

Проблема оценки уровня соматической коморбидности у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет II типа

Макеенко В.Е.¹, Шумская Д.С.¹, Кибитов А.О.²

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева
Минздрава России, Санкт-Петербург,

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

Обзорная статья

Резюме. Негативное влияние депрессии на течение и исход соматической патологии хорошо известно, однако, остается малоизученным вопрос о том, как соматические заболевания влияют на клиническую картину, течение и прогноз депрессии. Нет четкого представления о реальном уровне коморбидности соматических заболеваний у пациентов с депрессией, связи коморбидности с клиническими особенностями заболевания, возрастом и полом пациентов, а также с диагностическими вариантами депрессии. Наиболее распространенными вариантами соматической коморбидности с высоким уровнем инвалидизации и значительным вкладом в показатели смертности считаются метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и сахарный диабет II типа (СД2). Все эти заболевания и состояния тесно связаны с депрессией общими патофизиологическими механизмами нейро-иммунно-метаболической и кардио-метаболической природы. Воспалительные процессы и факторы генетического риска играют важнейшую роль в работе этих механизмов. Цель: проанализировать существующие научные данные о частоте встречаемости МС, ССЗ и СД2 у пациентов с РДР и БАР в сравнительном аспекте с учетом возможных эффектов пола и возраста, а также выделить специфические клинические особенности коморбидных пациентов. Материал и методы: Проведен анализ научной литературы по теме коморбидности РДР и БАР с МС, ССЗ и СД2. Для анализа отбирались преимущественно мета-анализы и проспективные исследования с большими объемами изучаемых выборок. Результаты: По данным современных исследований МС обнаруживается в среднем у 30-35% пациентов как с БАР, так и с РДР с небольшим превалированием пациентов мужского пола. ССЗ выявляются в среднем у 18-20% пациентов с БАР и у 25-45% пациентов с РДР также с некоторым преобладанием пациентов мужского пола. СД2 имеется в среднем у 8-10% пациентов как с БАР, так и с РДР без различий по полу. Ни для БАР, ни для РДР не выявлены воспроизводимые и специфические клинические особенности коморбидных пациентов по сравнению с пациентами без коморбидности. Заключение: Необходимы дальнейшие исследования проблемы коморбидности депрессии и хронических соматических заболеваний, особенно с учетом отсутствия научных данных для российской популяции.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство, коморбидность, метаболические нарушения, воспаление, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет II типа.

Информация об авторах

Макеенко Владислава Евгеньевна* — e-mail: v.e.makeenko@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2479-7905>

Шумская Диана Сергеевна — e-mail: shumskaya.diana@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2859-8626>

Кибитов Александр Олегович — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

Как цитировать: Макеенко В.Е., Шумская Д.С., Кибитов А.О. Проблема оценки уровня соматической коморбидности у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством: метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, и сахарный диабет II типа. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2024; 58:4-2:29-38. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1035>.

Конфликт интересов: Кибитов А.О. — заместитель главного редактора.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024-2026 гг. (XSOZ 2024 0012)

The Problem of Assessing the Extent of Somatic Comorbidity in Patients with Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases, and Type II Diabetes Mellitus

Makeenko Vladislava E., Shumskaia Diana S., Kibitov Alexander O.²

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Russia

Review article

Summary. The deleterious impact of depression on the course and outcome of somatic illness is well understood, but the subject of how somatic diseases affect the clinical picture, course, and prognosis of depression has received little attention. There is a lack of awareness on the actual level of comorbidity of somatic diseases in patients with depression, as well as the relationship of comorbidity with clinical features of the disease, patient age, sex, and diagnostic variants of depression. Metabolic syndrome (MS), cardiovascular diseases (CVDs), and type II diabetes (T2D) are the most common comorbidities, causing significant impairment and contributing to mortality rates. All these diseases are closely related to depression through shared pathophysiologic mechanisms of neuro-immuno-metabolic and cardio-metabolic nature. Inflammatory processes and genetic risk factors play a crucial role in realization of these mechanisms. **Objective:** The aim of this study is to analyze the existent knowledge on prevalence of MS, CVDs, and T2D in patients with major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD) in comparative aspect, taking into account possible effects of sex and age. Additionally, we strive to highlight the specific clinical features of comorbid patients. **Methods:** We conducted a literature review on the topic of comorbidity of MDD and BD with MS, CVDs, and T2D. We mostly selected meta-analyses and prospective studies with large samples. **Results:** According to current research, MS affects an average of 30-35% of individuals with both BD and MDD, with a minor predominance of male patients. CVDs are detected in an average of 18-20% of patients with BD and 25-45% of patients with MDD, also with a slight predominance of male patients. T2D affects an average of 8-10% of people with both BD and MDD, with no gender differences. There are no consistent and identifiable clinical signs that distinguish comorbid patients from non-comorbid patients for either BD or MDD. **Conclusion:** More research into the comorbidity of depression and chronic somatic diseases is required, particularly given the scarcity of scientific data for the Russian population.

