

Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля

Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: a scoping review

doi: 10.17816/CP15514

Обзор

**Mikhail Popov, Yuri Popov, Dmitry Kosterin,
Olga Lepik**

*V.M. Bekhterev National Medical Research Center for
Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia*

**Михаил Попов, Юрий Попов, Дмитрий Костерин,
Ольга Лепик**

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия*

ABSTRACT

BACKGROUND: Inflammatory hematological ratios (IHRs), such as neutrophil to lymphocyte, monocyte to lymphocyte, and platelet to lymphocyte ratios, are associated with mental disorders, symptoms severity, and the disease phase. Evidence from the studies in adult patients has been summarized in systematic reviews and meta-analyses. The results of the studies in adolescents remain poorly systematized.

AIM: To summarize the findings from the studies that investigated the relationship of IHRs with mental disorders in adolescent patients.

METHODS: This scoping review included studies of IHRs in patients aged 10–19 years with mental disorders (other than anorexia nervosa), published in English by December 31, 2023. The search for relevant papers was performed in MEDLINE. The studies were categorized into two groups: studies with external controls (healthy adolescents) and studies with internal controls (patients in different phases of mental disorder, with or without self-harm/suicidal behaviors).

RESULTS: A total of 11 studies were included in the review (all cross-sectional ones). The results of these studies demonstrate that 1) adolescents with mental disorders (major depressive disorder, psychotic disorders, obsessive-compulsive disorder, attention deficit hyperactivity disorder, substance use disorders) have higher IHR values than individuals of the same age without corresponding disorders (5 studies); 2) IHR values are positively correlated with the severity of psychopathological symptoms (1 study); 3) higher IHR values are associated with the phase of the mental disorder — manic episode in bipolar disorder (1 study) and exacerbation of psychosis in psychotic disorders (1 study); and 4) higher IHR values are associated with self-harm/suicidal behaviors — suicide attempts (1 study) and non-suicidal self-injury (1 study).

CONCLUSION: IHRs are associated with mental disorders in adolescents, and higher IHR values are associated with a more severe/acute clinical presentation (severity of symptoms, mania, acute psychosis, self-harm/suicidal behaviors). Further studies of higher methodological quality are needed to evaluate the diagnostic and prognostic value of IHRs as biomarkers of mental disorders in adolescence.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ), такие как нейтрофильно-лимфоцитарное, моноцитарно-лимфоцитарное, тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение, ассоциированы с психическими расстройствами, их тяжестью, фазой заболевания. Данные, полученные у взрослых пациентов, обобщены в систематических обзорах и метаанализах. Результаты подобных исследований у подростков не систематизированы.

ЦЕЛЬ: Обобщить результаты исследований, в которых изучали связь ГКВ с психическими расстройствами у пациентов подросткового возраста.

МЕТОДЫ: В обзор предметного поля включали исследования ГКВ у пациентов в возрасте 10–19 лет с психическими расстройствами (кроме нервной анорексии), результаты которых опубликованы на английском языке до 31 декабря 2023 года. Поиск потенциально релевантных работ проводили в базе данных MEDLINE. Отобранные работы анализировали, разделив их на 2 группы: исследования с внешним контролем (здоровые подростки) и исследования с внутренним контролем (пациенты с разной фазой психического расстройства, наличием/отсутствием аутоагрессивного поведения).

РЕЗУЛЬТАТЫ: В обзор включены результаты 11 кросс-секционных исследований. Анализ их результатов показал: 1) у подростков с психическими расстройствами (депрессия, психотические расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ) значения ГКВ выше, чем у их сверстников без соответствующих расстройств (5 исследований); 2) значения ГКВ положительно коррелируют с выраженностью психопатологических симптомов (1 исследование); 3) высокие значения ГКВ связаны с фазой психического расстройства — манией при биполярном аффективном расстройстве (1 исследование) и обострением психоза при психотических расстройствах (1 исследование); 4) высокие значения ГКВ связаны с аутоагрессивным поведением — суицидальными попытками (1 исследование) и несуицидальными самоповреждениями (1 исследование).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ГКВ связаны с психическими расстройствами у подростков, их тяжестью/остротой (выраженностью симптомов, фазой заболевания, наличием аутоагрессии). Для оценки диагностической и прогностической ценности ГКВ в качестве биомаркеров психических расстройств в подростковом возрасте необходимы дальнейшие исследования более высокого методологического качества.

Keywords: *inflammatory hematological ratios; systemic inflammation; mental disorders; adolescents; biomarkers*

Ключевые слова: *гематологические коэффициенты воспаления; системное воспаление; психические расстройства; подростки; биомаркеры*

ВВЕДЕНИЕ

Системное воспаление низкой интенсивности (low grade systemic inflammation) — это персистирующее состояние, характеризующееся субклинической активацией системных иммуновоспалительных процессов [1, 2]. Известно, что системное воспаление участвует в патогенезе сердечно-сосудистых [3], эндокринных [4], дерматологических [5], онкологических [6] и неврологических заболеваний [7]. Также известно об активации иммунных и воспалительных процессов при психических расстройствах: депрессии [8–10], шизофрении [8, 11, 12], тревожных расстройствах [13],

чему способствуют генетическая предрасположенность, психическая травма в детском возрасте, острый или хронический стресс, неправильное питание, изменения микробиома [1, 9, 14]. Системное воспаление, вероятно, оказывает модулирующее влияние на течение психических расстройств, определяя особенности и выраженность психопатологической симптоматики [15–17]. Показана связь системного воспаления с формированием терапевтической резистентности [18, 19]. Кроме того, системное воспаление может являться одним из общих патогенетических звеньев

психических расстройств и метаболического синдрома, опосредуя их частую коморбидность [20, 21].

В качестве биомаркеров системного воспаления при различных психических расстройствах, как правило, анализируют концентрацию про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови [22, 23]. Более дешевыми и легкодоступными биомаркерами могут послужить гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ) (inflammatory hematological ratios), в частности нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR — neutrophil to lymphocyte ratio), моноцитарно-лимфоцитарное отношение (MLR — monocyte to lymphocyte ratio) и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение (PLR — platelet to lymphocyte ratio) [24, 25]. Перечисленные индексы, характеризующие как врожденный, так и приобретенный иммунитет [26], изучены в качестве факторов риска и/или предикторов тяжести течения COVID-19 [27], онкологических [28], эндокринных [29], сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31].

Актуальность изучения ГКВ при психических расстройствах связана с участием соответствующих клеток иммунной системы в развитии ассоциированного с воспалением патологического процесса. Одной из причин уменьшения числа лимфоцитов относительно других клеток, в частности нейтрофилов, может являться повышение концентрации в крови катехоламинов, пролактина и кортизола, что наблюдают, например, при стрессе. Имеются данные, что моноциты могут проникать в ЦНС и усиливать нейровоспаление, что вкупе с возможным снижением числа лимфоцитов определяет интерес к соотношению этих клеток. Тромбоциты содержат провоспалительные факторы (металлопротеиназы, хемокины, цитокины и др.) и могут участвовать в повышении проницаемости ГЭБ и регуляции воспаления в ЦНС, что указывает на важность изучения их числа относительно других клеток, в частности лимфоцитов [32]. Повышение ГКВ обнаружено у пациентов с расстройствами шизофренического [33–35] и аффективного спектра [36, 37]. Исследования связи ГКВ с шизофренией обобщены в обзоре предметного поля, в который включены результаты 13 исследований преимущественно взрослых пациентов [38]. Вместе с тем актуальным является обобщение результатов исследований ГКВ у подростков. Именно в этом возрасте манифестируют многие психические расстройства,

приобретающие впоследствии хроническое, рецидивирующее течение [39, 40]. При этом многие психические нарушения в подростковом возрасте носят трансдиагностический характер [41], что определяет сложности их диагностики и прогнозирования течения [42–44].

Цель исследования — обобщить результаты исследований, в которых изучали связь ГКВ с психическими расстройствами у пациентов подросткового возраста. Сформулированы следующие исследовательские вопросы.

1. При каких психических расстройствах у подростков показатели ГКВ отличаются от таковых у здоровых сверстников? Проводилась ли оценка ГКВ в качестве диагностических биомаркеров психических расстройств в подростковом возрасте (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специфичности)?
2. Имеется ли связь ГКВ с клиническими характеристиками, отражающими тяжесть/остроту психических расстройств (выраженность симптомов, фаза заболевания, наличие аутоагрессивного поведения), а также ответом на терапию и компонентами метаболического синдрома? Проводилась ли оценка ГКВ в качестве прогностических биомаркеров в отношении указанных характеристик (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специфичности)?

МЕТОДЫ

Протокол и регистрация

Цель обзора, критерии соответствия и методы настоящего обзора предметного поля были определены в протоколе, доступ к которому может быть предоставлен по запросу в адрес автора, ответственного за переписку. Протокол в публичной базе данных не регистрировали. В ходе исследования (поиск, извлечение и анализ данных) изменения в протокол не вносили. Отклонений от протокола зафиксировано не было.

Критерии соответствия

Обзор включали оригинальные исследования, которые:

1. Проведены при участии подростков (в возрасте с 10 до 19 лет включительно) с психическими расстройствами;
2. Содержали оценку ГКВ в качестве исследуемого параметра;

3. Опубликованы на английском языке;
4. Опубликованы до 31 декабря 2023 года.

