

Гематологические коэффициенты воспаления в диагностике и оценке клинических характеристик у пациентов с депрессивными эпизодами: систематический обзор

Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 29–43.
DOI: 10.48612/psyph/pbm8-p76k-e4ub

М.Ю. Попов¹, Я.В. Яковлева¹, М.Г. Янушко¹, Е.Д. Касьянов¹, Г.В. Рукавишников¹, М.В. Шаманина¹,
О.В. Макаревич¹, А.П. Горбунова¹, Т.И. Прусова¹, О.В. Лепик¹, М.А. Хобейш¹, Т.В. Жилиева^{1, 2},
Н.Б. Лутова¹, Г.Э. Мазо¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Моноаминовая теория не охватывает всего спектра биологических механизмов депрессии, лежащих в ее основе. Современные данные подчеркивают важную роль системного воспаления, при этом гематологические коэффициенты воспаления (ГКВ) рассматриваются как доступные и экономически эффективные маркеры воспалительного статуса.

Цель — обобщить результаты исследований ГКВ у пациентов с депрессивными эпизодами в рамках расстройств аффективного спектра.

Методы. Протокол зарегистрирован в базе данных PROSPERO. Систематический поиск осуществлялся в базах данных MEDLINE, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и RusMed. В обзор включены статьи, посвященные исследованию значения ГКВ у пациентов с диагностированной депрессией. Оценку качества отобранных исследований выполняли с помощью инструмента NHLBI Quality Assessment Tool.

Результаты. Из 1976 публикаций отобрано 35 исследований. Большинство из них демонстрируют статистически значимое повышение уровней ГКВ у пациентов с депрессией по сравнению с представителями контрольных групп. Обнаружены ассоциации между уровнем ГКВ и клиническими характеристиками расстройств, включая тип аффективной патологии (монополярная или биполярная депрессия), а также тяжесть депрессивного эпизода. В то же время установлено, что данных для использования ГКВ в качестве диагностических или прогностических биомаркеров недостаточно. Связь ГКВ с компонентами метаболического синдрома в большинстве работ не рассмотрена, при этом ограниченное число исследований указывает на положительную корреляцию ГКВ с индексом массы тела.

Выводы. Гематологические коэффициенты воспаления представляют собой перспективный инструмент для оценки клинических характеристик аффективных расстройств. Необходимы дальнейшие исследования их прогностической ценности и связи с метаболическими нарушениями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление, биомаркеры, систематический обзор, депрессия, биполярное расстройство, индекс массы тела, гематологические коэффициенты воспаления

КОНТАКТЫ: Попов Михаил Юрьевич, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583

Яковлева Яна Викторовна, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530

Янушко Мария Григорьевна, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094

Касьянов Евгений Дмитриевич, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195

Рукавишников Григорий Викторович, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036

Шаманина Мария Валерьевна, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223

Макаревич Ольга Владимировна, lysska@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6058-8289

Горбунова Александра Петровна, gorbunovasashaa@gmail.com, ORCID: 0009-0005-0351-7157

Прусова Татьяна Игоревна, ta_prusova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8844-0622

Лепик Ольга Витальевна, ovlepick@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9516-4427

Хобейш Мария Александровна, mariakhobeysh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8860-986X

Жилиева Татьяна Владимировна, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007

Лутова Наталия Борисовна, lutova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9481-7411

Мазо Галина Элевна, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Попов М.Ю., Яковлева Я.В., Янушко М.Г., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Шаманина М.В., Макаревич О.В., Горбунова А.П., Прусова Т.И., Лепик О.В., Хобейш М.А., Жилиева Т.В., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. Гематологические коэффициенты воспаления в диагностике и оценке клинических характеристик у пациентов с депрессивными эпизодами: систематический обзор // Современная терапия психических расстройств. — 2025. — № 3. — С. 29–43. — DOI: 10.48612/psyph/pbm8-p76k-e4ub

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ: исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В.М. Бехтерева» Минздрава России 2024–2026 гг. (XS0Z 2024 0012).

Inflammatory Hematological Ratios in the Diagnosis and Assessment of Clinical Characteristics in Patients with Depressive Episodes: A Systematic Review

M.Yu. Popov¹, Y.V. Yakovleva¹, M.G. Yanushko¹, E.D. Kasyanov¹, G.V. Rukavishnikov¹, M.V. Shamanina¹, O.V. Makarevich¹, A.P. Gorbunova¹, T.I. Prusova¹, O.V. Lepik¹, M.A. Khobeysh¹, T.V. Zhilyaeva^{1,2}, N.B. Lutova¹, G.E. Mazo¹

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

SUMMARY

Background. The monoamine theory does not cover the full range of biological mechanisms of depression that underlie it. Current evidence highlights the role of systemic inflammation, with inflammatory hematological ratios (IHR) being considered as accessible and cost-effective markers of inflammatory status.

Aim — to summarize the results of studies of IHR in patients with depressive episodes within affective spectrum disorders.

Methods. A protocol was developed and registered in the PROSPERO database. Electronic databases (MEDLINE, Cochrane Library, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, RusMed) were searched and articles were selected. We included articles that investigated the values of IHR in patients with diagnosed depression. The quality of the selected studies was assessed using the NHLBI Quality Assessment Tool.

Results. A total of 1,976 articles were identified, with 35 included in the final analysis. Most of them demonstrate statistically significant increases in IHR levels in depressed patients compared to controls. Associations have been found between IHR levels and clinical characteristics of disorders, including the type of affective pathology (monopolar or bipolar depression) and the severity of the depressive episode. There is insufficient evidence for the use of IHR as diagnostic or prognostic biomarkers. The association of IHR with components of the metabolic syndrome has not been addressed in most studies; a limited number of studies indicate a positive correlation of IHR with body mass index.

Conclusions. IHR is a promising tool for the assessment of clinical characteristics of affective disorders. Further research of their prognostic value and correlation with metabolic disorders is needed.

KEYWORDS: inflammation, biomarkers, systematic review, depression, bipolar disorder, body mass index, inflammatory hematological ratios

CONTACTS: Popov Mikhail Yurievich, popovmikhail@mail.ru, ORCID: 0000-0002-7905-4583
Yakovleva Yana Viktorovna, yana_kov97@bekhterev.org, ORCID: 0000-0003-2526-0530
Yanushko Maria Grigorievna, yanushko@list.ru, ORCID: 0000-0001-7977-2094
Kasyanov Evgeniy Dmitrievich, ohkasyan@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-4658-2195
Rukavishnikov Grigory Viktorovich, grigory_v_r@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5282-2036
Shamanina Maria Valerievna, shamaninamv@list.ru, ORCID: 0000-0002-2914-8223
Makarevich Olga Vladimirovna, lysska@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6058-8289
Gorbunova Alexandra Petrovna, gorbunovasashaa@gmail.com, ORCID: 0009-0005-0351-7157
Prusova Tatyana Igorevna, ta_prusova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8844-0622
Lepik Olga Vitalievna, ovlepick@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9516-4427
Khobeysh Maria Alexandrovna, mariakhobeysh@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8860-986X
Zhilyaeva Tatyana Vladimirovna, bizet@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-6155-1007
Lutova Natalia Borisovna, lutova@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9481-7411
Mazo Galina Elevna, galina-mazo@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-7036-5927

CITATION: Popov M.Yu., Yakovleva Y.V., Yanushko M.G., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Shamanina M.V., Makarevich O.V., Gorbunova A.P., Prusova T.I., Lepik O.V., Khobeysh M.A., Zhilyaeva T.V., Lutova N.B., Mazo G.E. Inflammatory hematological ratios in the diagnosis and assessment of clinical characteristics in patients with depressive episodes: a systematic review // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv* [Current therapy of Mental disorders]. — 2025. — No. 3. — Pp. 29–43. — DOI: 10.48612/psyph/pbm8-p76k-e4ub [in Russian].

CONFLICT OF INTEREST: authors declare no conflict of interest.

FUNDING: the study was performed under the state assignment of the V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation 2024–2026 (XSOZ 2024 0012).

Введение

Сегодня стала очевидной невозможность объяснения нейробиологических механизмов формирования депрессии исключительно моноаминовой теорией [1]. Современные исследования указывают на ряд других потенциальных биологических путей, среди которых нейровоспаление играет важную роль в патогенезе депрессии. Из числа маркеров воспаления наиболее тесно связаны с депрессией интерлейкин-6 (IL-6) и С-реактивный белок (СРБ), которые демонстрируют устойчивую корреляцию с такими симптомами, как ангедония и психомоторная заторможенность [2]. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и снижение нейрогенеза в гиппокампе через влияние провоспалительных ци-

токинов усугубляют процесс воспаления, формируя порочный круг [3]. Согласно клиническим исследованиям, противовоспалительные агенты (например, ингибиторы цитокинов) обладают антидепрессивным действием, особенно у пациентов с повышенными значениями маркеров воспаления, что также подтверждает связь между депрессией и нейровоспалением [4]. Исследования в области воспалительных биомаркеров не только углубляют понимание депрессии, но и потенциально могут предложить стратегии преодоления резистентности к традиционным антидепрессантам.

Оценка воспаления с помощью гематологических коэффициентов воспаления (ГКВ) — это доступный и недорогой метод, который может быть использован как в клинической практике, так и в научных

исследованиях. В отличие от более сложных методов, таких как анализ уровня цитокинов или молекулярные исследования, определение ГKB требует минимальных затрат и позволяет быстро получать данные, что делает этот метод практичным инструментом для определения системного воспаления [5].

На протяжении последних лет проведено достаточно большое число исследований ГKB при депрессии. Полученные результаты обобщены в ряде систематических обзоров, как минимум, в трех из которых был выполнен метаанализ [6–8]. В каждом из этих метаанализов было продемонстрировано значимое повышение уровня отношения абсолютного числа нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов в крови (NLR) при депрессии по сравнению со здоровыми испытуемыми, а в одном из них [8] — еще и повышение уровня отношения абсолютного числа тромбоцитов к абсолютному числу лимфоцитов в крови (PLR).

