

АССОЦИАЦИЯ ДЕПРЕССИИ С С-РЕАКТИВНЫМ БЕЛКОМ (ДАННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)

С.Е. Евстифеева^{1*}, С.А. Шальнова¹, А.Д. Деев¹, В.А. Метельская¹, Г.В. Артамонова²,
О.А. Белова³, А.Ю. Ефанов⁴, Ю.В. Жернакова⁵, А.О. Конради⁶, Н.В. Кулакова⁷,
О.П. Ротарь⁶, Г.В. Толпаров⁸, И.А. Трубачева⁹, А.А. Шабунова¹⁰, С.А. Бойцов¹
от имени участников исследования ЭССЕ-РФ

¹ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
101990, Москва, Петроверигский пер., 10

² Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН
650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6

³ Кардиологический диспансер. 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 22

⁴ Тюменская государственная медицинская академия. 625023, Тюмень, ул. Одесская, 54

⁵ Российский кардиологический научно-производственный комплекс
121552, Москва, 3-я Черепковская ул., 15-а

⁶ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

⁷ Тихоокеанский государственный медицинский университет
690002 Владивосток, пр. Острякова 2

⁸ Северо-Осетинская государственная медицинская академия
362019 Владикавказ, ул. Пушкинская, 40

⁹ Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН
634012, Томск, Киевская ул., 111-а

¹⁰ Институт социально-экономического развития территорий РАН
160014, Вологда, ул. Горького, 56-а

Участники исследования ЭССЕ-РФ, соавторы статьи: Москва: Ю.А. Баланова, Н.В. Гомыранова, А.Э. Имаева, А.В. Капустина, А.В. Концевая, О.А. Литинская, М.Н. Мамедов, Г.А. Муромцева, Р.Г. Оганов, Е.В. Ощепкова, Е.И. Суворова; Санкт-Петербург: Е.И. Баранова; Вологда: А.З. Касимов, К.Н. Калашников, О.Н. Калачикова, О.А. Кондакова, А.В. Попов, Н.А. Устинова; Иваново: С.В. Романчук, О.А. Назарова, О.А. Шутемова; Кемерово: Е.В. Индукаева, Т.А. Мулерова, С.А. Максимов, А.Е. Скрипченко, Н.В. Черкасс, М.В. Табакаев, Я.В. Данильченко; Томск: В.С. Кавешников, Р.С. Карпов, В.Н. Серебрякова; Тюмень: И.В. Медведева, М.А. Сторожок, С.В. Шалаев; Владивосток: В.А. Невзорова, Н.В. Шестакова, М.В. Мокшина, Л.В. Родионова.

Сведения об авторах:

Евстифеева Светлана Евгеньевна – к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Шальнова Светлана Анатольевна – д.м.н., профессор, руководитель того же отдела

Деев Александр Дмитриевич – к.ф.-м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики ГНИЦ ПМ

Метельская Виктория Алексеевна – д.б.н., профессор, руководитель отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний ГНИЦ ПМ

Артамонова Галина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Белова Ольга Анатольевна – главный врач Ивановского областного кардиодиспансера

Ефанов Алексей Юрьевич – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ТюмГМА

Жернакова Юлия Валерьевна – д.м.н., с.н.с. Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Конради Александра Олеговна – д.м.н., профессор, зам. директора по научно-исследовательской работе СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, зав. научно-исследовательским отделом артериальных гипертензий того же центра

Кулакова Наталья Валентиновна – к.м.н., доцент кафедры терапии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Ротарь Оксана Петровна – к.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии артериальной гипертензии СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Толпаров Георгий Валерьевич – аспирант кафедры внутренних болезней, СОГМА

Трубачева Ирина Анатольевна – д.м.н., руководитель отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей НИИ кардиологии СО РАН

Шабунова Александра Анатольевна – д.экон.н., профессор, зам. директора Института социально-экономического развития территорий РАН

Бойцов Сергей Анатольевич – д.м.н., профессор, директор ГНИЦ ПМ, руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики того же центра

Цель. Оценить ассоциации депрессии с высокочувствительным С-реактивным белком (вЧСРБ) с учетом основных факторов риска и неинфекционных заболеваний у россиян.

Материал и методы. В работе использованы данные многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации; ЭССЕ-РФ) – представительной выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25–64 лет из 8 регионов, обследованных в 2012–2014 гг. Всего было включено 11884 человек, из них 35,9% составляли мужчины. Обследование включало опрос по стандартной анкете, содержащей данные о заболеваниях в анамнезе и т.д. Уровень депрессии оценивался с помощью валидизированной в России госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale – ГШТД, 1983). Уровень вЧСРБ определялся у всех больных в ГНИЦ ПМ и РКНПК.

Результаты. В многомерной модели, после коррекции на пол, возраст, образование и факторы риска была выявлена сохраняющаяся ассоциация между повышенным уровнем депрессии (ГШТД-Д $\geq 8+$) и высоким уровнем вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л (отношение шансов [ОШ] 1,15; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,03–1,27; $p=0,009$). При дополнительном введении в модель заболеваний, отмечалось снижение взаимосвязи повышенного уровня депрессии с высоким уровнем вЧСРБ (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,00–1,24; $p=0,048$), а в полной модели (с поправкой на регионы) эта взаимосвязь снизилась до статистически незначимой (ОШ 1,08; 95% ДИ 0,98–1,20; $p=0,134$).

Заключение. В настоящем исследовании было продемонстрировано снижение ассоциации депрессии с вЧСРБ при поправке на совокупные ФР, что свидетельствует о множественных факторах влияющих на данную связь.

