

Биологические методы диагностики депрессивных симптомов при шизофрении: нарративный обзор литературы

Biological methods for diagnosing depressive symptoms in patients with schizophrenia: a narrative review

doi: 10.17816/CP15525

Обзор

Renata Sultanova¹, Vadim Gashkarimov²,
Ilya Efremov^{3,4}, Azat Asadullin^{3,4,5,6}

¹ LLC Chayka Moscow City, Moscow, Russia

² Republican Clinical Psychiatric Hospital, Ufa, Russia

³ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for
Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

⁴ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

⁵ Saratov State Medical University named after
V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁶ Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia

Рената Султанова¹, Вадим Гашкаримов²,
Илья Ефремов^{3,4}, Азат Асадуллин^{3,4,5,6}

¹ ООО «Чайка Москва-Сити», Москва, Россия

² Республиканская клиническая психиатрическая больница,
Уфа, Россия

³ Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

⁴ Башкирский государственный медицинский
университет, Уфа, Россия

⁵ Саратовский государственный медицинский
университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

⁶ Уфимский университет науки и технологий, Уфа, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Depressive symptoms in patients with schizophrenia lead to more frequent exacerbations of the underlying disease, worsen the prognosis, and increase the risk of suicide. Clinical practitioners continue to face challenges in diagnosing this disorder.

AIM: This study aims to analyze published material on biological markers of depressive symptoms in patients with schizophrenia.

METHODS: The search of literature was conducted using the following electronic search engines (the total number of relevant papers found is also specified): ACCESSSS ($n=150$), Cochrane Library ($n=48$), PubMed ($n=623$), eLIBRARY ($n=216$), and Google Scholar ($n=367$). The final discussion included 67 papers consistent with the study aim and were published between January 1, 2018 and December 31, 2023.

RESULTS: Based on the available scattered data, it appears that plasma biomarkers (e.g. C-reactive protein, metabolic parameters, hormones, enzymes, neurotrophic factors) are limited in specificity when it comes to diagnosing depressive symptoms in schizophrenia. Our analysis of the neuroimaging findings showed that depressive manifestations are associated with a decrease in the volume of the gray matter in the parietal, frontal, and temporal lobes (particularly in Broca's and Wernicke's areas) and in specific regions of the prefrontal cortex (including the medial right superior frontal, medial orbitofrontal, and superior and middle frontal gyri). It has been suggested

that the SIRT1, OXT, CDKAL1, and APOE genes are involved in the development of depressive symptoms in patients with schizophrenia.

CONCLUSION: Understanding and identifying depressive symptoms in schizophrenia will improve the quality of care for patients with this disorder.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Депрессивная симптоматика при шизофрении приводит к более частым обострениям основного заболевания, ухудшению прогноза и повышению риска суицида. Перед клиницистами до сих пор стоит вопрос, связанный с трудностями диагностики этого расстройства.

ЦЕЛЬ: Произвести обзор литературы, направленный на поиск информации о биомаркерах депрессивных проявлений при шизофрении.

МЕТОДЫ: Поиск данных литературы осуществляли с применением следующих электронных сервисов для поиска публикаций (также указано общее число источников, обнаруженных по искомой теме): ACCESSSS (n=150), Cochrane Library (n=48), PubMed (n=623), eLIBRARY (n=216), Google Scholar (n=367). В итоговое обсуждение было включено 67 публикаций, соответствующих цели работы и опубликованных не ранее 01.01.2018 и не позднее 31.12.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ: При суммировании разрозненных данных предположено, что плазменные показатели (концентрация С-реактивного белка, метаболические, гормональные, ферментативные показатели, значения нейротрофических факторов) слабоспецифичны для диагностики депрессивных симптомов при шизофрении. С помощью методов нейровизуализации установлено, что уменьшение объема серого вещества в теменной, лобной и височной доле (особенно в зонах Брока и Вернике), а также в префронтальной коре — в медиальной части правой верхней лобной, медиальной орбитофронтальной, верхней и средней фронтальных извилины — связано с депрессивными проявлениями. Предполагается связь между генами SIRT1, OXT, CDKAL1 и APOE в возникновении депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Понимание и выявление депрессивных симптомов при шизофрении позволит улучшить качество помощи, получаемой пациентами с этим расстройством.

Keywords: *depressive symptoms; schizophrenia; neurobiology*

Ключевые слова: *симптомы депрессии; шизофрения; нейробиология*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения — это хроническое психическое заболевание, которое затрагивает 1% населения во всем мире [1]. Bleuler в 1911 году в качестве одного из ключевых симптомов «4А» (ассоциации, аффект, аутизм, амбивалентность) при шизофрении выделил аффективные нарушения [2]. Этот феномен находит отражение и в современной классификации. Так, в Международной классификации болезней (МКБ) 10-го пересмотра (МКБ-10) наличие и депрессивной и психотической симптоматики встречается в следующих категориях [3]:

- F31.5 — биполярное аффективное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с психотическими симптомами;
- F25.1 — шизоаффективное расстройство (депрессивный тип);
- F20.4 — постшизофреническая депрессия;
- F32.3 — депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами;
- F33.3 — рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами.

Если рассматривать вопрос соприкосновения аффективной и психотической симптоматики, то большая часть исследований посвящена изучению шизоаффективного расстройства, которое предполагает одновременное наличие очерченных депрессивных эпизодов в рамках шизофрении [4, 5]. Однако не всегда наличие депрессивной симптоматики соответствует полным критериям диагноза депрессивного эпизода, и именно поэтому этот обзор посвящен исследованию депрессивных проявлений в рамках шизофрении.

Переход от двух- (позитивные и негативные симптомы) и трехфакторной модели шизофрении Лиддла (позитивные, негативные симптомы и дезорганизация) [6] к пятифакторной выделяет обособленность и важность депрессивных симптомов в структуре основного заболевания. Затрагивая тенденцию смены диагностических парадигм, Мосолов и соавт. [7] подчеркивают самостоятельность и информативность дименсиональной модели психиатрических заболеваний. В Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го пересмотра (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, DSM-5) [1] выделяют 8 таких клинических дименсий (расстройств шизофренического спектра и других психотических расстройств), как:

- галлюцинации;
- бредовые идеи;
- дезорганизация речи;
- патологическое психомоторное поведение;
- негативные симптомы;
- снижение когний;
- депрессия;
- мания.