Необходимость выполнения нового систематического обзора определяется следующими обстоятельствами. Во-первых, число исследований ГKB при депрессии продолжает быстро расти, значительно увеличившись с момента опубликования последнего систематического обзора. Во-вторых, анализ ГKB в предыдущих систематических обзорах и метаанализах был ограничен лишь тремя показателями: NLR, PLR и MLR (отношение абсолютного числа моноцитов к абсолютному числу лимфоцитов в крови), тогда как в целом ряде исследований изучали не только эти, но и другие гематологические индексы (в частности, SII — индекс системного иммунного воспаления — произведение абсолютного числа тромбоцитов на абсолютное число нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов, а также SIRI — индекс системного воспалительного ответа — произведение абсолютного числа моноцитов на абсолютное число нейтрофилов к абсолютному числу лимфоцитов). В-третьих, в предыдущих систематических обзорах не анализировали связь ГKB с метаболическим синдромом и его компонентами, хотя это представляет интерес в связи с вовлеченностью иммуновоспалительных механизмов в развитие метаболических нарушений. Наконец, в-четвертых, в предыдущие систематические обзоры и метаанализы включали только те исследования, которые были проведены в выборках взрослых пациентов (старше 18 лет), что оставляет вне фокуса внимания пациентов более молодого возраста, у которых изучение ГKB как потенциальных маркеров системного воспаления имеет особое значение, в том числе и в связи с потенциальной обратимостью метаболического синдрома на ранних стадиях его формирования.

Цель исследования — обобщить результаты исследований ГKB у пациентов с депрессивными эпизодами (ДЭ) в рамках расстройств аффективного спектра. Были сформулированы следующие исследовательские вопросы: I. Какие из показателей ГKB являются информативными для выделения ДЭ в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (РДР) и биполярного аффективного расстройства (БАР)? Ia. Определены ли значения ГKB в качестве диагностических биомаркеров депрессии (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специ-

фичности)? II. Имеется ли связь ГKB с клиническими характеристиками, отражающими тяжесть и/или остроту расстройств настроения: типом депрессии, выраженностью симптомов, фазой заболевания, сезонностью, рекуррентностью, ответом на терапию, наличием аутоагрессивного поведения? IIa. Определены ли значения ГKB как прогностических биомаркеров в отношении перечисленных переменных (с расчетом пороговых значений, чувствительности, специфичности)? III. Имеется ли взаимосвязь показателей ГKB с индексом массы тела (ИМТ) и компонентами метаболического синдрома (показатели липидной панели (холестерол, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП), глюкоза, артериальное давление)?

Методы

Протокол и регистрация. Цель обзора, критерии соответствия и методы систематического обзора были определены в протоколе, который был зарегистрирован в публичной базе данных PROSPERO (номер регистрации CRD42024595721). В ходе исследования (поиск, извлечение и анализ данных) изменения в протокол не вносили. Отклонений от протокола зафиксировано не было.

Критерии соответствия. В обзор включали только оригинальные исследования (за исключением описания случаев и серии случаев). Критерии включения: а) наличие текущей депрессии в соответствии с критериями диагностики МКБ-10, DSM-III/IV/IV-TR/5 независимо от условий наблюдения (стационарного, амбулаторного или смешанного); б) отсутствие сопутствующей тяжелой соматической патологии в стадии обострения; в) содержат оценку ГKB в качестве исследуемого параметра; г) опубликованы в течение последних 10 лет; д) публикации на английском и русском языках. Критерии не включения: а) отсутствие оценки связи ГKB с параметрами депрессивной симптоматики (наличием депрессии / ее клиническими характеристиками); б) метаанализы, систематические и любые другие обзоры, описания отдельных случаев и серии случаев.

Для последующего синтеза результатов все отобранные исследования были отнесены к одной из трех групп в соответствии с исследовательскими вопросами. К первой группе были отнесены исследования, в которых сравнивали ГKB у пациентов с депрессией и здоровых лиц. В рамках этой группы были отдельно выделены исследования, в которых ГKB оценивали в качестве диагностических биомаркеров по результатам ROC-анализа. Ко второй группе были отнесены исследования, в которых изучали связь ГKB с определенными клиническими характеристиками (тип депрессии, выраженность симптомов, фаза заболевания, сезонность, рекуррентность, ответ на терапию, наличие аутоагрессивного поведения). В рамках этой группы были отдельно выделены исследования, в которых ГKB оценивали в качестве прогностических биомаркеров по результатам ROC-анализа. К третьей группе были отнесены исследования, в которых изучали связь показателей ГKB с ИМТ и/или компонентами метаболического синдрома.

Источники информации и стратегии поиска. Поиск проводили в следующих электронных базах данных до следующей даты: MEDLINE, доступ через Medscape (до 10.07.2024) и PubMed (до 04.06.2024), Cochrane Library (до 16.07.2024), а также eLIBRARY.RU, КиберЛенинка, RusMed (до 28.06.2024). Для обнаружения потенциально релевантных источников применяли поисковые запросы, сформированные с использованием двух основных понятий (ГКВ, депрессия) и их синонимов. В качестве фильтра использовали временной период — 10 лет — т. е. исключались работы, опубликованные ранее 01.01.2014). Для каждой базы данных был сформирован отдельный поисковый запрос. В качестве примера приведен запрос для PubMed: (“depression” [Tiab] OR “depressive” [Tiab] OR “affective” [Tiab]) AND (“neutrophil/lymphocyte ratio” [Tiab] OR “platelet/lymphocyte ratio” [Tiab] OR “monocyte/lymphocyte ratio” [Tiab] OR “neutrophil-to-lymphocyte” [Tiab] OR “platelet-to-lymphocyte” [Tiab] OR “monocyte-to-lymphocyte” [Tiab]) OR “neutrophil to lymphocyte” [Tiab] OR “platelet to lymphocyte” [Tiab] OR “monocyte to lymphocyte” [Tiab] OR “neutrophil/lymphocytes ratio” [Tiab] OR “platelet/lymphocytes ratio” [Tiab] OR “monocyte/lymphocytes ratio” [Tiab] OR “neutrophil-to-lymphocytes” [Tiab] OR “platelet-to-lymphocytes” [Tiab] OR “monocyte-to-lymphocytes” [Tiab] OR “neutrophil to lymphocytes” [Tiab] OR “platelet to lymphocytes” [Tiab] OR “monocyte to lymphocytes” [Tiab] OR “systemic immune-inflammation index” [Tiab] OR “systemic inflammatory response index” [Tiab]) OR “NLR” [Tiab] OR “PLR” [Tiab] OR “MLR” [Tiab] OR “SII” [Tiab] OR “SIRI” [Tiab]). При формировании запросов для других баз данных использовали аналогичный подход (для eLIBRARY.RU, КиберЛенинка и RusMed применяли русскоязычные термины).

Отбор публикаций. Отбор публикаций из числа идентифицированных статей осуществляли в три этапа: 1) скрининг по названиям и аннотациям для исключения заведомо нерелевантных статей (например, обзорные статьи, описания отдельных случаев, исследования на лабораторных животных); 2) извлечение полнотекстовых вариантов статей; 3) анализ полных текстов с учетом обозначенных выше критериев соответствия. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения исследования отбирали для включения в обзор. Все этапы отбора релевантных статей из числа всех идентифицированных в результате поискового запроса публикаций выполняли без использования средств автоматизации. Отбор проводили два рецензента независимо друг от друга. Выявленные при перепроверке расхождения исправляли посредством обсуждения совместно с третьим рецензентом и достижения консенсуса.

Процесс извлечения данных. С целью минимизации ошибок данные из отобранных на предыдущем этапе публикаций извлекали два рецензента независимо друг от друга (с последующей перепроверкой третьим рецензентом). При этом полнотекстовые варианты статей повторно оценивали на предмет соответствия сформулированным критериям. Извлечение данных проводили вручную с использованием предварительно разработанной формы для сбора данных — табли-

цы, структура которой определялась предшествующим обзором предметного поля [9]. При обнаружении расхождений исправления вносили после обсуждения рецензентами, извлекавшими данные. Если в результате обсуждения консенсус не был достигнут, окончательное решение принимал третий рецензент. Все выявленные расхождения носили технический характер. Содержательных расхождений не было.

Данные. Основными данными, которые извлекали из всех отобранных публикаций, являлись значения следующих ГКВ: NLR, PLR, MLR, SII и SIRI (рассчитанные авторами оригинальных работ на основе данных гематологического анализа); данные о связи ГКВ с типом депрессии, выраженностью симптомов, фазой заболевания, сезонностью, рекуррентностью, ответом на терапию, наличием аутоагрессивного поведения, ИМТ, компонентами метаболического синдрома (окружность талии, артериальное давление, уровень глюкозы в плазме крови, данные липидограммы); статистическая значимость полученных результатов; данные ROC-анализа с пороговыми значениями ГКВ, чувствительностью и специфичностью (если эти данные содержались в источнике). Дополнительно извлекали следующие данные: авторы, год публикации, страна, дизайн исследования, диагнозы и диагностические критерии, фаза заболевания, размер выборок, наличие/отсутствие терапии, условия проведения исследования (стационар, амбулаторное наблюдение), возраст участников. При наличии в исследовании контрольной группы здоровых лиц извлекали данные не только пациентов, но и здоровых участников контрольной группы.

Критическая оценка качества и риска предвзятости исследований. Оценку качества отобранных исследований и риска предвзятости проводили с использованием чек-листа NHLBI Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies [10] по трем градациям: хорошее, удовлетворительное, неудовлетворительное. Оценку проводили четыре эксперта. При этом все отобранные для обзора публикации были разделены на две приблизительно равные части (в соответствии с фамилиями первых авторов в алфавитном порядке), каждую из которых оценивали попарно по два эксперта независимо друг от друга. Любые расхождения в оценке качества исследований и предвзятости устраняли путем достижения консенсуса между двумя экспертами. Если консенсус не был достигнут, окончательное решение выносил еще один эксперт после перепроверки и обсуждения.

Измерение эффекта. В первой группе исследований (сравнение ГКВ у пациентов с депрессией и здоровых лиц) при представлении результатов и их синтезе оценивали разницу средних значений. Во второй группе (анализ связи ГКВ с клиническими характеристиками) рассматривали соответствующие коэффициенты корреляции, а также разницу средних в случае деления авторами оригинальных исследований пациентов на подгруппы в зависимости от наличия/отсутствия той или иной клинической характеристики. Аналогичным образом проводили оценку эффекта и в третьей группе исследований (анализ связи показателей ГКВ с ИМТ и/или компонентами метаболического синдрома). Если авторы исследований,

отнесенных к первой или второй группе, выполняли ROC-анализ, оценивали данные о специфичности и чувствительности.