Не включали исследования:

1. Смешанных по возрасту выборок (дети младшего возраста и подростки, подростки и взрослые);
2. В которых оценивали ГКВ при нервной анорексии (этот критерий обоснован вероятным влиянием алиментарной дистрофии на активность иммуновоспалительных процессов) [45].

Источники информации

Поиск источников информации проводили в электронной базе данных MEDLINE (доступ через PubMed¹). Финальный поиск был произведен 16 января 2024 года.

Поиск

Для обнаружения потенциально релевантных источников применили поисковый запрос, который формировали следующим образом:

1. В соответствии с целью обзора выделили три основные понятия: ГКВ, подростковый возраст, психические расстройства;
2. Расширили эти понятия за счет синонимов;
3. Объединили ключевые слова при помощи логических операторов;
4. Сформулировали окончательный поисковый запрос в результате обсуждения и консенсуса всех авторов после пилотного поиска в электронной базе данных MEDLINE: (blood count parameters) OR (inflammatory ratios) OR (lymphocyte monocyte ratio) OR (platelet lymphocyte ratio) OR (systemic immune inflammation index) OR (monocyte-to-high-density lipoprotein ratio)) AND (adolescents) AND (mental disorders) OR (depression) OR (suicide) OR (schizophrenia) OR (bipolar disorder).

Поиск проводился одним из авторов (ОЛ).

Отбор источников

Отбор публикаций из числа потенциально релевантных источников осуществляли в три этапа:

- 1) Скрининг по названиям и аннотациям для исключения заведомо нерелевантных источников информации (например, исследования *in vitro*, исследования на лабораторных животных, исследования, включавшие только взрослых);

- 2) Извлечение полнотекстовых вариантов источников;
- 3) Анализ полных текстов извлеченных источников с использованием обозначенных выше критериев соответствия.

При соответствии критериям включения и при отсутствии критериев невключения исследования отбирали для включения в обзор независимо от их дизайна. Отбор источников проводился независимо двумя авторами (МП и ОЛ). Выявленные при сопоставлении расхождения исправляли посредством обсуждения и достижения консенсуса всеми авторами.

Процесс извлечения данных

Извлечение данных из отобранных публикаций проводили в соответствии с предварительно разработанной формой для сбора данных. Данные извлекались одним из авторов (ОЛ) с последующей перепроверкой другим автором (МП). Расхождения обсуждались всеми авторами. Все выявленные расхождения носили технический характер. Содержательных расхождений не было.

Данные

Извлекали следующие данные: авторы, год публикации, страна, дизайн исследования, диагнозы и диагностические критерии, возраст, размер выборки, распределение участников по полу, наличие/отсутствие терапии, условия проведения исследования (стационар, амбулаторное наблюдение), значения ГКВ (извлекали любые показатели — отношения, индексы, рассчитанные авторами оригинальных работ на основе данных гематологического анализа), статистическая значимость различий с контрольной группой. При наличии в исследовании здорового контроля извлекали данные не только пациентов, но и здоровых участников из контрольной группы.

Дополнительно извлекали результаты оценки связи ГКВ с тяжестью симптомов, фазой заболевания, наличием аутоагрессивного поведения, ответом на терапию, компонентами метаболического синдрома (индекс массы тела, окружность талии, артериальное давление, уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в плазме крови, липидограмма), а также результаты ROC-анализа с пороговыми значениями ГКВ, чувствительностью и специфичностью (если эти данные содержались в источнике).

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

Критическая оценка качества выбранных источников

Не проводилась.

Синтез результатов

Все релевантные публикации были проанализированы после их отнесения к одной из двух групп. К первой были отнесены исследования, в которых сравнивали значения ГКВ между подростками с наличием психического расстройства и здоровыми сверстниками (здоровый контроль). Во вторую группу включили исследования, в которых изучали связь ГКВ с клиническими переменными (такими как фаза заболевания, наличие аутоагрессивного поведения). Данные, извлеченные из публикаций каждой группы, были систематизированы в виде таблиц. Статистические методы для анализа данных не применяли.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Отбор источников

Поисковый запрос позволил идентифицировать 490 публикаций. После просмотра названий статей и их аннотаций было исключено 465 работ как не соответствующих тематике обзора (на этом этапе причины исключения каждого источника не регистрировали). Из оставшихся одна публикация была исключена из рассмотрения в связи с недоступностью полного текста. Ознакомившись с полными текстами 24 статей, мы включили в обзор 11 публикаций [46–56]. Основная причина исключения из анализа — исследования не подходили по возрасту участников (рис. 1).

Характеристики источников

Отобранные для обзора статьи были опубликованы в период с 2018 по 2023 год. Все публикации включали исключительно оригинальные исследования. Географически шесть исследований были проведены в Турции [47–52], два — в Китае [53, 54], два — в Израиле [55, 56] и одно — в Словакии [46].

В шести исследованиях изучены данные подростков с аффективными расстройствами: по два исследования включали пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) [50, 52] и большим депрессивным расстройством (БДР) [51, 53], по одному — пациентов с аффективными эпизодами в рамках БАР/БДР [55], различными типами аффективных

расстройств [54], психотическими расстройствами [56], обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) [49], синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) [47], расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ (ПАВ) [48]. Еще в одном исследовании изучали две группы подростков: с расстройствами аутистического спектра (РАС) и с СДВГ [46]. Все включенные в обзор исследования были кросс-секционными. Характеристики исследований, включенных в обзор, а также их основные результаты представлены в табл. 1 и табл. 2. Формулировки дизайна исследований в таблицах указаны в соответствии с текстом соответствующих источников.

Результаты исследований, включенных в обзор

Сравнение подростков с психическими расстройствами со здоровыми сверстниками

Значения ГКВ у пациентов подросткового возраста с психической патологией и здоровых подростков сравнивали в семи [46–52] из одиннадцати исследований (см. табл. 1). В этих исследованиях более высокие значения NLR и PLR были обнаружены у подростков с СДВГ [47], расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [48], БДР [51] и ОКР [49]. В последнем исследовании значения NLR многократно (приблизительно в 100 раз) превышали его значения в других исследованиях, что может быть результатом технической ошибки, допущенной авторами оригинальной статьи (подробнее см. ниже, в разделе «Ограничения»). Статистически значимых различий значений ГКВ между пациентами и здоровыми индивидуумами не выявлено в исследованиях подростков с БАР [50, 52], а также в исследовании, включавшем две выборки — подростков с РАС и СДВГ [46].

Диагностическое значение ГКВ

Ни в одном из семи исследований, указанных выше, диагностическую ценность ГКВ не оценивали (расчеты пороговых значений, чувствительности и специфичности отсутствовали).

Связь ГКВ с выраженностью симптомов психических расстройств

Связь ГКВ с выраженностью психопатологических симптомов изучали в двух исследованиях [47, 51].