В МКБ-11 [8] выделяют домены шизофрении и других первичных психотических расстройств, аналогичные дименсиям (используемые в качестве дополнительных кодов): позитивные, негативные, депрессивные, маниакальные, психомоторные, когнитивные. Таким образом, важность выделения депрессивных симптомов признана в обеих классификациях [9].

Связь шизофрении и депрессивных проявлений взаимно направлена: наличие депрессивной симптоматики ухудшает течение основного заболевания, а более тяжелое течение шизофрении повышает риск ее возникновения [10]. Встречаемость депрессивных проявлений среди пациентов с шизофренией

колеблется от 6 до 75% [11] в зависимости от дизайна исследований, стадии заболевания и методов диагностики [12]. Встречающаяся чаще всего распространенность депрессивных состояний у пациентов с шизофренией (25%) выше [13], чем в общей популяции. К тому же депрессивные симптомы могут обнаруживаться на всех этапах течения шизофрении [14] и тяжелее протекают у лиц мужского пола [15]. Они являются самыми часто встречающимися и дольше всего сохраняющимися симптомами в структуре шизофрении [16]. Это приводит к снижению социального функционирования [10, 17], ухудшению внутрисемейных отношений и худшей приверженности лечению [18]. Vauth и соавт. продемонстрировали, что 2/3 пациентов с шизофренией не могут выполнять основные социальные роли и лишь 1/3 осуществляют трудовую деятельность, причем преимущественно на менее квалифицированных специальностях, чем до дебюта заболевания [19]. Следовательно, депрессивная симптоматика у лиц с шизофренией способствует дисфункции в их повседневных задачах [20]. При наличии депрессивных проявлений при шизофрении возрастает риск самоубийств [21], а ведь именно суицид служит крупнейшим фактором сокращения продолжительности жизни у людей с шизофренией [22], особенно в первые годы течения заболевания [23].

Хотя клинический диагноз шизофрения по-прежнему устанавливают на основе наличия специфических симптомов (критерии МКБ-10) [3], это все же крайне гетерогенное расстройство. Биомаркеры в настоящее время используют во многих областях медицины, но их все еще не хватает при таких психических состояниях, как шизофрения [24]. Выявление патофизиологии депрессивных симптомов при шизофрении облегчило бы диагностику этого состояния и, соответственно, улучшило бы выбор приоритетного лечения [25].

Цель работы — проанализировать публикации, в которых исследовали биологические маркеры депрессивных симптомов в структуре шизофрении.

МЕТОДЫ

Критерии соответствия

Критерии включения:

- участники исследований имели установленный диагноз «Шизофрения» с депрессивными проявлениями;
- исследования были ориентированы на поиск

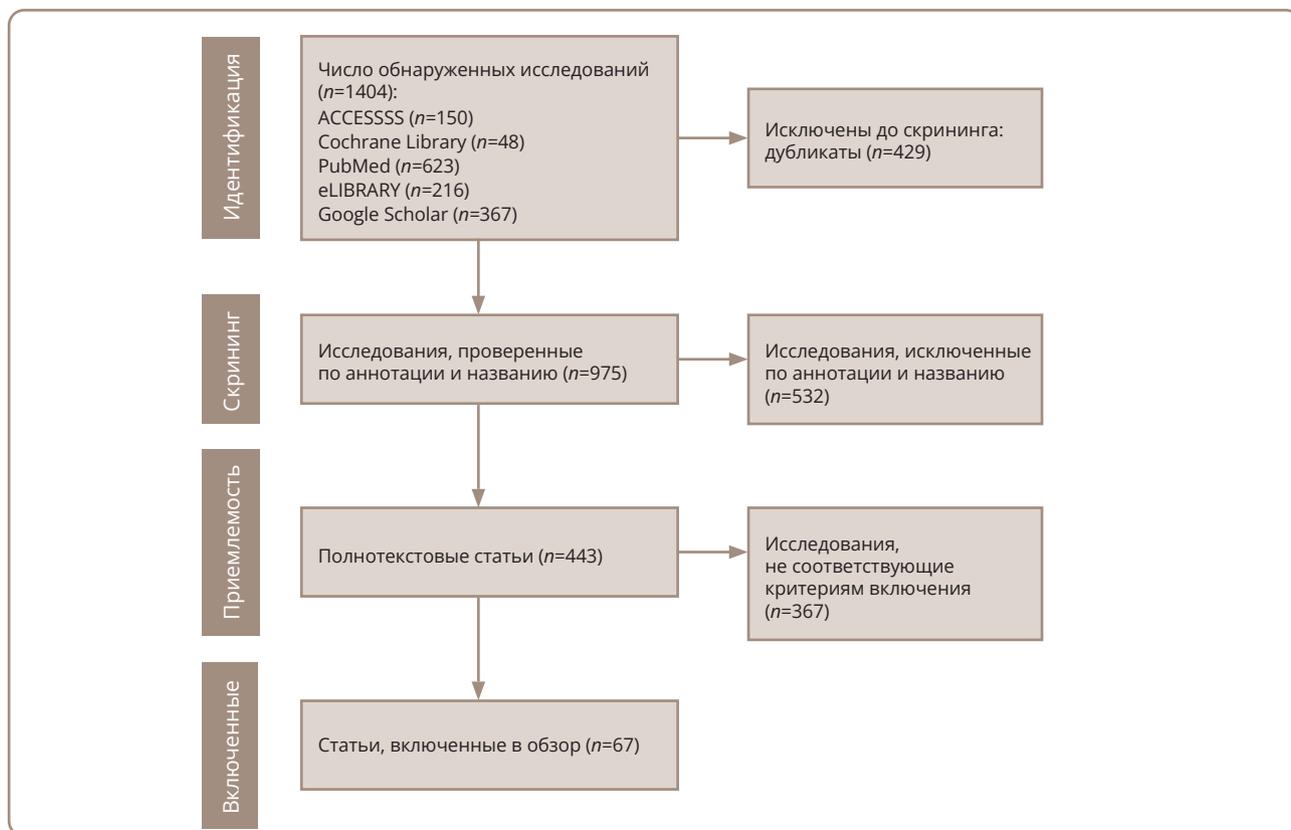


Рис. 1. Стратегия поиска публикаций для обзора.

Источник: Султанова Р.И. и соавт., 2024 год.

биологических маркеров депрессивных симптомов при шизофрении;

- работы были опубликованы на английском и/или русском языке;
- рукописи были опубликованы с 01.01.2018 по 31.12.2023.