Синтез результатов. Отобранные публикации были проанализированы после их отнесения к одной из трех групп (см. выше). Данные, извлеченные из публикаций после их группировки, были систематизированы в виде таблиц. Далее проводили обобщение результатов включенных в систематический обзор исследований (отдельно в каждой группе исследований). Данные, извлеченные из оригинальных публикаций, не трансформировали. Статистические методы для анализа и синтеза данных не применяли.

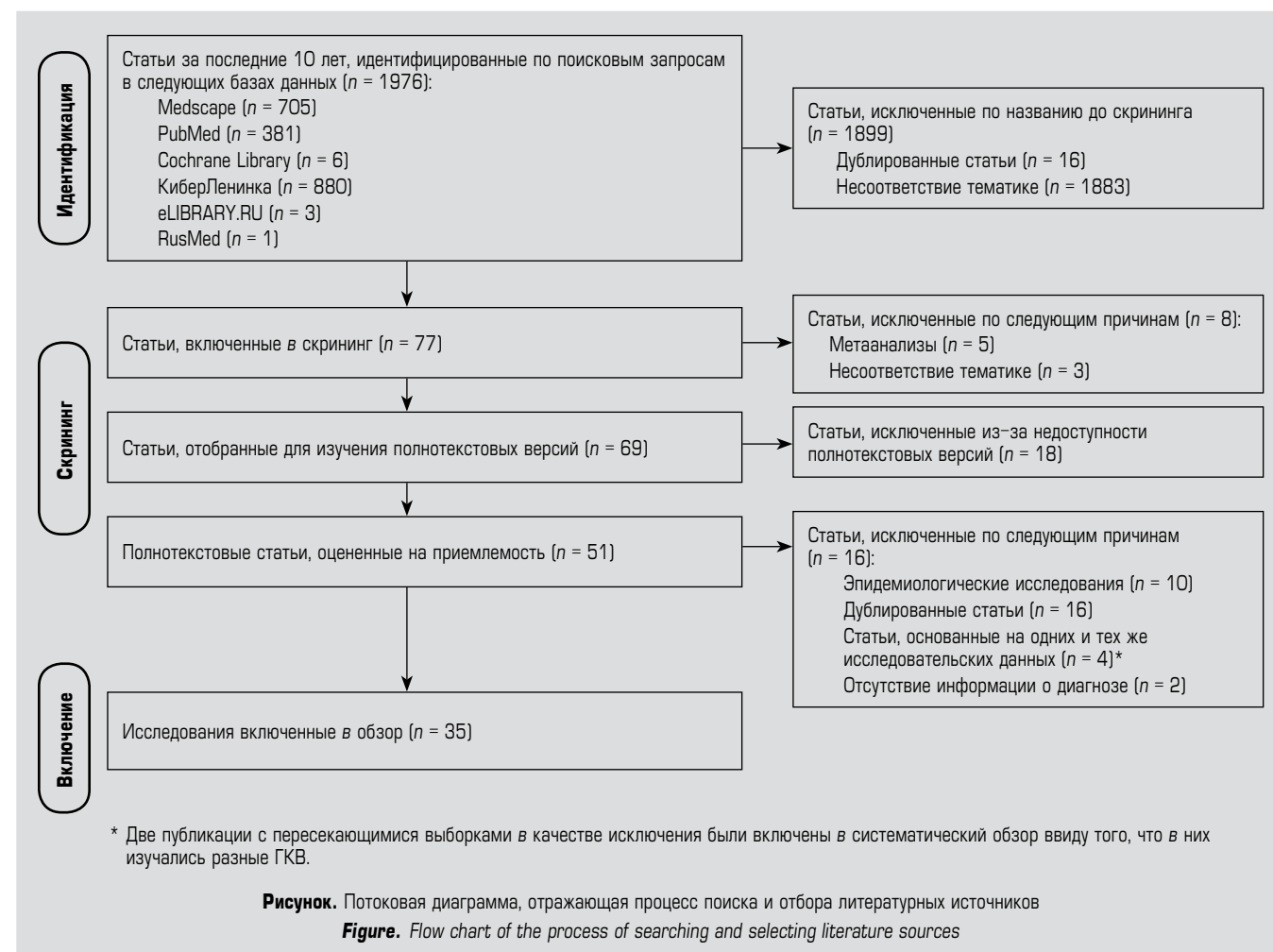
Оценка предвзятости публикации. Для оценки предвзятости публикации (reporting bias) сравнивали исходы, указанные в протоколах исследований, с опубликованными результатами. Если протоколы исследований не были доступны, сопоставляли исходы, представленные в разделах «Методы» и «Результаты» опубликованных статей.

Результаты

Отбор источников. Посредством сформированных поисковых запросов было идентифицировано 1976 публикаций. После просмотра названий статей и их аннотаций было исключено 1899 работ как не соответствующих тематике обзора, к которым в после-

дующем были добавлены еще восемь. Из оставшихся 69 публикаций 18 статей были исключены из рассмотрения в связи с недоступностью полного текста. После ознакомления с полными текстами 51 публикации в обзор включили 35 работ. Подробно процесс отбора статей с причинами их исключения представлен на рисунке.

Характеристики источников. Проанализированы основные характеристики всех 35 статей, включенных в систематический обзор, с параметрами публикаций и исследуемых выборок, а также результаты экспертной оценки качества каждого исследования (см. табл. П1 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie5>). Отметим, что эта и последующие таблицы данного раздела содержат данные еще одной публикации [11], которая не вошла в число основных 35 работ. Указанная статья наряду с исследованием К. Decker (2023) [12] содержит результаты одного и того же исследования с полностью идентичной выборкой пациентов и здоровых лиц. В этой связи было принято решение включить в обзор только одну из этих двух статей — ту, которая была опубликована раньше [12]. Вместе с тем релевантные для исследовательских вопросов дополнительные данные, которые имеются в исключенной статье [11], будут представлены в таблицах (с соответствующей сноской) и проанализированы в рамках настоящего обзора.



I. Результаты по первому исследовательскому вопросу: сравнение ГКВ у пациентов с депрессией и здоровых лиц

Из 35 исследований релевантными оказались 14 работ (см. табл. П2 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie5>).

1) Монополярная депрессия

Сравнение NLR у пациентов с монополярной депрессией и здоровых лиц проводили в десяти исследованиях. Повышение NLR у пациентов с большим депрессивным расстройством (БДР) по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы было зафиксировано в шести исследованиях [13–18]. В одной из упомянутых работ повышение показателя наблюдалось только у пациентов с БДР и суицидальной попыткой в анамнезе [15], в то время как у пациентов без суицидальной попытки в анамнезе этот показатель не отличался от показателя для здоровых лиц из контрольной группы. В четырех работах значение NLR у пациентов с БДР не отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц [19–22].

Результаты сравнений по PLR содержали шесть работ: в четырех из них значения PLR были выше у лиц с БДР по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы [17, 18, 20, 23], причем при разделении пациентов на подгруппы в зависимости от выраженности суицидального поведения такая закономерность сохранялась только в группе пациентов с БДР без суицидальной идеации [17], в других группах (БДР и суицидальными мыслями; суицидальными попытками; без суицидальных попыток) она не выявлялась. В одном исследовании [19] PLR был ниже у пациентов с БДР, еще в одном исследовании [15] пациенты с БДР и здоровые представители контрольной группы не различались по этому показателю.

Сравнение MLR у пациентов и здоровых лиц проводили в пяти исследованиях, результаты оказались во многом противоречивы. В трех случаях [17, 19, 22] у пациентов с БДР MLR не отличался от показателей в контрольной группе. В одной из работ MLR был выше по сравнению со значением в контрольной группе [18], в другой — ниже [21].

Результаты сравнения показателя SII были обнаружены в трех работах [19, 21, 23]. В одном исследовании значения данного показателя у пациентов статистически значимо не отличались от значений в контрольной группе [21], в другом наблюдалась лишь тенденция ($p = 0,056$) к более высокому показателю у пациентов по сравнению со здоровыми лицами [19]. В еще одном исследовании SII был статистически значимо ниже у пациентов с первым ДЭ, чем у представителей контрольной группы, однако для РДР такая закономерность не воспроизводилась [23].

Данные по коэффициенту SIRI присутствовали только в одном из 35 исследований: значения SIRI у пациентов не отличались от таковых у лиц из контрольной группы [19].

2) Биполярная депрессия (БАР-Д)

Сравнение NLR представлено в двух работах, в обоих случаях он был выше у пациентов с БАР-Д

по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы [24, 25], причем в одном из исследований с фокусом на сезонные изменения в рамках БАР [25] было показано, что повышение NLR наблюдается при БАР-Д только в осенне-зимний период.

Релевантные результаты, относящиеся к PLR, обнаружены в трех исследованиях. По результатам двух из них значения показателя PLR у лиц с БАР-Д ниже, чем в контрольной группе [18, 23], в третьем исследовании эти данные не подтверждаются и значения коэффициента статистически значимо не различаются у лиц с БАР и у лиц из контрольной группы [24].

Сравнение значений MLR у пациентов с БАР-Д и здоровых лиц встречалось в трех работах: в двух значения коэффициента у пациентов с БАР-Д были выше, чем в группе контроля [18, 24], в третьем исследовании — ниже [21].

Результаты по коэффициенту SII, релевантные для данного исследовательского вопроса, были обнаружены в пяти проанализированных работах. В двух из них значения были выше у пациентов с БАР-Д по сравнению с лицами из группы здорового контроля [24, 25]. В трех других работах пациенты с БАР и лица из группы контроля не отличались друг от друга по значению SII [12, 21, 23]. Значения SIRI статистически значимо не различались у пациентов с БАР-Д и здоровых лиц из контрольной группы по данным одной публикации [11], не включенной в обзор по причине, указанной выше.

Ia. Результаты ROC-анализов, направленных на оценку ГКВ как потенциальных диагностических биомаркеров

Четыре из 14 статей, в которых сравнивали ГКВ у пациентов с депрессией и здоровых лиц, содержат данные ROC-анализа с расчетом пороговых значений, чувствительности и специфичности (см. табл. П3 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie5>).

