Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №11, с. 42–48
https://doi.org/10.17116/jnevro202412411142

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 11, pp. 42–48
https://doi.org/10.17116/jnevro202412411142

Роль иммуновоспалительных факторов в развитии негативной симптоматики при шизофрении

© А.А. МОРИТЦ, П.С. ТЕРЕБОВА, М.В. ИВАНОВ

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

Резюме

В обзоре литературы проводилась оценка полученных за последние 10 лет данных о взаимосвязи между воспалительными маркерами и тяжестью негативной симптоматики при шизофрении. В соответствии с рекомендациями PRISMA был проведен систематический поиск в базах данных PubMed, Mendeley и eLibrary. Из 407 найденных по ключевым словам публикаций были отобраны 7 исследований, в которых количественно оценивалась взаимосвязь между концентрацией воспалительных маркеров и выраженностью негативных нарушений при шизофрении. В трех публикациях сообщалось о статистически значимых положительных корреляциях между уровнем фактора некроза опухоли (TNF)-α и баллами негативной субшкалы шкалы оценки позитивных и негативных симптомов (PANSS): две — умеренной и две — слабой силы. В двух работах были зарегистрированы достоверные умеренные и слабые связи негативной симптоматики с интерлейкинами (IL)-1β, IL-6, IL-8, IL-10. Была обнаружена взаимосвязь негативных симптомов с концентрацией С-реактивного белка, аутоантителами к нейротрофину S100b и основному белку миелина (ОБМ). Кроме того, иммуновоспалительные показатели соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), моноцитов к лимфоцитам (MLR), Индекс системного иммунного воспаления (SII), которые в целом отражают направление воспалительного ответа, были связаны с выраженностью негативных расстройств. В проанализированных работах получены убедительные данные о наличии достоверных взаимосвязей между рядом цитокинов и тяжестью негативной симптоматики, что подтверждает ранее опубликованные данные литературы о патогенетической роли нейровоспаления в формировании негативных симптомов.

Ключевые слова: *шизофрения, негативные симптомы, нейровоспаление, цитокины, биомаркеры, систематический обзор.*

Информация об авторах:
Моритц А.А. — https://orcid.org/0000-0002-5786-5078
Теребова П.С. — https://orcid.org/0009-0006-7097-6449
Иванов М.В. — https://orcid.org/0000-0001-7829-2486
Автор, ответственный за переписку: Моритц А.А. — e-mail: moritzar@mail.ru

Как цитировать:
Моритц А.А., Теребова П.С., Иванов М.В. Роль иммуновоспалительных факторов в развитии негативной симптоматики при шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(11):42–48. https://doi.org/10.17116/jnevro202412411142

The role of immuno-inflammatory factors in the development of negative symptoms in schizophrenia

© A.A. MORITZ, P.S. TEREBOVA, M.V. IVANOV

Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Abstract

The literature review assessed the data obtained over the past 10 years on the relationship between inflammatory markers and the severity of negative symptoms in schizophrenia. A systematic search of the PubMed, Mendeley, and eLibrary databases was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. Of the 407 publications found, 7 studies were selected by keywords that quantitatively assessed the relationship between the concentration of inflammatory markers and the severity of negative disorders in schizophrenia. Three publications reported statistically significant positive correlations between the level of tumor necrosis factor TNF-α and the scores of the negative subscale of the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), two studies showed moderate correlations and weak correlations were reported in two publications. Two studies recorded reliable moderate and weak associations of negative symptoms with IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10. A relationship was found between negative symptoms and the concentration of C-reactive protein, autoantibodies to neurotrophin S100b and myelin basic protein (MBP). In addition, immune-inflammatory indices of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and the Systemic Immune Inflammation Index (SII), which generally reflect the direction of the inflammatory response, were associated with the severity of negative disorders. The analyzed studies provided convincing data on the presence of reliable relationships between a number of cytokines and the severity of negative symptoms, which confirms previously published literature data on the pathogenetic role of neuroinflammation in the formation of negative symptoms.

Keywords: *schizophrenia, negative symptoms, neuroinflammation, cytokines, biomarkers, systematic review.*

Information about the authors:
Moritz A.A. — https://orcid.org/0000-0002-5786-5078
Terebova P.S. — https://orcid.org/0009-0006-7097-6449
Ivanov M.V. — https://orcid.org/0000-0001-7829-2486
Corresponding author: Moritz A.A. — e-mail: moritzar@mail.ru

To cite this article:
Moritz AA, Terebova PS, Ivanov MV. The role of immuno-inflammatory factors in the development of negative symptoms in schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(11):42–48. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202412411142

Согласно современному пониманию, шизофрения характеризуется хроническим прогредиентным течением, приводящим к инвалидизации, что определяет высокие затраты на терапию, социальную защиту и реабилитацию больных [1, 2]. Основной причиной социальной дезадаптации считается наличие расстройств негативного полюса, которые широко представлены у пациентов и уже через 1 год после первой госпитализации достигают 16—35% [1, 2]. Несмотря на то что негативные симптомы (НС) вносят основной вклад в нарушение функционирования больных шизофренией [3, 4], до настоящего времени не существует специфического одобренного лечения НС [5, 6], что объясняется как сложной оценкой этих симптомов, так и недостаточными знаниями о нейробиологии самого заболевания.