Ключевые слова: исследование ЭССЕ-РФ, распространенность, ассоциации, уровень депрессии, высокочувствительный СРБ, факторы риска, заболевания.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(2):129–137

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-129-137>

The association of depression with C-reactive protein (the data of ESSE-RF epidemiological study)

S.E. Evstifeeva^{1*}, S.A. Shalnova¹, A.D. Deev¹, V.A. Metelskaya¹, G.V. Artamonova², O.A. Belova³, J.V. Zhernakova⁴, A.Yu. Efanov⁵, A.O. Konradi⁶, N.V. Kulakova⁷, O.P. Rotar⁸, G.V. Tolparov⁸, I.A. Trubacheva⁹, A.A. Shabunova¹⁰, S.A. Boytsov¹ on behalf of the participants of the ESSE-RF study

¹ State Research Center for Preventive Medicine. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

² Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases. Sosnovii bulvar 6, Kemerovo, 650002 Russia

³ Ivanovo Municipal Cardiology Hospital. Sheremetevsky prosp. 22, Ivanovo, 153012 Russia

⁴ Tyumen State Medical Academy. Odesskaya ul. 54, Tyumen, 625023 Russia

⁵ Russian Cardiology Research and Production Complex. 3rd Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

⁶ North-West Federal Almazov Medical Research Centre. Akkuratova ul. 2, St. Petersburg, 197341 Russia

⁷ State Pacific Medical University. Ostryakova pr 2, Vladivostok, 690002 Russia

⁸ North Ossetia State Medical Academy. Pushkinskaya ul. 40, Vladikavkaz, North Ossetia-Alania Republic, 362019 Russia

⁹ Research Institute for Cardiology, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Kievskaya 111a, Tomsk, 634012 Russia

¹⁰ Institute of Socio-Economic Development of Territories, Russia Academy of Sciences. Gorkogo ul. 56a, Vologda, 160014 Russia

Aim. To study the association of depression with a high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level, taking into account the main risk factors and noncommunicable diseases in Russia residents.

Material and methods. The data of ESSE-RF multicenter study (a representative sample of the unorganized male and female population aged 25–64 years from 8 regions surveyed in 2012–2014) were used in the work. A total 11884 people were involved into the study including 35.9% men. The examination included a survey on the standard questionnaire containing data on disease history, etc. The level of depression was assessed by the validated in Russian Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, 1983). hsCRP level was determined in all patients.

Results. The continuing association between elevated levels of depression (HADS-D $\geq 8+$) and high level of hsCRP ≥ 3.0 mg/l (odds ratio [OR] 1.15; 95% confidence interval [CI] 1.03–1.27; $p=0.009$) was found in the multivariate model, after adjustment for sex, age, education, and risk factors. Reducing of the relationship of elevated levels of depression with a high level of hsCRP (OR 1.11; 95% CI 1.00–1.24; $p=0.048$) was found with the additional introduction of diseases in the model. This relationship was reduced to not statistically significant level (OR 1.08; 95% CI 0.98–1.20; $p=0.134$) in the full model adjusted for regions.

Conclusion. The reduced association of depression with hsCRP adjusted for aggregate risk factors was found in the study. This suggests about multifactor affecting on this relationship.

Keywords: the ESSE-RF study, prevalence, associations, level of depression, high-sensitivity CRP, the risk factors, diseases.

Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(2):129–137

DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-129-137>

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): SEvstifeeva@gnicpm.ru

Уровень психического здоровья человека определяется множеством социальных, психологических и биологических факторов. Помимо стресса хроническая боль, снижение социально-экономического статуса и ряд других факторов могут приводить к депрессивным расстройствам, которые распространены во всем мире. Так, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от них страдает 350 миллионов человек. Более 20% взрослых в возрасте 60 лет и старше имеют психические или неврологические расстройства, а 6,6% приходится на инвалидность от этих расстройств (количество лет жизни, скорректированных на инвалидность – DALYs) [1].

Очевидно, на развитие депрессии оказывают влияние многие факторы. Основываясь на данных ранее проведенных исследований, главный редактор Current Psychiatry Henry A. Nasrallah сделал заключение, что главное – избежать триггеров, пусковых механизмов воспаления. Он выделяет 10 факторов риска (ФР) развития воспалительных явлений в тканях мозга: аллергия,

нарушение проницаемости кишечника, ожирение, заболевания полости рта (кариес, гингивит, пародонтит), нерациональное питание, недостаток сна, малоподвижный образ жизни, курение, стресс и дефицит витамина Д. С его точки зрения, нивелирование ФР может предотвратить развитие депрессии или уменьшить тяжесть симптомов и добиться стойкой ремиссии [2–5].

Депрессивные расстройства в 1,5 раза чаще выявляются среди женщин, чем среди мужчин, распространенность их увеличивается с возрастом (в 1,2–1,4 раза на каждые 10 лет), и особенно высока у пациентов, имеющих инвалидность. Депрессия так же ассоциируется с увеличенным риском смертности, и, в частности, с сердечно-сосудистой патологией.

Современные антидепрессанты, нацеленные на моноамины, вызывают ремиссию только у 30% пациентов. Часть проблемы заключается в том, что патопсихология депрессии не объяснена, и лечение основано на эмпирических данных, а не на понятном механизме действия, который бы позволил осуществлять

эффективную профилактику и лечение. Одна из возможных причин недостаточного изучения биологических механизмов развития депрессии заключалась в том, что исследователи фокусировали свое внимание на нейронах, в то время как участие других клеток мозга рассматривалось недостаточно.

В эксперименте на грызунах, проведенном исследователями из Иерусалимского университета (Hebrew University) совместно с коллегами из Университета Колорадо (University of Colorado) было показано, что изменения в клетках центральной нервной системы, микроглии, могут лежать в основе депрессивных симптомов, развившихся на фоне воздействия хронического стресса [6].