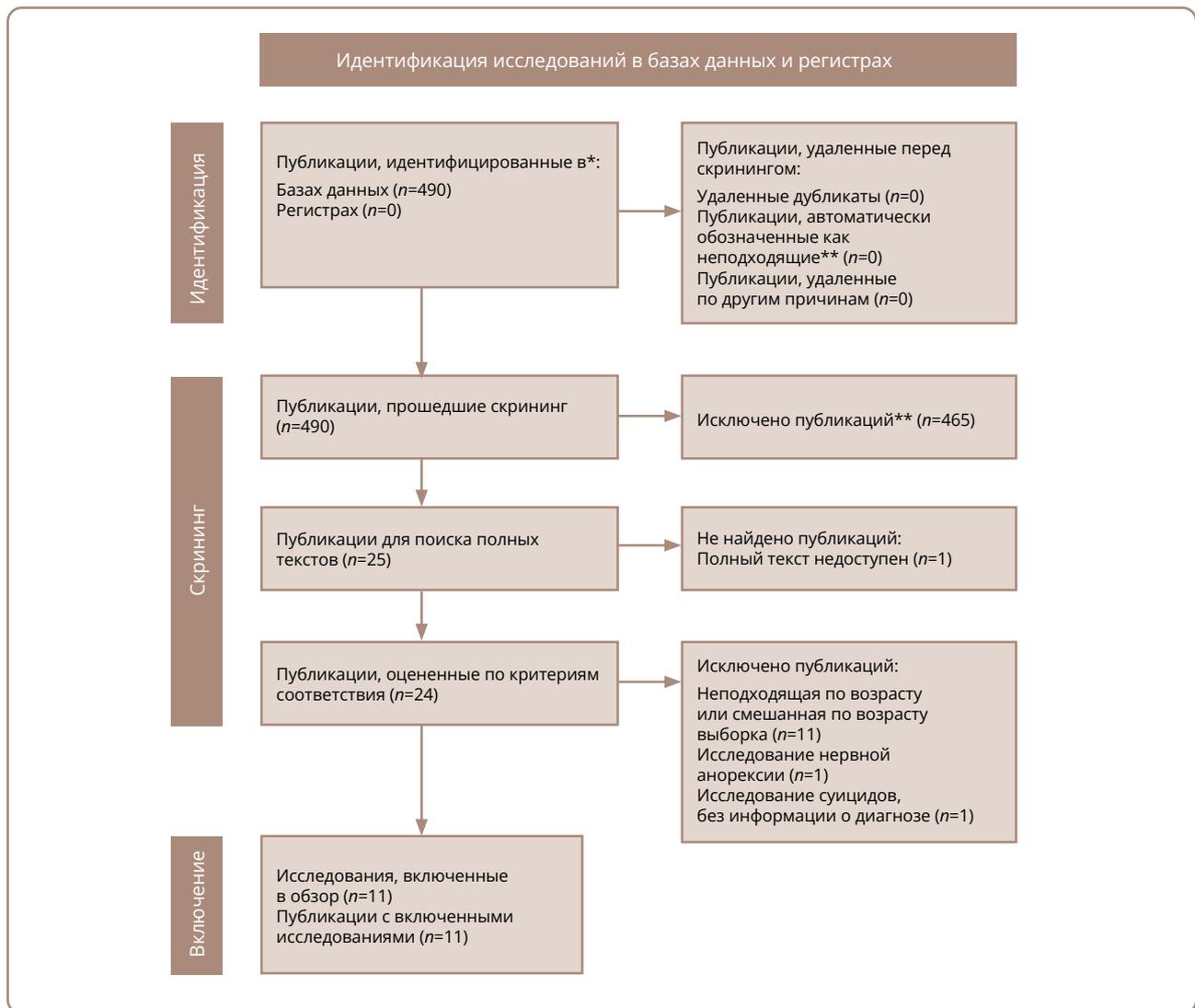


Рисунок 1. Поточковая диаграмма PRISMA [57], отражающая процесс поиска и отбора литературных источников.

Примечание: *Поиск публикаций осуществлялся в базе данных Medline (доступ через PubMed). ** В этом исследовании не использовались инструменты автоматизации. Публикации исключались вручную.

У подростков с СДВГ не было обнаружено связи ГКВ с тяжестью симптомов психического расстройства [47]. У подростков с БДР значения NLR положительно коррелировали с оценкой выраженности депрессивных симптомов по шкале Бека, а также с продолжительностью заболевания [51]. Отметим, что у подростков с БАП не было обнаружено корреляций NLR или PLR ни с продолжительностью, ни с возрастом начала заболевания [52]. У подростков с ОКР и коморбидными тревожными расстройствами (что косвенно свидетельствует о большей тяжести психической патологии) отмечены более высокие значения NLR по сравнению с ОКР без коморбидности [49].

Связь ГКВ с другими клиническими

характеристиками психических расстройств

В четырех исследованиях [53–56] изучали связь значений ГКВ с определенными клиническими характеристиками психического расстройства (см. табл. 2). В одном исследовании было продемонстрировано статистически значимое повышение индекса системного иммунного воспаления (systemic immune-inflammation, SII — произведение числа тромбоцитов и нейтрофилов, делённое на число лимфоцитов) у подростков с БДР, совершивших суицидальную попытку, по сравнению с пациентами с БДР без суицидального поведения [53]. В другом исследовании было

Таблица 1. Сравнение гематологических коэффициентов воспаления у подростков с психическими расстройствами и здоровых сверстников

Ссылка	Страна	Тип исследования	Диагноз/ диагностические критерии	Возрастной диапазон	Пациенты			Здоровый контроль				Значение p		
					N	Средний возраст*	Пол (М/Ж)	Терапия/ условия	ГКВ*	n	Средний возраст*		Пол (М/Ж)	ГКВ*
Ferganova, et al., 2023 [46]	Словакия	Кросс-секционное	РАС/DSM-5	10–19	20	12,4 (1,9)	15/5	Без терапии/ стационарные	NLR 1,15 (1,02–1,43) MLR 0,20 (0,15, 0,28) PLR 113,0 (99,7–119,0) LMR 4,92 (3,64–6,52) PMR 409 (370–590)	20	13,2 (1,9)	15/5	NLR 0,97 (0,80–1,37) MLR 0,19 PLR 103,0 (85,4–113,0) LMR 5,23 (4,56–6,45) PMR 531 (466–688)	>0,05 (все переменные)
Önder, et al., 2021 [47]	Турция	Ретроспективное кросс-секционное	СДВГ/DSM-5	10–19	20	13,4 (1,8)	15/5	Без терапии/ стационарные	NLR 1,21 (0,91–1,73) MLR 0,19 (0,14–0,24) PLR 102,0 (72,1–125,0) LMR 5,22 (4,17–7,05) PMR 583 (415–700)	24	НД	НД	NLR 1,16 (0,38) PLR 97,57 (18,37)	<0,001 (NLR) 0,001 (PLR)
Karatorrak, et al., 2021 [48]	Турция	Ретроспективное кросс-секционное	Расстройства, связанные с употреблением ПАВ/DSM-5	12–18	55	17 (16–17)	55/0	Без терапии/ амбулаторные	NLR 1,65 (1,17–2,18) PLR 111,05 (86,11–130,62)	61	17 (16–17)	61/0	NLR 1,44 (1,10–1,68) PLR 92,39 (83,75–107,28)	0,006 (NLR) 0,007 (PLR)
Öz yurt, et al., 2019 [49]	Турция	Кросс-секционное	ОКР/DSM-5	12–18	60	14,61 (1,81)	17/43	Без терапии/ амбулаторные	NLR 190,91 (148,00) PLR 118,02 (49,96)	128	14,37 (1,80)	27/101	NLR 148,81 (0,73) PLR 104,61 (44,66)	0,003 (NLR) 0,004 (PLR)
Seylan, et al., 2019 [50]	Турция	Кросс-секционное	БАР-I (ремиссия)/ DSM-5	14–17	38	16,3 (0,9)	10/28	НД/ амбулаторные	LMR 4,71 (1,7) NLR 1,84 (0,8)	37	16,8 (0,6)	10/27	LMR 5,57 (1,5) NLR 1,80 (0,6)	0,54 (LMR) 0,75 (PLR)
Öz yurt, et al., 2018 [51]	Турция	Кросс-секционное	БДР/DSM-5	12–18	67	14,47 (1,85)	20/47	Без терапии/ амбулаторные	NLR 2,1 (1,1) PLR 127,14 (35,26)	121	14,46 (1,77)	26/95	NLR 1,59 (0,57) PLR 113,3 (36,86)	<0,001 (NLR) 0,005 (PLR)
Binici, et al., 2018 [52]	Турция	Кросс-секционное	БАР-I (ремиссия)/ DSM-IV-TR	НД	36	16,42 (1,29)	15/21	С терапии/ амбулаторные	NLR 1,9 (0,78) PLR 107,03 (32,04)	30	16,3 (1,19)	16/14	NLR 1,72 (0,77) PLR 122,35 (32,04)	0,38 (NLR) 0,05 (PLR)

Примечание: БАР-I — билполярное аффективное расстройство, I тип; БДР — большое депрессивное расстройство; ГКВ — гематологические коэффициенты воспаления; НД — нет данных; ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство; ПАВ — психоактивные вещества; РАС — расстройство аутистического спектра; СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; DSM-IV-TR — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 4-е издание, переработанное; DSM-5 — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание; LMR — лимфоцитарно-моноцитарное отношение; MLR — моноцитарно-лимфоцитарное отношение; NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение; PMR — тромбоцитарно-моноцитарное отношение.

* — данные представлены в следующем формате: среднее значение (стандартное отклонение), если в скобках указано одно значение; медиана (межквартильный интервал), если в скобках указаны два значения, разделенные тире.

Таблица 2. Сравнение гематологических коэффициентов воспаления у подростков с психическими расстройствами в зависимости от клинических характеристик

Ссылка	Страна	Тип исследования	Диагностические критерии	Возрастной диапазон	Терапия/условия	Пациенты			Контроль (пациенты из группы сравнения)				Значение R			
						Изучаемые клинические характеристики	n	Средний возраст*	Пол (М/Ж)	ГКВ*	Изучаемые клинические характеристики	n		Средний возраст*	Пол (М/Ж)	ГКВ *
Cui, et al., 2023 [53]	Китай	Ретроспективное кросс-секционное	БДР/МКБ-10	10-18	Без терапии/стационарные	Суицидальная попытка	38	14,87 (1,89)	9/29	Индекс SI 537,49 (261,62)	Без суицидальной попытки	225	14,75 (1,78)	76/149	Индекс SI 396,92 (200,68)	0,002
Zheng, et al., 2022 [54]	Китай	Кросс-секционное	Расстройства настроения и эмоций/МКБ-10	13-18	С терапией/стационарные	НССП, DSM-5	106	(медиана) 15	17/89	NLR 1,46 (0,33) MLR 0,19 (0,01) PLR 115,66 (3,4)	Без НССП, DSM-5	95	(медиана) 15	21/74	NLR 1,34 (0,53) MLR 0,16 (0,04) PLR 107,85 (17,52)	0,091 (NLR) 0,001 (MLR) 0,007 (PLR)
Drapisz, et al., 2022 [55]	Израиль	Ретроспективное кросс-секционное	Аффективные эпизоды/DSM-5	10-19	С терапией/стационарные	Маниакальный эпизод	63	15,9 (1,6)	38/25	NLR 2,36 (1,7)	Депрессивный эпизод	242	15,1 (1,8)	147/95	NLR 1,87 (1,00)	0,001
Bustan, et al., 2018 [56]	Израиль	Ретроспективное кросс-секционное	Пациенты, госпитализованные в отделение неотложной помощи без признаков аффективных эпизодов (депрессивных, маниакальных, гипоманиакальных или смешанных)/DSM-5	10-19	С терапией/стационарные	Психотические расстройства	81	15,9 (1,6)	47/34	NLR 2,51 (1,8)	Непсихотические расстройства	285	14,7 (1,8)	147/138	NLR 1,91 (1,0)	0,001
						Острый психоз	20	(среднее) 15,9	НД	NLR 2,65 (2,0)	Ремиссия	20 (те же, что в группе «Пациенты»)	(среднее) 16,3	НД	NLR 1,74 (0,8)	0,048

Примечание: БДР — большое депрессивное расстройство; ГКВ — гематологические коэффициенты воспаления; МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр; НД — нет данных; НССП — суицидальное самоповреждающее поведение; DSM-5 — Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5-е издание; MLR — моноцитарно-лимфоцитарное отношение; NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение; PLR — тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение; SI — системное иммунное воспаление.
* — данные представлены в следующем формате: среднее значение (стандартное отклонение), если не указано другое.