Keywords: recurrent depressive disorder, bipolar disorder, comorbidity, metabolic disorders, inflammation, cardiovascular diseases, type II diabetes mellitus.

Information about the authors

Vladislava E. Makeenko* — e-mail: v.e.makeenko@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0000-2479-7905>

Diana S. Shumskaia — e-mail: shumskaya.diana@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0009-2859-8626>

Alexander O. Kibitov — e-mail: druggen@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8771-625X>

To cite this article: Makeenko VE, Shumskaia DS, Kibitov AO. The Problem of Assessing the Extent of Somatic Comorbidity in Patients with Recurrent Depressive Disorder and Bipolar Disorder: Metabolic Syndrome, Cardiovascular Diseases, and Type II Diabetes Mellitus. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-2:29-38. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1035>. (In Russ.)

Conflict of interest: Alexander O. Kibitov — deputy chief editor.

The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Medical Research Center of PN» of the Ministry of Health of the Russian Federation for 2024-2026 (XSOZ 2024 0012)

Депрессия считается одной из ведущих причин инвалидизации и смертности, вносит значительный вклад в общую нагрузку на систему здравоохранения и наносит значительный экономический ущерб разных уровней [24]. Предполагается, что столь существенное негативное влияние депрессии связано с высокой частотой соматической коморбидности среди пациентов с

депрессией: оценки доли коморбидных пациентов составляют от 68% [45] до 80% [26]. Столь высокая частота соматической коморбидности обусловлена, прежде всего, общими патофизиологическими механизмами нейро-иммуно-метаболической и кардио-метаболической природы с важнейшей ролью воспалительных процессов и существенным перекрытием генетических систем и фак-

торов генетического риска, что в наибольшей степени характерно для депрессии [1]. Определенную роль играют также общее ухудшение физического состояния психиатрических пациентов и влияние психофармакотерапии.

Наличие коморбидных соматических заболеваний приводит к полипрагмазии, увеличению продолжительности и частоты госпитализации в психиатрических стационарах и повышению частоты инвалидизации, а также влечет за собой существенное увеличение расходов на медицинское обслуживание таких пациентов [43]. Кроме того, у пациентов с сопутствующими заболеваниями значительно повышается риск суицидального поведения [19]. Крайне важным является учет коморбидной соматической патологии при оказании медицинской помощи [29]. Среди коморбидных пациентов часто выявляются случаи отсутствия должного лечения психического расстройства или некорректных назначений [14].

Под коморбидностью принято понимать существование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, с разными вариантами взаимодействия и взаимовлияния [13]. Данному состоянию присущ целый спектр свойств, характеризующих его как неоднородное, часто встречающееся явление. Взаимодействие заболеваний, возраста пациента и его лекарственного анамнеза значительно изменяет клиническую картину и течение коморбидных заболеваний, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс. Считается, что коморбидность наиболее распространена среди людей в возрасте 65 лет и старше. Однако всё чаще и люди среднего возраста (45–64 лет и моложе) сталкиваются с несколькими заболеваниями одновременно [5]. Помимо возраста, низкий социально-экономический статус может приводить к более высокой распространенности коморбидных заболеваний [36]. В систематическом обзоре 10 исследований с участием врачей в семи разных странах были выявлены общие проблемы ведения коморбидных пациентов: фрагментарное лечение; отсутствие клинических рекомендаций и доказательной базы; трудности в совместном принятии терапевтических решений [43].

В последнее время в научной литературе часто упоминается такое понятие как мультиморбидность [2]. Одним из вариантов определения мультиморбидности является сочетание нескольких заболеваний, ни одно из которых не является ведущим [47]. Выдвигаются многочисленные гипотезы о причинах мультиморбидности, предполагающие общие механизмы развития компонентов данного состояния [44].

Анализ причин, клинических вариантов и исходов коморбидных состояний с участием депрессии сталкивается с важной проблемой условно одностороннего взгляда на проблему: большинство исследований сфокусировано на изучении влияния депрессии на течение соматических за-

болеваний у первично соматических пациентов. Негативное влияние депрессии на течение и исход соматической патологии хорошо известно и имеет надежную доказательную базу в отношении значительного спектра широко распространенных хронических соматических заболеваний, в том числе, таких тяжелых и угрожающих жизни, как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и онкологические заболевания [1,14].

Однако, остается малоизученным вопрос о том, как соматические заболевания влияют на течение и прогноз депрессии [23]. Исследований, посвященных анализу соматической коморбидности у психиатрических пациентов, в частности, пациентов с депрессией, значительно меньше и качество доступных данных существенно хуже. Показано, что у пациентов с депрессией на 15-20 лет раньше появляется соматическая коморбидность, тяжелая инвалидизация и более ранний смертельный исход [14], однако, влияние соматических заболеваний на клиническую картину, прогноз, варианты исхода депрессии остается во многом неизученным.

