенного уровня СРБ с увеличением риска возникновения депрессии и других расстройств эмоциональной сферы [48, 49]. Также отмечали значение высокого уровня СРБ в плазме крови как фактора риска развития АГ [50].

Косвенным доказательством наличия общих патофизиологических механизмов между этими заболеваниями является наличие общих факторов риска, которые способствуют реализации генетической предрасположенности к манифестированию этих заболеваний [51]. Алкогольные напитки и высококалорийная диета, богатая углеводами и жирами, помимо набора массы тела, способствуют увеличению триглицеридов, которые, в свою очередь, представляют собой дополнительный фактор риска формирования АГ [51, 52]. Согласно другим исследованиям, психологические травмы, в том числе полученные в детском возрасте, в совокупности с генетической предрасположенностью к депрессивным состояниям приводят к развитию ожирения у взрослых [53]. Вызывают интерес результаты исследования L. Pulkki-Råback и соавт., согласно которым наличие ожирения в детстве является предиктором развития симптомов депрессии у взрослых [54].

Таким образом, молекулярно-клеточные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АГ, ожирения с расстройствами эмоциональной сферы, представляют собой совокупность

сложного взаимодействия нейроэндокринных и иммунных факторов и остаются не до конца раскрытыми. Это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований, направленных на установление ключевых детерминант повышения АД.

### Влияние тревожно-депрессивных расстройств на течение АГ и ожирение

Среди пациентов с АГ и ожирением значительную часть составляют лица трудоспособного возраста. Они, как правило, подвергаются повышенному риску прогрессирования АГ и ожирения, испытывая как социальный стресс, так и эмоциональные расстройства, связанные с наличием соматических заболеваний.

Выраженная депрессия, повышенный уровень реактивной и личностной тревожности у пациентов с АГ приводят к увеличению частоты случаев нестабильной стенокардии, гипертонических кризов и госпитализаций, связанных с ними, а также способствуют ухудшению приверженности терапии и выполнению немедикаментозных рекомендаций врача [55].

Пациенты с ожирением часто очень ранимы, склонны к негативным эмоциональным реакциям. У них выявляются повышенная личностная и ситуационная тревожность. Результаты исследований свидетельствуют, что у большинства пациентов (67–79%) ожирение сочетается с колебаниями настроения и высоким уровнем тревоги [56]. J. Tomiyama и соавт. отмечают важную роль стигматизации лиц с избыточной массой тела в обществе [57].

Таким образом, у пациентов с АГ и ожирением имеется более высокая вероятность развития депрессивных и тревожных расстройств, чем у пациентов только с АГ или только с ожирением. Косвенно этот вывод подтверждается результатами исследования К. Moazzami и соавт. [58]. Проанализировав результаты обследования 18 025 пациентов с различными метаболическими нарушениями, авторы пришли к заключению, что по сравнению с группой лиц с нормальной массой тела самые высокие шансы развития депрессии имеют лица с ожирением и метаболическими нарушениями (ОШ 2,30), за которыми следовала группа с ожирением без метаболических нарушений (ОШ 1,51) и группа с нормальной массой тела и с метаболическими нарушениями (ОШ 1,39).

Таким образом, наличие тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с АГ приводит к нарастанию соматических расстройств. Это, в свою очередь, способствует сохранению депрессивной симптоматики или возникновению новых депрессивных проявлений. Формируется так называемая круговая зависимость, при которой соматические и психологические (психические) расстройства представляют собой единый патологический процесс, порочный круг взаимодействия соматических и психологических (психических) нарушений.

### Использование антидепрессантов в комплексной терапии АГ, ожирения и тревожно-депрессивных расстройств

С учетом высокого риска развития тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с АГ и выраженным ожирением при выборе терапевтической тактики необходимо ориентироваться на комплексное лечение соматического заболевания и сопутствующих тревожно-депрессивных расстройств. В клинической практике психологические факторы учиты-

ваются недостаточно или полностью игнорируются, что снижает эффективность терапии, ухудшает прогноз, увеличивает риск развития осложнений [59].