1) Монополярная депрессия

Две работы содержали данные ROC-анализа по показателю NLR [14, 19]. В одной из них [19] значение AUC составило 0,595 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) [0,487; 0,703]), однако этот результат не имел статистической значимости ($p = 0,089$). В рамках этого же исследования был проведен ROC-анализ для производного коэффициента NLR (derived NLR или dNLR), значение AUC и уровень статистической значимости указывают на возможность использования dNLR в качестве диагностического теста-маркера для ДЭ в рамках БДР (AUC = 0,618; 95%-ный ДИ [0,512; 0,724]; $p = 0,034$), однако для него не были рассчитаны пороговое значение, чувствительность и специфичность. В другом исследовании [14] из данных ROC-анализа присутствовала только точка отсечения, а модель на графике была искажена. Таким образом, качественные данные по ROC-анализу для коэффициента NLR в проанализированных работах отсутствуют. Результаты ROC-анализа по PLR представлены в двух публикациях [19, 20]. Согласно одной, показатель имеет диагностическую ценность (AUC = 0,661; $p < 0,001$) с пороговым значением 112,5, чувствительностью 70 % и специфичностью 60 % [20], по данным

другой — ROC-анализ не привел к статистически значимому результату [19]. По MLR ROC-анализ был выполнен в одном исследовании, полученные результаты не достигали уровня статистической значимости [19]. В этом же исследовании был выполнен ROC-анализ для индекса SII, обнаружена лишь тенденция к статистической значимости ($AUC = 0,606$; 95%-ный ДИ $[0,499; 0,714]$; $p = 0,056$) без расчета порогового значения, чувствительности и специфичности, а также для показателя SIRI, полученные данные не имели статистической значимости [19].

2) Биполярная депрессия

Из числа исследований, в которых сравнивали ГKB у пациентов с БАП-Д и здоровых лиц, ROC-анализ ГKB проводили только в одной работе [24]. По данным ROC-анализа пороговые значения, чувствительность и специфичность были определены для NLR, PLR, MLR, SII.

Результаты ROC-анализа по NLR указывают на определенную диагностическую ценность данного показателя ($AUC = 0,690$; 95%-ный ДИ $[0,643; 0,737]$; $p < 0,001$) с пороговым значением 1,43, чувствительностью 92,8 %, специфичностью 75,3 %. В то же время результаты по PLR не имели статистической значимости. По значению MLR результаты ROC-анализа ($AUC = 0,582$; 95%-ный ДИ $[0,533; 0,632]$; $p = 0,001$) с пороговым значением 1,43, чувствительностью 97,1 % и специфичностью 63,6 % говорят о сомнительной диагностической ценности данного показателя ($AUC < 0,6$). Несмотря на статистическую значимость результатов ROC-анализа ($AUC = 0,652$; 95%-ный ДИ $[0,604; 0,701]$; $p < 0,001$) с пороговым значением SII, равным 516,33, диагностическую ценность данного показателя ограничивает низкий уровень чувствительности — 40,6 % (при специфичности 69,4 %).

Таким образом, по имеющимся данным, с точки зрения статистических показателей (AUC не менее 0,6; оптимальное значение для четкого прогнозирования — более 0,70–0,75), наиболее информативными в качестве потенциальных диагностических биомаркеров депрессии представляются NLR для биполярной депрессии (а также производный коэффициент — $dNLR$) и коэффициент PLR — для депрессии в рамках БДР, однако для подтверждения воспроизводимости этих результатов необходимы дальнейшие исследования.

II. Результаты по второму исследовательскому вопросу: связь ГKB с клиническими характеристиками депрессии

Эту связь исследовали в 34 из 35 включенных в обзор статей (см. табл. П4 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie5>).

1) Связь ГKB с тяжестью монополярной депрессии

Для показателя NLR (13 исследований) были получены неоднозначные результаты. В двух работах обнаружена положительная корреляция между NLR и тяжестью депрессии [17, 26], также среди пациен-

тов с умеренной и тяжелой депрессией уровень NLR был статистически значимо выше, чем у пациентов с легкой депрессией [27]. В другом случае наблюдалась отрицательная корреляция между NLR и тяжестью депрессии у мужчин [28]. Еще в пяти исследованиях [13, 29–32] взаимосвязь этого параметра и выраженности депрессии выявить не удалось. Обнаружена негативная корреляция между значением NLR и выраженностью симптомов по шкале генерализованного тревожного расстройства (GAD-7), хотя эта шкала и не используется для оценки выраженности симптомов при депрессии [19]. В регрессионном анализе в одной из работ повышение NLR служит независимым предиктором развития тяжелой депрессии [26], также NLR не является предиктором психотических симптомов в рамках БДР по данным другого исследования [33]. В ходе эффективной антидепрессивной терапии показатель NLR у пациентов с депрессией по одним данным снижался [14] и статистическая значимость в значении NLR в группе пациентов и группе контроля, имевшаяся до лечения, была нивелирована [14]. По другим данным, такое изменение не имело статистической значимости [34]. Показатель NLR был выше у пациентов с диагнозом БДР и ажитацией по сравнению с пациентами с БДР без ажитации [30]. У пациентов с психотическими симптомами и без психотических симптомов значения NLR статистически значимо не различались [30]. У пациенток женского пола NLR и объем гиппокампа (как справа, так и слева) имели отрицательную корреляцию, в то время как изменения по шкале Гамильтона для оценки депрессии ($\Delta HDRS$) и объем гиппокампа имели положительную корреляцию [35], что также косвенно связывает показатели NLR и тяжести симптоматики.

Показатель PLR, изучавшийся в восьми работах, был выше у пациентов с тяжелым ДЭ с психотическими чертами по сравнению с пациентами с легким, умеренным или тяжелым ДЭ без психотических симптомов [29]; выше у пациентов с умеренной или тяжелой депрессией по сравнению со случаями легкой депрессии [27]. В другой работе тяжесть состояния (по опроснику личностных убеждений PBQ) имеет положительную корреляцию с этим показателем [19], т. е. результаты этих трех исследований согласуются между собой. В двух других случаях корреляция оказалась отрицательной [21, 31], в том числе после проведения лечения [34]. В одном случае связь между PLR и тяжестью депрессии оказалась незначимой [30]. PLR в ходе антидепрессивной терапии, по мере уменьшения выраженности симптомов депрессии, значимо не изменялся [14, 34]. При коморбидном течении социального тревожного и депрессивного расстройства, если первичным диагнозом являлось депрессивное расстройство (что сочеталось с более выраженной тяжестью и большим количеством атипичных симптомов), были выше NLR, SII и SIRI [36].

Для показателя MLR результаты неоднозначны: в одном случае есть слабая положительная корреляция [37], в трех других связь отсутствует [27, 30, 31]. Значение MLR было значимо ниже после эффективной терапии селективными ингибиторами обратного

захвата серотонина (СИОЗС), чем до нее [34]. У пациентов с психотическими симптомами и без них значения MLR статистически значимо не различались [30].

Параметр SII изучался в трех исследованиях. Получены данные о его прямой корреляции с выраженностью депрессивных симптомов [27]. Помимо SII при умеренной и тяжелой депрессии, по сравнению с более легкими случаями, также повышены NLR, PLR, однако корреляционную связь с выраженностью симптоматики удалось выявить именно у показателя SII [27]. Такая связь с выраженностью симптомов депрессии подтверждается и в другой работе этой группы авторов [38]. В одном случае взаимосвязь параметров оказалась статистически незначимой [30]. SII был выше у пациентов с диагнозом БДР и ажитацией по сравнению с пациентами с БДР без ажитации [30]. У пациентов с психотическими симптомами и без них SII статистически значимо не различался [30].

Неоднородность полученных результатов может быть связана в том числе с использованием авторами различных дизайнов исследования и диагностических инструментов для оценки тяжести депрессии.

2) Связь ГKB с тяжестью биполярной депрессии

По результатам двух исследований не было обнаружено связи между ГKB и тяжестью депрессии в рамках БАП: в первом было выявлено отсутствие связей между выраженностью симптомов депрессии в рамках БАП и такими ГKB, как NLR, SII, MLR, PLR [30], во втором не было статистически значимой корреляции тяжести БАП-Д с SIRI [11] и с SII [12]. Показатель NLR не являлся предиктором психотических симптомов при БАП-Д согласно регрессионному анализу [33]. У пациентов с психотическими симптомами и без них значения NLR, SII, MLR статистически значимо не различались [30].

3) Связь ГKB с фазой заболевания

В трех работах показатель NLR был выше при маниакальном эпизоде БАП по сравнению с БАП-Д и ДЭ в рамках БДР [30, 39, 40], тогда как в еще одном исследовании различий не было найдено [24]. Значения PLR в четырех исследованиях не различались у пациентов с маниакальным и депрессивным эпизодами при БАП [18, 23, 24, 33]. Показатель PLR оказывался как выше у пациентов с БАП-М, чем с БАП-Д [40] и БДР [39], так и, напротив, выше у пациентов с БДР по сравнению с БАП-М и БАП-Д [23]. Данные по MLR (пять исследований) противоречивы. Согласно одним результатам, значения MLR не различались у пациентов с маниакальным и депрессивным эпизодами в рамках БАП [39]. В другой работе значения MLR не различались не только между группами БАП-Д и БАП-М, но и БАП в эутимии и БДР [21]. По другим данным, MLR был выше у пациентов с БАП-М, чем с БАП-Д [40] и БДР [33, 39]. Есть и противоположные результаты: MLR был выше у пациентов с ДЭ в рамках монополярной депрессии и БАП по сравнению с БАП-М [30]. Показатель SII был выше при маниакальном эпизоде БАП по сравнению с БАП-Д [23, 30] и ДЭ в рамках БДР [23, 30, 39], в другом исследовании различий не было найдено [24]. Таким образом, результаты исследований о связи всех указанных ГKB с фазой расстройства немногочисленны и противоречивы.

4) Связь ГKB с типом депрессии

Параметр NLR, изученный в трех исследованиях, был выше при депрессии в рамках БАП, чем при депрессивном расстройстве, NLR даже можно рассматривать как предиктор депрессии в рамках БАП согласно анализу логистической регрессии [39]. В другом исследовании значения показателя не различались у лиц с БДР и ДЭ в рамках БАП [18]. Также есть данные о положительной ассоциации между NLR и диагнозом БАП-Д в бинарной логистической регрессии [18]. У лиц с повышенным уровнем NLR риск развития БДР был выше [41].

В одном исследовании PLR был выше при монополярной депрессии по сравнению с БАП-Д [42], в двух других не было различий между депрессией в рамках БДР и БАП [30, 33]. Помимо этого выявлена отрицательная ассоциация между PLR и диагнозом БДР, а также между PLR и диагнозом БАП-Д согласно бинарной логистической регрессии [18].