Нет четкого представления о реальной частоте встречаемости соматических заболеваний у пациентов с депрессией, а также связи коморбидности с тяжестью течения депрессивного расстройства, возрастом и полом пациентов.

Особенно важным представляется оценка этих параметров в рамках двух нозологических форм расстройств настроения (РДР и БАР) в сравнительном аспекте. Не имеется также определенных представлений, какие именно специфические черты со стороны клинической картины депрессии в рамках основных нозологических форм имеют пациенты с коморбидными соматическими заболеваниями и есть ли связь этих черт с определенными типами соматических заболеваний.

Так как изучить все вариации коморбидности в одной работе не представляется возможным, мы остановились на наиболее распространенных вариантах соматической коморбидности с высоким уровнем потенциальной инвалидизации и значительным вкладом в показатель смертности: метаболический синдром (МС) [39], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [25] и сахарный диабет II типа (СД2) [28].

Цель настоящего обзора: проанализировать существующие научные данные о частоте встречаемости МС, ССЗ и СД2 у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством, а также выделить специфические клинические особенности коморбидных пациентов с учетом возможных эффектов пола и возраста. Данные исследований, размеры выборок и характеристики исследований представлены в Таб.1. для анализа отбирались преимущественно мета-анализы и проспективные исследования с большими объемами изучаемых выборок.

Метаболический синдром

Метаболический синдром — прокоагулянтное и провоспалительное состояние, характеризую-

щееся повышенной активностью воспалительных цитокинов и повышающее риск развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и хронических заболеваний почек [30]. Это состояние включает в себя абдоминально-висцеральное ожирение, артериальную гипертензию, инсулинорезистентность, повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень липопротеидов высокой плотности. Число людей с диагностированным метаболическим синдромом постоянно увеличивается и на сегодня метаболический синдром затронул уже более миллиарда человек во всём мире [39].

БАР. Частота выявления метаболического синдрома у пациентов с БАР, согласно различным исследованиям, может варьироваться от 8% до 56% [4]. Такая сильная вариабельность во многом зависит от пола и возраста пациента, его места проживания, назначенной лекарственной терапии, дизайна исследования [40]. Однако большинство исследований показывают, что распространенность метаболического синдрома среди пациентов с БАР значительно выше, чем у здоровых лиц [3]. Одной из версий является вовлечение метаболических нарушений в этиологию и патогенез БАР [41]. Другим объяснением может быть побочные эффекты некоторых лекарств, например, антипсихотиков второго поколения, которые увеличивают риск развития дислипидемии [6], однако более поздние исследования не подтвердили это предположение, в том числе на уровне риска развития метаболического синдрома [14].

В проспективном исследовании Grover и соавт. (2020г.) проводилась оценка распространенности метаболического синдрома в небольшой когорте у 59 пациентов с БАР в течение 5 лет [18] (Табл.). Изначальная распространенность метаболического синдрома составляла 54,2%, которая увеличилась до 66,1% к концу исследования. Во французской когорте пациентов распространенность метаболического синдрома составила 18,5%, а при стратификации по полу составила 22,8% у мужчин и 15,5% у женщин [16] (Таб.). В исследовании китайской популяции с использованием мета-анализа 45 исследований. (N=1562) частота выявления МС у пациентов с БАР составила в целом 33%, при этом у мужчин — 41,41%, у женщин — 26,83% [46] (Таб.). В систематическом обзоре и мета-анализе 198 публикаций. (N=5627) Vancampfort и соавт. (2015г.) этот показатель составил 31,7% [48] (Таб.).

Опубликовано не так много данных о клинических изменениях в течение биполярного расстройства у коморбидных пациентов, но можно выделить корреляции с отдельными метаболическими изменениями. Например, ожирение у пациентов с биполярным расстройством связано с ухудшением показателей вербальной памяти, скорости психомоторной обработки информации и устойчивого внимания [38]. Метаболический синдром, ожирение и нарушение метаболизма глюкозы могут рассматриваться как факторы риска ухудшения исходов биполярного расстройства [15].

Предполагается, что в основе развития метаболического синдрома и депрессии лежат общие патофизиологические, биологические и поведенческие механизмы [22]. Распространенность метаболического синдрома у пациентов с депрессией так же, как и у пациентов с БАР, выше по сравнению со здоровыми лицами: БАР — 46,9%, РДР — 35,1%, контрольная группа — 22,1% [33] (Таб.). Примерно такие же значения были получены в исследовании Vancampfort и соавт. (2015г.): распространенность метаболического синдрома у пациентов с депрессией составила 31,3%. При изучении относительного риска развития метаболического синдрома между пациентами с тяжелым депрессивным расстройством и пациентами с биполярным расстройством существенной разницы обнаружено не было [48] (Таб.).

