

**Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и
оценке риска аффективных расстройств**

Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э.

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

Обзорная статья

Резюме: В обзорной статье освещена проблема использования в клинической практике гематологических коэффициентов системного воспаления, а также приводятся результаты исследований, посвященных их применению в диагностике и оценке терапевтического ответа при лечении аффективных расстройств. Известен вклад каждого отдельного звена иммунной системы в патогенез воспалительной реакции, однако в настоящее время наибольший интерес представляют нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII, количество тромбоцитов x количество нейтрофилов / лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI, количество нейтрофилов x количество моноцитов / лимфоцитов), доступные расчету на основании рутинного клинического анализа крови. Проведенный анализ литературы демонстрирует значимость данных соотношений, однако подчеркивает необходимость их дальнейшего исследования. Более детальное изучение указанных показателей позволит достичь их прогностической ценности и более объективной оценки их валидности и специфичности для диагностики, прогнозирования риска и вариантов течения аффективных расстройств.

Ключевые слова: нейровоспаление, гематологический коэффициент, клеточное соотношение, биполярное аффективное расстройство, депрессия

Информация об авторах:

Горбунова Александра Петровна – e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com;

<https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Рукавишников Григорий Викторович* – e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Касьянов Евгений Дмитриевич – e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Мазо Галина Элевна – e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств...

Конфликт интересов: Г.Э. Мазо является членом редакционной коллегии.

The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders

Aleksandra P. Gorbunova, Grigory V. Rukavishnikov, Evgeny D. Kasyanov, Galina E. Mazo
V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology,

St. Petersburg, Russia

Обзорная статья

Summary: The review article highlights the problem of using hematological coefficients of systemic inflammation in clinical practice, as well as the results of studies aimed at its use in the diagnosis and evaluation of therapeutic response in the treatment of mood disorders. The contribution of each individual link of the immune system to the pathogenesis of an inflammatory reaction is known, but currently of most interest are neutrophil-lymphocytic (NLR), monocyte-lymphocytic (MLR) and platelet-lymphocytic (PLR) ratios, as well as indices of systemic immune-inflammation (SII, platelet count x number of neutrophils / lymphocytes) and system inflammation response (SIRI, number of neutrophils x number of monocytes / lymphocytes). All coefficients are available for calculation based on a routine complete blood count. The analysis of the literature demonstrates the significance of these ratios, but emphasizes the need for further research. A more detailed study of these ratios will allow achieving their prognostic value and a more objective assessment of their validity and specificity for the diagnosis, prediction of risks and variants of the affective disorders course.

Key words: neuroinflammation, hematological coefficient, cell ratio, bipolar affective disorder, depression

Information about the authors:

Aleksandra P. Gorbunova – e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-0351-7157>

Grigory V. Rukavishnikov* – e-mail: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Evgeny D. Kasyanov – e-mail: ohkasyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Galina E. Mazo - e-mail: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, Mazo GE. The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders...

Conflict of interest: Galina E. Mazo is a member of the editorial board

*Автор, ответственный за переписку: Рукавишников Григорий Викторович – e-mail:

grigory_v_r@mail.ru

Corresponding author: Grigory Rukavishnikov – e-mail: grigory_v_r@mail.ru

Введение. Воспаление как типовой патологический процесс лежит в основе большинства соматических заболеваний. Однако ввиду ряда физиологических особенностей центральной нервной системы (наличие гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), изолированная секреция нейронами провоспалительных цитокинов и проч.) длительное время считалось, что иммунные процессы в структурах головного мозга протекают автономно, существуя в отрыве от привычных механизмов развития воспалительных реакций [14, 15]. В связи с этим оценка роли воспаления в развитии психических расстройств долгое время была ограничена, но за последние годы значительно возросло количество работ, доказывающих вклад нейровоспаления в патогенез многих психиатрических нозологий, в том числе и аффективного ряда [20].

В частности, проводилось изучение роли нарушения иммунитета в развитии депрессивной симптоматики у соматических больных, включая пациентов с инфекционными заболеваниями [9]. Было доказано, что наличие воспаления сопряжено с повышенным риском возникновения симптомов психических расстройств даже в отсутствие их в предшествующем анамнезе [9]. Также нейровоспалительная гипотеза депрессивно-подобного и тревожного поведения подтверждена в опытах с лабораторными животными [9]. Описаны различные маркеры и субстраты воспалительных реакций в центральной нервной системе (ЦНС) при биполярном аффективном расстройстве (БАР), включающие в

частности нейромедиаторные системы, цитокины, а также структурные изменения вещества головного мозга [5].