установлено значимое повышение значений MLR и PLR у подростков с несуйцидальными самоповреждениями при аффективных расстройствах по сравнению с такими же пациентами без самоповреждений [54]. В третьем исследовании более высокие значения NLR отмечены у подростков с маниакальным эпизодом по сравнению с депрессивным [55]. При этом было зафиксировано значимое снижение NLR в ремиссии по сравнению с показателями тех же пациентов в маниакальном состоянии (средний интервал между измерениями составил 264 сут.) [55]. Наконец, в четвертом исследовании обнаружили, что средний уровень NLR у подростков с психотическими расстройствами (преимущественно шизофренического спектра) был выше по сравнению с подростками без таковых (нарушения поведения, расстройство адаптации, СДВГ) [56]. В этом же исследовании было показано снижение NLR после достижения пациентами клинической ремиссии по сравнению с острым психотическим состоянием (средний интервал между анализами крови — 157 сут.) [56].

Прогностическое значение ГКВ

Несмотря на то что в двух исследованиях подростков с аутоагрессией был выполнен ROC-анализ с определением пороговых значений ГКВ, их чувствительности и специфичности [53, 54], полученные результаты не позволяют оценить прогностическую ценность ГКВ. В исследовании, включавшем подростков с БДР с/без суицидальных попыток в анамнезе [53], при прогнозировании суицидальной попытки площадь под кривой для индекса SII составила 0,661 (95%-ный доверительный интервал, ДИ, 0,550–0,772; $p=0,002$), пороговое значение этого индекса (определено для максимального значения индекса Юдена — разницы между долей истинно положительных и долей ложноположительных результатов) — 548,15 с чувствительностью 63% и специфичностью 83%. Исходя из этого порогового значения, пациенты были разделены на группы с высоким и низким индексом SII, после чего был проведен бинарный логистический регрессионный анализ. После поправки на пол, возраст, индекс массы тела, продолжительность заболевания и оценку депрессии по шкале Гамильтона шансы суицидальной попытки в течение последних 7 суток в группе подростков с высокими значениями SII оказались почти в 14 раз выше, чем в группе пациентов

со значениями SII ниже порогового (отношение шансов, ОШ=13,92; 95% ДИ 5,60–34,69; $p < 0,001$). При этом высокий индекс SII не был ассоциирован с суицидальной попыткой давностью более 7 суток (ОШ=0,55; 95% ДИ 0,06–4,84; $p=0,587$) [53]. При несуйцидальных самоповреждениях у пациентов с аффективными расстройствами [54] площадь под кривой для MLR составила 0,638 (95% ДИ 0,561–0,715; $p < 0,001$), для PLR — 0,611 (95% ДИ 0,533–0,689; $p < 0,001$). Рассчитанные авторами оригинального исследования пороговые значения составили 0,135 для MLR (чувствительность 91%, специфичность 34%) и 127,5 — для PLR (чувствительность 40%, специфичность 81%) [54]. Следует подчеркнуть, что хотя авторы данных исследований указывают на связь повышенного «риска» аутоагрессии с более высокими значениями ГКВ, этот вывод основан на данных ретроспективных кросс-секционных исследований, что полностью исключает возможность оценки прогностической ценности (подробнее см. в разделе «Ограничения исследования»).

Связь ГКВ с метаболическими нарушениями

Связь ГКВ с метаболическим синдромом в исследованиях, включенных в настоящий обзор, не изучали. В одном исследовании обнаружено отсутствие корреляции значений NLR или PLR со значениями индекса массы тела у подростков с БАП [52].

Связь ГКВ с ответом на терапию

Ни в одном из включенных в настоящий обзор исследований не изучали связь ГКВ с ответом на терапию психического расстройства. В одном исследовании не обнаружили различий в значениях NLR и PLR у подростков с СДВГ, получавших и не получавших фармакотерапию по поводу психического расстройства, а также не обнаружили корреляции значений NLR или PLR с продолжительностью приема атомосетина и/или метилфенидата [47].

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты

Наша поисковая стратегия не выявила ни одного описательного обзора (narrative review), обзора предметного поля, систематического обзора или метаанализа, в которых были бы обобщены результаты исследований связи ГКВ с психическими расстройствами у подростков. Обобщив результаты 11 оригинальных

исследований, отобранных нами, мы можем утверждать следующее. Во-первых, у подростков с психическими расстройствами (депрессия, психотические расстройства, ОКР, СДВГ, расстройства, связанные с употреблением ПАВ) значения ГКВ выше, чем у их сверстников без соответствующих расстройств. Во-вторых, значения ГКВ выше у подростков с более тяжелыми/острыми проявлениями психического расстройства (выраженность симптомов, обострение психоза, мания, аутоагрессия). В-третьих, результаты исследований не позволяют оценить диагностическую или прогностическую ценность ГКВ у подростков с психическими расстройствами.

Ограничения

Включенные в обзор исследования отличались неоднородностью (разные диагнозы, демографические и клинические характеристики участников, условия проведения исследования, наличие/отсутствие терапии, размер выборок). Хотя авторы обзора и не оценивали качество отобранных исследований, ряд очевидных недостатков обращает на себя внимание. В частности, в большинстве исследований отсутствует информация о методике взятия крови и выполнении гематологического анализа. В одном из исследований [49] значения NLR и в группе пациентов, и в контрольной группе приблизительно в 100 раз превышают значения этого же показателя в других исследованиях. Авторы оригинальной работы это никак не объясняют. Вместе с тем имеющееся несоответствие между средним значением NLR и его стандартным отклонением в контрольной группе (отличие примерно на два десятичных порядка — см. табл. 1) указывает на предположительно техническую ошибку (опечатку). Тем не менее ошибки подобного рода вкупе с отмеченной выше гетерогенностью исследований ограничивают сопоставимость результатов и их генерализуемость.

Все исследования, включенные в обзор, по оценке их авторов были кросс-секционными, что делает невозможным установление причинно-следственных связей. Только два из этих исследований включали продольный (ретроспективный) фрагмент [55, 56], что позволило отследить динамику изучаемых параметров для части пациентов. Около половины исследований были ретроспективными, что ставит вопрос о качестве данных, которые авторы исследований извлекали из медицинской документации,

не предназначенной для исследовательских целей. Оба исследования, в которых проводился ROC-анализ с расчетом пороговых значений ГКВ, их чувствительности и специфичности, были ретроспективными кросс-секционными [53, 54]. И хотя авторы этих исследований связывали высокие значения ГКВ с «риском» аутоагрессии (суицидальных попыток и несуицидальных самоповреждений), этот «риск» относился исключительно к поведению в прошлом, что не позволяет оценить прогностическую ценность предложенных статистических моделей.

В обзоре не рассматривались никакие иные маркеры воспаления, что не позволяет делать выводы о том, являются ли ГКВ независимыми индикаторами системного воспаления или они связаны с другими иммуновоспалительными изменениями, ассоциированными с психическими расстройствами. Это ограничение исключает возможность оценки влияния возрастного фактора на связи ГКВ с другими иммуновоспалительными маркерами.

Наконец, ряд релевантных исследований мог быть пропущен по следующим причинам. Во-первых, поиск источников был ограничен одной базой данных. Во-вторых, использованный поисковый запрос мог быть недостаточно чувствительным. В-третьих, не использовались вспомогательные способы поиска, в частности поиск по спискам литературы в релевантных источниках и других опубликованных по теме работах, использовавших методологию систематического поиска литературы. Например, после завершения подготовки настоящего обзора было обнаружено опубликованное ретроспективное исследование ГКВ у 32 подростков с ранним началом шизофрении [58]. Причина пропуска — публикация не индексируется в базе данных MEDLINE, в которой проводился поиск. В пропущенном исследовании обнаружены более высокие значения NLR у подростков с шизофренией по сравнению со здоровыми сверстниками, что подтверждает результаты включенного в наш обзор исследования, показавшего более высокие значения NLR у подростков с психическими расстройствами (включая шизофрению) по сравнению со сверстниками без таковых [56].

Обсуждение основных результатов в сравнении результатами исследований ГКВ у взрослых и детей младшего возраста

Связь ГКВ с психическими расстройствами

Опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов, направленных на изучение ГКВ при психических расстройствах у детей [25, 59], взрослых [33, 36, 37, 60, 61] и в различных по возрасту выборках [38]. Наибольшее число таких работ посвящено аффективным расстройствам у взрослых пациентов.