Микроглия относится к специализированному классу глиальных клеток, и является представителем иммунной системы, обладающим фагоцитарными и разрушающими нервными клетками свойствами. Показано, что в культуре клетки микроглии выделяется большое количество перекиси водорода и NO, что может привести к гибели нейрона. Кроме того, она выделяет специфические протеазы и цитокины (например, интерлейкин-1, который может вызывать демиелинизацию аксонов), и наконец, микроглия может повреждать нейроны при выделении избытков глутамата, при действии которого на NMDA-рецепторы возникает явление эксайтотоксичности, т.е. запускается механизм некротической и апоптотической нейрональной смерти.

В настоящее время иммунная теория самая многообещающая. Однако достоверно сложно сказать, что первично – депрессия или воспаление. Иммунологическое повреждение при депрессии было описано более 2-х десятилетий назад, и современная теория подтверждает, что воспалительные явления играют роль при ее развитии. В различных исследованиях было показано, что пациенты с депрессией имеют в крови повышенный IL-1, -2, -6, фактор некроза опухоли (TNF) и высокочувствительный С-реактивный белок (вЧСРБ). Исследователи выявили, что высокий уровень TNF по сравнению с нормой может обуславливать низкую эффективность антидепрессанта эксциталопрама, а повышенные показатели воспаления (СРБ и повышенная способность лейкоцитов к выработке IL-1) предрасполагают к развитию депрессии в позднем возрасте у лиц без предшествующей депрессии в анамнезе. В проведенном WE Copeland et al. проспективном исследовании большой выборки подростков и молодых взрослых добровольцев (n=1420) оценили эпизоды депрессии и уровень СРБ в динамике. Было выявлено, что повышенный уровень СРБ не предсказывал депрессию, но количество кумулятивных депрессивных эпизодов было связано с повышенным уровнем СРБ. Эти результаты позволяют предположить, что депрессия способствует возникновению воспаления, а не наоборот. Кроме того, у обследуемых, которые перенесли несколько эпизодов де-

прессии, были самые высокие уровни СРБ. Авторы заключают, что длительные эмоциональные переживания могут заложить основу для воспаления, которое в более позднем возрасте может привести к ССЗ и СД [7].

В январе 2015 г. были опубликованы результаты исследования, на основании которых Setiawan E. et al. делают заключение, что депрессия вызывает воспаление. Исследователями были получены первые неэкспериментальные доказательства того, что при депрессивных расстройствах в нарушении функционирования клеток головного мозга, помимо нейронов, важную роль играют глиальные клетки, а именно – микроглия. Однако, несмотря на сделанные Setiawan E. et al. выводы, на наш взгляд, однозначно заключить, что депрессивные расстройства являются триггером воспаления, нельзя. Возможно, что стресс и другие ФР приводят к депрессивным расстройствам, которые влияют на активацию микроглии, а изменение ее структуры в свою очередь повышает уровень депрессии, т.е., возможно, речь идет о континууме [8].

Полученные данные открывают новые возможности для исследования микроглиаestimлирующих препаратов как потенциальных быстродействующих антидепрессантов при некоторых формах депрессии и стресс-индуцированных состояниях [9].

Таким образом, изучение вклада различных факторов в развитие депрессии, и ее взаимосвязь с воспалением, в частности с вЧСРБ, остается весьма актуальной.

Цель исследования: оценить ассоциации депрессии с вЧСРБ с учетом основных факторов риска и неинфекционных заболеваний у россиян.

Материал и методы

Объектом многоцентрового исследования (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации – ЭССЕ-РФ) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте от 25-64 лет из 8 регионов РФ (Ивановская, Вологодская, Кемеровская, Тюменская области, города Владивосток, Томск и Санкт-Петербург, республика Северная Осетия-Алания (СОА)). Исследование было одобрено НЭК ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России, ФГБУ «РКНПК» Минздрава России и ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России и центров-соисполнителей. Все обследованные лица подписали добровольное информированное согласие на участие в нем. Отклик на обследование в целом составил около 80%.

В представленную выборку было включено 11884 человек (35,9% мужчины), которым был определен уровень депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) и уровень вЧСРБ.

Опрос проводился по стандартной анкете, разра-

ботанной на основе адаптированных международных методик. Вопросник построен по модульному типу и содержит информацию о социально-демографических характеристиках, поведенческих привычках, анамнестических данных, экономических условиях жизни и т.д. Подробный протокол исследования ЭССЕ-РФ был опубликован в журнале «Профилактическая медицина» (2013) [10].

Для оценки уровня депрессии использовали валидизированную в России госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS, 1983) [11].

Уровень депрессии оценивался по полученной сумме баллов на основании ответов на вопросы: 0-7 баллов – «норма», отсутствие достоверных симптомов депрессии; 8-10 – субклинический уровень депрессии; 11 и выше – клинический уровень депрессии; 8+ – повышенный уровень депрессии (суммарный показатель субклинический и клинический уровень депрессии).

По уровню депрессии исследованная популяция была разделена на три группы: 1-я группа (73,2%) представляла когорту лиц без депрессии, уровень по госпитальной шкале тревоги и депрессии (ГШТД-Д) ≤ 7 баллов; 2-ю группу (17,4%) составляли лица с уровнем ГШТД-Д ≥ 8 но < 11 баллов, 3-ю группу (9,4%) – ≥ 11 баллов. Все лица с уровнем депрессии ГШТД-Д ≥ 8 составили 26,8%.

Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 час голодания. Сыворотку крови получали центрифугированием в течение 15 мин при 4°C, 2500 об/мин. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не выше -20°C до момента отправки в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. В настоящем исследовании уровень вЧСРБ определялся в ГНИЦ ПМ и РКНПК на анализаторе Abbot Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США), в ФЦСКЭ – на анализаторе Cobas Integra 400 plus (Швейцария) с использованием наборов фирмы «Roche Diagnostics» (Германия).

Стандартизацию и контроль качества анализа проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК).

Согласно рекомендациям American Heart Association вЧСРБ изучался в градациях низкого, среднего и высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Изучалась взаимосвязь депрессии при квинтильном распределении вЧСРБ и в зависимости от уровня СРБ. По данным логистической регрессии статистически значимая ассоциация повышенного уровня депрессии была выявлена у лиц с уровнем вЧСРБ ≥ 3 мг/л, которые от-

носятся к высокому риску нежелательных сердечно-сосудистых осложнений. Учитывая полученный результат, группа лица с уровнем вЧСРБ < 3 мг/л и > 10 мг/л, в дальнейшем не изучалась. Далее, за высокий уровень принимали значения вЧСРБ ≥ 3 мг/л, но меньше 10 мг/л [12].

Образование оценивались по следующим категориям: ниже среднего, среднее и выше среднего.

К курящим относились лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету/папиросу в сут. По статусу курения выделяли группы: никогда не курившие, курящие в настоящее время, курившие когда-либо.

Заболеваемость (всего 17 заболеваний) оценивалась по данным ответа на вопросы (модуль «Заболевания»): «Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие болезни: АГ, ИБС (стенокардия), инфаркт миокарда (ИМ) и др.».

Рост и вес оценивался по стандартным методам, индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле вес (кг)/рост (м²), за ожирение принималось значение ИМТ ≥ 30 кг/м².

Измерение АД и ЧСС проводилось двукратно на правом плече с помощью автоматического тонометра Omron HEM-712. В анализ включали результаты ЭКГ в 12 стандартных отведениях, регистрация которых проводилась не менее 2-х раз в покое.

Статистический анализ данных был выполнен с помощью системы статистического анализа и извлечения информации – SAS (Statistical Analysis System, версия 6.12). Проведен расчет средних значений и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Для сравнения непрерывных величин применялась дисперсионная модель ANOVA (при необходимости вводились значимые ковариаты). Для выявления взаимосвязи депрессии с различными уровнями вЧСРБ использовалась логистическая регрессия. Проведена оценка многоуровневых моделей: в М1 проводилась коррекция на пол, возраст, образование и основные факторы риска, в М2 – на пол, возраст, факторы риска и заболевания, и в М3 – на пол, возраст, факторы риска, заболевания и регионы. Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95%ДИ) ассоциаций депрессии. Кроме того, применялась прямая стандартизация данных по европейскому стандарту. Отмечался уровень статистической значимости при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст мужчин и женщин, в изучаемых группах статистически значимо не различался (табл. 1).

Распространенность субклинического и клинического уровня депрессии почти вдвое была выше у женщин по сравнению с мужчинами (12,2% и 6,8% против 5,2% и 2,6%, соответственно). Доля лиц с низким образовательным цензом при депрессии была выше

Table 1. General characteristics of the population depending on the level of depression

Таблица 1. Общая характеристика популяции в зависимости от уровня депрессии

Параметры	ГШТД-Д \leq 7 (1 группа) n=8699	ГШТД-Д \geq 8 (2 группа) n=2068	ГШТД-Д \geq 11 (3 группа) n=1117
ГШТД Д, баллы	3,3 \pm 0,02	8,8 \pm 0,04	12,2 \pm 0,06
Средний возраст, лет	45,5 \pm 0,12	49,9 \pm 0,25	50,3 \pm 0,331
Мужчины, %	41,4	29,9	27,7
Женщины, %	58,6	70,1	72,3
Образование, %:			
Ниже среднего	4,1	6,5	8,8
Среднее	47,2	56,1	56,4
Выше среднего	48,7	37,4	34,8
Курение в настоящем, %	21,9	17,3	13,3
Курение когда-либо, %	42,8	31,4	23,8
САД, мм рт.ст.	133,1 \pm 0,21	135,2 \pm 0,44	136,9 \pm 0,60
ДАД, мм рт.ст.	81,8 \pm 0,12	82,6 \pm 0,25	82,9 \pm 0,34
ИМТ, кг/м ²	27,7 \pm 0,06	29,4 \pm 0,13	29,4 \pm 0,17
Объем талии, см	87,8 \pm 0,15	90,3 \pm 0,33	89,6 \pm 0,44
вЧСРБ, мг/л	2,3 \pm 0,06	3,1 \pm 0,11	3,3 \pm 0,16
Фибриноген, г/л	3,8 \pm 0,03	4,1 \pm 0,06	4,1 \pm 0,08
ОХС, ммоль/л	5,5 \pm 0,01	5,6 \pm 0,02	5,6 \pm 0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 \pm 0,01	3,6 \pm 0,02	3,5 \pm 0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 \pm 0,00	1,4 \pm 0,00	1,4 \pm 0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,4 \pm 0,01	1,5 \pm 0,02	1,5 \pm 0,03
Ревматоидный артрит, %	6,0	11,9	12,3
Хронический бронхит, %	12,1	18,1	15,9
Бронхиальная астма, %	3,5	3,3	3,5
Инсульт в анамнезе, %	1,4	3,0	3,3
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	1,5	2,4	2,4
ИБС, %	7,6	14,9	14,1
Аритмии, %	18,5	28,1	28,9
Другие болезни сердца, %	8,1	12,9	13,3
Болезни печени и желчных путей, %	36,2	45,4	42,7
Язва желудка / 12-ти перстной кишки, %	11,8	15,8	16,1
Заболевания почек, %	17,0	24,2	21,1
Заболевания щитовидной железы, %	10,9	17,	16,5
Болезнь Паркинсона, %	0,1	0,2	0,3
Трансплантация органов, %	0,1	0,2	0,1
Онкологические заболевания, %	2,2	4,2	5,0
Сахарный диабет, %	3,9	6,4	6,9
Остеохондроз, %	61,8	72,3	74,2