Таким образом, имеются ограниченные сведения о том, что коморбидный метаболический синдром оказывает негативное влияние на течение БАР, однако, специфических клинических особенностей у пациентов с РДР и МС обнаружено не было. Возможно, это связано с тем, что исследований на эту тему проводится недостаточно. Риск развития МС также не отличается у пациентов с БАР и РДР. В некоторых исследованиях было обнаружено, что коморбидный метаболический синдром чаще встречается у мужчин как с БАР, так и с РДР.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

Сердечно-сосудистые заболевания остаются одной из самых распространенных проблем среди населения всего мира и главной причиной смертности [25].

РДР. Имеется представление, что пациенты с депрессивным расстройством подвержены более высокому риску развития ССЗ [25], например, тяжелая депрессия связана с развитием сердечной недостаточности [10]. Результаты когортного проспективного исследования, проведенного в Китае в течение 12 лет Meng и соавт. (2020г.) [31], показали большую частоту встречаемости ССЗ и их вариантов среди пациентов с депрессивным расстройством, измеренную за весь период наблюдения (Таб.). Частоты в двух группах исследования, размеры которых отличались на порядок (1гр. — 512 712 чел, 2 гр. — 26 298 чел) оказались близки для инсульта (3,5-8%), однако в большей по размеру выборке частоты ишемической болезни сердца (ИБС) (4,9%) и гипертонической болезни (31,9%) оказались значительно ниже, чем в меньшей по размеру группе (25,8% и 57,6% соответственно). Существенным ограничением исследования является крайне широкий диапазон возраста участников.

В 2018 году Case, S.M. и его коллеги (2018г.) провели проспективное исследование на протяжении 5 лет, в котором участвовали 28,726 человек без сердечно-сосудистых заболеваний на этапе включения в исследование (Таб.). Оказалось, что в целом суммарно у 15% пациентов с депрессией были обнаружены ССЗ на протяжении 5 лет

Таблица. Оценки распространенности соматических заболеваний у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) и биполярным аффективным расстройством (БАР)
Table. Estimates of somatic illness prevalence in patients with bipolar disorder (BD) and recurrent depression (RDR)

Соматическая патология	Оценка распространенности (%)		Тип исследования и размер выборки	Источник	Примечание
Сердечно-сосудистые заболевания	РДР	около 15%	Проспективное, наблюдение в течение 5 лет. (N=28 726)	Case S. M. et al [9]	
		1)Гипертоническая болезнь — 31.9%, ИБС — 4.9% Инсульт — 3.5% 2)Гипертоническая болезнь — 57.6% ИБС — 25,8% Инсульт — 8.0%	Когортное проспективное исследование. Наблюдение в течение 12 лет. Исследование включало 2 выборки: 1.N= 512 712; 2.N=26 298.	Meng R. et al [31]	Широкий диапазон возраста участников: от 30 до 104 лет.
	БАР	8,4%	Мета-анализ 92 исследований. (N=3 211 768)	Correll C. U. et al [11]	
		20%	Ретроспективное. (N=120)	Munoli R. N. et al [32]	
		22,6%	Ретроспективное. (N=97)	Oreški I. et al [35]	
Метаболический синдром	РДР	35,1%	Перекрестное исследование, соответствующее второму этапу когортного исследования. (N=972)	Moreira F. P. et al [33]	Выборка молодых людей в возрасте 24-30 лет.
		31,3%	Систематический обзор и мета-анализ. 198 публикаций. (N=5415)	Vancampfort D. et al [48]	
	БАР	66,1%	Проспективное. время наблюдения 5 лет (N=59)	Grover S. et al [18]	
		18,5%	Когортное исследование (N=654)	Godin O. et al [16]	
		33%	Систематический обзор и мета-анализ. 45 исследований. (N=1562)	Tao H. et al [46]	
		31,7%	Систематический обзор и мета-анализ 198 публикаций. (N=5627)	Vancampfort D. et al [48]	
		46,9%	Перекрестное исследование, соответствующее второму этапу когортного исследования. (N=972)	Moreira F. P. et al [33]	Выборкой молодых людей в возрасте 24-30 лет.
Сахарный диабет II типа	РДР	8,7%	Мета-анализ. 161 исследование. (N=15,8834)	Vancampfort D. et al [49]	
		8,5%	Проспективное исследование (N=2525)	Schmitz N. et al [42]	
	БАР	9,6%	Систематический обзор и мета-анализ. 49 исследований. (N=342,826)	Liu Y. K. et al [27]	
		9,4%	Систематический обзор и мета-анализ. 19 исследований. (N=6595)	Vancampfort D. et al [50]	

[9]. При анализе распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от пола, некоторые исследования указывают на то, что у мужчин они встречаются чаще [37]. Достоверных данных о специфических клинических особенностях пациентов с РДС и ССЗ мы не обнаружили.