Показатель MLR изучался в трех работах. В первой у пациентов с ДЭ в рамках БАП этот параметр был выше, чем при ДЭ в рамках униполярной депрессии [33]. Есть и противоположные данные: MLR статистически не различался у пациентов с ДЭ в рамках БАП по сравнению с ДЭ в рамках БДР [30]. Также была выявлена положительная ассоциация между MLR и диагнозом БДР, а также между MLR и БАП-Д согласно бинарной логистической регрессии [18].

Показатель SII был выше при депрессии в рамках БАП, чем при депрессии в рамках БДР [39], а в другой работе статистически не различался у пациентов с ДЭ в рамках БАП по сравнению с ДЭ в рамках БДР [30]. У лиц с повышенным уровнем SII был выше риск развития БДР [41].

5) Связь ГKB с сезонностью

У лиц с БАП по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы и группы положительного психиатрического контроля с диагнозом обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) NLR и SII были выше в осенне-зимний период, но не различались весной и летом [25].

6) Связь ГKB с рекуррентностью

Значения PLR были ниже у пациентов с первым ДЭ по сравнению с пациентами с РДР [23]. Значения NLR, MLR, SII не различались у пациентов с первым ДЭ и РДР [22]. По показателю SII, однако, наблюдались различия, свойственные группе с первым ДЭ (более низкое значение SII, чем у здоровых лиц), но не с РДР [23].

7) Связь ГKB с ответом на терапию

При монополярной депрессии NLR изучали в шести работах. Он был ниже у пациентов с терапевтически резистентной депрессией по сравнению с отвечающими на антидепрессивную терапию [43], имелась тенденция к тому, что сниженное значение NLR служило предиктором терапевтически резистентной депрессии ($p = 0,060$) [43]. В другой статье связь NLR с ответом на терапию отсутствовала [30]. Более высокое значение NLR было связано с лучшим ответом на фармакологическое лечение депрессии, но между NLR и достижением ремиссии связи не было [32]. Показатель NLR снижался по мере снижения показателей по шкале HADM-21, но только при первом ДЭ,

такая взаимосвязь отсутствовала при рекуррентной депрессии [22]. В другой работе были обнаружены гендерные различия в зависимости NLR от ответа на терапию (последнее оценено по мере изменения показателей по шкале HDRS): у мужчин корреляция между переменными была прямой, у женщин — обратной [35]. В одном из исследований [14] был получен результат, согласно которому пациенты с БДР после проведенного лечения СИОЗС не отличались от здоровых лиц по данному показателю, хотя такие различия и наблюдались до терапии, что также может указывать на потенциальное использование NLR как маркера ответа на терапию. Значение PLR было выше у пациентов с терапевтически резистентной депрессией по сравнению с больными депрессией, чувствительной к терапии [30] в одном исследовании, в другом между PLR и терапевтическим ответом не было статистически значимых различий [34]. Связь показателя MLR с ответом на терапию отсутствует по результатам двух работ [30, 44]. Также наблюдалась закономерность, что при первом ДЭ MLR снижался в ходе лечения и уменьшения выраженности депрессии по шкале депрессии Гамильтона (HAMD-21), но это не оказывалось так для РДР [22]. Связь показателя SII с ответом на терапию отсутствовала [30]. Таким образом, в настоящий момент только NLR можно рассматривать как потенциальный предиктор ответа на терапию при депрессии, хотя даже для него результаты смешанные.

При биполярной депрессии, по данным одного исследования, связи показателей NLR, SII, MLR с ответом на терапию обнаружено не было [30].

8) Связь ГКВ с суицидальным поведением и мышлением

Результаты для монополярной депрессии были следующими. NLR был выше у пациентов с депрессией с суицидальными попытками в анамнезе [15, 44, 45]; присутствовала прямая корреляция между значением NLR и показателями по подшкале суицидальной идеации шкалы CSSR-S [45], а по другим данным — слабая прямая корреляция с выраженностью суицидального риска по шкале 8Q [17, 37]. Показатель NLR являлся предиктором недавней попытки суицида согласно анализу логистической регрессии одного из исследований [15] и предиктором суицидального поведения согласно другому [31]. Значение NLR было снижено у лиц с депрессией без суицидальной попытки в анамнезе по сравнению с теми, кто ее имел [31], при этом лица с недавней суицидальной попыткой (до 8 дней) и суицидальной попыткой в анамнезе в более отдаленном времени не различались друг от друга по уровню NLR [31]. Таким образом, результаты шести исследований согласуются между собой. В других четырех исследованиях эти закономерности [20, 30, 33] и корреляции [34] отсутствовали, также у пациентов с высоким и умеренным суицидальным риском значения NLR статистически значимо не различались [44], отсутствует корреляция между количеством суицидальных попыток и уровнем NLR [31]. Уровень NLR не различался у пациентов, у которых в ходе восьминедельного курса лечения СИОЗС развилось антидепрессант-ассоциированное усиление суицидального риска, и у пациентов, у которого этого не было [45].

Показатель PLR изучали в восьми исследованиях. PLR был выше у пациентов с депрессией с суицидальными попытками в анамнезе по данным двух исследований [20, 45], также присутствует прямая корреляция между значением PLR и показателями по подшкале суицидальной идеации шкалы CSSR-S [45]. В других четырех исследованиях такая закономерность [17, 30, 33, 44] и корреляции [34] отсутствовали. Значения показателя статистически значимо не различаются у пациентов с высоким суицидальным риском по сравнению с пациентами с умеренным суицидальным риском [44]. Лица с недавней попыткой суицида не отличались по уровню PLR от тех, у кого суицидальная попытка была в отдаленном прошлом [31], отсутствовала корреляция между количеством суицидальных попыток и уровнем PLR [31]. Уровень PLR не различался у пациентов, у которых в ходе восьминедельного курса лечения СИОЗС развилось СИОЗС-ассоциированное усиление суицидального риска, и у пациентов, у которых этого побочного эффекта не было спустя 8 недель терапии [45].

Параметр MLR изучали в шести исследованиях. Он был выше у пациентов с попыткой суицида в анамнезе, чем без нее [44], выше у пациентов с высоким суицидальным риском, чем с умеренным [44], выше у пациентов с суицидальной попыткой в анамнезе, чем у пациентов без суицидальных попыток и без суицидальной идеации [17]. Показатель MLR имел слабую прямую корреляцию с выраженностью суицидального риска по шкале 8Q [17]. Также была обнаружена слабая прямая корреляция между выраженностью суицидального поведения и MLR [37], а в другой MLR не был статистически значимо выше у пациентов с суицидальной попыткой по сравнению с пациентами без нее [30]. Есть данные, свидетельствующие о том, что корреляции между MLR и суицидальным риском отсутствуют [34].

Параметр SII был выше у тех пациентов, у которых есть суицидальная попытка в анамнезе, кроме того, существует положительная корреляция между значением SII и числом суицидальных попыток [38]. В двух исследованиях данные не подтвердились, SII не был статистически значимо выше у пациентов с суицидальной попыткой [30, 46].

При биполярной депрессии значения NLR, PLR, MLR и SII не были выше у пациентов с БАП-Д с суицидальной попыткой по сравнению с пациентами с БАП-Д без суицидальных попыток в анамнезе [30, 33].

IIa. Результаты ROC-анализов, оценивающих ГКВ в качестве маркеров клинических характеристик депрессии

Восемь статей содержат данные о проведении ROC-анализа, направленного на оценку ГКВ в качестве маркеров тех или иных клинических характеристик депрессии (клинические формы аффективных нарушений, тяжесть депрессивного состояния и суицидальный риск) (см. табл. П5 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie5>).

1) Суицидальный риск при монополярной депрессии

Данные о проведении ROC-анализа по показателю NLR содержались в трех работах. В первой пороговое значение составило 1,76 со значением

AUC = 0,750 (95%-ный ДИ [0,63; 0,88], $p = 0,003$), уровнями чувствительности и специфичности 73 и 71 % [45], т. е. тест с NLR в качестве предиктора суицидального риска имел умеренную информативность. В другой пороговое значение составило 1,54 (AUC = 0,669, $p = 0,031$), и хотя уровень чувствительности был достаточно высоким (88,2 %), был выявлен низкий уровень специфичности (40,7 %) [44]. В третьем исследовании [31] приведенные результаты были статистически незначимы. Хотя есть данные ROC-анализа по показателю PLR [45] о пороговом значении 139,5, чувствительности 69 % и специфичности 64 % (AUC = 0,64 95%-ный ДИ [0,49; 0,80]), уровень значимости остается на уровне тенденции ($p = 0,09$), что указывает на неинформативность PLR в качестве маркера суицидального риска. Параметр MLR изучался в качестве маркера суицидального риска в одном исследовании [44], ограничением использования является низкий уровень специфичности (46,4 %). Хотя SII по данным ROC-анализа одного из исследований может быть использован как маркер суицидального риска (AUC = 0,661; $p = 0,002$), он имеет ограничения в виде относительно низкого уровня специфичности (63,2 %) [38].

2) Тяжесть симптомов при монополярной депрессии

Данные о проведении ROC-анализа в отношении показателя NLR содержались в трех работах. В двух из них для ответа на поставленный исследовательский вопрос было недостаточно данных [26, 27]. В третьем исследовании [36] тяжесть оценивали косвенно: насколько NLR может быть информативен для разграничения пациентов из группы, у которых первичным диагнозом было БДР, и лишь впоследствии развилось социальное тревожное расстройство (СТР) (тяжесть симптоматики в этой группе была более выражена, было больше атипичных симптомов), и тех, у кого наблюдалась обратная клиническая ситуация (сначала диагностировано СТР, затем — БДР). Пороговое значение NLR в этом случае — 2,01, чувствительность — 62,2, специфичность — 62,3, таким образом, с учетом AUC = 0,632, 95%-ного ДИ [0,555; 0, 710] и $p = 0,002$ тест имеет слабую информативность.

Данные ROC-анализа по показателям PLR, MLR не оказались статистически значимыми [36, 38].