Критерии исключения:

- участники исследования имели расстройства, коморбидные с шизофренией, в т.ч. депрессивный и/или маниакальный эпизод.

Источники информации

Поиск работ производили по следующим ключевым словам на русском и английском языке (а также их комбинациям): «depressive symptoms», «schizophrenia», «neurobiology», «biological markers», «blood plasma», «gene». Были отобраны статьи за период с 01.01.2018 по 31.12.2023. Такой выбор промежутка времени

обусловлен охватом наиболее актуальных исследований в связи со сроком их давности. Группа авторов поочередно и коллегиально проводила процесс поиска информации. Каждый из авторов принимал равнозначное участие в формировании критериев включения и исключения, отборе данных, обработке информации и написании обзора литературы.

Стратегия поиска

Поиск осуществляли согласно принципам модели для принятия клинических решений «6S Hierarchy of EBM Resources» [26]¹ с применением сервиса для поиска публикаций ACCESSSS² (рис. 1).

Структура модели «6S Hierarchy of EBM Resources» представлена на рис. 2.

В результате поиска были извлечены клинические рекомендации ДинаМед (ДинаМед; $n=40$), Бест Практис (Best Practice; $n=30$), клинические рекомендации

¹ «6S Hierarchy of EBM Resources» — иерархия ресурсов (источников информации), основанная на доказательной медицине. Является моделью руководства для принятия клинических решений.

² Доступно по ссылке: <https://www.accessss.org/>

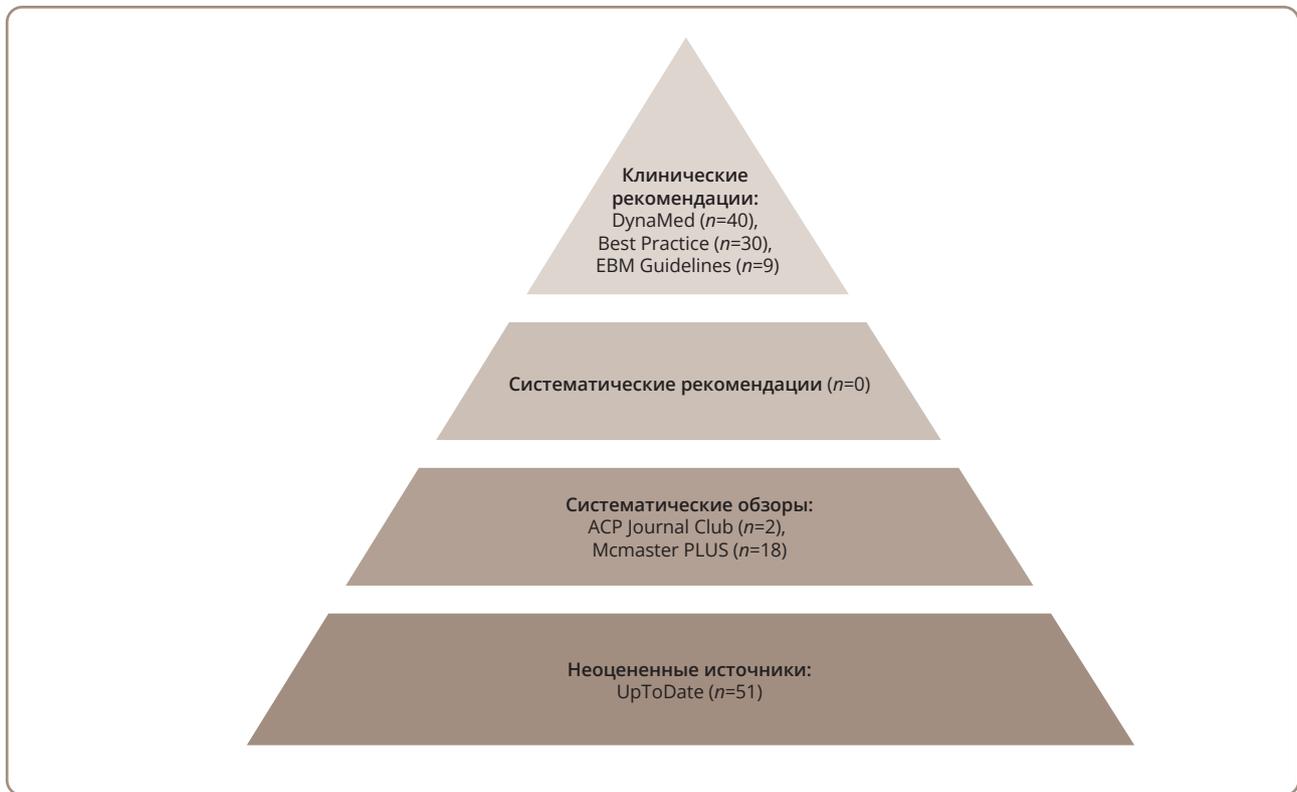


Рис. 2. Модель «6S Hierarchy of EBM Resources» с применением сервиса для поиска публикаций ACCESSSS от McMaster PLUS.

Примечание. DynaMed [27] — медицинский информационный интернет-ресурс; Best Practice [28] — информационный интернет-ресурс для врачей для принятия клинических решений; EBM Guidelines [29] — Evidence-Based Medicine Guidelines — клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины; ACP Journal Club [30] — журнальный клуб американского колледжа врачей — медицинское издание, выпускающее актуальные литературные данные по внутренним болезням; McMaster PLUS [31] — сервис исследовательского подразделения медицинской информации университета McMaster (Канада); UpToDate [32] — медицинский интернет-ресурс, предоставляющий медицинскую информацию, основанную на доказательной информации.

Источник: Султанова Р.И. и соавт., 2024 год.

по доказательной медицине (EBM Guidelines; $n=9$), из которых исключили все работы по аннотации и названию ($n=79$), поскольку ни одна из них не прошла критерии отбора. Системных рекомендаций идентифицировано не было, последующая ступень поиска включала исследования уровня систематических обзоров (Журнальный клуб американского колледжа врачей — ACP Journal Club, $n=2$; сервис исследовательского подразделения медицинской информации университета McMaster — McMaster PLUS, $n=18$). Ни одно из исследований не соответствовало критериям включения ($n=20$). Дальнейший отбор производили из неоцененных источников ($n=51$), включавших

UpToDate, из которых 4 статьи соответствовали критериям и были включены в текущий обзор.