БАР. Пациенты с БАР имеют более высокий риск преждевременной смерти, по разным оценкам снижение ожидаемой продолжительности жизни у таких пациентов составляет около 10–15 лет [12]. Мета-анализ Hayes J. F и соавторов (2015г.), посвященный изучению преждевременной смертности у пациентов с БАР, установил, что такие пациенты сталкиваются с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с биполярным расстройством различна в разных исследованиях, что может быть связано с дизайном исследования, возрастом и полом участников. Так, например, частота выявления ССЗ при биполярном расстройстве составила 8,4% по данным мета-анализа на выборке из 3 211 768 пациентов [11] (Табл.). Ретроспективное исследование на небольшой выборке, проведенное в Индии, выявило частоту ССЗ на уровне 20% и ССЗ были наиболее часто встречающейся соматической патологией у пациентов с БАР [34] (Табл.). Близкую частоту в 22,6% выявило исследование, проведенное в Хорватии [35] (Табл.). Таким образом, вновь видно снижение частоты регистрации коморбидных ССЗ при увеличении выборок и применении методологии мета-анализов.

Мы не обнаружили специфических клинических особенностей у пациентов с БАР и коморбидной кардиологической патологией. Отмечается, что артериальная гипертензия не оказывает существенного влияния на течение биполярного расстройства [15].

Сахарный диабет II типа (СД2)

РДР. Механизмы, связывающие сахарный диабет II типа и депрессию, еще не до конца изучены и требуют более детального рассмотрения. С точки зрения клинической практики, пациенты с коморбидными депрессией и СД2 менее склонны следовать назначенному лечению, им чаще приходится обращаться за медицинской помощью, а лечение таких пациентов обходится дороже [8]. Если депрессия и сахарный диабет II типа протекают одновременно, это может привести к более серьезным последствиям, таким как госпитализация или даже самоубийство [21].

Согласно результатам недавнего мета-анализа, включающего 161 исследование (N=15,8834), частота встречаемости сахарного диабета II типа у пациентов с первичной депрессией составила 8,7% [49] (Табл.). Канадские учёные провели исследование, в котором участвовали 436 пациентов с депрессией и сопутствующими нарушениями обмена веществ. У 8,5% из них развился сахарный диабет. В то же время у 595 пациентов с депрессией, но без сопутствующих заболеваний, риск

развития диабета был значительно ниже — всего 1,5%. Таким образом, учёные пришли к выводу, что пациенты с коморбидными состояниями имеют самый высокий риск развития сахарного диабета [42] (Таб.).

БАР. Частота выявления СД2 у пациентов с БАР согласно данным мета-анализа 49 исследований (N=342,826) Liu Y. K. и соавт. (2022г.) составляет около 9,6% [27] (Таб.), примерно такие же данные (9,4%) были получены и в предыдущем мета-анализе 19 исследований (N=6595) Vancampfort и соавт. (2015г.) [50]. Наличие инсулинорезистентности может влиять на течение БАР и такие пациенты имеют более тяжелое течение заболевания и менее восприимчивы к лечению [7]. У таких пациентов может наблюдаться неадекватный ответ на психофармакотерапию и быстроциклическое течение [32]. Различий в зависимости от пола не выявлено.

Таким образом, имеются ограниченные данные о специфических особенностях течения биполярного расстройства, сопровождающегося сахарным диабетом II типа, для РДР подобных особенностей не обнаружено. Возможно, это обусловлено недостаточным количеством исследований на данную тему. Риск развития сахарного диабета второго типа примерно одинаков у пациентов с униполярным депрессивным расстройством и у пациентов с биполярным расстройством.

Обсуждение

По результатам проведенного анализа существующих научных данных о частоте встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством, показана высокая частота коморбидности в обеих нозологических группах. В среднем сердечно-сосудистые заболевания выявляются у 18-20% пациентов с БАР и у 25-45% пациентов с РДР при отсутствии значимых клинических различий и некотором превалировании коморбидных пациентов мужского пола. Подобный анализ выявил в среднем близкие оценки частоты для пациентов с БАР и РДР выявления метаболического синдрома на уровне 30-35%, также с небольшим превалированием пациентов мужского пола, и для сахарного диабета II на уровне 8-10% без различий по полу. Явных, воспроизводимых и специфических клинических особенностей коморбидных пациентов не обнаружено.

В целом, наши результаты важны с точки зрения оценки реальной частоты коморбидности депрессии и двух ее нозологических вариантов с наиболее частыми, тяжелыми и взаимосвязанными на уровне системного воспаления и метаболических нарушений соматическими заболеваниями. Достаточно высокая частота коморбидности подчеркивает необходимость тщательного изучения клинических особенностей таких пациентов и разработки подходов к особым вариантам комплексной терапии.

Сходные частоты метаболического синдрома и сахарного диабета II у пациентов с БАР и РДР могут быть проявлением единства сложных механизмов этиологии и патогенеза, во многом общих для депрессии и этих соматических заболеваний, затрагивающих многочисленные звенья нейро-иммунно-метаболических процессов с вовлечением системного воспаления. Более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РДР может быть связана с более старшим средним возрастом пациентов в целом. Проблема корректной оценки возрастного фактора важна при оценке как текущей коморбидности в данный момент времени, так и при оценке уровней рисков для пациентов с депрессией, однако в большинстве исследований этому фактору не уделяется должного внимания, что может повлиять на результаты исследования.