Национальным институтом психического здоровья США был проведен один из наиболее крупных проектов по изучению негативных нарушений при шизофрении — NIMH-MATRICS [7]. В нем была показана необходимость исключения НС, которые напрямую не связаны с эмоциональным и мотивационным дефицитом, а также тех, которые накладываются на другие дименсии шизофрении, такие как когнитивная дезорганизация, когнитивные нарушения и депрессивные симптомы. В итоге был достигнут консенсус относительно включения следующих пяти основных доменов в пятифакторную модель негативных расстройств: ангедония; аволиция (апатия/абулия); асоциальность (социальная замкнутость); алогия (бедность речевой продукции); аффективное уплощение. Последующая разработка на основе данной модели диагностических шкал позволила, по мнению ряда авторов [8—10], частично решить проблему дифференциальной диагностики первичных (ПНС) и вторичных (ВНС) НС. Однако клиническое наложение на ПНС таких вторичных факторов, как депрессия, паркинсонизм, позитивные симптомы, все еще может создавать ложное клиническое впечатление о наличии выраженных дефицитарных симптомов [11]. Этим обусловлена необходимость в научных исследованиях исключать влияние данных второстепенных компонентов при изучении НС [3].

Кроме определенного прогресса в диагностических аспектах негативных расстройств, отмечается развитие и в изучении их патогенеза. Отечественными исследователями Т.П. Клюшник, А.Б. Смулевичем и соавт. [12] была предложена новая концепция клинико-биологической модели шизофрении, в которой важная роль в формировании психопатологических дименсий отдана хроническому неспецифическому воспалительному процессу и специфической генетической предиспозиции. В рамках данной модели воспалительный каскад, характеризующийся повышенной активацией иммунитета, продукцией провоспалительных цитокинов и окислительным дистрессом, при шизофрении может быть ключевым медиатором, лежащим в основе развития НС [13—15]. Предполагается, что уровень периферических цитокинов может отражать состояние иммунной системы мозга, вследствие чего эти биомаркеры активно анализируются при изучении механизмов, по которым воспаление может приводить к формированию тех или иных симптомов шизофрении [16, 17].

В ряде исследований показана связь между периферическими биомаркерами воспаления и возникновением НС [18—20]. По мнению B. Miller и соавт. [13], в процессе нейровоспаления сверхактивированные клетки микроглии выделяют провоспалительные цитокины и свободные радикалы, которые вызывают повреждение нейронов, дегенерацию, аномалии в белом веществе и снижение нейрогенеза, что может через нарушение нейротрансмиссии серотонинергической, дофаминергической и глутаматергической систем в конечном итоге приводить к появлению НС [19].

В нескольких метаанализах подтверждается гипотеза о повышенном уровне провоспалительных цитокинов в периферической крови при шизофрении [13, 21, 22]. Однако исследования, в которых изучалась взаимосвязь провоспалительных цитокинов и негативной симптоматики, демонстрируют неоднозначные результаты [23]. Вероятно, это может быть связано с применением различных психометрических батарей для выявления НС, разной степенью учета ВНС, различиями в методологии определения цитокинов в крови. Вместе с тем выявление взаимосвязи между НС и маркерами воспаления позволит внести уточнение в основы патогенеза НС и, следовательно, в разработку новых методов терапии данных симптомов.

Цель данного систематического обзора — оценка полученных за последние 10 лет данных о взаимосвязи между воспалительными маркерами и тяжестью негативной симптоматики у больных шизофренией.

Систематический обзор написан в соответствии со стандартами PRISMA [24]. В период с марта по май 2024 г. был проведен систематический поиск исследований, опубликованных с 2014 по 2024 г., в базах данных PubMed, Mendeley и eLibrary. Период последних 10 лет был выбран в связи с внедрением новых психометрических шкал для оценки НС, которые более чувствительны к ПНС. Поиск проводился с использованием ключевых слов, которые были скорректированы в зависимости от базы данных. Звездочкой (*) отмечено усеченное ключевое слово, из которого извлекается любое альтернативное окончание слова. Поиск осуществлялся по следующим ключевым словам в названиях статей и аннотациях: («schizo*») AND («negative symptom*») AND («inflammation» OR «neuroinflammation» OR «cytokines» OR «Neuro-Immune» OR «Immune-Inflammatory» OR «Inflammatory») NOT «systematic review»[Publication type] NOT «Review»[Publication type] NOT «Case reports»[Publication type]. Отбирались оригинальные исследования на английском и русском языках

с выборкой взрослых пациентов с установленным диагнозом «шизофрения» (F20 по Международной классификации болезней 10-го или 11-го пересмотров (МКБ-10/11) или «Диагностическому и статистическому руководству по психическим расстройствам» 4-го или 5-го издания).