В описанном выше исследовании [36], где сравнивались пациенты с БДР и СТР (первичный диагноз — депрессия) и пациенты, у которых диагностированы СТР и БДР (СТР — первичный диагноз), SII оказался информативным в установлении принадлежности пациента к одной из групп, но эта информативность была слабой (AUC = 0,629 95%-ный ДИ [0,550; 0,707] и $p = 0,002$), как и чувствительность (58,1 %) и специфичность (57,7 %), пороговое значение 520. В другой работе данные ROC-анализа были полными и обладали статистической значимостью [27], но чувствительность в отношении использования SII для определения пациентов с более тяжелым течением БДР составила всего 36,4 %.

Результаты по показателю SIRI оказались схожими с таковыми для SII по данным того же исследования [36] по информативности, чувствительности и специфичности (AUC = 0,626, 95%-ный ДИ [0,548; 0, 705]

и $p = 0,003$; 56,8 %; 56,9 %, пороговое значение 1006).

3) ГKB в качестве маркера полярности аффективного эпизода

По данным одного исследования, ни один из изучаемых ГKB (NLR, PLR, MLR, SII) не может быть использован в качестве лабораторного маркера, позволяющего различить пациентов с маниакальной и депрессивной фазами БАП [24]. Для всех маркеров, кроме NLR, $p > 0,05$, в случае NLR уровень специфичности 20,7 %.

III. Результаты по третьему исследовательскому вопросу: связь ГKB с ИМТ и компонентами метаболического синдрома у пациентов с депрессией

В 15 из 35 включенных в обзор исследований в числе анализируемых параметров присутствуют метаболические показатели, из них лишь в шести анализировали связь этих показателей с ГKB (см. табл. П6 в электронном приложении по ссылке <https://psypharma.ru/prilozhenie5>).

1) Монополярная депрессия

Связь NLR с ИМТ проанализирована в трех исследованиях [16, 32, 37], в двух из них между параметрами нет статистически значимых корреляций [16, 32], в третьем обнаружена слабая положительная корреляция [37]. В одной работе выявлена прямая корреляция между SII и ИМТ [38].

2) Биполярная депрессия

Отсутствовали корреляции между NLR и ИМТ [25] и между SII и ИМТ [12, 25]. По результатам одного исследования (опубликовано в статье [11], не включенной в обзор по причине, указанной выше), отсутствовала корреляция между SIRI и ИМТ.

Таким образом, результаты двух исследований подтвердили наличие связи между уровнем ГKB, а именно NLR [37] и SII [38], и ИМТ (в обоих случаях — у пациентов с БДР), однако сила этой связи невелика. Не найдено исследований, в которых оценивали бы связь ГKB с компонентами метаболического синдрома.

Обсуждение

В систематическом обзоре обобщены данные 35 исследований, посвященных роли ГKB, в частности, NLR, PLR, MLR, SII и SIRI, в диагностике и оценке клинических характеристик ДЭ в рамках расстройств аффективного спектра. В соответствии с полученными результатами можно дать три основных ответа на исследовательские вопросы.

I. Какие из показателей ГKB являются информативными для выделения ДЭ в рамках РДР и БАП?

Большинство исследований, однако не все, подтвердили, что показатели NLR и PLR значимо выше среди пациентов с БДР по сравнению со здоровыми представителями контрольной группы. Для БАП-Д показатели NLR выше, а PLR ниже, чем в контрольной группе. По результатам ROC-анализа наиболее информативными в качестве потенциальных диагностических биомаркеров депрессии представляются коэффициент PLR для БДР и NLR для БАП-Д. Однако

значения AUC ниже клинически значимого порога 0,7, что указывает на потенциальную, но ограниченную диагностическую ценность.

II. *Имеется ли связь ГКВ с клиническими характеристиками, отражающими тяжесть и/или остроту расстройств настроения?*

Выявлены противоречивые результаты анализа зависимости тяжести БДР от показателей NLR, PLR и MLR. В двух исследованиях выявлена связь SII с тяжестью симптомов депрессии, что делает SII более стабильным маркером воспалительной нагрузки при БДР [27, 38]. Для БАП-Д не было выявлено связи ГКВ с тяжестью симптомов депрессии [12, 30]. В четырех исследованиях повышение NLR и/или SII связано с маниакальными эпизодами, но не с депрессивными фазами [23, 30, 39, 40], однако в еще в одном исследовании [24] различий выявлено не было, что может объясняться фактором сезонности. Так, в одной работе у пациентов с БАП повышение NLR и SII наблюдалось только в осенне-зимний период [25].

Согласно результатам исследования, в котором изучалась связь ГКВ с рекуррентностью депрессии, значения PLR были ниже у пациентов с первым ДЭ по сравнению с РДР, значения SII при первом ДЭ были ниже, чем у представителей контрольной группы, но с РДР различия исчезали [23]. Некоторые исследования указывают на связь NLR с ответом на терапию антидепрессантами, хотя результаты оказались смешанными.

Связь NLR с суицидальными попытками и суицидальным мышлением у пациентов с БДР обнаружена в шести исследованиях. Однако в четырех работах различий не выявлено. Для пациентов с БАП связь ГКВ с суицидальными попытками не обнаружена. По результатам ROC-анализа ассоциаций с суицидальным риском при БДР наиболее информативным оказался NLR (AUC = 0,750) [45].

III. *Имеется ли взаимосвязь ГКВ с ИМТ и компонентами метаболического синдрома?*

В двух работах была выявлена слабая связь NLR и SII с ИМТ у пациентов с БДР [37, 38]. Отсутствие данных о связи ГКВ с компонентами метаболического синдрома — значительный пробел, требующий внимания в будущих работах.

Полученные результаты о связи более высоких значений показателей NLR и PLR у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми испытуемыми согласуются с результатами более ранних метаанализов, в которых также отмечалось значимое повышение этих маркеров у пациентов с БДР и БАД-Д [6-8]. Вместе с тем авторы подчеркивают высокую гетерогенность исследований, связанную как с различиями в дизайне и характеристиках выборок, так и с методами оценки депрессивной симптоматики и терапии.

Следует отметить, что NLR изначально был предложен как прогностический показатель тяжести состояния у пациентов в критических состояниях и отражает баланс между активностью врожденного (нейтрофилы) и адаптивного (лимфоциты) иммунитета [47]. Это делает его удобным и экономически эффективным биомаркером для клинической и исследовательской практики.

Показатель PLR, в свою очередь, также отражает системное воспаление, но включает влияние тромбоцитарного звена. Тромбоциты активно участвуют не только в коагуляции, но и в воспалительных реакциях: они регулируют проницаемость сосудистой стенки, способствуют миграции нейтрофилов и моноцитов, а также участвуют в иммунной модуляции через экспрессию рецепторов и медиаторов. Существенный интерес вызывает их связь с серотонинергической системой. Тромбоциты содержат значительное количество серотонина, экспрессируют его рецепторы (в частности, 5-HT_{2A}) и транспортеры, аналогичные тем, что представлены в центральной нервной системе [48]. Ранее сообщалось, что PLR может быть повышен у пациентов с депрессией, совершивших суицидальные попытки, особенно с высокой летальностью [49]. У этих пациентов также чаще наблюдаются повышенные уровни импульсивности и агрессии — черты, характерные для маниакальных и смешанных состояний. Ряд исследований указывает на то, что уровень серотонина в тромбоцитах у суицидентов значительно ниже, чем у лиц без суицидального поведения, а количество 5-HT_{2A}-рецепторов выше [50, 51]. Эти данные подкрепляют гипотезу о связи между тромбоцитарной функцией, серотонинергической дисрегуляцией и суицидальным поведением у пациентов с аффективными расстройствами, особенно при БАП. Возможно, дальнейшее изучение PLR в контексте смешанных состояний и высокого суицидального риска при БАП позволит выявить клинически значимые биомаркеры риска.

Важной особенностью нашего обзора является систематический анализ связи клинических характеристик депрессии с ГКВ. Хотя количество таких исследований пока ограничено, а результаты неоднородны, можно выделить несколько перспективных направлений: роль NLR и SII в стратификации тяжести депрессии, ассоциации PLR с суицидальным риском, а также возможные различия в уровнях ГКВ между первым ДЭ и дальнейшими ДЭ.

Одним из наиболее перспективных направлений применения ГКВ может стать их использование для дифференциальной диагностики биполярной и монополярной депрессии. Согласно результатам данного обзора, уровни NLR и SII в большей части исследований выше при БАП-Д, чем при РДР, тогда как PLR может быть ниже. Это указывает на потенциал использования ГКВ в качестве стратификационных биомаркеров. Патофизиологически данные различия могут быть связаны с более выраженной нейровоспалительной компонентой при биполярной депрессии, активацией микроглии благодаря высокому уровню IL-6, IL-1b, TNF-а, более активной дисрегуляцией моноаминовых систем, а также более высокой коморбидностью с метаболическими нарушениями [52].

Имеющиеся данные о связи ГКВ с ответом на терапию указывают на потенциальную возможность их использования в качестве предиктивных биомаркеров для прогнозирования терапевтического ответа и риска формирования лекарственной резистентности. Кроме того, изучение роли системного

воспаления в патогенезе аффективных расстройств открывает перспективу разработки новых терапевтических стратегий, основанных на использовании препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (таких как ингибиторы циклооксигеназы-2, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, ингибиторы цитокинов, статины). Уже получены предварительные данные об эффективности подобных стратегий при лечении депрессии [53], однако это требует подтверждения в более крупных и методологически строгих исследованиях, в том числе в выборках, стратифицированных на основе маркеров системного воспаления, что должно способствовать персонализации лечения.

Текущий обзор имеет ряд ограничений. Во-первых, следует учитывать, что на данные результаты могли повлиять неучтенные факторы, такие как образ жизни, курение, ИМТ, пол и этническая принадлежность, которые анализировались не во всех исследованиях. Кроме того, на результаты может влиять наличие психофармакологического лечения. Для лучшего понимания влияния психофармакологического лечения на ГКВ необходимы дополнительные исследования на пациентах, не принимавших препараты, а также исследования до и после лечения. Во-вторых, была обнаружена высокая неоднородность между исследованиями, что частично ограничивает возможность обобщения результатов. В-третьих, открытым остается вопрос о связи исследуемых ГКВ с другими периферическими маркерами активации иммунной системы у пациентов с депрессией, такими как IL-6, IL-1b, TNF и С-реактивный белок, которые в настоящем обзоре не были рассмотрены.