Данные представлены в виде M \pm m, если не указано иное
 ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии; САД – систолическое артериальное давление; ДАД - диастолическое артериальное давление;
 ИМТ – индекс массы тела; вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности;
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца

(ГШТД-Д \geq 8 и ГШТД-Д \geq 11) по сравнению с теми, у кого она не была выявлена (5,5 и 7,5 против 3,7, соответственно).

Средний уровень вЧСРБ во 2-й и 3-группах (3,1 \pm 0,11 и 3,3 \pm 0,16 мг/л) был выше по сравнению с 1 группой (2,3 \pm 0,06; p<0,05).

Между тремя группами не было выявлено различий по таким показателям, как средний уровень систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), ИМТ, окружность талии (ОТ), уровень фибриногена и показателям липидного профиля.

Данные распространенности 17 заболеваний, включенных в анализ, представлены в табл. 1. Так, в группах с повышенным и высоким уровнем депрессии распространенность ревматоидного артрита (РА), хронического бронхита, инсульта, ИБС, других заболеваний сердца, заболеваний почек, щитовидной железы, остеохондроза была несколько выше по сравнению с группой без депрессии.

Анализ взаимосвязи повышенного уровня депрессии (\geq 8+ баллов) и вЧСРБ и высоким риском вЧСРБ (\geq 3,0 мг/л) с поправкой на пол и возраст вы-

Table 2. Association of increased (HADS-D $\geq 8+$) and clinical (HADS-D ≥ 11) levels of depression, depending on levels of hsCRP (OR; 95% CI) with adjusted for the sex and age according to the logistic regression

Таблица 2. Ассоциации повышенного (ГШТД-Д $\geq 8+$) и клинического (ГШТД-Д ≥ 11) уровня депрессии в зависимости от уровней вЧСРБ (ОШ; 95%ДИ) с поправкой на пол и возраст по данным логистической регрессии

Показатели	ГШТД-Д ≥ 11				ГШТД-Д $\geq 8+$			
	ОШ	95%ДИ	%	p	ОШ	95%ДИ	%	p
Квинтили								
СРБ1			0,94				2,61	
СРБ2	1,03	0,840-1,26	0,98	0,79	1,04	0,91-1,19	2,75	0,59
СРБ3	1,00	0,82-1,23	0,97	0,96	1,05	0,92-1,20	2,78	0,46
СРБ4	1,03	0,85-1,27	0,99	0,73	1,09	0,95-1,24	2,84	0,23
СРБ5	1,20	0,99-1,46	1,13	0,66	1,25	1,09-1,42	3,11	0,001
Группы риска								
СРБ1 (0-1 мг/л)			1,58				4,68	
СРБ2 (1-3 мг/л)	1,16	0,997-1,36	1,77	0,054	1,10	0,99-1,22	4,82	0,07
СРБ3 (3-6 мг/л)	1,26	1,04-1,52	0,86	0,02	1,32	1,16-1,50	2,46	0,0001
СРБ4 (6-10 мг/л)	1,44	1,13-1,83	0,45	0,003	1,50	1,27-1,77	1,24	0,0001
СРБ5 (>10 мг/л)	1,62	1,24-2,11	0,35	0,0004	1,56	1,29-1,89	0,89	0,0001

СРБ – С-реактивный белок; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

явил невысокий коэффициент корреляции Спирмена ($r=0,058$, $p=0,0001$ и $r=0,056$, $p=0,0001$, соответственно), а коэффициент корреляции высокого уровня депрессии и вЧСРБ и вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л был еще ниже ($r=0,035$, $p=0,0001$ и $r=0,031$, $p=0,0007$, соответственно).

В табл. 2 представлен анализ логистической регрессии ассоциаций уровней депрессии с поправкой на пол и возраст. При распределении уровня вЧСРБ по квинтилям была выявлена взаимосвязь повышенного уровня депрессии ($\geq 8+$ баллов) с вЧСРБ в 5 квинтиле (ОШ 1,25; 95%ДИ 1,09-1,42; $p=0,001$), взаимосвязь клинического уровня депрессии с вЧСРБ не была выявлена (ОШ 1,20; 95%ДИ 0,99-1,46; $p=0,66$). Однако при анализе ассоциаций уровней депрессии с уровнями риска вЧСРБ (1-3-5-10 мг/л) в группах клинического и повышенного уровня депрессии были выявлены значимые ассоциации с высоким уровнем вЧСРБ ($p<0,05$).

Для более детального изучения ассоциаций повышенного уровня депрессии (ГШТД-Д $\geq 8+$) с вЧСРБ $\geq 3,0$ мг/л были использованы модели множественной регрессии, результаты которых представлены в табл. 3. Множественный регрессионный анализ продемонстрировал в М1 сохраняющуюся ассоциацию между повышенным уровнем депрессии и высоким уровнем вЧСРБ (ОШ 1,15; 95%ДИ 1,03-1,27; $p=0,009$). В М2 отмечалось снижение взаимосвязи повышенного уровня депрессии с высоким риском вЧСРБ (ОШ 1,11; 95%ДИ 1,00-1,24; $p=0,048$), а в полной модели М3 эта взаимосвязь снизилась до статистически незначимой (ОШ 1,08; 95%ДИ 0,98-1,20; $p=0,134$) (табл. 4).