Критерии включения: опубликовано в период с 2014 по 2024 г.; пациенты в возрасте от 18 лет с установленным диагнозом «шизофрения»; проводилась оценка воспалительных маркеров в периферической крови/сыворотке крови/плазме крови; проводилась оценка НС; количественно оценивались взаимосвязи между НС и воспалительными маркерами.

Критерии невключения: исследования на животных; обзорные статьи, тезисы конференций; генетические исследования; не исключались пациенты с сопутствующими соматическими заболеваниями; не получен доступ к полному тексту; написано не на английском или русском языках.

Поиск проводился в три этапа. Два автора независимо друг от друга отбирали публикации по названию/аннотации и извлекали данные из полнотекстовых статей. На первом этапе (идентификация) осуществлялся первичный поиск публикаций по ключевым словам и исключались повторяющиеся работы (дубликаты). На втором этапе проводился пошаговый скрининг публикаций по названию/абстракту в соответствии с заданной темой и установленными критериями включения/невключения. На третьем этапе (приемлемость) оценивались публикации на полнотекстовом уровне на предмет приемлемости публикации для включения в систематический обзор. Данные из отобранных работ в последующем извлекались и интерпретировались.

Первичный систематический поиск выявил 423 публикации, из которых после исключения дубликатов (n=16) 407 работ вошли в скрининг-анализ названий и аннотаций. В результате скрининга было исключено 373 публикации, не соответствующих тематике обзора. Затем был проведен полнотекстовый анализ отобранных на этапе скрининга работ (n=34) на предмет приемлемости критериям включения/невключения. Причинами исключения работ на полнотекстовом уровне были следующие: не оценивалась связь между НС и воспалительными маркерами (n=15); генетические исследования (n=4); диагноз не соответствует критериям включения (n=4); возраст пациентов менее 18 лет (n=3); не оценивались НС (n=1). В итоге 7 исследований [25—31] соответствовали критериям включения и тем самым были отобраны в систематический обзор с последующим качественным анализом извлеченных данных.

Большинство этих работ было кросс-секционным [26—29, 31], за исключением двух лонгитюдных исследований [25, 30]. Все рассматриваемые исследования были направлены на изучение взаимосвязи выраженности НС и концентрации провоспалительных маркеров. При этом направление воспалительного процесса оценивалось не только по концентрации цитокинов [25, 28—31], но и по наличию антител к белкам головного мозга [26], а также по воспалительным показателям соотношения клеток в клиническом анализе крови [27]. В большинстве отобранных исследований [25, 28—31] уровень системного воспаления оценивался в той или иной степени представленности по следующим цитокинам: интерлейкины (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-17), фактор некроза опухоли (TNF)-α, интерфероны (IFN-α, IFN-γ) и С-реактивный белок (СРБ). Методологически отличалась работа M. Šagud и соавт. [27], где в качестве маркеров, отражающих уровень воспалительного ответа, применялись показатели соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), тромбоцитов к лимфоцитам (PLR), моноцитов к лимфоцитам (MLR) и индекс системного иммунного воспаления (индекс SII), который рассчитывается как соотношение (нейтрофил×тромбоцит)/лимфоцит. Согласно данным, полученным этими авторами, индекс SII оказался более валидным маркером, отражающим баланс между состоянием воспаления и иммунного ответа человека, чем PLR, NLR и MLR. Определение этих параметров показало себя как недорогой и доступный способ оценки уровня системного воспаления в организме [32]. В свою очередь в работе Т.П. Клюшник и соавт. [26] была проведена оценка не только показателей системного воспаления в виде уровня энзиматической активности лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и ее ингибитора — альфа-1 протеиназного ингибитора (α1-ПИ), но и специфического воспаления с определением уровеня аутоантител (аАТ) к нейроспецифическим антигенам — нейротрофину S100b и основному белку миелина (ОБМ). В целях оценки направленности воспалительного процесса также вычислялся протеазно-ингибиторный индекс (ПИИ), представляющий собой соотношение активности ЛЭ и α1-ПИ. Как эти, так и данные, касающиеся методологии отобранных для настоящего обзора исследований, представлены в **табл. 1.** Уровень воспалительных маркеров в работах оценивался при помощи следующих методов: иммуноферментного анализа (ИФА) [26, 30, 31], сэндвич-иммуноанализа [25, 29], спектрофотометрического метода [26], проточной цитометрии с использованием магнитных микросфер [28].

Материал систематического обзора включал четыре статьи, в которых исследуемая выборка пациентов была разделена на группы в зависимости от возраста (пожилые и молодые) [26], типа шизофрении [28] (дефицитарная и недефицитарная шизофрения в соответствии с типологией W. Carpenter и соавт. [33]), уровня ответа на терапию [29] (респондеры и нонреспондеры) и опыта приема антипсихотиков [30] (хронически больные с опытом приема антипсихотиков и пациенты без опыта приема). В данных исследованиях корреляции между баллами негативных шкал и уровнем воспалительных маркеров оценивались в каждой из групп по отдельности и в общей выборке.