Важным представляется понимание и трактовка факта превалирования пациентов мужского пола в случае анализа коморбидности депрессии (как пациентов с РДР, так и пациентов с БАР) и сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, но не в случае для сахарного диабета II. Вероятно, это может быть связано с известным фактом более низкой обращаемости пациентов с депрессией мужского пола как с соматическими проблемами, так и с проблемами психического здоровья. В результате в поле зрения врачей-психиатров оказываются объективно более тяжелые пациенты мужского пола, чем пациентки женского пола со сравнимыми характеристиками возраста и стажа заболевания, что может приводить к условному «накоплению» более тяжелых пациентов как с соматической, так и с психиатрической точек зрения в мужской части изучаемых когорт. Если это предположение верно, то отсутствие различий между мужчинами и женщинами в отношении коморбидности для сахарного диабета II может быть следствием значительной объективной тяжести соматического заболевания, что нивелирует искажения вследствие разного уровня обращаемости.

Имеется ряд ограничений нашего исследования. В контексте проблемы, рассматриваемой в этом обзоре, опубликовано значительно больше

материалов, касающихся биполярного расстройства в ущерб исследованиям рекуррентного депрессивного расстройства, что могло существенно повлиять на результаты анализа. Кроме того, важным представляется оценка эффектов психофармакотерапии. Стабилизаторы настроения и антипсихотики, применяемые в терапии БАР, могут вызывать увеличение веса, а также нарушения в углеводном обмене [17]. Кроме того, такие пациенты получают меньше наблюдения и лечения, чем население в целом, несмотря на большую потребность [51]. В данном анализе мы не рассматривали этот вопрос отдельно, как и в большинстве изученных нами разнообразных исследований.

Важным результатом проведенного обзора научной литературы можно считать крайне малое количество исследований, посвященных ответу на важный с научной и практической точки зрения вопрос: как и чем с клинической точки зрения отличаются пациенты с депрессией с коморбидными соматическими заболеваниями от тех, у кого таких заболеваний нет. Были найдены немногочисленные статьи, освещающие данный вопрос для некоторых вариантов соматической патологии. Эта часть цели нашей работы остается решенной только частично, что требует проведения дальнейших исследований в этой области.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературы обнаружил высокую частоту коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома и сахарного диабета II типа у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным расстройством. Достаточно высокая частота коморбидности подчеркивает необходимость тщательного изучения клинических особенностей таких пациентов и разработки подходов к особым вариантам комплексной терапии. Необходимы дальнейшие исследования проблемы коморбидности хронических соматических заболеваний и депрессии, особенно с учетом отсутствия научных данных для российской популяции.

Литература / References:

1. Незнанов Н.Г., Кибитов А.О., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Прогностическая роль депрессии в качестве предиктора манифестации хронических соматических заболеваний. *Терапевтический Архив*. 2018;12(90):122–132. Neznanov NG, Kibitov AO, Rukavishnikov GV, & Mazo GE. The prognostic role of depression as a predictor of chronic somatic diseases manifestation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(12):122–132. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2018.12.000019>
2. Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Пинахина Д.В., Кибитов А.О., Незнанов Н.Г., Мазо

- Г.Э. Концепция мультиморбидности как интегративный метод изучения механизмов формирования психических и соматических заболеваний. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2023;4(57):8–19. Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Pinakhina DV, Kibitov AO, Neznanov NG, Mazo GE. Multimorbidity concept as integrative research method of mental and somatic disorders mechanisms. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2023;57(4):8–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2023-854>