Основными задачами терапии больных АГ и ожирением являются достижение нормальных значений АД, снижение ИМТ (особенно важна коррекция висцеральных жировых отложений), уменьшение инсулинорезистентности, достижение кардиопротективного эффекта, уменьшение гиперволемии и замедление развития сахарного диабета [60]. Согласно данным регистра «ПРОФИЛЬ», пациенты с АГ и ожирением, принимавшие стандартную антигипертензивную терапию, реже достигали целевого уровня АД, чем пациенты без ожирения ( $p < 0,05$ ) [61]. Сочетание же тревожно-депрессивных нарушений и соматических заболеваний еще в большей степени осложняет выбор терапевтической стратегии [23].

Сходные патофизиологические механизмы 3 описанных расстройств позволяют предположить, что лечение одного состояния, по-видимому, может улучшить течение другого [38]. У пациентов с АГ и избыточной массой тела комбинированная  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергическая блокада значительно снижала уровень АД [62].

Влияние антидепрессантов на уровень АД и массу тела определяется рядом факторов, в большей степени генетических. Указанные нарушения требуют персонализированного лечения, что обуславливает необходимость контроля таких показателей, как гормональный статус, наличие и выраженность симптомов депрессии, дозы и механизм действия различных антидепрессантов [34]. В литературе имеются данные о том, что пациенты с генотипом *CC* функционального полиморфизма *G1165C* позитивно реагировали на лечение сертралином в 5 раз чаще по сравнению с другими вариантами генотипа (ОШ 5,7,  $p = 0,005$ ). Кроме того, носители аллеля *C* в 3 раза чаще позитивно реагировали на сертралин, чем пациенты с аллелем *G* ( $p = 0,001$ ; ОШ 3,3) [63]. Носители аллеля *Del* генотипа *DelDel* полиморфизма (*I/D*) *rs4291* в гене ангиотензинпревращающего фермента значительно лучше реагировали на терапию сертралином, чем флуоксетином ( $p = 0,0006$ , ОШ 3,0 и  $p = 0,006$ , ОШ 3,7).

Представляют интерес также результаты исследования V. Salvi и соавт. [64], позволившие выявить достоверную связь между сродством антидепрессантов к  $H_1$ -рецептору и увеличением массы тела ( $p < 0,001$ ). Наличие антигистаминергической активности являлось самым значимым предиктором увеличения массы тела при применении антидепрессантов. Авторы предлагают избегать назначения этой группы антидепрессантов пациентам с риском кардиометаболических нарушений, а антидепрессанты с низким аффинитетом к гистаминовым рецепторам (сертралин и бупропион) рассматриваются ими как препараты выбора при лечении пациентов с избыточной массой тела или пациентов с риском сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний. Анализ результатов исследования C. Licht и соавт. [65], в котором приняли участие 2838 пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, показал, что использование трициклических антидепрессантов и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина увеличивает симпатический контроль ВНС, тогда как использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина уменьшает его.

В исследовании R. Uher и соавт. [66] отмечали, что более высокий ИМТ и ожирение являются предикторами негативной реакции на трициклические антидепрессанты, но не оказывают значительного влияния на результаты терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

## Заключение

В современном обществе хронический стресс является постоянным спутником индивидуума. В совокупности с неправильным питанием и гиподинамией это создает благодатную почву для развития ожирения, которое, в свою очередь, ведет к развитию ипохондрических фиксаций, возникновению тревожно-депрессивных расстройств, усугубляющих имею-