Интерес представляет и половое распределение пациентов в анализируемых исследованиях. Так, в одной из работ [26] все пациенты были только женского пола, а в двух других — большая часть пациентов были мужского пола [29, 30]. При этом в работе C. Lin и соавт. [30], несмотря на преобладание в исследуемой группе пациентов мужского пола, в контрольной группе женский пол был представлен в несопоставимо большем числе, что могло оказывать влияние на результаты сравнения концентрации TNF-α между исследуемой и контрольной группами.

Дополнительно проводился анализ учета факторов, способных вызвать вторичную негативную симптоматику. Во всех исследованиях исключались тяжелые хронические соматические и неврологические заболевания, которые могли влиять как на показатели воспалительного ряда, так и на баллы шкал НС, выступая в качестве фактора вторичной негативности [3]. Другие группы расстройств, такие как депрессия, паркинсонизм, некоторые позитивные симптомы, которые потенциально могут вызывать ВНС и тем самым оказывать влияние на выраженность негативной симптоматики, учитывались лишь в двух исследованиях [27, 28]. Так, в трех работах [25, 27, 28] проводилась оценка депрес-

Таблица 1. **Обобщенные данные исследований, включенных в систематический обзор**
Table 1. **Generalized data from studies included in a systematic review**

Автор	Диагноз	Размер выборки пациентов (*n*)	Возраст (годы)	Здоровый контроль (*n*)	Оцениваемые маркеры воспаления	Учет ВНС
Krynicki C. и соавт., 2020, Великобритания [25]	SCH DSM-IV	207 (149М/58Ж)	25,8 (5,2)	Нет	IL-6, СРБ, TNF-α	Нет
Клюшник Т.П. и соавт., 2021, Россия [26]	F20 МКБ-10	1 гр. — 19Ж	67,3 (5,4)	19Ж	ЛЭ; α1-ПИ, ПИИ, аАТ к S100b и ОБМ	Нет
		2 гр. — 24Ж	26,8 (6,3)	19Ж		
Šagud M. и соавт., 2023, Хорватия [27]	SCH DSM-IV	200	40 (33; 47)	134	NLR; PLR; MLR; индекс SII	Да
Cyran A. и соавт., 2023, Польша [28]	SCH DSM-IV	1 гр. D-SCZ — 46 (37М/9Ж)	45,6 (14,2)	120 (71М/49Ж)	IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, TNF-α, IFN-α, IFN-γ	Да
		2 гр. ND-SCZ — 73 (36М/37Ж)	43,8 (11,4)			
Enache D. и соавт., 2021, Великобритания [29]	SCH DSM-5	1 гр. респондеры — 47 (39М/8Ж)	29,6 (9,0)	Нет	IFN-γ, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13 и TNF-α	Нет
		2 гр. нонреспондеры — 47 (38М/9Ж)	29,3 (8,2)			
Lin C. и соавт., 2021, Китай [30]	SCH DSM-IV	1 гр. — 52 (45М/7Ж) хронически больные	47,6 (4,4)	114 (21М/93Ж)	TNF-α	Нет
		2 гр. — 51 (32М/19Ж) без опыта приема препаратов	27,5 (8,7)			
Boozalis T. и соавт., 2018, США [31]	SCH DSM-5	39 (29М/10Ж)	32,7 (12,1)	Нет	СРБ	Нет

Примечание. SCH — шизофрения; М — мужской пол; Ж — женский пол; гр. — группа; D-SCZ — дефицитарная шизофрения; ND-SCZ — недефицитарная шизофрения.
Note. SCH — schizophrenia; M — male; Ж — female; гр. — group; D-SCZ– deficit schizophrenia; ND-SCZ — non-deficit schizophrenia.

сии по шкале Калгари (CDSS) [34], но лишь в двух из них у пациентов были получены низкие баллы по данной шкале, что, по мнению авторов, говорит об отсутствии влияния депрессии на выраженность НС у пациентов и нивелировании данного фактора ВНС. Однако в третьей из этих работ [25] у пациентов были обнаружены довольно высокие баллы по шкале депрессии (CDSS=5,4 (4,6)), которые положительно коррелировали с негативной симптоматикой. Таким образом, эти данные могут свидетельствовать в пользу того, что у этих пациентов депрессия могла вносить вклад в выраженность НС. В работе A. Cyran и соавт. [28] применялся критерий диагностики дефицитарной шизофрении, согласно которому как минимум 2 НС должны были присутствовать в течение предшествующих 12 мес и всегда присутствовать в период клинической стабильности, что способствует более надежной оценке именно ПНС. В остальных отобранных исследованиях различные факторы ВНС не учитывались, в работу могли включаться пациенты как в остром состоянии, так и с наличием депрессии, что делало менее надежной оценку НС [3].