Метаанализ результатов семи исследований ГКВ при БАП у взрослых (1334 участника) показал, что пациенты имели более высокие значения NLR и PLR по сравнению со здоровыми индивидуумами: стандартизированная разница средних, $CPC=0,672$; 95% ДИ 0,516–0,828; $p < 0,001$ и $CPC=0,425$; 95% ДИ 0,004–0,846; $p=0,048$ соответственно [36], что отражает умеренный размер эффекта. Результаты двух включенных в наш обзор исследований БАП у подростков не продемонстрировали различий в ГКВ со здоровыми сверстниками [50, 52]. Однако оба подростковых исследования включали пациентов в ремиссии, и с учетом этого их результаты полностью согласуются с результатами тех исследований БАП у взрослых, которые также включали пациентов в ремиссии и аналогичным образом не выявили различий со здоровыми лицами [36].

Метаанализ результатов четырех исследований ГКВ при БДР (553 участника) показал, что NLR у взрослых пациентов выше по сравнению со здоровыми ($CPC=0,670$; 95% ДИ 0,072–1,268; $p=0,028$) [36]. Аналогичные результаты для показателя NLR были получены и при метаанализе результатов исследований связи ГКВ с депрессией в сравнении со здоровым контролем ($CPC=0,33$; 95% ДИ 0,15–0,45; $p < 0,001$), при этом различий по показателям PLR и MLR не обнаружено [60]. В другом метаанализе (18 исследований, 2264 взрослых пациента с депрессией и 2415 здоровых участника) было подтверждено повышение NLR ($CPC=0,33$; 95% ДИ 0,15–0,52; $p < 0,001$) и PLR ($CPC=0,24$; 95% ДИ 0,02–0,46; $p < 0,05$) при депрессии в сравнении со здоровыми индивидуумами [37]. Все эти результаты согласуются с результатами включенного в наш обзор исследования [51], обнаружившего более высокие значения NLR и PLR у подростков с БДР по сравнению с их здоровыми сверстниками.

Метаанализ результатов исследований ГКВ при психотических расстройствах у взрослых (восемь исследований, три из которых включали пациентов

с первым психотическим эпизодом, остальные пять — лиц с шизофренией; всего 683 пациента и 551 здоровый участник) показал, что пациенты с неаффективным психозом имели более высокие NLR и MLR по сравнению со здоровыми ($CPC=0,715$; 95% ДИ 0,525–0,905; $p < 0,001$ и $CPC=0,417$; 95% ДИ 0,147–0,686; $p=0,002$ соответственно) [33]. Включенное в наш обзор исследование подростков с острыми психотическими расстройствами также выявило повышение NLR по сравнению со здоровыми сверстниками (MLR в этом исследовании не изучали) [56]. Повышение NLR у подростков с психотическими расстройствами по сравнению со сверстниками без психоза подтверждается и метаанализом результатов трех исследований в этой возрастной группе, включавших 557 участников [25].

Обобщение результатов восьми исследований ГКВ у младших детей с СДВГ (средний возраст участников исследований — от $8,3 \pm 1,7$ до $10,33 \pm 3,15$ года) показало у них более высокие значения NLR и PLR по сравнению со здоровыми сверстниками (939 пациентов и 652 здоровых ребенка; $CPC=0,49$; 95% ДИ 0,15–0,82; $p=0,004$ и $CPC=0,31$; 95% ДИ 0,03–0,59; $p=0,03$ соответственно); различия в значениях MLR не зарегистрировано [59]. Результаты включенных в наш обзор исследований в подростковых выборках противоречивы: в одном исследовании показаны повышенные NLR и PLR у подростков 12–17 лет с СДВГ [47], тогда как в другом различий со здоровыми сверстниками обнаружено не было [46].

Результаты исследований при других психических расстройствах (при которых проводили исследования у подростков) свидетельствуют о повышении ГКВ по сравнению со здоровыми лицами у взрослых пациентов с ОКР [62, 63] и расстройствами, связанными с употреблением ПАВ [64, 65], а также у детей с РАС [66–68]. Следует отметить, что эти исследования во всех возрастных группах единичны, их результаты противоречивы, что крайне затрудняет их сопоставление, особенно в возрастном аспекте.

В целом, сравнение исследований ГКВ при психических расстройствах у подростков и взрослых показывает, что наиболее воспроизводимыми отклонениями по сравнению со здоровыми лицами в обеих возрастных группах являются повышение NLR и (в меньшей степени) PLR при расстройствах аффективного спектра [36, 37, 51, 60], а также повышение

NLR при расстройствах шизофренического спектра (первый психотический эпизод и шизофрения) [25, 33, 56]. Сравнение исследований ГKB при СДВГ у подростков [46, 47] и младших детей [59] демонстрирует повышение NLR по сравнению со здоровыми (хотя и не во всех исследованиях) в обеих возрастных группах. Таким образом, в рамках тех нозологий, при которых проводились соответствующие исследования, нами не обнаружено доказательств различий в связи ГKB с психическими расстройствами у подростков по сравнению со взрослыми или младшими детьми.

Связь ГKB с клиническими характеристиками психических расстройств

Связь ГKB с выраженностью психопатологических симптомов изучали в единичных исследованиях. Одно из включенных в наш обзор исследований показало наличие связи между уровнем NLR и выраженностью депрессивной симптоматики у подростков с БДР [51]. У взрослых тяжесть депрессии была в большей степени ассоциирована с уровнем PLR, а не NLR [69, 70], что может указывать на возрастные особенности связи ГKB с выраженностью симптомов депрессии. Связь между уровнем NLR и тяжестью симптоматики была показана у взрослых пациентов с шизофренией [71]. При СДВГ связь ГKB с выраженностью симптомов не была обнаружена ни у подростков [47], ни у младших детей [72]. На основании единичных исследований невозможно судить о возрастной специфичности связи ГKB с выраженностью психопатологических симптомов. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для получения доказательств воспроизводимости уже полученных результатов.

При изучении связи ГKB с фазой психического заболевания показаны более высокие значения NLR у подростков с маниакальной фазой БАП по сравнению с депрессивной фазой и ремиссией [55], а также у подростков с острым психотическим состоянием по сравнению с ремиссией [56], что полностью согласуется с результатами исследований у взрослых пациентов с БАП [36, 73, 74] и психотическими расстройствами, включая шизофрению [33, 75]. Эти данные, с одной стороны, подтверждают, что более высокие значения ГKB связаны с более острыми состояниями (мания, экзацербация психоза), с другой — не дают оснований говорить о возрастных особенностях связи ГKB с фазой заболевания.

Одним из важных «индикаторов» остроты/тяжести психического расстройства является, на наш взгляд, аутоагрессивное поведение. Исследование, включенное в наш обзор, показало повышение индекса SII у подростков с БДР, совершивших суицидальную попытку, по сравнению со сверстниками с БДР, но без суицидального поведения [53]. В другом исследовании (193 подростка 11–18 лет с суицидальной попыткой в анамнезе и 109 сверстников без таковой), не включенном в наш обзор в связи с отсутствием информации о наличии психиатрических диагнозов, была показана связь суицидальности с более высокими значениями NLR, MLR и PLR [76]. В выборке молодых взрослых (137 пациентов с БДР от 18 до 24 лет и 56 здоровых сверстников) суицидальность была связана с высокими значениями MLR [77]. Наконец, у взрослых систематический анализ результатов 11 исследований ГKB (819 пациентов с БДР и суицидальным поведением, 494 пациента с БДР без суицидального поведения и 388 здоровых участников) показал, что суицидальное поведение было связано с повышением NLR, но не MLR или PLR [61]. Это подтверждается результатами исследования взрослых пациентов с депрессией, выживших после попытки суицида, у которых NLR был также выше по сравнению со здоровыми индивидуумами [78]. Связь суицидального поведения взрослых с высокими значениями NLR была продемонстрирована не только при депрессии, но и при БАП [26]. Все эти данные указывают на наличие возрастных особенностей связи ГKB с суицидальным поведением подростков (повышение NLR, MLR и PLR [76]), молодых взрослых (повышение только MLR [77]) и взрослых пациентов (повышение только NLR [26, 61, 78]). Любопытно, что несуйцидальные самоповреждения у подростков были связаны с повышением MLR и PLR, но не NLR [54]. Различия между возрастными группами в связи тех или иных ГKB с аутоагрессией могут отражать возрастные различия (на сегодняшний день недоказанные) биологических механизмов такого поведения.

На наш взгляд, связь ГKB с клиническими характеристиками психических расстройств (выраженность симптомов, фаза заболевания, наличие аутоагрессии) гипотетически указывает на более выраженную активацию механизмов системного воспаления при нарастании тяжести/остроты психической патологии. Можно предположить, что пациенты с высоким

уровнем ГKB (т. е. с большей активностью системного воспаления) могут представлять особый подтип заболеваний, вполне вероятно, отличающийся по течению и прогнозу [16, 17]. Вместе с тем включенные в наш обзор исследования не позволяют установить причинно-следственные связи между ГKB и выраженностью психических расстройств. С одной стороны, высокие значения ГKB при психической (и не только) патологии могут указывать на общие этиопатогенетические пути, в частности общность предрасполагающих генетических факторов [79–81]. С другой стороны, повышение ГKB может быть следствием психической патологии, отражающим сопутствующий неспецифический физиологический стресс [17, 82]. вполне вероятной является двунаправленная связь между системным воспалением и психическими расстройствами со взаимно негативным влиянием друг на друга [83]. При этом очевидна высокая внутри- и межиндивидуальная вариативность воспалительных биомаркёров в зависимости от большого числа факторов (наследуемых и средовых), что во многом объясняет низкую воспроизводимость и нередко — противоречивость результатов исследований [84].