Обсуждение

В исследовании ЭССЕ-РФ результат однофакторного анализа свидетельствовал о невысоком коэффициенте корреляции Спирмена ($r=0,056$, $p=0,0001$) и статистически значимой ассоциации повышенного уровня депрессии (HADS $\geq 8+$) с высоким уровнем вЧСРБ (ОШ 1,32; 95%ДИ 1,16-1,50; $p=0,0001$). Проведенный многофакторный анализ после поправки на традиционные факторы риска также продемонстрировал сохраняющуюся ассоциацию повышенного уровня депрессии с высоким риском вЧСРБ (М1: ОШ 1,15; 95%ДИ 1,03-1,27; $p=0,009$), а после дополнительной поправки на заболевания эта ассоциация, несмотря на снижение, сохранилась (М2: ОШ 1,11; 95%ДИ 1,00-1,24; $p=0,048$). Таким образом, полученные данные свидетельствуют о существовании ассоциации между повышенным уровнем депрессии и высоким уровнем СРБ. Но сохранится ли эта ассоциация при многофакторном анализе и у мужчин и у женщин – покажет дальнейший анализ.

Связь уровня депрессии и маркеров воспаления (интерлейкины, вЧСРБ) была показана во многих исследованиях [13-15]. Мета-анализ, проведенный в 2005 г. специалистами из Тайваня и Бостона [16] (385 публикаций за 1966-2004 гг.) и посвященный изучению ассоциации СРБ с депрессией, показал, что в 2-х из 5-ти исследований, включенных в анализ, была выявлена независимая ассоциация СРБ с депрессией, еще в 2-х ассоциация была связана с более высокими показателями СРБ по сравнению с низкими, и в одном исследовании этой ассоциации выявлено не было.

В 2015 г. были опубликованы результаты мета-анализа 58 исследований, в которых изучались ассоциации когорты с большой депрессией и не получавших анти-

Table 3. Association of elevated levels of depression (HADS-D ≥ 8) with hsCRP ≥ 3.0 mg/l (OR; 95% CI), gender, age, risk factors and diseases in the multiple regression models

Таблица 3. Ассоциации повышенного уровня депрессии (ГШТД-Д ≥ 8) с вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л (ОШ; 95%ДИ), полом, возрастом, факторами риска и заболеваниями в моделях множественной регрессии

Показатели	ГШТД-Д ≥ 8					
	M1			M2		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p
Пол	1,57	1,38-1,78	0,0001	1,36	1,20-1,55	0,0001
Возраст	1,03	1,02-1,03	0,0001	1,02	1,01-1,02	0,0001
Образование ниже среднего	1,96	1,60-2,39	0,0001	2,00	1,64-2,45	0,0001
Образование среднее	1,34	1,22-1,47	0,0001	1,34	1,22-1,47	0,0001
Курит/курил	0,64	0,56-0,74	0,0001	0,62	0,54-0,71	0,0001
Курит	1,19	1,02-1,40	0,03	1,19	1,01-1,40	0,034
ЧСС >80 уд/мин	1,21	1,09-1,35	0,0005	1,18	1,06-1,32	0,003
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,25	1,13-1,38	0,0001	1,23	1,11-1,36	0,0001
вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л	1,15	1,03-1,27	0,009	1,11	1,00-1,24	0,048
ХС ЛПВП $\leq 1,0/1,2$ ммоль/л	1,14	1,01-1,27	0,03	1,11	0,99-1,25	0,078
Мочевая кислота $\geq 360/400$ мкмоль/л	0,86	0,75-0,99	0,03	0,83	0,73-0,95	0,008
Высокая СКФ (Кокрофт) >110 мл/мин	1,12	0,98-1,27	0,08			
Остеохондроз				1,09	0,99-1,22	0,09
Ревматоидный артрит				1,56	1,33-1,84	0,0001
Хронический бронхит				1,16	1,02-1,33	0,023
Бронхиальная астма				0,75	0,58-0,96	0,024
ОНМК в анамнезе				1,43	1,06-1,94	0,02
Нарушения ритма сердца				1,20	1,07-1,34	0,002
Другие болезни сердца				1,39	1,20-1,62	0,0001
Заболевания печени, желч. пузыря						
Язва желудка / 12-ти перстной кишки				1,23	1,08-1,40	0,002
Заболевания почек				1,12	1,00-1,25	0,056
Болезни щитовидной железы				1,18	1,04-1,35	0,013
Онкологические заболевания				1,45	1,13-1,86	0,004
ИБС				1,24	1,09-1,41	0,0009

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии; ЧСС – частота сокращений сердца; ИМТ – индекс массы тела; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца

депрессанты с маркерами воспаления (интерлейкинами 1 β и -6, фактор некроза опухолей- α и СРБ). По данным совокупного анализа, начиная от самых ранних исследований с последовательным включением более поздних, была выявлена сомнительная ассоциация депрессии с фактором некроза опухоли- α ($d=0,40$, $p=0,002$), отсутствие таковой для интерлейкина-1 β ($d=-0,05$, $p=0,86$) и положительная для интерлейкина-6 ($d=0,54$, $p<0,0001$) и СРБ ($d=0,47$, $p<0,0001$) [17].

Известно, что на уровень депрессии влияют различные факторы, такие как пол, возраст, образование, курение, заболевания и др. В исследовании SEASONS при изучении ассоциации депрессии и вчСРБ у всей когорты здоровых взрослых без признаков хронических, угрожающих жизни заболеваний (рак, почечная или сердечная недостаточность), с поправкой на различные социально-экономические, антропометрические, физиологические, диетические факторы, а также

на физическую активность и психосоциальные факторы – повышенный уровень депрессии (шкала Бека) ассоциировался с вчСРБ ($\beta=0,03$; $p<0,05$) [18].