Во всех публикациях, вошедших в систематический обзор, выраженность негативной симптоматики оценивалась по негативной подшкале шкалы оценки позитивных и негативных симптомов (The positive and negative syndrome scale — PANSS) [35]. Вместе с тем в исследовании C. Krynicki и соавт. [25] НС подразделяли на 2 домена: аволиция-апатия (АА) (пункты PANSS-G13 (волевые нарушения), N2 (эмоциональная отстраненность), N4 (пассивно-апатический социальный уход)), экспрессивный дефицит (ЭД) (пункты PANSS N1 (уплощение аффекта), N3 (недостаточный раппорт) и N6 (недостаток спонтанности и плавности беседы)). Дополнительно к шкале PANSS в одной работе [27] применялись инструменты, которые основаны на пятифакторной модели НС и являются более надежными методами оценки ПНС: краткая шкала оценки негативных симптомов (The brief negative symptom scale — BNSS) [8], интервью для клинической оценки негативных симптомов (The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms — CAINS) [9].

Значимые корреляционные связи между НС и провоспалительными маркерами, извлеченные из вошедших в обзор публикаций, представлены в **табл. 2.**

Как следует из данных **табл. 2**, в работах были обнаружены взаимосвязи воспалительных маркеров и НС только с частью проанализированных цитокинов и других иммунных показателей. В трех публикациях сообщалось о статистически значимых положительных корреляциях между уровнем TNF-α и баллами негативной субшкалы PANSS: две — умеренной силы в общей выборке (r=0,44 (p=0,014)) [30] и в группе, не ответившей на терапию (r=0,41 (p=0,02)) [29], и две — слабой (ρ=0,27 (p=0,002)) [29] (r=0,25 (p=0,01)) [25]. Кроме того, D. Enache и соавт. [29] обнаружили ряд значимых связей умеренной и слабой силы НС с IL-6, IL-8, IL-10. В другом исследования [28] при анализе связей баллов PANSS-N и 15 цитокинов сообщалось о наличии только одной положительной корреляции умеренной силы с IL-1β (r=0,39 (p<0,001)), которая в большей степени может проявляться у пациентов с дефицитарной шизофренией, по сравнению с пациентами с недефицитарной.

Таблица 2. **Корреляционные связи между НС и воспалительными маркерами в анализируемых исследованиях**
Table 2. **Correlations between negative symptoms and inflammatory markers in the analyzed studies**

Автор	Маркеры воспаления	Шкала НС	Значения шкал НС	Значимые корреляционные связи (критерий Спирмена (*r*)/Пирсона (ρ)) между баллами шкалы НС и воспалительными маркерами
Krynicki C. и соавт., 2021 [25]	TNF-α	PANSS ЭД (N1, N3, N6)	7,4 (2,7)	*r*=0,25 (*ρ*=0,01)
Клюшник Т.П. и соавт., 2021 [26]	аАТ к S100b; аАТ к ОБМ	PANSS-N	1 гр. — 23 (20; 29)	аАТ к S100b *r*=0,57 (*ρ*<0,05)
			2 гр. — 21 (16; 24,5)	аАТ к S100b *r*=0,49 (*ρ*<0,05) аАТ к ОБМ *r*=0,47 (*ρ*<0,05)
Šagud M. и соавт., 2023 [27]	NLR; PLR	PANSS-N	21 (18; 23)	NLR *r*=0,15 (*ρ*=0,035), MLR *r*=0,14 (*ρ*=0,044)
		CAINS	23 (17; 27)	NLR *r*=0,19 (*ρ*=0,008), MLR *r*=0,14 (*ρ*=0,047) Индекс SII у мужчин *r*=0,26 (*ρ*=0,004)
		BNSS	29 (22; 36)	NLR *r*=0,17 (*ρ*=0,018), MLR *r*=0,15 (*ρ*=0,036) Индекс SII у мужчин *r*=0,20 (*ρ*=0,027)
Cyran A. и соавт., 2023 [28]	IL-1β	PANSS-N:	1 гр. — 19,1 (5,3)	*r*=0,39 (*ρ*<0,001)
			2 гр. — 9,2 (4,2)	
Enache D. и соавт., 2021 [29]	IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α	PANSS-N:	Общая выборка	IL-8 *r*=0,27 (*ρ*=0,02); IL-10 *r*=0,38 (*ρ*=0,001); TNF-α *ρ*=0,27 (*ρ*=0,002)
			1 гр. — 13,5 (3,3)	IL-8 *r*=0,34 (*ρ*=0,04)
			2 гр. — 20,9 (4,7)	IL-6 *r*=0,46 (*ρ*=0,01); IL-10 *r*=0,57 (*ρ*=0,001); TNF-α *r*=0,41 (*ρ*=0,02)
Lin C. и соавт., 2021 [30]	TNF-α	PANSS-N	Общая выборка	*r*=0,44 (*ρ*=0,014)
			1 гр. — 24,7 (6,3)	Без корреляции
			2 гр. — 18,9 (7,5)	Без корреляции
Boozalis T. и соавт., 2018 [31]	СРБ	PANSS-N	N/A	*r*=0,37 (*ρ*=0,05)

Примечание. PANSS-N — негативная подшкала PANSS; ЭД — субдомен PANSS экспрессивный дефицит.
Note. PANSS-N — negative subscale of PANSS; ЭД — subdomain of PANSS expressive deficit.