Связь ГKB с ответом на терапию

Гипотетическое влияние системного воспаления на формирование терапевтической резистентности [18, 19, 85] дает основание для изучения связи между ГKB и ответом на терапию. Нам не удалось найти исследований, в которых эта связь изучалась при психических расстройствах у подростков. В исследованиях в других возрастных группах (молодые взрослые, взрослые) результаты противоречивы. С одной стороны, продемонстрированы более высокие значения индексов SII и SIRI (systemic inflammatory response index) у нон-респондеров по сравнению с респондерами при биполярной депрессии [86, 87]. С другой стороны, показано, что высокие значения ГKB связаны с более высокой эффективностью терапии при психотической депрессии [88, 89] и шизофрении [90, 91].

Связь ГKB с метаболическими нарушениями

Наша поисковая стратегия не идентифицировала исследования, специально нацеленные на оценку связи ГKB с метаболическим синдромом или его

компонентами у подростков с психическим расстройством. В большинстве из отобранных нами исследований избыточная масса тела или ожирение являлись критериями исключения. вполне вероятно, именно этим можно объяснить отсутствие связи между индексом массы тела и ГKB в единственном исследовании, где эту связь оценивали [52]. Данное предположение подтверждается результатами исследования в выборке молодых взрослых (18–24 года), показавшими более высокие значения NLR при коморбидности БДР и ожирения, чем при БДР без ожирения, а также слабую положительную корреляцию между NLR и индексом массы тела [92].

Диагностическая и прогностическая ценность ГKB у подростков с психическими расстройствами

Результаты исследований, показавшие более высокий уровень ГKB у подростков с психическими расстройствами по сравнению с контролем [47–49, 51, 56], открывают перспективу использования ГKB в качестве диагностических биомаркеров. При этом отсутствуют данные о различиях в уровне ГKB при разных заболеваниях, которые могли бы объективизировать и существенно облегчить процесс дифференциальной диагностики, представляющей в подростковом возрасте особые сложности ввиду трансдиагностического характера многих психопатологических нарушений [42–44]. Результаты сравнения ГKB при различных психических расстройствах у взрослых пациентов отличаются низкой воспроизводимостью. В частности, в одном исследовании было показано, что у взрослых с обострением шизофрении значения NLR были выше, чем у пациентов с маниакальной фазой БАП [93], в другом были получены противоположные результаты [94]. Еще в одном исследовании взрослых пациентов были выявлены различия в значениях ГKB при депрессии в рамках БАП и БДР [95], однако в крупном кросс-секционном исследовании (13 888 участников) значимых различий в уровне ГKB ни между БАП и БДР, ни между БАП и шизофренией обнаружено не было [82].

Представленные в нашем обзоре результаты ретроспективных кросс-секционных исследований, свидетельствующие о связи ГKB с аутоагрессией [53, 54], не дают оснований для оценки перспектив их использования для прогнозирования риска суицидальных попыток и несуйцидальных самоповреждений в будущем. В отсутствии исследований связи ГKB с ответом

на терапию и метаболическими нарушениями, единственным основанием предполагать возможное использование ГКВ для прогнозирования (prediction) ответа на терапию и оценки метаболического риска у подростков является экстраполяция результатов, полученных в выборках молодых взрослых и взрослых индивидуумов [88–92].

Перспективные направления для будущих исследований

Одним из приоритетных направлений будущих исследований представляется уточнение места системного воспаления в этиопатогенезе психических расстройств на разных этапах их развития, что требует всесторонней оценки не только ГКВ, но и других воспалительных и иммунных маркеров в совокупности с генетическими, нейробиологическими, социально-демографическими и клиническими параметрами в разных возрастных группах (дети младшего возраста, подростки, молодые взрослые, взрослые) на разных этапах формирования/манифестации психической патологии.

Еще одно направление — это изучение диагностической ценности ГКВ с учетом свойственного подростковому возрасту трансдиагностического характера психических нарушений и сложностей дифференциальной диагностики. В рамках этого направления необходимы масштабные сравнительные исследования, включающие группы подростков с разными психиатрическими диагнозами.

Перспективным направлением также видится изучение ГКВ в качестве прогностических биомаркеров. Прогностические модели риска суицидальных попыток и несуицидальных самоповреждений могли бы способствовать идентификации подростков с повышенным риском аутоагрессии и разработке персонализированных превентивных программ. Исследование прогностической ценности ГКВ в отношении ответа на терапию и риска формирования терапевтической резистентности необходимо для разработки противорезистентных интервенций, специфичных для подросткового возраста. Наконец, явный пробел в исследовательских данных (research gap) имеется в области изучения связи ГКВ с метаболическими нарушениями, частота которых при психических расстройствах значительно превышает их распространенность в общей популяции [96, 97].

Метаболические нарушения повышают риск сердечно-сосудистой патологии [98, 99], приводя к избыточной ранней смертности и существенному сокращению ожидаемой продолжительности жизни пациентов с психическими расстройствами [100, 101]. Именно поэтому выявление подростков с высоким метаболическим риском имеет, на наш взгляд, большое значение в связи с потенциальной обратимостью метаболических нарушений на ранних стадиях их развития. Разработка прогностических моделей в отношении ответа на терапию, риска аутоагрессии и риска формирования метаболических нарушений требует проведения проспективных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты обзора предметного поля подтверждают гипотезу об активации механизмов системного воспаления при психической патологии и демонстрируют, что ГКВ могут служить индикаторами активности иммуновоспалительных процессов у пациентов подросткового возраста. Повышение ГКВ обнаружено при широком круге психических расстройств у подростков (депрессия, психотические расстройства, ОКР, СДВГ, расстройства, связанные с употреблением ПАВ), однако ни при одном из этих расстройств не были рассчитаны пороговые значения ГКВ, что позволило бы говорить об их диагностической ценности. Также не обнаружено доказательств того, что связь ГКВ с перечисленными заболеваниями зависит от возраста: отсутствуют специфические особенности, характерных именно для подростков. У подростков (как и у взрослых) более высокие значения ГКВ связаны с более тяжелыми/острыми проявлениями психической патологии. При этом имеются отдельные свидетельства влияния возрастного фактора на связь ГКВ с выраженностью психопатологических симптомов и наличием аутоагрессии. Вместе с тем ограничения проведенных исследований не дают достаточных оснований ни для оценки прогностической ценности ГКВ в отношении аутоагрессивного поведения подростков, ни для возрастных сравнений. Оценка клинической значимости ГКВ в качестве диагностических и прогностических биомаркеров требует доказательств воспроизводимости и специфичности их изменений при разных психических расстройствах в исследованиях высокого методологического качества.

История публикации

Поступила: 12.02.2024

Принята: 11.06.2024

Опубликована онлайн: 24.06.2024

Вклад авторов: Михаил Попов — идея и цель исследования, поиск и проверка публикаций, извлечение данных, написание текста рукописи; Юрий Попов — рецензирование и утверждение окончательного варианта текста рукописи; Дмитрий Костерин — написание текста рукописи; Ольга Лепик — поиск и рецензирование публикаций, извлечение данных, написание текста рукописи.

Финансирование: Исследование проводилось в рамках государственного задания для Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2024–2026 годы (XSOZ 2024 0012).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Попов М.Ю., Попов Ю.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №2. СР15514. doi: 10.17816/CP15514

Сведения об авторах

***Михаил Юрьевич Попов**, д.м.н., руководитель отделения лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7905-4583>, e-LibrarySPIN-code: 6916-8907, Scopus Author ID: 57201876256 E-mail: popovmikhail@mail.ru

Юрий Васильевич Попов, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-8080>, e-LibrarySPIN-code: 2457-5815, Scopus Author ID: 56806381800

Дмитрий Николаевич Костерин, к.м.н., научный сотрудник, отдел лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3677-2144>, e-Library SPIN-code: 3639-6688

Ольга Витальевна Лепик, младший научный сотрудник, отдел лечения психических расстройств у подростков и молодых взрослых, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9516-4427>, e-Library SPIN-code: 5859-3236