В то же время трудность исследования роли воспаления в этиопатогенезе психических расстройств заключается в крайнем многообразии этого патологического процесса. Так он может возникать в результате метаболических нарушений, провоцироваться патогенами или продуктами повреждения тканей (вклад каждого из вариантов является предметом отдельного обсуждения). По сей день идет поиск качественных биомаркеров, способных идентифицировать причины активации иммунной системы в данных случаях и предсказать риск и особенности течения сопутствующих психических нарушений. Изучение биологических особенностей системного воспаления при психических расстройствах может позволить выявить валидные и доступные маркеры частных вариантов расстройств настроения, а также установить лабораторные показатели для их дифференциации [4]. Но, несмотря на растущее число работ, различные периферические маркеры воспаления пока так и не смогли показать достаточной чувствительности и специфичности, чтоб их можно было полноценно использовать в клинической практике [4]. Оценка многих из данных показателей (панелей провоспалительных цитокинов, клеточных линий иммунных клеток и др.) также является достаточно трудоемкой и дорогостоящей, чтоб использоваться систематически.

В связи с этим в последние годы пристальный интерес в области изучения системного воспаления вызывают такие показатели как нейтрофильно-лимфоцитарное (NLR), моноцитарно-лимфоцитарное (MLR) и тромбоцитарно-лимфоцитарное (PLR) соотношения, а также индексы системного иммунного воспаления (SII, количество тромбоцитов \times количество нейтрофилов / лимфоцитов) и системной воспалительной реакции (SIRI, количество нейтрофилов \times количество моноцитов / лимфоцитов). Впервые внимание на указанные соотношения было обращено в начале двухтысячных годов, когда в хирургической практике была отмечена взаимосвязь между отношением относительного количества нейтрофилов к относительному количеству лимфоцитов (которое было названо фактором стресса нейтрофилов/лимфоцитов, NLSF) [41]. Вышеуказанные показатели рассматриваются как легкодоступные и экономически выгодные маркеры оценки иммунных нарушений. Они могут быть рутинно рассчитаны на основе общего анализа крови, не требуя дополнительных финансовых затрат.

NLR, MLR и PLR, являясь расчетными величинами, могут выходить за рамки нормы даже когда абсолютное количество клеток каждого типа находится в пределах допустимых значений (относительные нейтрофилия, тромбоцитоз, моноцитоз и лимфоцитопения). Прогностическая значимость индекса системного иммунного воспаления (systemic immune-inflammation index, SII) и индекса системной воспалительной реакции (system inflammation response index, SIRI) доказана при различных соматических заболеваниях [8], однако в контексте психических расстройств освещена недостаточно широко. Имеются данные о взаимосвязи между SII и депрессией у мужчин, больных сахарным диабетом [37], постинсультной депрессией [19], а также между SII и депрессивным расстройством [42]. Индекс SIRI же изучен еще менее широко – упоминание использования данного соотношения встречается лишь в рамках сравнения больных шизофренией и БАР [39]. В связи с вышеуказанным **целью** данного обзора является систематизация данных о роли гематологических коэффициентов системного воспаления в этиопатогенезе аффективных расстройств, а также перспективах их использования в психиатрической клинической практике.

Клеточные маркеры воспаления - общие сведения

Нейтрофилы – клетки врожденного иммунитета, неспецифичны и первыми реагируют на вторжение чужеродного агента и воспаление тканей [40]. Данный тип клеток выполняет фагоцитарную функцию и функцию апоптоза, а регуляция их выработки и взаимодействие подтипов происходит путем высвобождения цитокинов и других воспалительных молекул. Лимфоциты же, напротив, являются важной частью приобретенного иммунитета, образуя ядро адаптивной иммунной системы [4].

Снижение относительного числа лимфоцитов происходит за счет маргинации и их перераспределения в ретикулоэндотелиальной системе, печени и лимфатической системе, а также их ускоренного апоптоза [2, 18]. Ответственной за это считается высокая концентрация в сыворотке катехоламинов, пролактина и кортизола, высвобождаемых в кровотоке при стрессе.