В работе, где за основу показателей воспалительного ответа были взяты соотношения клеточных элементов крови [27], были обнаружены слабые связи между NLR, MLR и баллами по трем шкалам НС (PANSS=N, CAINS, BNSS), при этом связи были заметнее у мужчин. При разделении НС в соответствии с пятифакторной моделью [7] ни одно из соотношений клеток крови не коррелировало с показателями субшкалы экспрессии CAINS, что предполагает связь воспаления с мотивационными, но не с экспрессионными доменами. Эти данные частично противоречат результатам другого исследования [25], где была обнаружена связь TNF-α лишь с доменом экспрессивного дефицита. Обнаруженные различия могут быть связаны с различной методологией оценки доменов негативной симптоматики. В публикации C. Krynicki и соавт. [25] также сообщалось о том, что экспрессивный дефицит был связан с увеличением TNF-α не только в поперечном, но и в продольном направлении. Кроме того, путем линейного регрессионного анализа авторы обнаружили, что данный маркер воспаления является предиктором ухудшения негативной симптоматики (B=0,75, *p*=0,005), где коэффициент B показывает, что при увеличении уровня TNF-α на одну нормированную единицу в среднем за последующие визиты уровень экспрессивного дефицита увеличился на 0,75 единиц.

Анализ специфических маркеров воспаления в работе Т.П. Клюшник и соавт. [26] показал, что, независимо от возраста больных шизофренией, была зарегистрирована положительная связь умеренной силы между уровнем аутоантител к нейротрофину S100b и выраженностью негативной симптоматики: в группе пожилых женщин — *r*=0,57 (*p*<0,05), в группе женщин молодого возраста — *r*=0,49 (*p*<0,05). В исследовании американских коллег [31] была зарегистрирована умеренная положительная связь между уровнем СРБ и негативной подшкалой PANSS (*r*=0,37 (*p*=0,05)). О других значимых взаимосвязях между выраженностью негативной симптоматики и факторами воспаления в публикациях не сообщалось (*p*<0,05).

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что во всех включенных в систематический обзор исследованиях были установлены те или иные положительные корреляции разной степени тесноты связи между выраженностью негативной симптоматики и уровнем провоспалительных маркеров. При этом из проанализированного множества цитокинов взаимосвязи были обнаружены лишь с некоторыми из них. Так, выраженность НС была достоверно связана с цитокинами IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, с СРБ, аутоантителами к нейротрофину S100b и ОБМ, а также с соотношениями NLR, MLR, индекс SII. Эти результаты подтверждают современную гипотезу о нарушении регуляции иммунной системы как ключевом патогенетическом компоненте при шизофрении [12, 16]. Повышение провоспалительных цитокинов, очевидно, указывает на хроническое нейровоспаление, которое нарушает работу нейромедиаторных систем, вызывает нейродегенерацию и в конечном итоге приводит к появлению симптомов шизофрении [36]. В частности, повышение уровня IFN-γ может вызывать пролиферацию иммунных клеток в головном мозге

и центральной нервной системе (ЦНС) и усилить высвобождение провоспалительных цитокинов. При этом сами цитокины не действуют изолированно, а могут через воспалительный каскад взаимно усиливать регуляцию других цито- и хемокинов и усугублять воспалительный ответ [37].

Кроме того, предполагается, что провоспалительные цитокины в результате хронического воспаления в ЦНС могут приводить к уменьшению объема префронтальной и гиппокампальной областях головного мозга, т.е. тех областях, которые в большей степени несут ответственность за развитие НС [17]. Именно этим, вероятно, объясняется и то, что во включенных в систематический обзор исследованиях чаще обнаруживались корреляции между уровнем воспаления и негативным симптомокомплексом, но не с позитивным. Данные свидетельствуют о том, что цитокины также могут нарушать передачу в нейромедиаторных путях, в частности могут быть ответственны за индукцию антагониста N-метил-D-аспартатных рецепторов кинуреновой кислоты, которая вызывает дисфункцию глутаматергической системы с последующим развитием мотивационно-волевого дефицита [15, 17].