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999–1012. doi: 10.1017/S0007114515002093
2. Nogueira Silva Lima MT, Howsam M, Anton PM, et al. Effect of advanced glycation end-products and excessive calorie intake on diet-induced chronic low-grade inflammation biomarkers in murine models. *Nutrients*. 2021;13(9):3091. doi: 10.3390/nu13093091
3. Gupta L, Thomas J, Ravichandran R, et al. Inflammation in cardiovascular disease: A comprehensive review of biomarkers and therapeutic targets. *Cureus*. 2023;15(9):e45483. doi: 10.7759/cureus.45483
4. Nie Y, Zhou H, Wang J, Kan H. Association between systemic immune-inflammation index and diabetes: a population-based study from the NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1245199. doi: 10.3389/fendo.2023.1245199
5. Zhao X, Li J, Li X. Association between systemic immune-inflammation index and psoriasis: a population-based study. *Front Immunol*. 2024;15:1305701. doi: 10.3389/fimmu.2024.1305701
6. Wellenstein MD, Coffelt SB, Duits DEM, et al. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis. *Nature*. 2019;572(7770):538–542. doi: 10.1038/s41586-019-1450-6
7. Yacoubian TA, Fang YD, Gerstenecker A, et al. Brain and systemic inflammation in de novo Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2023;38(5):743–754. doi: 10.1002/mds.29363
8. Butoma BG, Petrova NN, Mayorova MA. On the status of autoimmunity in the disorders of schizophrenic and depressive spectra. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*. 2019;14(4):284–287. doi: 10.21638/spbu11.2019.406
9. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble. *Neuron*. 2020;107(2):234–256. doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
10. Suhee FI, Shahriar M, Islam SMA, et al. Elevated serum IL-2 levels are associated with major depressive disorder: A case-control study. *Clin Pathol*. 2023;16:2632010X231180797. doi: 10.1177/2632010X231180797
11. Müller N. Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973–982. doi: 10.1093/schbul/sby024
12. Wang C, Zhu D, Zhang D, et al. Causal role of immune cells in schizophrenia: Mendelian randomization (MR) study. *BMC Psychiatry*. 2023;23(1):590. doi: 10.1186/s12888-023-05081-4
13. Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, et al. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):254–270. doi: 10.1038/npp.2016.146

14. Quidé Y, Bortolaschi CC, Spolding B, et al. Systemic inflammation and grey matter volume in schizophrenia and bipolar disorder: Moderation by childhood trauma severity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;105:110013. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2020.110013
15. Klyushnik TP, Zozulya SA, Oleichik IV, et al. The status of leukocyte-inhibitory system of inflammation in different age groups of patients with endogenous depression. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(5. Vyp. 2):67–74. doi: 10.17116/jnevro202112105267
16. Zozulya SA, Golubev SA, Tikhonov DV, et al. Immunological and clinical aspects of the long-term stages of youth schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2022;122(1. Vyp. 2):5–12. doi: 10.17116/jnevro20221220125
17. Thylur DS, Goldsmith DR. Brick by brick: Building a transdiagnostic understanding of inflammation in psychiatry. *Harv Rev Psychiatry*. 2022;30(1):40–53. doi: 10.1097/HRP.0000000000000326
18. Mondelli V, Ciufolini S, Belvederi Murri M, et al. Cortisol and inflammatory biomarkers predict poor treatment response in first episode psychosis. *Schizophr Bull*. 2015;41(5):1162–1170. doi: 10.1093/schbul/sbv028
19. Choi W, Stewart R, Kang HJ, et al. Interactive effects of systemic inflammation and life stressors on treatment response of depressive disorders. *Brain Behav Immun*. 2021;95:61–67. doi: 10.1016/j.bbi.2021.01.029
20. Leonard BE, Schwarz M, Myint AM. The metabolic syndrome in schizophrenia: is inflammation a contributing cause? *J Psychopharmacol*. 2012;26(5 Suppl):33–41. doi: 10.1177/0269881111431622
21. Rethorst CD, Bernstein I, Trivedi MH. Inflammation, obesity, and metabolic syndrome in depression: analysis of the 2009–2010 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Clin Psychiatry*. 2014;75(12):e1428–1432. doi: 10.4088/JCP.14m09009
22. Yuan N, Chen Y, Xia Y, et al. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):233. doi: 10.1038/s41398-019-0570-y
23. Wautier JL, Wautier MP. Pro- and anti-inflammatory prostaglandins and cytokines in humans: A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9647. doi: 10.3390/ijms24119647
24. Moosmann J, Krusemark A, Dittrich S, et al. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol*. 2022;44(2):296–301. doi: 10.1111/ijlh.13768
25. Taylor JH, Bermudez-Gomez J, Zhou M, et al. Immune and oxidative stress biomarkers in pediatric psychosis and psychosis-risk: Meta-analyses and systematic review. *Brain Behav Immun*. 2024;117:1–11. doi: 10.1016/j.bbi.2023.12.019
26. 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. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.01.005
27. Nalbant A, Kaya T, Varim C, et al. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020;66(6):746–751. doi: 10.1590/1806-9282.66.6.746
28. Liu D, Czigany Z, Heij LR, et al. The value of platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):438. doi: 10.3390/cancers14020438
29. Adane T, Melku M, Worku YB, et al. The association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and glycemic control in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2023;2023:3117396. doi: 10.1155/2023/3117396
30. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2703518. doi: 10.1155/2018/2703518
31. Wang P, Guo X, Zhou Y, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio and systemic inflammation response index are associated with the risk of metabolic disorders and cardiovascular diseases in general rural population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:944991. doi: 10.3389/fendo.2022.944991
32. 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. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024;58(1):47–55. doi: 10.31363/2313-7053-2024-794
33. Mazza MG, Lucchi S, Rossetti A, Clerici M. Neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in non-affective psychosis: A meta-analysis and systematic review. *World J Biol Psychiatry*. 2020;21(5):326–338. doi: 10.1080/15622975.2019.1583371
34. Zhu X, Zhou J, Zhu Y, et al. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in schizophrenia. *Australas Psychiatry*. 2022;30(1):95–99. doi: 10.1177/10398562211022753
35. Sugita S, Tomioka H, Mera K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute schizophrenia. *Cureus*. 2024;16(1):e52181. doi: 10.7759/cureus.52181
36. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;84(Pt A):229–236. doi: 10.1016/j.pnpbbp.2018.03.012
37. Cheng Y, Wang Y, Wang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depression: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:893097. doi: 10.3389/fpsy.2022.893097
38. Sandberg AA, Steen VM, Torsvik A. Is elevated neutrophil count and neutrophil-to-lymphocyte ratio a cause or consequence of schizophrenia? – A scoping review. *Front Psychiatry*. 2021;12:728990. doi: 10.3389/fpsy.2021.728990
39. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(6):593–602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593
40. Solmi M, Radua J, Olivola M, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2022;27(1):281–295. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7
41. Shah JL, Scott J, McGorry PD, et al. Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry*. 2020;19(2):233–242. doi: 10.1002/wps.20745
42. Reimherr JP, McClellan JM. Diagnostic challenges in children and adolescents with psychotic disorders. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 6:5–11.
43. Zechowski C. Diagnostic difficulties in adolescent patients –subjective psychiatrist-side factors. *Psychiatr Pol*. 2012;46(2):241–247.