Заключение

Обобщение результатов исследований, включенных в систематический обзор, подтверждает повышение ГКВ при депрессии (в рамках как БДР, так и БАР), что согласуется с результатами предыдущих систематических обзоров и метаанализов. При до-

статочно высокой гетерогенности исследований и неоднородности полученных данных полученные результаты позволяют говорить о прямой связи между уровнем ГКВ и тяжестью депрессии при БДР (при БАР связь ГКВ с тяжестью депрессии в отобранных исследованиях не изучали). Кроме того, более высокий уровень ГКВ при депрессии в рамках БДР ассоциирован с наличием суицидального поведения (для БАР такие данные отсутствуют). Результаты ряда исследований, в которых изучали связь ГКВ с нозологической принадлежностью депрессии и с фазой аффективного расстройства, свидетельствуют о более высоком уровне ГКВ при биполярной депрессии по сравнению с БДР, а также о более высоком уровне ГКВ при мании по сравнению с биполярной депрессией, но другие исследования не подтверждают эти данные. В ряде исследований был проведен ROC-анализ с определением пороговых значений, однако в большинстве случаев отсутствие статистической значимости и недостаточно высокие показатели чувствительности и специфичности не дают оснований на сегодняшний день говорить о практической применимости ГКВ в качестве диагностических или прогностических биомаркеров. Ни в одном из включенных в обзор исследований не оценивали связь ГКВ с метаболическим синдромом или его отдельными компонентами. Вместе с тем в ряде работ изучали связь ГКВ с ИМТ, при этом в двух исследованиях отмечена положительная корреляция между этими показателями.

Таким образом, несмотря на имеющиеся ограничения, представленный систематический обзор подтверждает роль системного воспаления в патогенезе аффективных расстройств и обосновывает потенциальную клиническую ценность ГКВ. Дальнейшие исследования, сфокусированные на стандартизации методов, учете конфаундеров и изучении связи ГКВ с метаболическими параметрами, необходимы для внедрения этих показателей в реальную клиническую практику с целью совершенствования диагностики и персонализации терапии депрессивных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Pastis I., Santos M.G., Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: Beyond the monoamine hypothesis // *Front Behav Neurosci.* – 2024. – Vol. 17. – Art. 1282242. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1282242>
- Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1b, tumour necrosis factor a and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol. 16 (1). – Pp. 22–34. – <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Kappellmann N., Lewis G., Dantzer R. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // *Mol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23 (2). – Pp. 335–343. – <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>
- Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.З. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств // *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имен В.М. Бехтерева.* – 2024. – Т. 58, № 1. – С. 47–55. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-794>
- Pastis I., Santos M.G., Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: Beyond the monoamine hypothesis // *Front Behav Neurosci.* – 2024. – Vol. 17. – Art. 1282242. – <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1282242>
- Haapakoski R., Mathieu J., Ebmeier K.P. et al. Cumulative meta-analysis of interleukins 6 and 1b, tumour necrosis factor a and C-reactive protein in patients with major depressive disorder // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 49. – Pp. 206–215. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.06.001>
- Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target // *Nat Rev Immunol.* – 2016. – Vol. 16 (1). – Pp. 22–34. – <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- Kappellmann N., Lewis G., Dantzer R. et al. Antidepressant activity of anti-cytokine treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials of chronic inflammatory conditions // *Mol Psychiatry.* – 2018. – Vol. 23 (2). – Pp. 335–343. – <https://doi.org/10.1038/mp.2016.167>
- Gorbulova A.P., Rukavishnikov G.V., Kas'janov E.D., Mazo G.Je. Rol' gematologicheskikh koeficientov sistemnogo vospaleniya v diagnostike i ocenke riska affektivnykh rasstrojstv // *Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imen V.M. Behtereva.* – 2024. – Т. 58, № 1. – С. 47–55. – <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-1-794>

6. Mazza M.G., Lucchi S., Tringali A.G.M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2018. – Vol. 84 (pt. A). – Pp. 229–236. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>
7. 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. – Vol. 308. – Pp. 375–383. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038>
8. 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. – Vol. 13. – Art. 893097. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.893097>
9. Popov M.Yu., Popov Yu.V., Kosterin D.N., Lepik O.V. Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: A scoping review // *Consortium Psychiatricum*. – 2024. – Vol. 5 (2). – Pp. 45–61. – <https://doi.org/10.17816/CP15514>
10. Study Quality Assessment Tools. – URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> [accessed April 27, 2025].
11. 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. – Vol. 13 (9). – Art. 1408. – <https://doi.org/10.3390/jpm13091408>
12. 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. – Vol. 13 (8). – Art. 1245. – <https://doi.org/10.3390/jpm13081245>
13. Demir S., Atli A., Bulut M. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 2253–2258. – <https://doi.org/10.3390/jjms25084310>
14. Demircan F., Gözel N., Kiliç F. et al. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder // *Neurol Ther*. – 2016. – Vol. 5 (1). – Pp. 27–33. – <https://doi.org/10.1007/s40120-015-0039-8>
15. Ekinci O., Ekinci A. The Connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: A specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio // *Nord J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 71 (8). – Pp. 574–580. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1363285>
16. Euteneuer F., Dannehl K., Del Rey A. et al. Peripheral immune alterations in major depression: The role of subtypes and pathogenetic characteristics // *Front Psychiatry*. – 2017. – Vol. 8. – Art. 250. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00250>
17. 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-naïve adolescents with major depressive disorder // *Psychiatry Res*. – 2021. – Vol. 305. – Art. 114216. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114216>
18. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders // *J Affect Disord*. – 2022. – Vol. 309. – Pp. 221–228. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9>
19. Liu Y., Li C., Ren H. et al. The relationship of peripheral blood cell inflammatory biomarkers and psychological stress in unmedicated major depressive disorder // *J Psychiatr Res*. – 2024. – No. 176. – Pp. 155–162. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.013>
20. Önen Ö., ÖzekErkuran H., Bağ Ö., Abacıgil F. Blood count parameters as inflammation indicators in children and adolescents diagnosed with depressive disorder // *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 31 (4). – Pp. 425–433. – <https://doi.org/10.5152/pcp.2021.21137>
21. Paniagua G., González-Blanco L., Sáiz P.A. et al. Platelet and white blood-cell-based ratios: Differential inflammatory markers of severe mental disorders? // *Span J Psychiatry Ment Health*. – 2023. – Art. S2950-2853(23)00008-X. – <https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.03.002>
22. Singh D., Guest P.C., Dobrowolny H. et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression // *J Neuroinflammation*. – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 74. – <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02429-7>
23. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Xu H. et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22 (1). – Art. 150. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9>
24. Dadouli K., Janho M.B., Hatziefthimiou A., et al. Neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammatory index in different states of bipolar disorder // *Brain Sci*. – 2022. – Vol. 12 (8). – Art. 1034. – <https://doi.org/10.3390/brainsci12081034>
25. Dallspezia S., Cardaci V., Mazza M.G. et al. Higher seasonal variation of systemic inflammation in bipolar disorder // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25 (8). – Art. 4310. – <https://doi.org/10.3390/jjms25084310>
26. Aydın Sunbul E., Sunbul M., Yanartas O. et al. Increased Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors // *Psychiatry Investig*. – 2016. – Vol. 13 (1). – Pp. 121–126. – <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.121>
6. Mazza M.G., Lucchi S., Tringali A.G.M. et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2018. – Vol. 84 (pt. A). – Pp. 229–236. – <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.012>
7. 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. – Vol. 308. – Pp. 375–383. – <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.038>
8. 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. – Vol. 13. – Art. 893097. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.893097>
9. Popov M.Yu., Popov Yu.V., Kosterin D.N., Lepik O.V. Inflammatory hematological ratios in adolescents with mental disorders: A scoping review // *Consortium Psychiatricum*. – 2024. – Vol. 5 (2). – Pp. 45–61. – <https://doi.org/10.17816/CP15514>
10. Study Quality Assessment Tools. – URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> [accessed April 27, 2025].
11. 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. – Vol. 13 (9). – Art. 1408. – <https://doi.org/10.3390/jpm13091408>
12. 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. – Vol. 13 (8). – Art. 1245. – <https://doi.org/10.3390/jpm13081245>
13. Demir S., Atli A., Bulut M. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with major depressive disorder undergoing no pharmacological therapy // *Neuropsychiatr Dis Treat*. – 2015. – Vol. 11. – Pp. 2253–2258. – <https://doi.org/10.3390/jjms25084310>
14. Demircan F., Gözel N., Kiliç F. et al. The impact of red blood cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio on the diagnosis of major depressive disorder // *Neurol Ther*. – 2016. – Vol. 5 (1). – Pp. 27–33. – <https://doi.org/10.1007/s40120-015-0039-8>
15. Ekinci O., Ekinci A. The Connections among suicidal behavior, lipid profile and low-grade inflammation in patients with major depressive disorder: A specific relationship with the neutrophil-to-lymphocyte ratio // *Nord J Psychiatry*. – 2017. – Vol. 71 (8). – Pp. 574–580. – <https://doi.org/10.1080/08039488.2017.1363285>
16. Euteneuer F., Dannehl K., Del Rey A. et al. Peripheral immune alterations in major depression: The role of subtypes and pathogenetic characteristics // *Front Psychiatry*. – 2017. – Vol. 8. – Art. 250. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00250>
17. 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-naïve adolescents with major depressive disorder // *Psychiatry Res*. – 2021. – Vol. 305. – Art. 114216. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.114216>
18. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Chen J. Neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte and monocyte/lymphocyte ratios in patients with affective disorders // *J Affect Disord*. – 2022. – Vol. 309. – Pp. 221–228. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9>
19. Liu Y., Li C., Ren H. et al. The relationship of peripheral blood cell inflammatory biomarkers and psychological stress in unmedicated major depressive disorder // *J Psychiatr Res*. – 2024. – No. 176. – Pp. 155–162. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2024.06.013>
20. Önen Ö., ÖzekErkuran H., Bağ Ö., Abacıgil F. Blood count parameters as inflammation indicators in children and adolescents diagnosed with depressive disorder // *Psychiatry Clin Psychopharmacol*. – 2021. – Vol. 31 (4). – Pp. 425–433. – <https://doi.org/10.5152/pcp.2021.21137>
21. Paniagua G., González-Blanco L., Sáiz P.A. et al. Platelet and white blood-cell-based ratios: Differential inflammatory markers of severe mental disorders? // *Span J Psychiatry Ment Health*. – 2023. – Art. S2950-2853(23)00008-X. – <https://doi.org/10.1016/j.sjpmh.2023.03.002>
22. Singh D., Guest P.C., Dobrowolny H. et al. Changes in leukocytes and CRP in different stages of major depression // *J Neuroinflammation*. – 2022. – Vol. 19 (1). – Art. 74. – <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02429-7>
23. Wei Y., Feng J., Ma J., Chen D., Xu H. et al. Characteristics of platelet-associated parameters and their predictive values in Chinese patients with affective disorders // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22 (1). – Art. 150. – <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03775-9>
24. Dadouli K., Janho M.B., Hatziefthimiou A., et al. Neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammatory index in different states of bipolar disorder // *Brain Sci*. – 2022. – Vol. 12 (8). – Art. 1034. – <https://doi.org/10.3390/brainsci12081034>
25. Dallspezia S., Cardaci V., Mazza M.G. et al. Higher seasonal variation of systemic inflammation in bipolar disorder // *Int J Mol Sci*. – 2024. – Vol. 25 (8). – Art. 4310. – <https://doi.org/10.3390/jjms25084310>
26. Aydın Sunbul E., Sunbul M., Yanartas O. et al. Increased Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with depression is correlated with the severity of depression and cardiovascular risk factors // *Psychiatry Investig*. – 2016. – Vol. 13 (1). – Pp. 121–126. – <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.121>