Некоторыми исследователями высказывалось предположение, что факторы воспаления, в частности, цитокины, могут вызывать один из вариантов депрессии (inflammation-induced depression) [19-21], с чем авторы связывают частичный противовоспалительный эффект антидепрессантов, при этом факторы воспаления предлагается использовать в качестве индикаторов в антидепрессантной терапии.

Проведенный специалистами из Нидерландов (Duijvis HE et al., 2013) линейный регрессионный анализ данных многоцентрового когортного исследования показал, что после добавления в модель демографических показателей, кардиоваскулярных заболеваний, СД, противовоспалительных препаратов, статинов и антидепрессантов у когорты сохраняется ассоциация с депрес-

Table 4. Association of elevated levels of depression (HADS-D ≥ 8) with hsCRP ≥ 3.0 mg/l (OR; 95% CI), gender, age, risk factors and diseases adjusted for regions in the multiple regression models

Таблица 4. Ассоциации повышенного уровня депрессии (ГШТД-Д ≥ 8) с вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л (ОШ; 95%ДИ), полом, возрастом, факторами риска, заболеваниями с поправкой на регионы в модели множественной регрессии

Показатели	Депрессия ГШТД ≥ 8		
	ОШ	95%ДИ	p
Пол	1,51	1,35-1,69	0,0001
Возраст	1,02	1,02-1,03	0,0001
Образование ниже среднего	2,21	1,81-2,69	0,0001
Образование среднее	1,44	1,31-1,58	0,0001
Курит / курил	0,73	0,64-0,84	0,0001
Курит	1,21	1,03-1,41	0,018
ИМТ $\geq 30,0$ кг/м ²	1,25	1,14-1,39	0,0001
вчСРБ $\geq 3,0$ мг/л	1,08	0,98-1,20	0,134
Остеохондроз	1,22	1,10-1,35	0,0002
Ревматоидный артрит	1,29	1,10-1,51	0,002
ОНМК в анамнезе	1,47	1,10-1,98	0,009
Другие болезни сердца	1,38	1,20-1,60	0,0001
Язва желудка / 12-ти перстной кишки	1,12	1,00-1,28	0,08
Болезни щитовидной железы	1,13	0,99-1,28	0,07
Онкологические заболевания	1,49	1,17-1,89	0,001
ИБС	1,23	1,09-1,39	0,0008
Владивосток	1,85	1,56-2,20	0,0001
Вологда	0,58	0,47-0,71	0,0001
Иваново	1,20	1,00-1,44	0,046
Томск	1,10	0,91-1,32	0,33
Тюмень	0,95	0,79- 1,16	0,64
РСОА	3,68	3,09-4,38	0,0001

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии; ИМТ – индекс массы тела; вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИБС – ишемическая болезнь сердца; РСОА – Республика Северная Осетия Алания

сией, проявляющейся преимущественно соматическими симптомами и повышенным уровнем СРБ ($\beta=0,067$; $p<0,001$). Однако ассоциации с преимущественно когнитивными расстройствами в аналогичной модели выявлено не было ($\beta=0,004$; $p=0,830$). Также не было выявлено этой ассоциации в обоих когортах в полной модели после добавления таких показателей, как курение, алкоголь, ИМТ и физическая активность ($p>0,05$) [22].

По данным нашего исследования построенная полная модель (МЗ) продемонстрировала снижение ассоциации депрессии и высокого риска СРБ до статистически незначимой (ОШ 1,08; 95%ДИ 0,98-1,20; $p=0,134$). В ранее опубликованных материалах был продемонстрирован различный уровень и распространенность депрессивных нарушений и СРБ в регионах. Наиболее высокий уровень по шкале HADS (баллы) и распространенность депрессии отмечались в РСОА, Оренбурге, Волгограде, Самаре, а самые низкие показатели – в Тюмени [23]. Распространенность высокого уровня вчСРБ отмечались РСОА, Тюмени, Томске, Иваново, и низкие показатели – в С-Петербурге [24].

Данное исследование продемонстрировало сохраняющуюся ассоциацию депрессии с СРБ в РСОА, где ранее отмечался высокий уровень распространенности депрессии и вчСРБ. Ассоциации депрессии с СРБ в Тюмени, где ранее был зарегистрирован самый низкий уровень депрессии и высокий уровень вчСРБ, выявлено не было. Однако ассоциация повышенного уровня депрессии и ряда заболеваний после поправки на различные ФР, СРБ, а также поправки на регионы сохранялась (табл. 3-4).

В многочисленных исследованиях была продемонстрирована ассоциация депрессии с различными заболеваниями. В обзоре Европейских исследований, посвященных изучению ассоциации депрессии и боли, положительная связь была выявлена в 46 работах из 70 [25], а эпидемиологические исследования показали, что психические расстройства встречаются более чем у 60% больных РА [26].