щуюся патологию. Все это определяет необходимость поиска новых стратегий лечения пациентов, имеющих коморбидные заболевания. Крайне важно, чтобы эти стратегии были направлены не только на купирование симптоматики, но и предусматривали комплексное лечение всех имеющихся заболеваний, с учетом генетических и наследственных факторов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Чесникова А.И., Батюшин М.М., Терентьев В.П. Артериальная гипертензия и коморбидность: современное состояние проблемы. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(5):433-40 [Chesnikova AI, Batyushin MM, Terent'ev VP. Arterial hypertension and comorbidity: current state of the problem. *Arterial'naya gipertenziya*. 2016;22(5):433-40 (In Russ.)]. doi: 10.18705/1607-419X-2016-22-5-432-440
- Abad-Díez JM, Calderón-Larrañaga A, Poncel-Falcó A, et al. Age and gender differences in the prevalence and patterns of multimorbidity in the older population. *BMC Geriatr*. 2014;14:75. doi: 10.1186/1471-2318-14-75
- Noh J, Kim HC, Shin A, et al. Prevalence of comorbidity among people with hypertension: The Korea national health and nutrition examination survey 2007–2013. *Korean Circ J*. 2016;46(5):672-80. doi: 10.4070/kcj.2016.46.5.672
- Hall JE, Do Carmo JM, Da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
- WHO. Obesity and overweight. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed: 28.05.2019.
- WHO. Depression. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Accessed: 25.05.2019.
- Мазо Г.Э., Кибитов А.О. Механизмы формирования коморбидности депрессии и ожирения. *Обзорные психиатрии и мед. психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018;1:65-78 [Mazo GE, Kibitov AO. Mechanisms for the formation of comorbidity of depression and obesity. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2018;1:65-78 (In Russ.)].
- Fishta A, Backé EM. Psychosocial stress at work and cardiovascular diseases: an overview of systematic reviews. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(8):997-1014. doi: 10.1007/s00420-015-1019-0
- Li Z, Li Y, Chen P, Hu Y. Prevalence of Depression in Patients With Hypertension. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(31):e1317. doi: 10.1097/md.0000000000001317
- Meng L, Chen D, Yang Y, et al. Depression increases the risk of hypertension incidence: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J Hypertens*. 2012;30(5):842-51. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835080b7
- Mannan M, Mamun A, Doi S, Clavarino A. Is there a bi-directional relationship between depression and obesity among adult men and women? Systematic review and bias-adjusted meta analysis. *Asian J Psychiatr*. 2016;21:51-66. doi: 10.1016/j.ajp.2015.12.008
- Васюк В.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. М.: Анахарсис, 2009 [Vasyuk VA, Dovzhenko TV, Shkol'nik EL, Yushchuk EN. Depressive and Anxiety Disorders in Cardiology. Moscow: Anakharsis, 2009 (In Russ.)].
- Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: A systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149
- Hiles SA, Révész D, Lamers F, et al. Bidirectional prospective associations of metabolic syndrome components with depression, anxiety, and antidepressant use. *Depress Anxiety*. 2016;33(8):754-64. doi: 10.1002/da.22512
- Meurs M, Groenewold NA, Roest AM, et al. The associations of depression and hypertension with brain volumes: Independent or interactive? *NeuroImage Clin*. 2015;8:79-86. doi: 10.1016/j.nicl.2015.03.020
- Ouakinin SRS, Barreira DP, Gois CJ. Depression and Obesity: Integrating the Role of Stress, Neuroendocrine Dysfunction and Inflammatory Pathways. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:431. doi: 10.3389/fendo.2018.00431
- Lee S, Rhee DK. Effects of ginseng on stress-related depression, anxiety, and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *J Ginseng Res*. 2017;41(4):589-94. doi: 10.1016/j.jgr.2017.01.010
- Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774-815. doi: 10.1037/a0035302
- Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch Eur J Physiol*. 2011;462(6):779-94. doi: 10.1007/s00424-011-1022-6
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114(11):1804-14. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302524
- DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(6):364-76. doi: 10.1038/nrendo.2014.44
- Маянская С.Д., Попова А.А., Маянская Н.Н., и др. Артериальная гипертензия и дисфункция эндотелия (Ч. II). *Вестн. современной клинической медицины*. 2009;2(3):43-8 [Mayanskaya SD, Popova AA, Mayanskaya NN, et al. Arterial hypertension and endothelial dysfunction (Part II). *Vestn. sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2009;2(3):43-8 (In Russ.)].
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The “neuroadrenergic hypothesis” in hypertension: Current evidence. *Exp Physiol*. 2010;95(5):581-86. doi: 10.1113/expphysiol.2009.047381
- Izawa S, Saito K, Shiotsuki K, et al. Effects of prolonged stress on salivary cortisol and dehydroepiandrosterone: A study of a two-week teaching practice. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(6):852-8. doi: 10.1016/j.psyneuen.2011.10.001
- Kim HS, Cho KI. Impact of chronic emotional stress on myocardial function in postmenopausal women and its relationship with endothelial dysfunction. *Korean Circ J*. 2013;43(5):295-302. doi: 10.4070/kcj.2013.43.5.295
- Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry*. 2005;20(Suppl. 3):302-6. doi: 10.1016/S0924-9338(05)80180-4
- Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:77-110. doi: 10.1196/annals.1367.008
- Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU, et al. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med*. 2007;13(7):803-11. doi: 10.1038/nm1611
- Nieuwenhuizen AG, Rutters F. The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. *Physiol Behav*. 2008;94(2):169-77. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.12.011