3. Almasabi AA. *Metabolic Abnormalities, Cognitive Functions, and Bipolar Disorder: A Meta-Analysis. Annals of Medical and Health Sciences Research.* 2020;10:1105-1110.
4. Babić D, Maslov B, Martinac M, Nikolić K, Uzun S, Kozumplik O. *Bipolar disorder and metabolic syndrome: comorbidity or side effects of treatment of bipolar disorder. Psychiatria Danubina.* 2010;1(22):75-78.
5. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet (London, England).* 2012;9836(380):37-43.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
6. Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. *Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Expert Opinion on Drug Safety.* 2020;3(19):295-314.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1713091>
7. Calkin CV, Gardner DM, Ransom T, Alda M. *The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: more than just co-morbid disorders. Annals of Medicine.* 2013;2(45):171-181.
<https://doi.org/10.3109/07853890.2012.687835>
8. Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A. *Diabetes and depression. Current Psychiatry Reports.* 2011;1(13):26-30.
<https://doi.org/10.1007/s11920-010-0165-z>
9. Case SM, Sawhney M, Stewart JC. *Atypical depression and double depression predict new-onset cardiovascular disease in U.S. adults. Depression and Anxiety.* 2018;1(35):10-17.
<https://doi.org/10.1002/da.22666>
10. Chen Y, Peng W, Pang M, Zhu B, Liu H, Hu D et al. *The effects of psychiatric disorders on the risk of chronic heart failure: a univariable and multivariable Mendelian randomization study. Frontiers in Public Health.* 2024;12:1306150.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1306150>
11. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P. et al. *Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA).* 2017;2(16):163-180.
<https://doi.org/10.1002/wps.20420>
12. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. *Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. JAMA psychiatry.* 2013;9(70):931-939.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1394>
13. Fortin M, Hudon C, Haggerty J, Akker MV, Almirall J. *Prevalence estimates of multimorbidity: a comparative study of two sources. BMC health services research.* 2010;10:111.
<https://doi.org/10.1186/1472-6963-10-111>
14. Fountoulakis KN, Karakatsoulis GN, Abraham S, Adorjan K, Ahmed HU, Alarcón RD et al. *Somatic multimorbidity and disability in patients with psychiatric disorders in comparison to the general population: a quasi-epidemiological investigation in 54,826 subjects from 40 countries (COMET-G study). CNS spectrums.* 2024;2(29):126-149.
<https://doi.org/10.1017/S1092852924000026>
15. Giménez-Palomo A, Gomes-da-Costa S, Dodd S, Pachiarotti I, Verdolini N, Vieta E, Berk M. *Does metabolic syndrome or its component factors alter the course of bipolar disorder? A systematic review. Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2022;132:142-153.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.026>
16. Godin O, Etain B, Henry C, Bougerol T, Courtet P, Mayliss L et al. *Metabolic syndrome in a French cohort of patients with bipolar disorder: results from the FACE-BD cohort. The Journal of Clinical Psychiatry.* 2014;10(75):1078-1085.
<https://doi.org/10.4088/JCP.14m09038>
17. Grootens KP, Meijer A, Hartong EG, Doornbos B, Bakker PR, Al Hadithy A et al. *Weight changes associated with antiepileptic mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder. European Journal of Clinical Pharmacology.* 2018;11(74):1485-1489.
<https://doi.org/10.1007/s00228-018-2517-2>
18. Grover S, Mehra A, Chakravarty R, Jagota G, Sahoo S. *Change in prevalence of metabolic syndrome in patients with bipolar disorder. Asian Journal of Psychiatry.* 2020;47:101876.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.101876>
19. Gürhan N, Beşer NG, Polat Ü, Koç M. *Suicide Risk and Depression in Individuals with Chronic Illness. Community Mental Health Journal.* 2019;5(55):840-848.
<https://doi.org/10.1007/s10597-019-00388-7>
20. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. *A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2015;6(131):417-425.
<https://doi.org/10.1111/acps.12408>
21. Kim G-M, Woo JM, Jung SY, Shin S, Song HJ, Park J et al. *Positive association between serious psychiatric outcomes and complications of diabetes mellitus in patients with depressive disorders. International Journal of Psychiatry in Medicine.* 2015;2(50):131-146.
<https://doi.org/10.1177/0091217415605024>
22. Kim H-B, Wolf BJ, Kim J-H. *Association of metabolic syndrome and its components with the risk of depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Journal of Affective Disorders.* 2023;323:46-54.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.049>
23. Kok GD, Bockting CL, Burger H, Hannig W, Pijnenborg GH, Cuijpers P, Hollon SD. *Double trouble: does co-morbid chronic somatic illness increase risk for recurrence in depression? A systematic review. PloS One.* 2013;3(8):e57510.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057510>