Из библиотеки Cochrane ($n=48$) в обзор вошла 1 публикация³. Также были идентифицированы исследования ($n=839$) из порталов PubMed ($n=623$)⁴ и eLIBRARY.ru ($n=216$)⁵, из которых в финальную версию статьи было включено 24 работы (предварительно были исключены дубликаты). Оставшиеся источники отобрали в Google Scholar ($n=367$), в финальную версию работы вошло 38 источников (обсуждаемые ниже рукописи). Главным затруднением в поиске оказалось тщательное исключение тех исследований, где у пациентов с шизофренией имелось

³ Доступно по ссылке: <https://www.cochrane.org/>

⁴ Доступно по ссылке: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

⁵ Доступно по ссылке: <https://elibrary.ru/>

коморбидное депрессивное расстройство, тогда как в текущий обзор вошли только те публикации, в которых депрессивные проявления находились на симптоматическом уровне.

Анализ результатов

Два рецензента независимо друг от друга рассмотрели все проверенные документы. В итоге в текущий обзор было включено 67 работ. Обнаруженные и отобранные для анализа публикации изучали в полном объеме (полнотекстовые версии рукописей). Полученные данные рассматривали с позиции применения биологических методов исследования депрессивных проявлений при шизофрении. В итоге представленные результаты было решено разделить на три блока:

- биохимические факторы депрессивных симптомов при шизофрении;
- методы нейровизуализации депрессивных проявлений при шизофрении;
- генетические предикторы у пациентов при шизофрении с депрессивной симптоматикой.

Статистические методы для анализа данных не использовали.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Биохимические факторы депрессивных симптомов при шизофрении

Поиск данных был начат с исследования биохимических показателей плазмы крови как наиболее доступного и широко применяемого метода исследования. Faugere и соавт. получили результаты о том, что высокая концентрация С-реактивного белка связана с наличием депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [27]. В другом исследовании была продемонстрирована взаимосвязь между появлениями депрессивных симптомов у пациентов шизофренией и высоким уровнем метаболических показателей, особенно триглицеридов и липопротеинов низкой плотности [28]. Установлено, что уровень пептидного гормона лептина в плазме крови может влиять на появление депрессивной симптоматики у пациентов с шизофренией. Его содержание было значительно повышено при шизофрении с депрессивными проявлениями, в отличие от здоровой выборки, к тому же уровни лептина в плазме отрицательно коррелировали с фактором депрессии, оцененным по PANSS

(Positive and Negative Syndrome Scale), но не с другими субшкалами [29]. Другими исследователями была выявлена корреляция между большим потреблением глутаминовой кислоты с пищей и более выраженными симптомами депрессии у взрослых без ожирения с шизофренией. Напротив, не было установлено никакой корреляции между диетой с глутаминовой кислотой и депрессивной симптоматикой у участников с ожирением [30]. Продемонстрирована связь между содержанием адипонектина — гормона, участвующего в расщеплении жирных кислот и регуляции уровня глюкозы в крови — и депрессивными симптомами при шизофрении. Более низкие исходные уровни адипонектина оказались связаны со значительно более высокими показателями депрессивных проявлений на исходном уровне [31].

Изучая биомаркеры на уровне защитного ответа организма, обнаружили данные, что у пациентов с первым эпизодом шизофрении, ранее не получавших терапию, была выявлена корреляция депрессивных симптомов с показателями антиоксидантного фермента марганца-супероксиддисмутазы и общей активностью супероксиддисмутазы в плазме крови [32]. В исследовании Bigseth и соавт. повышенный уровень растворимого рецептора урокиназного активатора плазминогена (suPAR) был ассоциирован с депрессивными симптомами у женщин с шизофренией, что указывает на aberrантную иммунную активацию в этой подгруппе пациентов [33].

Считается, что нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) служит ключевым модулятором нейропластичности и участвует в патогенезе шизофрении и депрессии [34]. Хотя BDNF не является специфической синаптической молекулой, исследования демонстрируют, что сниженный уровень BDNF в сыворотке крови пациентов с шизофренией связан с более тяжелой депрессивной симптоматикой [35], особенно на ранних стадиях шизофрении [36]. Исследование Nap и соавт. пациентов с шизофренией с депрессивными проявлениями, находившихся на протяжении 12 нед. на монотерапии оланзапином, продемонстрировало, что сниженное содержание BDNF значительно увеличилось после лечения, а выраженность депрессивных симптомов уменьшилась [37]. Установлено, что при шизофрении концентрация другого нейротрофического фактора в сыворотке крови — нейротрофина-3 (neurotrophin 3,

NT-3) — повышается только при наличии депрессивных симптомов. Не было замечено различий в уровне NT-3 между больными шизофренией и контрольной группой пациентов [38].

Методы нейровизуализации депрессивных проявлений при шизофрении

Другим важным методом исследования при шизофрении является нейровизуализация. В метаанализе 4474 пациентов с шизофренией и 5098 участников контрольной группы посредством снимков мозга anomalies толщины и площади поверхности коры наблюдали уменьшение объема серого вещества в областях, которые были определены как центральные как при шизофрении [39], так и при депрессии [40]. Уменьшение объема серого вещества в префронтальной коре, а именно в медиальной части правой верхней лобной, медиальной орбитофронтальной, а также верхней и средней фронтальных извилин, связано с депрессивными симптомами у пациентов с шизофренией. Кроме того, наличие депрессивных проявлений в структуре шизофрении оказывало более значимое влияние на уменьшение объема серого вещества, чем негативные симптомы [41]. По данным магнитно-резонансной морфометрии, сравнение между собой пациентов с шизофренией с депрессивными проявлениями и без таковых со здоровой выборкой показало следующие результаты: у пациентов с депрессивной симптоматикой при шизофрении выраженные структурные anomalies серого вещества в основном были сосредоточены в поясной извилине [42]. Изменение объема серого вещества оказалось более выраженным у пациентов с первым эпизодом шизофрении с депрессивными симптомами, а именно: уменьшался объем серого вещества в теменной, лобной и височной доле, в особенности в зонах Брока и Вернике, а также в префронтальной коре [43]. Сравнивая пациентов с депрессивным эпизодом с психотическими симптомами и пациентов с шизофренией и депрессивными проявлениями, установили уменьшение объема серого вещества в левой области покрышки и левой лобной доле у второй группы обследуемых [44].