27. Cui S., Li J., Liu Y. et al. Correlation of systemic immune-inflammation index and moderate/major depression in patients with depressive disorders: A large sample cross-sectional study // *Front Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1159889. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1159889>
28. Adhikari A., Dikshit R., Karia S. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and c-reactive protein level in patients with major depressive disorder before and after pharmacotherapy // *East Asian Arch Psychiatry*. – 2018. – Vol. 28 (2). – Pp. 53–58.
29. Kayhan F., Gündüz Ş., Ersoy S.A. et al. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression // *Psychiatry Res.* – 2017. – Vol. 247. – Pp. 332–335. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.016>
30. Kucukkarapinar M., Erbil D., Keles İ., Karadag F. Association between mood disorder severity, treatment response and systemic inflammatory markers: Exploring the role of NLR, PLR, MLR, and SII // *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* – 2024. – Vol. 34 (1). – Pp. 19–28. – <https://doi.org/10.5152/pcp.2024.23760>
31. Velasco Á., Rodríguez-Revuelta J., Olié E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior // *Eur Psychiatry*. – 2020. – Vol. 63 (1). – Art. e14. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20>
32. Vos C.F., Birkenhäger T.K., Nolen W.A. 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. – Vol. 16. – Art. 100319. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100319>
33. Koureta A., Asimakopoulos L.O., Bozikas V.P., Agorastos A. Immune cell ratios are higher in bipolar affective than unipolar depressive disorder and modulated by mood episode: A retrospective, cross-sectional study // *Brain Sci.* – 2023. – Vol. 13 (3). – Art. 448. – <https://doi.org/10.3390/brainsci13030448>
34. Puangsri P., Jinanarong V., Ninla-Aesong P. Impact of antidepressant treatment on complete blood count parameters and inflammatory ratios in adolescents with major depressive disorder // *J Psychiatr Res.* – 2023. – Vol. 157. – Pp. 26–35. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.017>
35. Paolini M., Harrington Y., Raffaelli L. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and antidepressant treatment response in patients with major depressive disorder: Effect of sex and hippocampal volume // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2023. – Vol. 76. – Pp. 52–60. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.010>
36. Berkol T.D., Özönder Ünal İ. Exploring the clinical characteristics and etiological factors of comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder // *Biomol Biomed.* – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 1136–1145. – <https://doi.org/10.17305/bb.2023.9690>
37. 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. – Vol. 14. – Art. 1197775. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197775>
38. 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. – Vol. 16. – Pp. 4451–4460. – <https://doi.org/10.2147/JIR.S433397>
39. Dionisie V., Filip G.A., Manea M.C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: A quest for biological markers // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (9). – Art. 1924. – <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>
40. 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. – Vol. 11 (1). – Art. 58. – <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>
41. Zhong X., Giang Y., Wang L. et al. Peripheral immunity and risk of incident brain disorders: A prospective cohort study of 161,968 participants // *Transl Psychiatry.* – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 382. – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02683-0>
42. Zeng J., Zhang Y., Xiang Y. et al. Optimizing multi-domain hematologic biomarkers and clinical features for the differential diagnosis of unipolar depression and bipolar depression // *Npj Ment Health Res.* – 2023. – Vol. 2 (1). – Art. 4. – <https://doi.org/10.1038/s44184-023-00024-z>
43. Buoli M., Capuzzi E., Caldiroli A. et al. Clinical and Biological Factors Are Associated with treatment-resistant depression // *Behav Sci (Basel).* – 2022. – Vol. 12 (2). – Art. 34. – <https://doi.org/10.3390/bs12020034>
44. Pethő B., Kovács M.Á., Simon D. et al. Investigation of peripheral inflammatory biomarkers in association with suicide risk in major depressive disorder // *Front Psychiatry.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1321354. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1321354>
45. Amitai M., Kaffman S., Kroizer E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors // *Brain Behav Immun.* – 2022. – Vol. 104. – Pp. 31–38. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.018>
46. Gundogdu Meydaneri G., Meydaneri S. Can Neutrophil lymphocyte ratio predict the likelihood of suicide in patients with major depression? // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10 (4). – e2510. – <https://doi.org/10.7759/cureus.2510>
47. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratisl Lek Listy.* – 2001. – Vol. 102 (1). – Pp. 5–14.
27. Cui S., Li J., Liu Y. et al. Correlation of systemic immune-inflammation index and moderate/major depression in patients with depressive disorders: A large sample cross-sectional study // *Front Psychiatry.* – 2023. – Vol. 14. – Art. 1159889. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1159889>
28. Adhikari A., Dikshit R., Karia S. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and c-reactive protein level in patients with major depressive disorder before and after pharmacotherapy // *East Asian Arch Psychiatry.* – 2018. – Vol. 28 (2). – Pp. 53–58.
29. Kayhan F., Gündüz Ş., Ersoy S.A. et al. Relationships of neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios with the severity of major depression // *Psychiatry Res.* – 2017. – Vol. 247. – Pp. 332–335. – <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.11.016>
30. Kucukkarapinar M., Erbil D., Keles İ., Karadag F. Association between mood disorder severity, treatment response and systemic inflammatory markers: Exploring the role of NLR, PLR, MLR, and SII // *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* – 2024. – Vol. 34 (1). – Pp. 19–28. – <https://doi.org/10.5152/pcp.2024.23760>
31. Velasco Á., Rodríguez-Revuelta J., Olié E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A potential new peripheral biomarker of suicidal behavior // *Eur Psychiatry.* – 2020. – Vol. 63 (1). – Art. e14. – <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2019.20>
32. Vos C.F., Birkenhäger T.K., Nolen W.A. 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. – Vol. 16. – Art. 100319. – <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100319>
33. Koureta A., Asimakopoulos L.O., Bozikas V.P., Agorastos A. Immune cell ratios are higher in bipolar affective than unipolar depressive disorder and modulated by mood episode: A retrospective, cross-sectional study // *Brain Sci.* – 2023. – Vol. 13 (3). – Art. 448. – <https://doi.org/10.3390/brainsci13030448>
34. Puangsri P., Jinanarong V., Ninla-Aesong P. Impact of antidepressant treatment on complete blood count parameters and inflammatory ratios in adolescents with major depressive disorder // *J Psychiatr Res.* – 2023. – Vol. 157. – Pp. 26–35. – <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.017>
35. Paolini M., Harrington Y., Raffaelli L. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and antidepressant treatment response in patients with major depressive disorder: Effect of sex and hippocampal volume // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2023. – Vol. 76. – Pp. 52–60. – <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.010>
36. Berkol T.D., Özönder Ünal İ. Exploring the clinical characteristics and etiological factors of comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder // *Biomol Biomed.* – 2023. – Vol. 23 (6). – Pp. 1136–1145. – <https://doi.org/10.17305/bb.2023.9690>
37. 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. – Vol. 14. – Art. 1197775. – <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1197775>
38. 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. – Vol. 16. – Pp. 4451–4460. – <https://doi.org/10.2147/JIR.S433397>
39. Dionisie V., Filip G.A., Manea M.C. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a novel inflammatory marker, as a predictor of bipolar type in depressed patients: A quest for biological markers // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10 (9). – Art. 1924. – <https://doi.org/10.3390/jcm10091924>
40. 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. – Vol. 11 (1). – Art. 58. – <https://doi.org/10.3390/brainsci11010058>
41. Zhong X., Giang Y., Wang L. et al. Peripheral immunity and risk of incident brain disorders: A prospective cohort study of 161,968 participants // *Transl Psychiatry.* – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. 382. – <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02683-0>
42. Zeng J., Zhang Y., Xiang Y. et al. Optimizing multi-domain hematologic biomarkers and clinical features for the differential diagnosis of unipolar depression and bipolar depression // *Npj Ment Health Res.* – 2023. – Vol. 2 (1). – Art. 4. – <https://doi.org/10.1038/s44184-023-00024-z>
43. Buoli M., Capuzzi E., Caldiroli A. et al. Clinical and Biological Factors Are Associated with treatment-resistant depression // *Behav Sci (Basel).* – 2022. – Vol. 12 (2). – Art. 34. – <https://doi.org/10.3390/bs12020034>
44. Pethő B., Kovács M.Á., Simon D. et al. Investigation of peripheral inflammatory biomarkers in association with suicide risk in major depressive disorder // *Front Psychiatry.* – 2024. – Vol. 15. – Art. 1321354. – <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1321354>
45. Amitai M., Kaffman S., Kroizer E. et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biomarkers for suicidal behavior in children and adolescents with depression or anxiety treated with selective serotonin reuptake inhibitors // *Brain Behav Immun.* – 2022. – Vol. 104. – Pp. 31–38. – <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.04.018>
46. Gundogdu Meydaneri G., Meydaneri S. Can Neutrophil lymphocyte ratio predict the likelihood of suicide in patients with major depression? // *Cureus.* – 2018. – Vol. 10 (4). – e2510. – <https://doi.org/10.7759/cureus.2510>
47. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // *Bratisl Lek Listy.* – 2001. – Vol. 102 (1). – Pp. 5–14.