В свою очередь, нейтрофилия при воспалении обусловлена опосредованной цитокинами экспрессией лигандов для молекул клеточной адгезии нейтрофилов эндотелиальными клетками, их демаргинацией, антиапоптотической передачей сигналов и усиленной

пролиферацией костного мозга эндогенными факторами роста (G-CSF), а также аутоактивацией путем выработки цитокинов, хемокинов, лейкотриенов и простагландинов [40]. Повышенное количество нейтрофилов отражает интенсивность воспалительной реакции, а пониженное количество лимфоцитов свидетельствует о нарушениях в функциях иммунной системы [43].

Тромбоциты, являясь одними из основных компонентов процесса свертывания крови, также играют важную роль в процессе нейровоспаления. Они содержат различные провоспалительные молекулы: металлопротеиназы, нарушающие гематоэнцефалический барьер и способствующие образованию комплексов тромбоцит-нейтрофил, хемокины, цитокины и другие молекулы, модулирующие иммунную и воспалительную реакцию [17]. Клетки также регулируют проницаемость эндотелия и миграцию нейтрофилов и макрофагов в зону повреждения. Помимо этого, тромбоциты содержат значительное количество серотонина (более 99% в организме [33], поглощение, хранение и метаболизм которого постоянно изменяются [44]. Серотонин же, в свою очередь, способен стимулировать лимфоциты, нейтрофилы, моноциты, тем самым влияя на высвобождение цитокинов [16].

Вклад моноцитов в развитие патологий центральной нервной системы изучен меньше всего, однако последние данные показывают, что циркулирующие макрофаги и дендритные клетки, образующиеся из моноцитов, могут мигрировать в ЦНС при хронических нейровоспалительных состояниях. Данные нескольких исследований связывают активацию моноцитов с патофизиологией различных психических расстройств, включая рекуррентное депрессивное расстройство (РДР) и БАР [34]. Также существуют работы, свидетельствующие об изменениях функционального состояния моноцитов при депрессивном расстройстве [32]. Таким образом, принимая во внимание возможные изменения в каждом из клеточных параметров, используемых для подсчета различных коэффициентов системного воспаления, можно предположить наличие их валидности и при аффективных расстройствах.

Индексы системного воспаления в клинике расстройств настроения

Результаты метаанализа (всего включено 11 исследований) по оценке роли NLR и PLR при расстройствах настроения, в сравнении со здоровым контролем, показали, что NLR

больных депрессивным расстройством превышал таковой для контрольной группы, а NLR пациентов с депрессией в структуре БАР был выше NLR контрольной группы, однако для пациентов в эутимии разница не была статистически значимой [29]. Значимо выше чем у контроля для пациентов с депрессией в структуре БАР был и показатель PLR. В то же время авторы метаанализа обращают внимание на то, что хотя отдельные работы по использованию ГКСВ (гематологических коэффициентов системного воспаления) при расстройствах настроения проводились - количество их не велико, а полученные данные нуждаются в дополнительной систематизации.

Оценки ГКСВ в контексте различной тяжести аффективных расстройств продемонстрировали достаточно противоречивые результаты. Так первое исследование NLR при РДР показало, что NLR, количество нейтрофилов, процентное содержание лимфоцитов и лейкоцитов в исследуемой группе (41 пациент с диагнозом РДР) значительно отличались от группы контроля (47 человек) [11]. В то же время не было выявлено значимых корреляций между тяжестью депрессии по шкале Бека и NLR в группе пациентов. Попытка сравнить показатели PLR и NLR у 160 пациентов (100 стационарных, 60 амбулаторных) с различной степенью тяжести депрессии (легкой, умеренной, тяжелой) по шкале Гамильтона (HAM-D) показала значимое повышение только PLR для пациентов с тяжелыми психотическими формами депрессии в сравнении с остальными группами тяжести [25]. В то же время турецкое исследование связи NLR и тяжести депрессии с оценкой по шкале Гамильтона среди 256 пациентов с депрессией выявило, что более высокие баллы HAM-D были связаны с более высокими значениями NLR [3]. При этом NLR в группах пациентов с тяжелой и очень тяжелой депрессией по HAM-D превышали таковые для легкой и депрессии средней степени тяжести. Более того, NLR, по данным исследования, являлся независимым предиктором тяжелой или очень тяжелой депрессии.