32. Aguilar-Valles A, Inoue W, Rummel C, Luheshi GN. Obesity, adipokines and neuroinflammation. *Neuropharmacology*. 2015;96(Part A):124-34. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.023
33. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):141-50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006
34. Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Патофизиологические механизмы формирования депрессии: фокус на лептин. *Психическое здоровье*. 2016;14(6):72-8 [Mazo G.E., Rukavishnikov G.V. Pathophysiological mechanisms of depression formation: focus on leptin. *Mental health*. 2016;14(6):72-8 (In Russ.)]
35. Asferg C, Møgelvang R, Flyvbjerg A, et al. Leptin, not adiponectin, predicts hypertension in the copenhagen city heart study. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):327-33. doi: 10.1038/ajh.2009.244
36. Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension*. 2010;56(4):623-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148213
37. Guillemot-Legrès O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci*. 2017;40(4):237-53. doi: 10.1016/j.tins.2017.02.005
38. Jantarantotai N, Mosikanon K, Lee Y, McIntyre RS. The interface of depression and obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2017;11(1):1-10. doi: 10.1016/j.orcp.2016.07.003
39. Schepers R, Markus CR. Gene×cognition interaction on stress-induced eating: Effect of rumination. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;54:41-53. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.01.013
40. Racette SB, Deusinger SS, Strube MJ, et al. Weight changes, exercise, and dietary patterns during freshman and sophomore years of college. *J Am Coll Heal*. 2005;53(6):245-51. doi: 10.3200/JACH.53.6.245-251
41. Rivera M, Locke AE, Corre T, et al. Interaction between the FTO gene, body mass index and depression: Meta-analysis of 13701 individuals. *Br J Psychiatry*. 2017;211(2):70-6. doi: 10.1192/bjp.bp.116.183475
42. Klenke S, Kussmann M, Siffert W. The GNB3 C825T polymorphism as a pharmacogenetic marker in the treatment of hypertension, obesity, and depression. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(9):594. doi: 10.1097/FPC.0b013e3283491153
43. Wenzel U, Turner JE, Krebs C, et al. Immune mechanisms in arterial hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):677-86. doi: 10.1681/ASN.2015050562
44. Patel A. Review: The role of inflammation in depression. *Psychiatr Danub*. 2013;25(Suppl 2):216-23. doi: 10.1007/7854\_2012\_211
45. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.09.033
46. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: Analysis of the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):1428-32. doi: 10.4088/JCP.14m09009
47. Qin T, Liu W, Yin M, et al. Body mass index moderates the relationship between C-reactive protein and depressive symptoms: Evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-11. doi: 10.1038/srep39940
48. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Price LH. C-reactive protein, early life stress, and wellbeing in healthy adults. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(6):402-10. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01892.x
49. Wium-Andersen MK, Ørsted DD, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Elevated C-reactive protein levels, psychological distress, and depression in 73131 individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):176-84. doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.102
50. Cheung BMY, Ong KL, Tso AWK, et al. C-reactive protein as a predictor of hypertension in the Hong Kong Cardiovascular Risk Factor Prevalence Study (CRISPS) cohort. *J Hum Hypertens*. 2012;26(2):108-16. doi: 10.1038/jhh.2010.125