Однако были обнаружены расхождения между результатами отобранных публикаций, которые ограничивают возможность интерпретации полученных данных. Так, одни и те же цитокины в части исследований были связаны с НС, а в других — не были. В одном исследовании воспаление коррелировало с доменом экспрессивного дефицита, в другом — с доменом апатоия/абулия. Вероятно, представленная гетерогенность, с одной стороны, может возникать из-за влияния различных факторов окружающей среды, включая курение, диету и воздействие стресса, которые могут изменять концентрацию цитокинов и маскировать подлинные взаимосвязи между цитокинами и симптомами. С другой стороны, расхождение в результатах между включенными исследованиями может быть следствием методологических различий, связанных с методом оценки НС, формированием исследуемых групп и группы контроля, вариациями протоколов. Кроме того, несмотря на развитие концепции ВНС и разработку новых психометрических шкал НС, в большинстве работ не учитывались основные факторы вторичной негативности и применялась негативная подшкала PANSS, которая не соответствует современным представлениям о ПНС [1, 3].

В рамках текущего обзора в исследованиях использовались несколько различных платформ для анализа цитокинов, что также может существенно повлиять на чувствительность анализа. В последнее время для решения некоторых из этих проблем, связанных с гетерогенностью получаемых данных, предложено использование иммунофенотипирования и генетической стратификации групп пациентов на лиц с высоким и низким уровнями воспаления [16, 38]. Применение стратификации пациентов на подтипы высокого и низкого уровней воспаления будет способствовать лучшему выявлению взаимосвязей между воспалением и НС, в отличие от индивидуальных концентраций цитокинов, которые значительно различаются у разных людей.

Ограничение

В силу высокой разнородности представленных данных метаанализ не был проведен, так как количественное обобщение результатов было невозможно. Также ограничением является то, что в систематический обзор включались исследования, независимо от длительности заболевания и опыта приема психотропных средств. Эти факторы могли повлиять на концентрацию воспалительных маркеров и исказить результаты.

Заключение

Таким образом, в настоящем систематическом обзоре выявлено несколько достоверных взаимосвязей между различными цитокинами и тяжестью негативной симптоматики, что подтверждает данные о патогенетической роли нейровоспаления в формировании НС при шизофрении. Повышенная активация провоспалительных цитокинов и дисрегуляция противовоспалительного ответа, вероятно, приводят к ухудшению проявления негативной симптоматики. Поэтому будущие исследования должны быть сосредоточены на выявлении цитокинов, активность которых окажется сопряжена с формированием негативной симптоматики при шизофрении, дальнейшем изучении колебаний концентрации цитокинов и клинических доменов в течение длительного периода с оценкой иммуногенетического профиля пациентов.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М.Бехтерева» Минздрава России 2024—2026 гг. (XSOZ 2024 0012).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Galderisi S, Mucci A, Bitter I, et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the european first episode schizophrenia trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(3):196-204. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.019
2. Puspitosari WA, Soewadi S, Sumarni S. The Influence of Negative Symptoms on the Social Function of People with Schizophrenia in the Community. *Berkala Kedokteran*. 2018;14(2):123. https://doi.org/10.20527/jbk.v14i2.5326
3. 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. https://doi.org/10.2147/NDT.S225643
4. Galderisi S, Rossi A, Rocca P, et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*. 2014;13(3):275-287. https://doi.org/10.1002/wps.20167
5. Correll CU, Rubio JM, Inczedy-Farkas G, et al. Efficacy of 42 pharmacologic cotreatment strategies added to antipsychotic monotherapy in schizophrenia: systematic overview and quality appraisal of the meta-analytic evidence. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):675-684. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0624
6. Krogmann A, Peters L, von Hardenberg L, et al. Keeping up with the therapeutic advances in schizophrenia: a review of novel and emerging pharmacological entities. *CNS Spectr*. 2019;24(S1):38-69. https://doi.org/10.1017/S109285291900124X

7. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, et al. The NIMH-MATRICS Consensus Statement on Negative Symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32(2):214-219. https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053
8. Kirkpatrick B, Strauss GP, Nguyen L, et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophr Bull*. 2011;37(2):300-305. https://doi.org/10.1093/schbul/sbq059
9. Forbes C, Blanchard JJ, Bennett M, et al. Initial development and preliminary validation of a new negative symptom measure: the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophr Res*. 2010;124(1-3):36-42. https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.039
10. Llerena K, Park SG, McCarthy JM, et al. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms. *Compr Psychiatry*. 2013;54(5):568-574. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2012.12.001
11. Mosolov SN, Yaltonskaya PA. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2022;12:766692. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.766692
12. Клюшник Т.П., Смулевич А.Б., Голимбет В.Е. и др. К созданию клинико-биологической концепции шизофрении: соучастие хронического воспаления и генетической предиспозиции в формировании психопатологических расстройств. *Психиатрия*. 2022;20(2):6-13.
Klyushnik TP, Smulevich AB, Golimbet VYe, et al. The Creation of Clinical and Biological Concept of Schizophrenia: Participation of Chronic Inflammation and Genetic Predisposition in the Formation of Psychopathological Disorders. *Psikhiatriya*. 2022;20(2):6-13. (In Russ.). https://doi.org/10.30629/2618-6667-2022-20-2-6-13
13. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiat*. 2011;70(7):663-671. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.013
14. Bloomfield PS, Selvaraj S, Veronese M, et al. Microglial Activity in People at Ultra High Risk of Psychosis and in Schizophrenia: An [(11)C] PBR28 PET Brain Imaging Study. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):44-52. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.14101358
15. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141-154. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
16. Хальчицкий С.Е., Становая В.В., Янушко М.Г. и др. Нейровоспалительная теория шизофрении. Роль иммуногенетических факторов. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2024;25(17):257-318.
Khalchitsky SE, Stanovaya VV, Yanushko MG, et al. Neuro-inflammatory theory of schizophrenia. Role of immunogenetic factors. *Medline.ru. Rossijskij biomedicinskij zhurnal.* 2024;25(17):257-318. (In Russ.). https://www.medline.ru/public/art/tom25/art17.html
17. Goldsmith DR, Haroon E, Miller AH, et al. TNF-α and IL-6 are associated with the deficit syndrome and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2018;199:281-284. https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.02.048
18. Goldsmith DR, Rapaport MH. Inflammation and negative symptoms of schizophrenia: implications for reward processing and motivational deficits. *Front Psychiatry*. 2020;11:46. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00046
19. Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Oliveira C, et al. Inflammatory markers in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis and deficit vs. nondeficit features. *Psychiatry Res*. 2012;198(2):212-215. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.08.014
20. Monji A, Kato T, Kanba S. Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;63(3):257-265. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01945.x
21. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2014;155(1-3):101-108. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.005
22. Goldsmith DR, Rapaport MH, Miller BJ. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Mol Psychiatry*. 2016;21(12):1696-1709. https://doi.org/10.1038/mp.2016.3
23. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine alterations in schizophrenia: an updated review. *Front Psychiatry*. 2019;10:892. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00892
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. https://doi.org/10.1136/bmj.b2535
25. Krynicki CR, Dazzan P, Pariante CM, et al. Deconstructing depression and negative symptoms of schizophrenia; differential and longitudinal immune correlates, and response to minocycline treatment. *Brain Behav Immun*. 2021;91:498-504. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.026
26. Клюшник Т.П., Бархатова А.Н., Шешенин В.С. и др. Особенности иммунологических реакций у пациентов пожилого и молодого возраста с обострением шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):53-59.
Klyushnik TP, Barkhatova AN, Sheshenin VS, et al. Specific features of immunological reactions in elderly and young patients with exacerbation of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(2):53-59. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202112102153
27. Šagud M, Madžarac Z, Nedic Erjavec G, et al. The Associations of Neutrophil–Lymphocyte, Platelet–Lymphocyte, Monocyte–Lymphocyte Ratios and Immune-Inflammation Index with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Biomolecules*. 2023;13(2):297. https://doi.org/10.3390/biom13020297
28. Cyran A, Pawlak E, Piotrowski P, et al. The deficit subtype of schizophrenia is associated with a pro-inflammatory phenotype but not with altered levels of zonulin: Findings from a case-control study. *Psychoneuroendocrinology*. 2023;153:106109. https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106109
29. Enache D, Nikkheslat N, Fathalla D, et al. Peripheral immune markers and antipsychotic non-response in psychosis. *Schizophr Res*. 2021;230:1-8. https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.12.020
30. Lin C, Chen K, Yu J, et al. Relationship between TNF-α levels and psychiatric symptoms in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia before and after risperidone treatment and in chronic patients. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):561. https://doi.org/10.1186/s12888-021-03569-5
31. Boozalis T, Teixeira AL, Cho RY, et al. C-Reactive Protein Correlates with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia. *Front Public Health*. 2018;5:360. https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00360
32. Горбунова А.П., Рукавишников Г.В., Касьянов Е.Д. и др. Роль гематологических коэффициентов системного воспаления в диагностике и оценке риска аффективных расстройств. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2024;58(1):47-55.
Gorbunova AP, Rukavishnikov GV, Kasyanov ED, et al. The role of hematological coefficients of systemic inflammation in the diagnosis and risk assessment of affective disorders. *V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2024;58(1):47-55. (In Russ.). https://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-794
33. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AMI. Deficit and non-deficit forms of schizophrenia: The concept. *American Journal of Psychiatry*. 1988;145:578-583. https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578
34. Addington D, Addington J, Atkinson M. A Psychometric Comparison of the Calgary Depression Scale for Schizophrenia and the Hamilton Depression Rating Scale. *Schizophr Res*. 1996;19:205-212. https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00070-4
35. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987;13(2):261-276. https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261
36. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-982. https://doi.org/10.1093/schbul/sby024
37. Watkins CC, Andrews SR. Clinical studies of neuroinflammatory mechanisms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016;176(1):14-22. https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.018
38. Kindler J, Lim CK, Weickert CS, et al. Dysregulation of kynurenine metabolism is related to proinflammatory cytokines, attention, and prefrontal cortex volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2020;25(11):2860-2872. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0401-9

Поступила 19.06.2024
Received 19.06.2024
Принята к печати 31.07.2024
Accepted 31.07.2024