Помимо тяжести депрессивной симптоматики важным в контексте системного воспаления представляется учитывать и особенности течения заболевания (количество эпизодов, рекуррентность). Оценка данных факторов проводилась у 465 пациентов старшей возрастной группы (более 60 лет) [1]. В результате было установлено, что NLR у пациентов с первым эпизодом депрессии был выше такового у пациентов с РДР и здорового контроля. Тяжесть депрессии (по кодам тяжести эпизодов по МКБ) была связана с увеличением значения NLR, как во всей группе депрессии, так и в подгруппах с первым эпизодом и РДР.

При этом NLR пациентов с тяжелым первым эпизодом депрессии было выше, чем у пациентов с тяжелым эпизодом РДР (но не с эпизодами легкой и средней степеней). Интересно, что в исследовании пациентов подросткового возраста (103 участника, средний возраст - $15,64 \pm 1,28$ года) преимущественно с первым депрессивным эпизодом было отмечено повышение значения NLR, но не PLR в сравнении с контрольной группой [35]. Были отмечены также положительные корреляции между показателями шкалы тяжести депрессии Children's Depression Scale (CDI) и NLR.

Вариабельные результаты изменений гематологических коэффициентов системного воспаления получены и относительно различных видов аффективных расстройств и их фаз. В первом исследовании, изучавшем гематологические коэффициенты (NLR, MLR, PLR и MHR) у одних и тех же пациентов с БАП во время трех различных фаз заболевания NLR и MHR при маниакальных и депрессивных эпизодах были выше, чем при эутимических состояниях [27]. Ретроспективное исследование среди 341 пациента с БАП (100 человек - в депрессивной фазе, 141 - в маниакальной, 100 - в эутимии) выявило, что MLR пациентов в маниакальной фазе было выше, чем в депрессивной [21]. NLR и MLR являлись при этом предикторами риска развития БАП в целом и в частности его маниакальных фаз. Среди 245 индивидов с БАП (143 - в (гипо-)мании, 151 - в депрессии) NLR, PLR и MLR больных в (гипо-)маниакальной фазе были выше таковых у больных в депрессивной [13]. PLR при этом был достоверно связан с (гипо-)маниакальной фазой заболевания. Схожие результаты в отношении фаз заболевания были получены и на выборке 106 больных с БАП (66 - в маниакальной фазе, 40 - в депрессивной фазе) в другом исследовании [30]. NLR и MLR в группе с маниакальным эпизодом БАП превышали данные индексы в группах с депрессивным эпизодом и униполярной депрессией ($n=36$), но статистически значимых различий в индексах воспаления для уни- и биполярной депрессии обнаружено не было. В исследовании NLR и PLR в выборке пациентов с БАП 1 типа (79 - в маниакальной фазе; 61 - в депрессивной фазе; 59 - в эутимии) NLR был значительно выше во всех группах пациентов по сравнению с контрольной группой [31]. Однако не было обнаружено различий между всеми группами пациентов и контрольной группой в отношении PLR. Также не было выявлено различий между различными фазами расстройств настроения по показателям NLR и PLR. В другом исследовании (182 пациента) у пациентов с маниакальными эпизодами ($n=65$) были повышены NLR ($p < 0,001$), MLR ($p < 0,01$), PLR (p

$< 0,05$) и индекс SII ($p < 0,001$) по сравнению с униполярной депрессией ($n=83$) и увеличены NLR ($p < 0,05$) и индекс SII ($p < 0,05$) по сравнению с биполярной депрессией ($n=34$) [12]. NLR ($p < 0,01$) и индекс SII ($p < 0,05$) были выше при депрессии в структуре БАП, чем при униполярной депрессии. NLR в данном исследовании также являлся независимым предиктором биполярного типа депрессии у пациентов, что представляется крайне важным результатом в контексте возможности его использования при дифференциальной диагностике БАП и РДР. Крупное китайское ретроспективное исследование (16174 записей пациентов с аффективными расстройствами) показало, что коэффициенты воспаления, включая NLR, PLR и MLR, отличались при аффективных расстройствах в сравнении с контролем, а NLR и MLR повышены при РДР и БАП (особенно при маниакальных эпизодах) [38]. MLR в данном исследовании был фактором риска возникновения РДР, а NLR и MLR - БАП. Единственное ретроспективное исследование SIRI при биполярном расстройстве (1944 пациентов в депрессивной фазе и 4061 в маниакальной) показало, что у пациентов в маниакальной фазе индекс был выше, чем в депрессивной [39]. Индекс SII в этом же исследовании у пациентов в депрессивной фазе значимо не отличалось от SII контроля, а значения SII у пациентов в маниакальной фазе были выше, чем у пациентов в депрессивной. Другой важной областью применения гематологических коэффициентов системного воспаления является оценка риска самоповреждающего и суицидального поведения при аффективных расстройствах. Так умеренные корреляции были обнаружены между показателями NLR и данными опросника Suicide Behaviors Questionnaire-Revised (SBQ-R) у 83 пациентов с БАП (36 с попыткой суицида в анамнезе, 47 – без) [22]. При этом было отмечено влияние семейного анамнеза на отношение NLR к суицидальному риску, так NLR являлся значимым положительным предиктором суицидального риска только у пациентов с отягощённым семейным анамнезом по суицидальным попыткам.