Хотя электроэнцефалография не является методом нейровизуализации, именно за счет этого метода исследования Shog и соавт. получили данные о том, что пациенты с шизофренией и депрессией

обладают меньшей степенью иерархической взаимосвязи с низкой сегрегацией информации по сравнению со здоровыми индивидуумами [45].

В исследовании на животных моделях оценивали *in vivo* двухфотонную визуализацию кальция и электрофизиологические записи в сочетании с поведенческим фенотипированием. Для создания модели мышей с шизофренией животным вводили дизоцилпин (антагонист N-метил-D-аспартата, NMDA); для создания депрессогенных факторов через 3 дня после инъекции использовали наклон клетки, влажные постельные принадлежности, принудительное плавание, лишение сна и физическое сдерживание. В результате исследования было установлено, что шизофрения с депрессией выражается множеством симптомов, включая беспомощность, ангедонию и сниженную фильтрацию сенсорной информации, имея более худшие показатели этих симптомов, чем только при депрессии или шизофрении. Такие поведенческие дефициты связаны с нарушением нейронной активности кальция в лобной коре и таламических ядрах [46, 47].

Генетические предикторы у пациентов при шизофрении с депрессивной симптоматикой

Исследование генов-кандидатов продемонстрировало наличие нескольких общих генов депрессивных проявлений при шизофрении. Одним из них является ген, кодирующий метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*) [48]. В работе мы не обнаружили взаимосвязи с полиморфизмом *MTHFR C677*, но при этом выявили, что более высокий уровень гомоцистеина может оказаться фактором риска развития депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [49].

Низкая концентрация продуктов генов *BDNF* и *SIRT1* может быть ответственна за возникновение депрессивных проявлений у пациентов с шизофренией [50]. Однако ген *BDNF* имеет множество однонуклеотидных полиморфизмов, которые демонстрируют сильное неравновесие по сцеплению и взаимодействуют друг с другом, потенциально влияя на восприимчивость к психическим заболеваниям, в связи с чем необходимо дальнейшее более детальное изучение этого гена. [51]. Белок, который кодирует ген *SIRT1*, входит в класс сиртуинов, чья функция еще до конца не изучена, однако уже имеются данные о том, что этот ген может играть роль в развитии депрессии [52].

В одном из исследований продемонстрировали предварительные результаты того, что ген *SIRT1* делает пациентов с шизофренией более склонными к депрессивным симптомам [53].

Окситоцин как регулировщик социального и эмоционального поведения служит перспективным кандидатом для определения уязвимости к шизофрении. Исследования на пациентах с шизофренией указывают на возможное участие окситоцина в формировании дефицита когнитивных и социальных функций за счет чрезмерной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая служит известным механизмом, способствующим возникновению нейродегенеративных изменений при шизофрении. Благодаря своему участию в распознавании эмоций и мимики, окситоцин стал отправной точкой для исследований патофизиологии негативных и депрессивных симптомов шизофрении, особенно сниженной эмоциональной экспрессии. Результаты исследования Broniarczyk-Czarniak и соавт. показали связь между экспрессией гена *OXT* на уровнях мРНК и белка с тяжестью депрессивных симптомов пациентов, которые страдали шизофренией [54].

Особое внимание исследователей привлекает влияние нарушений липидного обмена у пациентов с шизофренией. Была предположена ассоциация депрессивных проявлений на генетическом уровне. Получены предварительные данные о том, что полиморфизм rs7754840 гена *CDKAL1*, который играет важную роль в метаболизме липидов, может быть причастен к развитию депрессивных симптомов шизофрении у пациентов, ранее не принимавших лекарственных средств [55]. Li в своем исследовании продемонстрировал, что ген аполипопротеина E (*APOE E2*) связан с развитием депрессивных симптомов у пациентов с шизофренией [56].

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация результатов

В настоящем обзоре литературы суммировали разрозненные данные о биологических маркерах депрессивной симптоматики при шизофрении. При анализе данных о показателях крови можно сделать заключение о том, что на текущий момент этот метод не может считаться специфическим для диагностики депрессивных проявлений при шизофрении. Изменения концентрации белков [С-реактивного

белка, растворимого рецептора активатора урокиназного активатора плазминогена suPAR, ферментов (супероксиддисмутаза), метаболических показателей (триглицеридов и липопротеинов низкой плотности) и показателей гормонального профиля (лептина, адипонектина)] могут обнаруживаться и при других нозологиях.

Анализируя опубликованные исследования о показателях крови, мы получили информацию о влиянии нейротрофических факторов. NT-3 значительно увеличился, а уровень BDNF — снижался при депрессивных симптомах у пациентов с шизофренией. Однако в настоящий момент эти сведения нельзя использовать в качестве диагностического признака из-за ограниченной специфичности, поскольку сниженный уровень BDNF наблюдается и при ряде других психических расстройств. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что показатели крови на этом этапе не могут служить специфическими идентификаторами для обнаружения депрессивных проявлений у пациентов с шизофренией, в связи с чем была предпринята попытка проанализировать другие методы исследования.

Существует необходимость в разъяснении нейронных механизмов ухудшения течения основного заболевания с депрессивными симптомами, чтобы определить новые терапевтические цели и методы лечения шизофрении [57]. Исследуя депрессию и психоз, Lalouis и соавт. [58] предположили, что подход, основанный на нейробиологических данных, более точно предсказывает симптоматические и функциональные ремиссии по сравнению с традиционными диагностическими категориями при прогнозировании течения заболевания. Наблюдалось уменьшение объема серого вещества [41] в теменной, лобной и височной доле, особенно в зонах Брока и Вернике [43], а также в префронтальной коре: в медиальной части правой верхней лобной, медиальной орбитофронтальной, верхней и средней фронтальных извилин [42, 44]. В нескольких исследованиях подтвердили уменьшение объема серого вещества при депрессивных проявлениях при шизофрении, тогда как другие результаты нуждаются в подтверждении при помощи дополнительных тестирований [45–47].