51. Cavalcanti AM, Kusma SZ, da Veiga Chomatas ER, et al. Noncommunicable diseases and their common risk factors in Curitiba, Brazil: results of a cross-sectional, population-based study. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2018;(42):e57. doi: 10.26633/rpsp.2018.57
52. Dumith SC, Maciel FV, Borchardt JL, et al. Health predictors and conditions associated to moderate and vigorous physical activity among adults and elderly from Southern Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2019;22:e190023. doi: 10.1590/1980-549720190023
53. Midei AJ, Matthews KA, Chang YF, Bromberger JT. Childhood physical abuse is associated with incident metabolic syndrome in mid-life women. *Heal Psychol*. 2013;32(2):121. doi: 10.1037/a0027891
54. Pulkki-Råback L, Elovainio M, Kivimäki M, et al. Depressive Symptoms and the Metabolic Syndrome in Childhood and Adulthood: A Prospective Cohort Study. *Heal Psychol*. 2009;28(1):108-16. doi: 10.1037/a0012646
55. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: A clinical review. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1365-72. doi: 10.1093/eurheartj/ehu462
56. Dingemans A, Danner U, Parks M. Emotion regulation in binge eating disorder: A review. *Nutrients*. 2017;9(11):1274. doi: 10.3390/nu9111274
57. Tomiyama AJ, Carr D, Granberg EM, et al. How and why weight stigma drives the obesity "epidemic" and harms health. *BMC Med*. 2018;16(1):123. doi: 10.1186/s12916-018-1116-5
58. Moazzami K, Lima BB, Sullivan S, et al. Independent and Joint Association of Obesity and Metabolic Syndrome with Depression and Inflammation. *Heal Psychol*. 2019;38(7):586. doi: 10.1037/hea0000764
59. Kiessling SG, McClanahan KK, Omar HA. Obesity, hypertension, and mental health evaluation in adolescents: A comprehensive approach. *Int J Adolesc Med Health*. 2008;20(1):5-15. doi: 10.1515/IJAMH.2008.20.1.5
60. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Чаляби Т.А., и др. Ожирение и артериальная гипертензия. Ч. II: особенности антигипертензивной терапии при ожирении. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(1):88-98 [Nedogoda SV, Barykina IN, Chalyabi TA, et al. Obesity and hypertension. Part II: features of antihypertensive therapy in obesity. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2009;8(1):88-98 (In Russ.)].
61. Захарова А.В., Лукина Ю.В., Воронина В.П., и др. Портрет больного ожирением по результатам амбулаторного регистра пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями «Профиль». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):44-9 [Zakharova AV, Lukina YuV, Voronina VP, et al. Portrait of a obesity patient by the results of the outlook register of patients with cardiovascular diseases "Profile". *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016;15(4):44-9 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-44-49
62. Wofford MR, Anderson DC, Brown CA, et al. Antihypertensive effect of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic blockade in obese and lean hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2001;14(7):694-698. doi: 10.1016/S0895-7061(01)01293-6
63. Firouzabadi N, Raeesi R, Zomorrodian K, et al. Beta adrenoceptor polymorphism and clinical response to sertraline in major depressive patients. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20:1-7. doi: 10.18433/j3w31f
64. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1637-77. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.08.012
65. Licht CMM, Penninx BWJH, De Geus EJC. Effects of antidepressants, but not psychopathology, on cardiac sympathetic control: A longitudinal study. *Neuropsychopharmacology*. 2012;37(11):2487-95. doi: 10.1038/npp.2012.107
66. Uher R, Mors O, Hauser J, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011;14(3):367-75. doi: 10.1017/S1461145710000933

Поступила 19.06.2020