Различия в описанных результатах могут быть обусловлены различными факторами. Так, по мнению авторов приведенного выше метаанализа [29], ключевыми ограничениями исследований гематологических коэффициентов системного воспаления являются высокая гетерогенность выборок, вариабельность подходов к оценке аффективной симптоматики и отсутствие учета внешних факторов, включая проводимую терапию. Оценка последней представляется исключительно важной, т.к. известно как о влиянии

противовоспалительного эффекта психотропной терапии, так и способности воспаления снижать эффективность терапевтического ответа [36].

Возможности использования гематологических коэффициентов системного воспаления в оценке терапевтического ответа

В уже упомянутом польском исследовании пациентов с депрессией старшей возрастной группы [1] NLR был разным в трех группах больных в зависимости от получаемой терапии (те, кто не принимал лекарств на момент начала исследования ($n = 63$); пациенты, получавшие монотерапию антидепрессантом ($n = 174$); пациенты, получавшие монотерапию антипсихотиком ($n = 86$)). Самые высокие значения коэффициента были отмечены при отсутствии лечения, а наименьшие - в подгруппе получавших антипсихотические препараты. При этом не было выявлено специфического эффекта для антидепрессантов и антипсихотиков по воздействию на более низкие показатели NLR.

Исследование взаимосвязи NLR с эффективностью терапии при психотической депрессии (50 пациентов старше 50 лет) показало, что более высокие показатели NLR при поступлении были ассоциированы с лучшим клиническим ответом [28]. При этом при стратификации пациентов по полу значимые ассоциации с показателем NLR сохранялись только у женщин, а при стратификации пациентов по полученной терапии - только у получавших следующее лечение: антидепрессанты - трициклические антидепрессанты (ТЦА) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (но не селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС)); антипсихотики - оланзапин / кветиапин (но не рисперидон); у больных, не получавших электросудорожную терапию (ЭСТ). Другое исследование психотической депрессии (87 пациентов с униполярной депрессией с психотическими симптомами (DSM-IV-TR) с оценкой по шкале HDRS ≥ 18) показало, что более высокий уровень NLR до начала лечения был связан с лучшей эффективностью ответа на фармакотерапию, но не с ремиссией или полным исчезновением психотических симптомов [36]. Также не было выявлено значимых ассоциаций между NLR и тяжестью депрессии, продолжительностью текущего эпизода, количеством предыдущих эпизодов и типом применявшейся медикаментозной терапии (венлафаксин, имипрамин или венлафаксин в сочетании с кветиапином).

Отдельным вопросом является потенциальная роль системного воспаления и его показателей при терапевтически резистентных аффективных расстройствах. Анализ данных 343 пациентов с униполярной депрессией (DSM-V) (123 пациента с терапевтически резистентной депрессией (ТРД) на основании как минимум двух неудачных адекватных курсов терапии и 220 - без резистентности) показал, что NLR пациентов с ТРД был ниже, чем в группе без таковой [7]. Авторы полагают, что это может быть связано со снижением пролиферации лимфоцитов и показателей системного воспаления на фоне применения антидепрессантов.

Обсуждение

В данном литературном обзоре оценивалась взаимосвязь между расчетными из общего анализа крови коэффициентами и клиническими особенностями аффективных расстройств, а также динамика их изменений в процессе лечения. Как упоминалось ранее, гематологические воспалительные коэффициенты легко воспроизводимы, удобны и экономически эффективны для использования в клинической практике, однако проведенный нами анализ продемонстрировал проблему возможности их использования в целях диагностики и оценки эффективности лечения аффективных расстройств в связи с вариабельностью полученных результатов исследований.