Также были представлены результаты анализа генов-кандидатов, вносящих вклад в развитие депрессивных симптомов при шизофрении. Гены

SIRT1 [50, 53], *OXT* [54], *CDKAL1* [55] и *APOE* [56] могут способствовать развитию депрессивной симптоматики в выборке пациентов с шизофренией. Однако сведения в отношении гена *MTHFR* оказались противоречивыми и нуждаются в дополнительном изучении [48, 49]. Генетические исследования немногочисленны, хотя поиск генетических ассоциаций можно назвать одной из самых перспективных будущих моделей исследования биологических маркеров, в том числе у пациентов с депрессивными проявлениями при шизофрении. Еще одной не менее важной проблемой для клинических специалистов является необходимость проводить дифференциальную диагностику депрессивных симптомов при шизофрении с нежелательными реакциями антипсихотической терапии [59, 60], злоупотреблением психоактивных веществ [61] и выявлением возможных проявлений психоза, которые могут обуславливать депрессию [62, 63]. Значимым вопросом в диагностике служит разграничение депрессивной и негативной симптоматики [64]. Некоторые исследователи выдвигают гипотезу о том, что негативные симптомы характерны не только для шизофрении, но и для депрессивного расстройства [65]. Негативные симптомы также могут оказывать вторичными по отношению к депрессии или накладываться на депрессивные [66]. Другие исследователи выделяют лишь некоторые общие черты (анергия, бедность речи, ангедония), предлагая проводить диагностику по симптоматическому уровню: для депрессии — безнадежность, пессимистические и суицидальные мысли; для негативных симптомов — сглаженный аффект, объективную подавленность, бедность речи, социальную изоляцию, сниженное внимание [57]. Однако сетевой анализ продемонстрировал, что депрессивные симптомы при шизофрении слабо связаны с негативными и, следовательно, хорошо различимы [67]. В связи с трудностями, возникающими на этапе проведения дифференциальной диагностики депрессивных проявлений при шизофрении, значимая часть пациентов не получает корректного лечения, и именно поэтому поиск биологических маркеров становится таким важным [29].

Ограничения

Ограничением нашей работы стал 6-летний период анализа публикаций. Включенные в обзор исследования оказались заметно неоднородными (диагностику

депрессивных проявлений при шизофрении проводили различными способами), в выборку были добавлены как получавшие, так и не получавшие лекарственные препараты пациенты. Данные о биологических маркерах представляют исследовательский интерес, но перед внедрением в клиническую практику должны пройти процедуры стандартизации и валидации, определения чувствительности и специфичности для использования в качестве надежных диагностических маркеров. Практическая значимость полученных результатов заключается в том, что применение нейробиологических методов исследования в диагностике депрессивных проявлений при шизофрении может значимо улучшить научно-исследовательскую практику, что в перспективе облегчит клиническую работу психиатров. Это в том числе касается трудностей при дифференциальной диагностике с негативными проявлениями, которые в настоящий момент считаются значимыми. Не менее важным фактором ранней выявляемости депрессивных признаков при шизофрении служит профилактика тяжелого осложнения — завершённой попытки суицида. В целом результаты обзора указывают на значительный потенциал нейробиологии в диагностике депрессивных проявлений при шизофрении. Представленные методы могут помочь существенно улучшить диагностику шизофрении и, следовательно, положительно повлиять на качество лечения и жизни пациентов с этим заболеванием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последнее десятилетие появилось достаточное число исследований, посвященных поиску нейробиологической стороны депрессивных проявлений при шизофрении. Однако по-прежнему слишком рано говорить о применении этих диагностических методов в рутинной практике клиницистов. Дальнейшие поиски биологических маркеров помогут внести большую ясность в понимание процесса возникновения депрессивных проявлений при шизофрении и, соответственно, повлияют на выбор приоритетного метода лечения.

История публикации

Рукопись поступила: 26.03.2024

Рукопись принята: 22.09.2024

Опубликована онлайн: 26.09.2024

Вклад авторов: Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Султанова Р.И., Гашкаримов В.Р., Ефремов И.С., Асадуллин А.Р. Биологические методы диагностики депрессивных симптомов при шизофрении: нарративный обзор литературы // *Consortium Psychiatricum*. 2024. Т.5, №3. СР15525. doi: 10.17816/CP15525

Сведения об авторах

***Рената Ильдаровна Султанова**, врач-психиатр, ООО «Чайка Москва-Сити»: ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-4454>, e-Library SPIN-код: 8284-8451

E-mail: renatasu@mail.ru

Вадим Римович Гашкаримов, врач-психиатр, Республиканская клиническая психиатрическая больница;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9944-141X>, e-Library SPIN-код: 3828-4634

Илья Сергеевич Ефремов, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, ФГБОУ ВО «Башкирский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России; младший научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9994-8656>, e-Library SPIN-код: 9983-8464

Азат Раилевич Асадуллин, д.м.н., профессор, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, Башкирский Государственный Медицинский Университет; Директор центра молекулярной медицины, Уфимский университет науки и технологий; Ведущий научный сотрудник института персонализированной психиатрии и неврологии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; Профессор кафедры психиатрии, наркологии, психотерапии и клинической психологии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7148-4485>, e-Library SPIN-код: 3740-7843

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2013. 947 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
2. Bleuler E. Dementia praecox, oder Gruppe der Schizophrenien. Leipzig und Vienna: F. Deuticke; 1911. 420 S.

3. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research ICD-10. Geneva: World Health Organization; 1993. 248 p.
4. Upthegrove R, Marwaha S, Birchwood M. Depression and schizophrenia: cause, consequence, or trans-diagnostic issue? *Schizophr Bull*. 2017;43(2):240–244. doi: 10.1093/schbul/sbw097
5. Mosolov SN. Diagnosis and treatment depression in schizophrenia. *Consort Psychiatr*. 2020;1(2):29–42. doi: 10.17816/CP29-42
6. Bassett AS, Bury A, Honer WG. Testing Liddle's three-syndrome model in families with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1994;12(3):213–221. doi: 10.1016/0920-9964(94)90031-0
7. Mosolov SN, Malyutin AV, Pikalov AA. [Effect of Lurasidone on symptoms of schizophrenia in five-factor dimensional model: pooled analysis of two short-term, randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients from Russia and Ukraine]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):29–37. Russian. doi: 10.17116/jnevro201911912129
8. ICD-11 for mortality and morbidity statistics [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 25]. Available from: <https://icd.who.int/browse/2018/mms/en>
9. Pavlichenko AV, Kulygina MA, Kostyuk GP. [Schizophrenia and other psychotic disorders in ICD-11 and DSM-5: evolution of the concepts and current status]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(6 Iss. 2):5–12. Russian.
10. Liu J, Chan TCT, Chong SA, et al. Impact of emotion dysregulation and cognitive insight on psychotic and depressive symptoms during the early course of schizophrenia spectrum disorders. *Early Interv Psychiatry*. 2020;14(6):691–697. doi: 10.1111/eip.12895
11. Kim M, Lee Y, Kang H. Effects of Exercise on Positive Symptoms, Negative Symptoms, and Depression in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3719. doi: 10.3390/ijerph20043719
12. Novitskiy MA, Shnayder NA, Bugay VA, et al. [Use of parametric methods and questionnaires for the study of depressive and anxiety disorders in schizophrenia]. *Doctor.Ru*. 2021;20(5):55–61. Russian. doi: 10.31550/1727-2378-2021-20-5-55-61
13. Siris SG, Braga RJ. Depression in schizophrenia [Internet]. 2023 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/14791>
14. Mazom GE, Ganzenko MA, Rukavishnikov GV, et al. [Depression in schizophrenia: approaches to therapy: methodological recommendations]. Saint Petersburg: V. M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology; 2020. 22 p. Russian.
15. Andira S, Nuralita NS. [Influence of Sexual Differences on Depressive Symptom of Schizophrenia Patients in Rumah Sakit Jiwa Prof. Dr. M. Ildrem Medan North Sumatra 2017]. *Buletin Farmatera*. 2018;3(2):97–108. Indonesian.
16. Häfner H. From onset and prodromal stage to a life-long course of schizophrenia and its symptom dimensions: how sex, age, and other risk factors influence incidence and course of illness. *Psychiatry J*. 2019;9804836. doi: 10.1155/2019/9804836
17. Wang TT, Beckstead JW, Yang CY. Social interaction skills and depressive symptoms in people diagnosed with schizophrenia: The mediating role of auditory hallucinations. *Int J Ment Health Nurs*. 2019;28(6):1318–1327. doi: 10.1111/inm.12643
18. McGinty J, Haque MS, Upthegrove R. Depression during first episode psychosis and subsequent suicide risk: a systematic

- review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2018;195:58–66. doi: 10.1016/j.schres.2017.09.040
19. Vauth R, Carpiniello B, Turczyński J, et al. Relationship between clinical outcomes measures and personal and social performance functioning in a prospective, interventional study in schizophrenia. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2021;30(2):e1855. doi: 10.1002/mpr.1855
 20. Rostami R, Kazemi R, Khodaie-Ardakani MR, et al. The Persian version of the Calgary depression scale for schizophrenia (CDSS-P). *Asian J Psychiatry.* 2019;45:44–49. doi: 10.1016/j.ajp.2019.08.017
 21. Hettige NC, Bani-Fatemi A, Sakinofsky I, et al. A biopsychosocial evaluation of the risk for suicide in schizophrenia. *CNS Spectr.* 2018;23(4):253–263. doi: 10.1017/S1092852917000128
 22. Sher L, Kahn RS. Suicide in schizophrenia: an educational overview. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(7):361. doi: 10.3390/medicina55070361
 23. Simon GE, Stewart C, Yarbrough BJ, et al. Mortality rates after the first diagnosis of psychotic disorder in adolescents and young adults. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(3):254–260. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4437
 24. Schwarz E, Guest P, Rahmoune H et al. Identification of a biological signature for schizophrenia in serum. *Mol Psychiatry* 17. (2012);494–502. doi: 10.1038/mp.2011.42
 25. Stoeber G, Opler LA, Reis HJ, Schmitt A, Convit A, Lawrie SM, et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(2):127–55. doi: 10.1080/15622970802573031
 26. DiCenso A, Bayley L, Haynes RB. Accessing pre-appraised evidence: fine-tuning the 5S model into a 6S model. *Evid Based Nurs.* 2009;12(4):99–101. doi: 10.1136/ebn.12.4.99
 27. Faugere M, Micoulaud-Franchi JA, Faget-Agius C, et al. High C-reactive protein levels are associated with depressive symptoms in schizophrenia. *J Affect Disord.* 2018;225:671–675. doi: 10.1016/j.jad.2017.08.071
 28. Fang X, Chen L, Wang D, et al. Metabolic profiling identifies TC and LDL as potential serum biomarkers for depressive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2019;281:112522. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112522
 29. Xu J, Jiao Y, Xing M, et al. Increased plasma leptin as a novel predictor for psychopathological depressive symptoms in chronic schizophrenia. *Gen Psychiatr.* 2018;31(3):e100018. doi: 10.1136/gpsych-2018-100018
 30. Kumar P, Kraal AZ, Prawdzik AM, et al. Dietary glutamic acid, obesity, and depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2021;11:620097. doi: 10.3389/fpsy.2020.620097
 31. Miller BJ, McEvoy JP, McCall WV, et al. Lower adiponectin levels as a predictor of depressive symptoms in African-American males with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2022;250:134–136. doi: 10.1016/j.schres.2022.11.01
 32. Lang XE, Zhang H, Wang N, et al. Elevated activity of plasma superoxide dismutase in never-treated first-episode schizophrenia patients: Associated with depressive symptoms. *Schizophr Res.* 2020;222:291–296. doi: 10.1016/j.schres.2020.05.032
 33. Bigseth TT, Engh JA, Egeland J, et al. Exploring low grade inflammation by soluble urokinase plasminogen activator receptor levels in schizophrenia: a sex-dependent association with depressive symptoms. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):527. doi: 10.1186/s12888-021-03522-6
 34. Peng S, Li W, Lv L, et al. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression. *Discov Med.* 2018;26(143):127–136.
 35. Manchia M, Isayeva U, Collu R, et al. Converging Evidence Points to BDNF as Biomarker of Depressive Symptoms in Schizophrenia-Spectrum Disorders. *Brain Sci.* 2022;12(12):1666. doi: 10.3390/brainsci12121666
 36. Wu Y, Du X, Yang R, et al. Association Between Depressive Symptoms and Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Patients with First-Episode and Drug-Naïve Schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2022;13:911384. doi: 10.3389/fpsy.2022.911384
 37. Han D, Sun D, Xiu M, et al. Association between the improvement in depressive symptoms and serum BDNF levels in drug-naïve first episode patients with schizophrenia: a longitudinal follow-up. *Psychoneuroendocrinology.* 2021;133:105392. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105392
 38. Arabska J, Łucka A, Strzelecki D, et al. In schizophrenia serum level of neurotrophin-3 (NT-3) is increased only if depressive symptoms are present. *Neurosci Lett.* 2018;684:152–155. doi: 10.1016/j.neulet.2018.08.005
 39. van Erp TGM, Walton E, Hibar DP, et al. Cortical brain abnormalities in 4474 individuals with schizophrenia and 5098 control subjects via the enhancing neuro imaging genetics through meta analysis (ENIGMA) consortium. *Biol Psychiatry.* 2018;84(9):644–654. doi: 10.1016/j.biopsych.2018.04.023
 40. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, et al. Multimodal abnormalities of brain structure and function in major depressive disorder: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Am J Psychiatry.* 2020;177(5):422–434. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19050560
 41. Siddi S, Nuñez C, Senior C, et al. Depression, auditory-verbal hallucinations, and delusions in patients with schizophrenia: Different patterns of association with prefrontal gray and white matter volume. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2019;283:55–63. doi: 10.1016/j.pscychresns.2018.12.001
 42. Wei GX, Ge L, Chen LZ, et al. Structural abnormalities of cingulate cortex in patients with first-episode drug-naïve schizophrenia comorbid with depressive symptoms. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(6):1617–1625. doi: 10.1002/hbm.25315
 43. Zhuo C, Fang T, Chen C, et al. Brain imaging features in schizophrenia with co-occurring auditory verbal hallucinations and depressive symptoms – Implication for novel therapeutic strategies to alleviate the reciprocal deterioration. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01991. doi: 10.1002/brb3.1991
 44. Ji F, Chen C, Chen M, et al. Brain impairment in chronic schizophrenia patients with depressive symptoms differs from brain impairment in chronic depression patients with psychotic symptoms. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(5):620–621. doi: 10.4103/0366-6999.226060
 45. Shor O, Yaniv-Rosenfeld A, Valevski A, et al. EEG-based spatio-temporal relation signatures for the diagnosis of depression and schizophrenia. *Sci Rep.* 2023;13(1):776. doi: 10.1038/s41598-023-28009-0
 46. Liu J, Zheng L, Fang T, et al. Exploration of the cortical pathophysiology underlying visual disturbances in schizophrenia comorbid with depressive disorder — An evidence from mouse model. *Brain Behav.* 2021;11(5):e02113. doi: 10.1002/brb3.2113
 47. Zhou C, Kong D, Zhu X, et al. Rethinking schizophrenia and depression comorbidity as one psychiatric disorder entity: evidence from mouse model. *Front Neurosci.* 2020;14:115. doi: 10.3389/fnins.2020.00115