В проспективном эпидемиологическом исследовании PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction), в которое вошли 8758 здоровых муж-

чин среднего возраста (Ирландия и Франция), исходно оценивалась выраженность симптомов депрессии с помощью вопросника ММРІ. За 5-6 лет наблюдения ИБС была диагностирована у 335 человек. В сопоставимую по основным параметрам группу контроля вошли 670 человек, у которых ИБС не развилась. В целом у участников с ИБС вероятность развития депрессии была на 50% выше, чем в группе контроля. Кроме того, у мужчин с депрессией (4-я квартиль – 5,75) были выше уровни маркеров воспаления – СРБ, интерлейкина-6, молекул межклеточной адгезии-1 на 46%, 16%, 10%, соответственно. Ассоциация повышенного уровня маркеров воспаления с депрессией сохранялась независимо от наличия ИБС, даже после поправки на ФР (курение, ожирение, сахарный диабет, АГ, гиперхолестеринемия). По данным исследования каждый маркер воспаления являлся независимым, достоверным предиктором коронарных событий, а после поправки на воспалительные маркеры депрессия сохраняла увеличение риска ИБС в 1,5 раза. Авторы заключают, что помимо выявленной ассоциации депрессии с маркерами воспаления, сохраняется независимая взаимосвязь депрессии с ИБС [27].

References / Литература

1. Results from the Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010). Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/gbd/en/. Checked by 07.04.2016
2. Baune BT. Inflammation and neurodegenerative disorders: is there still hope for therapeutic intervention? *Curr Opin Psychiatry* 2015;28(2):148-54.
3. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2012;36(2):764-85.
4. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology* 2015. doi: 10.1111/imm.12443.
5. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013;11:200.
6. Kreisel T, Frank MG, Licht T, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Molecular Psychiatry* 2014;19(6):699-709.
7. Copeland WE, Shanahan I, Worthman C, et al. Cumulative Depression Episodes Predict Later C-reactive Protein Levels: A Prospective Analysis *Biol Psychiatry* 2012;71:15-21.
8. Setiawan E, Wilson AA, Mizrahi R, et al. Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(3):268-75.
9. Kreisel T, Frank MG, Licht T, et al. Dynamic microglial alterations underlie stress-induced depressive-like behavior and suppressed neurogenesis. *Mol Psychiatry* 2014; 19(6): 699-709.
10. Scientific and Organizing Committee of the Russian Federation essay. The epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina* 2013;6:25-34. In Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. Профилактическая медицина 2013;6:25-34).
11. Andryushchenko AV, Drobizhev MD, Dobrovol'skiy AV. Srovnitel'naya ocenka shkal CES-D i HADS v diagnostike depressii obshchemeditsinskoj praktiki. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. Korsakova* 2003;5:11-8. In Russian (Андрюшенко А.В., Дробижев М.Ю., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии 2003;5:11-7).
12. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
13. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic* 2009;71(2):171-86.
14. Elovainio M, Aalto AM, Kivimäki M, et al. Depression and C-reactive protein: population-based health 2000 study. *Psychosomatic* 2009;71(4):423-30.
15. Ford DE, Erlinger TP. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine* 2004;164(9):1010-14.

Заклучение

Методически доказать причинно-следственную связь депрессии с СРБ и ее характер в одномоментном исследовании весьма сложно. В настоящем исследовании, как и в ряде зарубежных, было продемонстрировано снижение силы ассоциации депрессии с вЧСРБ при поправке на совокупные ФР, что свидетельствует о множественных факторах влияющих на ассоциации депрессии и СРБ. Ограничения исследования. Основное ограничение – это кросс-секционный характер исследуемого материала, который как известно, не позволяет установить причинно-следственную связь. Надеемся, что продолжающееся исследование ЭССЕ-РФ, а именно его проспективная часть даст ответы на многие поставленные вопросы.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

16. Hsu-Ko K, Chung-Jen Y, Chia-Hsui C, et al. Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005;4(6):371-80.
17. Хааракоски Р., Матхиу Ж., Ебмеер КР. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1 β , tumour necrosis factor α and C-reactive protein in patients with major depressive disorder. *Brain Behavior and Immunity* 2015; 49: 206-15.
18. Ma Y, Chiriboga DE, Sherry L, et al. Association between Depression and C-Reactive Protein. *Cardiol Res Pract* 2010;2011:286509.
19. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology* 2006;27(1):24-31.
20. Dinan T. Inflammatory markers in depression. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22(1):32-6.
21. Miller AH, Maletic V, Raison C. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biological Psychiatry* 2009;65(9):732-41.
22. Duivis HE, Vogelzang N, Kupper N, et al. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:1573-85.
23. Shal'nova SA, Evstifeeva SE, Deev AD, et al. The prevalence of anxiety and depression in different regions of the Russian Federation and its association with sociodemographic factors (according to the data of the ESSE-RF study). *Terapevticheskij arkhiv* 2014;12:52-9. In Russian (Шальнова С.А., Евстифеева С.Е., Деев А.Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Терапевтический архив* 2014;12:52-9).
24. Evstifeeva SE, Shal'nova SA, Deev AD, et al. The prevalence of elevated levels of C-reactive protein and its association with traditional risk factors and morbidity among residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2014;10(6):597-605. In Russian (Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность повышенного уровня С-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2014;10(6):597-605).
25. Academic highlights of the primary care companion. Translating evidence of depression and physical symptoms into effective clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2007;9(4):295-302.
26. Zelytn AE, Fofanova YuS, Lisitsina TA, et al. Chronic stress and depression in patients with rheumatoid arthritis Hronicheskij stress i depressija u bol'nyh revmatoidnym artritom. *Social'naja i Klinicheskaja psichiatrija* 2009;19:2:69-75. In Russian (Зельтын А.Е., Фофанова Ю.С., Лисицына Т.А. и др. Хронический стресс и депрессия у больных ревматоидным артритом. Социальная и клиническая психиатрия 2009;19:2:69-75).
27. Empana JP, Sykes DH, Luc G, et al. Contributions of depressive mood and circulating inflammatory markers to coronary heart disease in healthy European men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2005;111:2299-305.

Поступила: 01.04.2016
Принята в печать: 25.04.2016