Причину гетерогенности результатов можно объяснить, во-первых, разнородностью выборок. Если предполагать, что интенсивность нейровоспаления может усиливаться с увеличением длительности заболевания, то необходимо учитывать как продолжительность патологического состояния у пациента (т.е. разницу между возрастом больного и возрастом дебюта заболевания), так и количество обострений.

Также важным фактором, влияющим на иммунный статус пациента, является медикаментозная терапия. Как известно, даже входящие в одну фармакологическую группу препараты могут оказывать разный противовоспалительный эффект [25], а значит, не всегда корректно объединять пациентов в подгруппы, основываясь лишь на механизме действия принимаемых препаратов. Аналогичным образом необходимо учитывать и терапию, принимаемую до начала исследования, т.к. имеются предположения о том, что любой курс терапии может в той или иной степени повлиять на иммунную систему и возможности ее дальнейшего реагирования в рамках заболевания [7].

Не стоит забывать и о возрасте пациентов, который влияет на особенности иммунного ответа (например, изменения проницаемости ГЭБ при физиологическом старении [6, 10]), а также на выраженность сопутствующей соматической патологии и вероятность развития нейродегенерации (н., наличие изменений в ГЭБ еще до появления клиники болезни Альцгеймера). В связи с этим для объективизации результатов, вероятнее всего, необходима дополнительная стратификация пациентов по возрастным группам.

На процесс течения воспалительной реакции также оказывают влияние ряд внешних факторов и особенностей образа жизни (употребление алкоголя, психоактивные вещества, курение, пищевые привычки и особенности диеты). Отдельно стоит отметить, что метаболические нарушения, в частности ожирение, сами по себе являются дополнительным базисом для хронического воспалительного процесса [42]. Курение и повышение индекса массы тела упоминаются в критериях исключения в ряде работ, однако во всех исследованиях практически не уделялось внимания этнической принадлежности изучаемых групп, а также были ограничены сведения по образу жизни пациентов.

Немаловажным моментом является и вариант клинической оценки фенотипа и тяжести симптоматики. Различные авторы отдают предпочтение использованию разных шкал для измерения тяжести и течения заболевания (н., определение тяжести депрессивного эпизода по критериям МКБ-10 [1] или шкалам MADRS [22], HDRS [36]) . Также некоторые исследователи дополнительно подразделяли пациентов на квартильные подгруппы [1].

Помимо этого, как известно, в течение БАР I наиболее частым клиническим проявлением заболевания является депрессивная симптоматика, и лишь менее, чем в 10 процентах – (гипо-)маниакальная или смешанная. Это преобладание депрессии еще более выражено при рассмотрении пациентов с БАР II типа [23, 24]. В подавляющем числе случаев за помощью пациенты обращаются также в депрессивной фазе, что снова возвращает к проблеме дифференциальной диагностики РДР и БАР. Учитывая предполагаемую этиологию аффективных расстройств, поиск прогностических маркеров приводит к рассмотрению иммунологических показателей крови. До настоящего времени лишь несколько авторов проанализировало значение гематологических коэффициентов при сравнении уни- и биполярной депрессий, полученные результаты которых оказались противоречивы. Не исключено, что отсутствие взаимосвязей как таковых, а также низкая статистическая значимость при оценке отдельных показателей может быть связана с ошибочным

включением биполярных пациентов в выборки униполярной депрессии. Возможно, данная ошибка может корректироваться исключением пациентов с первым эпизодом депрессии, оценкой количественных клинических характеристик без разделения на подгруппы (депрессия в рамках БАР или РДР), проведением кластерного и факторного анализов, а рассмотрение пациентов с депрессией атипичной структуры требует отдельного изучения.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ литературных данных приводит к заключению о том, что ГКСВ являются малоизученным, но перспективным направлением в поиске маркеров аффективной патологии. Несмотря на неоднозначность полученных данных, результаты подтверждают, что индексы, рассчитываемые на основе классических лабораторных показателей, являются многообещающим биомаркером для диагностики, прогнозирования риска и вариантов течения расстройств настроения.