44. Copeland WE, Adair CE, Smetanin P, et al. Diagnostic transitions from childhood to adolescence to early adulthood. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(7):791–799. doi: 10.1111/jcpp.12062
45. Lawson EA, Miller KK, Mathur VA, et al. Hormonal and nutritional effects on cardiovascular risk markers in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 200;92(8):3089–3094. doi: 10.1210/jc.2007-0364
46. Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, et al. Peripheral inflammatory markers in autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder at adolescent age. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11710. doi: 10.3390/ijms241411710
47. Önder A, Gizli Çoban Ö, Sürer Adanır A. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2021;25(1):43–48. doi: 10.1080/13651501.2020.1804940
48. Karatoprak S, Uzun N, Akıncı MA, Dönmez YE. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with substance use disorder: A preliminary study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021;19(4):669–676. doi: 10.9758/cpn.2021.19.4.669
49. Özyurt G, Binici NC. The neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescent obsessive-compulsive disorder: Does comorbid anxiety disorder affect inflammatory response? *Psychiatry Res*. 2019;272:311–315. doi: 10.1016/j.psychres.2018.12.131
50. Ceylan MF, Tural Hesapcioglu S, Kasak M, et al. Increased prolidase activity and high blood monocyte counts in pediatric bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2019;271:360–364. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.066
51. Özyurt G, Binici NC. Increased neutrophil-lymphocyte ratios in depressive adolescents is correlated with the severity of depression. *Psychiatry Res*. 2018;268:426–431. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.007
52. Binici NC, Aşşen Güney S, İnal Emiroğlu FN. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios among adolescents with bipolar disorder: A preliminary study. *Psychiatry Res*. 2018;269:178–182. doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.065
53. Cui S, Liu Z, Liu Y, et al. Correlation between systemic immune-inflammation index and suicide attempts in children and adolescents with first-episode, drug-naïve major depressive disorder during the COVID-19 pandemic. *J Inflamm Res*. 2023;16:4451–4460. doi: 10.2147/JIR.S433397
54. Zheng Q, Liu J, Ji Y, et al. Elevated levels of monocyte-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in adolescents with non-suicidal self-injury. *BMC Psychiatry*. 2022;22(1):618. doi: 10.1186/s12888-022-04260-z
55. Drapisz A, Avrahami M, Ben Dor DH, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and mood polarity in adolescents admitted to an inpatient psychiatric ward. *Int Clin Psychopharmacol*. 2022;37(6):242–246. doi: 10.1097/YIC.0000000000000412
56. Bustan Y, Drapisz A, Ben Dor DH, et al. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis. *Psychiatry Res*. 2018;262:149–153. doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.002
57. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467–473. doi: 10.7326/M18-0850
58. Önder A, Adanır AS, Çoban ÖG, et al. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in adolescents with early-onset schizophrenia. *Neurochem J*. 2020;14(4):444–448. doi: 10.1134/s1819712420330016
59. Gędek A, Modrzejewski S, Gędek M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2023;14:1258868. doi: 10.3389/fpsy.2023.1258868
60. Su M, Ouyang X, Song Y. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and monocyte to lymphocyte ratio in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;308:375–383. doi: 10.1016/j.jad.2022.04.038
61. Velasco A, Lengvenyte A, Rodriguez-Revuelta J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and monocyte-to-lymphocyte ratio in depressed patients with suicidal behavior: A systematic review. *Eur Psychiatry*. 2023;1–25. doi: 10.1192/j.eurpsy.2023.18
62. Herdi O, Sayar-Akaslan D, İlhan RS, et al. Associations between subclinical inflammatory markers and OCD: A retrospective study. *Psychiatry Res*. 2020;290:113065. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113065
63. Sekeryapan Gediz B, Ozturk M, Kilinc Hekimsoy H, et al. Choroidal vascularity index as a potential inflammatory biomarker for obsessive compulsive disorder. *Ocul Immunol Inflamm*. 2022;30(2):428–432. doi: 10.1080/09273948.2020.1800052
64. Guzel D, Yazici AB, Yazici E, Erol A. Evaluation of immunomodulatory and hematologic cell outcome in heroin/opioid addicts. *J Addict*. 2018;2018:2036145. doi: 10.1155/2018/2036145
65. Quraishi R, Kathiresan P, Verma K, et al. Effect of chronic opioid use on the hematological and inflammatory markers: A retrospective study from North India. *Indian J Psychiatry*. 2022;64(3):252–256. doi: 10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_751_21
66. Tural Hesapcioglu S, Kasak M, Cıtak Kurt AN, Ceylan MF. High monocyte level and low lymphocyte to monocyte ratio in autism spectrum disorders. *Int J Dev Disabil*. 2017;65(2):73–81. doi: 10.1080/20473869.2017.1371369
67. Esnafoglu E, Subaşı B. Association of low 25-OH-vitamin D levels and peripheral inflammatory markers in patients with autism spectrum disorder: Vitamin D and inflammation in autism. *Psychiatry Res*. 2022;316:114735. doi: 10.1016/j.psychres.2022.114735
68. Ellul P, Maruani A, Peyre H, et al. Abnormal neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with autism spectrum disorder and history of maternal immune activation. *Sci Rep*. 2023;13(1):22424. doi: 10.1038/s41598-023-49789-5
69. Kayhan F, Gündüz Ş, Ersoy SA, et al. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression. *Psychiatry Res*. 2017;247:332–335. doi: 10.1016/j.psychres.2016.11.016
70. Shan M, Yang Z, Sun Z, et al. Association between platelet to lymphocyte ratio and depression and symptom severity among adults in the United States: A cross-sectional study. *Heliyon*. 2023;9(9):e20127. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20127
71. Zhou X, Wang X, Li R, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with severe psychopathology in schizophrenia and is changed by antipsychotic administration: A large-scale cross-sectional retrospective study. *Front Psychiatry*. 2020;11:581061. doi: 10.3389/fpsy.2020.581061
72. Abdel Samei AM, Mahmoud DAM, Salem Boshra B, Abd El Moneam MHE. The interplay between blood

- inflammatory markers, symptom domains, and severity of ADHD disorder in children. *J Atten Disord.* 2024;28(1):66–76. doi: 10.1177/10870547231197213
73. Mazza MG, Tringali AGM, Rossetti A, et al. Cross-sectional study of neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in mood disorders. *Gen Hosp Psychiatry.* 2019;58:7–12. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2019.02.003
 74. 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. doi: 10.3390/brainsci11010058
 75. Özdin S, Böke Ö. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in different stages of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;271:131–135. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.043
 76. Ucuz İ, Kayhan Tetik B. Can suicide behavior and seasonality of suicide be predicted from inflammatory parameters in adolescents? *Med Hypotheses.* 2020;143:110061. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110061
 77. Puangsri P, Ninla-Aesong P. Potential usefulness of complete blood count parameters and inflammatory ratios as simple biomarkers of depression and suicide risk in drug-naive, adolescents with major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 2021;305:114216. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114216
 78. Kumar K, Srivastava S, Sharma B, et al. Comparison between inflammatory biomarkers (high-sensitivity C-reactive protein and neutrophil-lymphocyte ratio) and psychological morbidity in suicide attempt survivors brought to medicine emergency. *Cureus.* 2021;13(8):e17459. doi: 10.7759/cureus.17459
 79. Arango-Dávila CA, Rincón-Hoyos HG. Depressive disorder, anxiety disorder and chronic pain: Multiple manifestations of a common clinical and pathophysiological core. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed).* 2018;47(1):46–55. doi: 10.1016/j.rcp.2016.10.007
 80. Perry BI, Upthegrove R, Kappelman N, et al. Associations of immunological proteins/traits with schizophrenia, major depression and bipolar disorder: A bi-directional two-sample mendelian randomization study. *Brain Behav Immun.* 2021;97:176–185. doi: 10.1016/j.bbi.2021.07.009
 81. Saccharo LF, Gasparini S, Rutigliano G. Applications of Mendelian randomization in psychiatry: a comprehensive systematic review. *Psychiatr Genet.* 2022;32(6):199–213. doi: 10.1097/YPG.0000000000000327
 82. Brinn A, Stone J. Neutrophil-lymphocyte ratio across psychiatric diagnoses: a cross-sectional study using electronic health records. *BMJ Open.* 2020;10(7):e036859. doi: 10.1136/bmjopen-2020-036859
 83. Bauer ME, Teixeira AL. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1437(1):57–67. doi: 10.1111/nyas.13712
 84. Khalfallah O, Barbosa S, Martinuzzi E, et al. Monitoring inflammation in psychiatry: Caveats and advice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2022;54:126–135. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.09.003
 85. Adzic M, Brkic Z, Mitic M, et al. Therapeutic strategies for treatment of inflammation-related depression. *Curr Neuropharmacol.* 2018;16(2):176–209. doi: 10.2174/1570159X15666170828163048
 86. Decker K, Murata S, Baig N, et al. Utilizing the systemic immune-inflammation index and blood-based biomarkers in association with treatment responsiveness amongst patients with treatment-resistant bipolar depression. *J Pers Med.* 2023;13(8):1245. doi: 10.3390/jpm13081245
 87. Murata S, Baig N, Decker K, Halaris A. Systemic inflammatory response index (SIRI) at baseline predicts clinical response for a subset of treatment-resistant bipolar depressed patients. *J Pers Med.* 2023;13(9):1408. doi: 10.3390/jpm13091408
 88. 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. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100319
 89. Llorca-Bofi 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. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.08.021
 90. Labonté C, Zhand N, Park A, Harvey PD. Complete blood count inflammatory markers in treatment-resistant schizophrenia: Evidence of association between treatment responsiveness and levels of inflammation. *Psychiatry Res.* 2022;308:114382. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114382
 91. Llorca-Bofi V, Bioque M, Madero S, et al. Blood cell count ratios at baseline are associated with initial clinical response to clozapine in treatment-resistant, clozapine-naïve, schizophrenia-spectrum disorder. *Pharmacopsychiatry.* 2024. doi: 10.1055/a-2290-6386
 92. Ninla-Aesong P, Puangsri P, Kietdumrongwong P, et al. Being overweight and obese increases suicide risk, the severity of depression, and the inflammatory response in adolescents with major depressive disorders. *Front Immunol.* 2023;14:1197775. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197775
 93. Özdin S, Sarisoy G, Böke Ö. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients — a retrospective file review. *Nord J Psychiatry.* 2017;71(7):509–512. doi: 10.1080/08039488.2017.1340517
 94. Bulut NS, Yorguner N, Çarkaxhiu Bulut G. The severity of inflammation in major neuropsychiatric disorders: comparison of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios between schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and obsessive compulsive disorder. *Nord J Psychiatry.* 2021;75(8):624–632. doi: 10.1080/08039488.2021.1919201
 95. Wei Y, Feng J, Ma J, et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders. *BMC Psychiatry.* 2022;22(1):150. doi: 10.1186/s12888-022-03775-9
 96. Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, et al. 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.* 2015;14(3):339–347. doi: 10.1002/wps.20252
 97. Penninx BWJH, Lange SMM. Metabolic syndrome in psychiatric patients: Overview, mechanisms, and implications. *Dialogues Clin Neurosci.* 2018;20(1):63–73. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/bpenninx
 98. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502. doi: 10.1002/dmrr.3502

99. Chakraborty S, Verma A, Garg R, et al. Cardiometabolic risk factors associated with type 2 diabetes mellitus: A mechanistic insight. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2023;16:11795514231220780. doi: 10.1177/11795514231220780
100. Suggett J, Foster K, Lakra V, et al. Natural cause mortality of mental health consumers: A 10-year retrospective cohort study. *Int J Ment Health Nurs*. 2021;30(2):390–400. doi: 10.1111/inm.12797
101. Minhas S, Patel JR, Malik M, et al. Mind-body connection: Cardiovascular sequelae of psychiatric illness. *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(10):100959. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2021.100959
-