24. König H, König HH, Konnopka A. The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019;29:e30. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000180>
25. Krittanawong C, Maitra NS, Qadeer YK, Wang Z, Fogg S, Storch EA et al. Association of Depression and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine*. 2023;9(136):881–895. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036>
26. Latas M, Stefanovski B, Mihaljević-Peleš A, Memić Serdarević A, Pajević I, Zivlak Radulović N et al. Diagnostic psychiatric and somatic comorbidity in patients with depression in the Western Balkan countries. *PloS One*. 2024;1(19):e0295754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295754>
27. Liu YK, Ling S, Lui LMW, Ceban F, Vinberg M, Kessing LV et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus, impaired fasting glucose, general obesity, and abdominal obesity in patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2022;300:449–461. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.12.110>
28. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pitaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2020;2(18):104–109. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165911>
29. Maehder K, Löwe B, Härter M, Heddaeus D, Scherer M, Weige A. Management of comorbid mental and somatic disorders in stepped care approaches in primary care: a systematic review. *Family Practice*. 2019;1(36):38–52. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmy122>
30. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018;1(36):14–20. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004>
31. Meng R, Yu C, Liu N, He M, Lv J, Guo Y et al. Association of Depression With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Adults in China. *JAMA network open*. 2020;2 (3):e1921043. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21043>
32. Miola A, Alvarez-Villalobos NA, Ruiz-Hernandez FG, De Filippis E, Veldic M, Prieto M L et al. Insulin resistance in bipolar disorder: A systematic review of illness course and clinical correlates. *Journal of Affective Disorders*. 2023;334:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.068>
33. Moreira FP, Jansen K, Cardoso TA, Mondin TC, Magalhães PVDS, Kapczinski F et al. Metabolic syndrome in subjects with bipolar disorder and major depressive disorder in a current depressive episode: Population-based study: Metabolic syndrome in current depressive episode. *Journal of Psychiatric Research*. 2017;92:119–123. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.025>
34. Munoli RN, Praharaj SK, Sharma PSVN. Co-morbidity in Bipolar Disorder: A Retrospective Study. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2014;3(36):270–275. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.135377>
35. Oreški I, Jakovljević M, Aukst-Margetić B, Orlić ZC, Vuksan-Čusa B. Comorbidity and multimorbidity in patients with schizophrenia and bipolar disorder: similarities and differences. *Psychiatria Danubina*. 2012;1(24):80–85.
36. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF. Major depressive disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2016;2:16065. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
37. Reininghaus B, Riedrich K, Dalkner N, Lehner LA, Rieger A, Hamm C et al. Physical health in individuals with psychiatric disorders in Austria. *Journal of Affective Disorders*. 2019;257:38–44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.045>
38. Restrepo Moreno S, Valencia JG, Vargas C, López-Jaramillo C. Cognitive performance in patients with bipolar disorder and metabolic syndrome. *Revista Colombiana de Psiquiatría (English ed.)*. 2019;3(48):149–155. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2017.10.004>
39. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;2(20):12. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
40. Salvi V, D'Ambrosio V, Rosso G, Bogetto F, Maina G. Age-specific prevalence of metabolic syndrome in Italian patients with bipolar disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011;1(65):47–54. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02160.x>
41. Sanchez-Ruiz JA, Coombes BJ, Pazdernik VM, Melhuish Beaupre LM, Jenkins GD, Pendegraft RS et al. Clinical and genetic contributions to medical comorbidity in bipolar disorder: a study using electronic health records-linked biobank data. *Molecular Psychiatry*. 2024;29(9):2701–2713. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02530-8>
42. Schmitz N, Deschênes SS, Burns RJ, Smith KJ, Lesage A, Strychar I et al. Depression and risk of type 2 diabetes: the potential role of metabolic factors. *Molecular Psychiatry*. 2016;12 (21):1726–1732. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.7>
43. Sinnott C, Mc Hugh S, Browne J, Bradley C. GPs' perspectives on the management of patients with multimorbidity: systematic review and synthesis of qualitative research. *BMJ open*. 2013;9(3):e003610. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003610>
44. Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, Boyd CM, Pati S, Mtenga S, Smith SM. Multimorbidity. *Nature Reviews. Disease Primers*. 2022;1(8):48. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00376-4>
45. Šprah L, Dernovšek MZ, Wahlbeck K, Haaramo P. Psychiatric readmissions and their association with physical comorbidity: a systematic literature review. *BMC psychiatry*. 2017;1(17):2. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1172-3>

46. Tao H, Shen D, Zhou Y, Sun F, Li G, Jin W. A Systematic Review and Meta-Analysis of Metabolic Syndrome Prevalence in Chinese Inpatients with Bipolar Disorder. *Hormone and Metabolic Research*. 2022;54(9):587-592. <https://doi.org/10.1055/a-1882-8423>
47. Tugwell P, Knottnerus JA. Multimorbidity and Comorbidity are now separate MESH headings. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2019;105:vi-viii. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.11.019>
48. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, Rosenbaum S, Correll CU Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*. 2015;3(14):339-347. <https://doi.org/10.1002/wps.20252>
49. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, Stubbs B. Type 2 Diabetes in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Prevalence Estimates and Predictors. *Depression and Anxiety*. 2015;10(32):763-773. <https://doi.org/10.1002/da.22387>
50. Vancampfort D, Mitchell AJ, De Hert M, Sienaert P, Probst M, Buys R, Stubbs B. Prevalence and predictors of type 2 diabetes mellitus in people with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2015;11(76):1490-1499. <https://doi.org/10.4088/JCP.14r09635>
51. Westman J, Hällgren J, Wahlbeck K, Erlinge D, Alfredsson L, Osby U. Cardiovascular mortality in bipolar disorder: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ open*. 2013;4(3):e002373. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002373>

Сведения об авторах

Макеенко Владислава Евгеньевна — врач-психиатр отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: v.e.makeenko@mail.ru

Шумская Диана Сергеевна — лаборант-исследователь отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: shumskaya.diana@yandex.ru

Кибитов Александр Олегович — д.м.н., руководитель отделения геномики психических расстройств ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, член правления Российского общества психиатров (РОП), председатель секции РОП по психиатрической генетике, координатор Российского национального консорциума по психиатрической генетике; и.о. заведующего лабораторией клинической фармакологии аддиктивных состояний Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П.Павлова» Минздрава России. E-mail: druggen@mail.ru

Поступила 10.09.2024

Received 10.09.2024

Принята в печать 08.11.2024

Accepted 08.11.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024