Представленные в обзоре результаты исследований создают базис для более глубокого детального изучения воспалительных коэффициентов, а также, возможно, поиска новых этиологически обоснованных маркеров, с учетом особенностей функционирования ЦНС. Необходимо проведение дополнительных исследований с учетом указанных нами ранее ограничений, что в будущем позволит добиться прогностической ценности данных показателей для применения в клинической практике и более объективной оценки их валидности и специфичности.

Литература/References

1. Arabska J, Łucka A, Magierski R, Sobów T, Wysokiński A. Neutrophil-lymphocyte ratio is increased in elderly patients with first episode depression, but not in recurrent depression. *Psychiatry Res.* 2018;263:35-40. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.043>
2. Ayala A, Herdon CD, Lehman DL, Ayala CA, Chaudry IH. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood.* 1996;87(10):4261-4275.
3. Aydin Sunbul E, Sunbul M, Yanartas O, et al. Increased Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients with Depression is Correlated with the Severity of Depression and Cardiovascular Risk Factors. *Psychiatry Investig.* 2016;13(1):121-126. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.121>

4. Balakrishnan K, Adams LE. The role of the lymphocyte in an immune response. *Immunol Invest.* 1995;24(1-2):233-244. <https://doi.org/10.3109/08820139509062775>
5. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front Psychiatry.* 2020;11:71. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00071>
6. Blau CW, Cowley TR, O'Sullivan J, et al. The age-related deficit in LTP is associated with changes in perfusion and blood-brain barrier permeability. *Neurobiol Aging.* 2012;33(5):1005.e23-1005.e1.005E35. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.09.035>
7. Buoli M, Capuzzi E, Caldiroli A, et al. Clinical and Biological Factors Are Associated with Treatment-Resistant Depression. *Behav Sci (Basel).* 2022;12(2):34. <https://doi.org/10.3390/bs12020034>
8. Çakır N, Koc AN. Gamma-glutamyl transpeptidase-platelet ratio, systemic immune inflammation index, and system inflammation response index in invasive Aspergillosis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(7):1021-1025. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20210475>
9. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(1):46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
10. Del Valle J, Duran-Vilaregut J, Manich G, et al. Time-course of blood-brain barrier disruption in senescence-accelerated mouse prone 8 (SAMP8) mice. *Int J Dev Neurosci.* 2009;27(1):47-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2008.10.002>
11. Demir S, Atli A, Bulut M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:2253-2258. <https://doi.org/10.2147/NDT.S89470>
12. Dionisie V, Filip GA, Manea MC, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, a Novel Inflammatory Marker, as a Predictor of Bipolar Type in Depressed Patients: A Quest for Biological Markers. *J Clin Med.* 2021;10(9):1924. <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>
13. Fusar-Poli L, Natale A, Amerio A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte, Platelet-to-Lymphocyte and Monocyte-to-Lymphocyte Ratio in Bipolar Disorder. *Brain Sci.* 2021;11(1):58. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>
14. Galea I, Bechmann I, Perry VH. What is immune privilege (not)?: *Trends Immunol.* 2007;28(1):12-18. <https://doi.org/10.1016/j.it.2006.11.004>

15. Gutkin A, Cohen ZR, Peer D. Harnessing nanomedicine for therapeutic intervention in glioblastoma. *Expert Opin Drug Deliv.* 2016;13(11):1573-1582. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1200557>
16. Herr N, Bode C, Duerschmied D. The Effects of Serotonin in Immune Cells. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:48. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00048>
17. Horstman LL, Jy W, Ahn YS, et al. Role of platelets in neuroinflammation: a wide-angle perspective. *J Neuroinflammation.* 2010;7:10. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-10>
18. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1230-1251. <https://doi.org/10.1097/00003246-199907000-00002>
19. Hu J, Wang L, Fan K, et al. The Association Between Systemic Inflammatory Markers and Post-Stroke Depression: A Prospective Stroke Cohort. *Clin Interv Aging.* 2021;16:1231-1239. <https://doi.org/10.2147/CIA.S314131>
20. Hughes HK, Ashwood P. Overlapping evidence of innate immune dysfunction in psychotic and affective disorders. *Brain Behav Immun Health.* 2020;2:100038. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100038>
21. Inanli I, Aydin M, Çaliskan AM, Eren I. Neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as systemic inflammatory markers in different states of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry.* 2019;73(6):372-379. <https://doi.org/10.1080/08039488.2019.1640789>
22. Ivković M, Pantović-Stefanović M, Dunjić-Kostić B, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicting suicide risk in euthymic patients with bipolar disorder: Moderatory effect of family history. *Compr Psychiatry.* 2016;66:87-95. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2016.01.005>
23. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(3):261-269. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.3.261>
24. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(6):530-537. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.6.530>
25. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, Kandeğer A, Annagür BB. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res.* 2017;247:332-335. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.016>