48. Wan L, Li Y, Zhang Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and psychiatric diseases. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):242. doi: 10.1038/s41398-018-0276-6
 49. Zhang Y, Zhao J, Wang W, et al. Homocysteine, but not MTHFR gene polymorphism, influences depressive symptoms in patients with schizophrenia. *J Affect Disord*. 2020;272:24–27. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.121
 50. Fang X, Chen Y, Wang Y, et al. Depressive symptoms in schizophrenia patients: a possible relationship between SIRT1 and BDNF. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;95:109673. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109673
 51. Shkundin A, Halaris A. Associations of BDNF/BDNF-AS SNPs with depression, schizophrenia, and bipolar disorder. *J Pers Med*. 2023;13(9):1395. doi: 10.3390/jpm13091395
 52. Lu G, Li J, Zhang H, et al. Role and possible mechanisms of Sirt1 in depression. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8596903. doi: 10.1155/2018/8596903
 53. Wang D, Tang W, Zhao J, et al. A comprehensive analysis of the effect of SIRT1 variation on the risk of schizophrenia and depressive symptoms. *Front Genet*. 2020;11:832. doi: 10.3389/fgene.2020.00832
 54. Broniarczyk-Czarniak M, Szemraj J, Śmigielski J, et al. The role of OXT, OXTR, AVP, and AVPR1a gene expression in the course of schizophrenia. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(1):336–349. doi: 10.3390/cimb44010025
 55. Hughes ZH, Hughes LM, Khan SS. Genetic contributions to risk of adverse pregnancy outcomes. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2023;17(11):185–193. doi: 10.1007/s12170-023-00729-y
 56. Li W. Association of APOE E2 and low-density lipoprotein with depressive symptoms in Chinese senile schizophrenia inpatients: A cross-sectional study. *Schizophr Res Cogn*. 2020;23:100193. doi: 10.1016/j.scog.2020.100193
 57. Krynicki CR, Upthegrove R, Deakin JFW, et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;137(5):380–390. doi: 10.1111/acps.12873
 58. Lalouis PA, Schmaal L, Wood SJ, et al. Neurobiologically based stratification of recent-onset depression and psychosis: identification of two distinct transdiagnostic phenotypes. *Biol Psychiatry*. 2022;92(7):552–562. doi: 10.1016/j.biopsych.2022.03.021
 59. Ruderfer DM, Ripke S, McQuillin A, et al. Genomic dissection of bipolar disorder and schizophrenia, including 28 subphenotypes. *Cell*. 2018;173(7):1705–1715.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.05.046
 60. van Rooijen G, Vermeulen JM, Ruhé HG, et al. Treating depressive episodes or symptoms in patients with schizophrenia. *CNS Spectr*. 2019;24(2):239–248. doi: 10.1017/S1092852917000554
 61. Naguy A. Depression in schizophrenia – A good or bad omen? *Asia Pac Psychiatry*. 2018;10(2):e12312. doi: 10.1111/appy.12312
 62. Mosolov SN, Tsukarzi EE. Psychopharmacotherapy of schizophrenia. In: *Psihiatriya: nacional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. p. 252–278. Russian.
 63. Maslenikov NE, Tsukarzi EE, Mosolov SN. [Algorithm of biological treatment for depression in schizophrenia]. *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv*. 2019;(1):31–40. Russian. doi: 10.21265/PSYPH.2019.34.92.005
 64. Edwards CJ, Garety P, Hardy A. The relationship between depressive symptoms and negative symptoms in people with non-affective psychosis: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(15):2486–2498. doi: 10.1017/S0033291719002381
 65. Guessoum SB, Le Strat Y, Dubertret C, et al. A transnosographic approach of negative symptoms pathophysiology in schizophrenia and depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;99:109862. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109862
 66. Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:519–534. doi: 10.2147/NDT.S225643
 67. Demyttenaere K, Anthonis E, Correll CU. Depressive symptoms and PANSS symptom dimensions in patients with predominant negative symptom schizophrenia: a network analysis. *Front Psychiatry*. 2022;13:795866. doi: 10.3389/fpsy.2022.795866
-