26. Kopschina Feltes P, Doorduyn J, Klein HC, et al. Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *J Psychopharmacol.* 2017;31(9):1149-1165. <https://doi.org/10.1177/0269881117711708>
27. Kulacaoglu F, Yıldırım YE, Aslan M, İzci F. Neutrophil to lymphocyte and monocyte to high-density lipoprotein ratios are promising inflammatory indicators of bipolar disorder. *Nord J Psychiatry.* 2023;77(1):77-82. <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2116106>
28. Llorca-Bofí V, Palacios-Garrán R, Rey Routo D, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio upon admission is associated with better response in psychotic depression. *J Psychiatr Res.* 2021;143:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.08.021>
29. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;84(Pt.A):229-236. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>
30. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, Botti RE, Clerici M. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2019;58:7-12. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2019.02.003>
31. Medine Giynas Ayhan, Ismet Esra Cicek, Ikbal Inanli, Ali Metehan Caliskan, Seda Kirci Ercan & Ibrahim Eren (2017) Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in all mood states of bipolar disorder, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology.* 27;3:278-282. <https://doi.org/10.1080/24750573.2017.1338822>
32. Simon MS, Schiweck C, Arteaga-Henríquez G, et al. Monocyte mitochondrial dysfunction, inflammaging, and inflammatory pyroptosis in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021;111:110391. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110391>
33. Skop BP, Brown TM. Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics.* 1996;37(1):12-16. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(96\)71592-X](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(96)71592-X)
34. Takahashi Y, Yu Z, Sakai M, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:144. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00144>

35. Uçar HN, Eray Ş, Murat D. Simple peripheral markers for inflammation in adolescents with major depressive disorder. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2018;28:254–260. <https://doi.org/10.1080/24750573.2018.1423769>
36. Vos CF, Birkenhäger TK, Nolen WA, et al. Association of the neutrophil to lymphocyte ratio and white blood cell count with response to pharmacotherapy in unipolar psychotic depression: An exploratory analysis. *Brain Behav Immun Health.* 2021;16:100319. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100319>
37. Wang J, Zhou D, Dai Z, Li X. Association Between Systemic Immune-Inflammation Index and Diabetic Depression. *Clin Interv Aging.* 2021;16:97-105. <https://doi.org/10.2147/CIA.S285000>
38. Wei Y, Feng J, Ma J, Chen D, Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders. *J Affect Disord.* 2022;309:221-228. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.092>
39. Wei Y, Wang T, Li G, et al. Investigation of systemic immune-inflammation index, neutrophil/high-density lipoprotein ratio, lymphocyte/high-density lipoprotein ratio, and monocyte/high-density lipoprotein ratio as indicators of inflammation in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Front Psychiatry.* 2022;13:941728. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.941728>
40. Wright HL, Moots RJ, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(9):1618-1631. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq045>
41. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102(1):5-14.
42. Zhou L, Ma X, Wang W. Inflammation and Coronary Heart Disease Risk in Patients with Depression in China Mainland: A Cross-Sectional Study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:81-86. <https://doi.org/10.2147/NDT.S216389>
43. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis.* 2020;95:332-339. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>
44. Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, Bhat U. Platelet function in patients with major depression. *Intern Med J.* 2009;39(1):38-43. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01794.x>

Сведения об авторах:

Горбунова Александра Петровна – ординатор отделения социальной нейропсихиатрии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, 192019, ул. Бехтерева, д. 3, e-mail: gorbunovasashaa@gmail.com

Рукавишников Григорий Викторович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отделения социальной нейропсихиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3, e-mail: grigory_v_r@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич - младший научный сотрудник отделения социальной нейропсихиатрии ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия, 192019, ул. Бехтерева, д. 3, e-mail: ohkasyan@yandex.ru

Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник, руководитель института трансляционной психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3, e-mail: galina-mazo@yandex.ru.