



Обзор

© CC BY 4.0

УДК 616.89-008.48-008.434-053.2+616-002.2+612.017
<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.98.17.003>

Связь системного воспаления низкой интенсивности и психического регресса в раннем детском возрасте

Илья Владимирович Кравченко, Игорь Владимирович Макаров, Дарья Андреевна Емелина,
Рауф Фаикович Гасанов, Екатерина Сергеевна Прохоренко

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, 192019, г. Санкт-Петербург,
ул. Бехтерева, д. 3, Российская Федерация

Для цитирования: Кравченко И.В., Макаров И.В., Емелина Д.А., Гасанов Р.Ф., Прохоренко Е.С. Связь системного воспаления низкой интенсивности и психического регресса в раннем детском возрасте. *Российские биомедицинские исследования*. 2026;11(2):33–47. <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.98.17.003>.

Поступила: 13.01.2026

Одобрена: 06.03.2026

Принята к печати: 30.05.2026

Автор

для корреспонденции:

Илья Владимирович
Кравченко.
E-mail:
bambrs@mail.ru

Резюме. Статья посвящена критическому анализу гипотезы о патогенетической роли хронического системного воспаления низкой интенсивности в развитии психического регресса раннего детского возраста — феномена утраты ранее приобретенных навыков (речевых, социальных) с нарушением регуляторных способностей поведения и эмоций (F84.3 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). В работе систематизируются фундаментальные препятствия для подтверждения роли хронического системного воспаления низкой интенсивности как ключевого патогенетического фактора: 1) концептуально-терминологическая неопределенность — размытость определений и диагностических критериев понятий «хроническое системное воспаление», «нейровоспаление»; 2) методологическое несовершенство исследований — феноменологическая неоднородность исследуемых групп, игнорирование возрастных особенностей, отсутствие исследований, учитывающих этапность феномена психического регресса; 3) проблема установления причинно-следственной связи — изменения лабораторных показателей могут быть как причиной, так и следствием нарушения развития или отражать другие процессы, в том числе физиологические; 4) отсутствие клинко-лабораторных аналогий с классическими воспалительными заболеваниями — при хроническом системном воспалении низкой интенсивности не описаны флогогенные факторы, местные проявления воспаления, реакция острой фазы, сопутствующая патология других органов, дегенеративно-пролиферативные изменения, а также согласованность изменения лабораторных показателей с динамикой клинической картины психического заболевания. Авторы приходят к выводу, что, несмотря на привлекательность гипотезы, имеющихся данных недостаточно для признания хронического системного воспаления низкой интенсивности причинным фактором психического регресса. В качестве перспективных направлений предлагается более строгое фенотипическое разделение пациентов и проведение тщательно спланированных лонгитюдных исследований с учетом возрастных особенностей иммунитета.

Ключевые слова: психический регресс, хроническое системное воспаление низкой интенсивности, нейровоспаление, детское дезинтегративное расстройство, расстройство аутистического спектра

© Коллектив авторов, 2026

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



Review

<https://doi.org/10.56871/RBR.2026.98.17.003>

Association between chronic low-grade systemic inflammation and developmental regression in early childhood

Ilya V. Kravchenko, Igor V. Makarov, Daria A. Emelina, Rauf F. Gasanov, Ekaterina S. Prokhorenko

V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology, 3 Bekhtereva str., Saint Petersburg, 192019, Russian Federation

For citation: Kravchenko I.V., Makarov I.V., Emelina D.A., Gasanov R.F., Prokhorenko E.S. Association between chronic low-grade systemic inflammation and developmental regression in early childhood. *Russian Biomedical Research*. 2026;11(2):33–47. <https://doi.org/10.56871/RBR.2026.98.17.003>.

Received: 13.01.2026

Revised: 06.03.2026

Accepted: 30.05.2026

Corresponding author:

Ilya V. Kravchenko.

E-mail:

bambrs@mail.ru

Abstract. This article presents a critical analysis of the hypothesis proposing a pathogenetic role for chronic low-grade systemic inflammation in the development of early childhood mental regression — a phenomenon characterized by the loss of previously acquired skills (e.g., speech and social abilities) accompanied by impaired regulatory control of behavior and emotions (ICD-10: F84.3). This review systematizes the fundamental obstacles to confirming the role of chronic low-grade systemic inflammation as a key pathogenetic factor. These obstacles include: 1) conceptual and terminological ambiguity — the lack of precise definitions and diagnostic criteria for the concepts of “chronic systemic inflammation” and “neuroinflammation”; 2) methodological shortcomings of existing studies — the phenomenological heterogeneity of study groups, neglect of age — specific characteristics, and an absence of research accounting for the staged progression of the mental regression phenomenon; 3) the difficulty of establishing a causal relationship — observed changes in biomarkers could be either a cause or a consequence of developmental disturbances, or may reflect other processes, including physiological ones; 4) the absence of clinico-laboratory parallels with classical inflammatory diseases — chronic low-grade systemic inflammation lacks identifiable pathogenic factors, local inflammatory manifestations, an acute-phase response, any consistent pathology in other organs, or degenerative-proliferative changes, nor is there concordance between fluctuations in laboratory parameters and the dynamics of the clinical psychiatric picture. The authors conclude that, despite the appeal of the hypothesis, current evidence is insufficient to establish chronic low-grade systemic inflammation as a causal factor in mental regression. Promising directions for future research include stricter phenotypic differentiation of patients and the implementation of carefully designed longitudinal studies that account for age-related immune characteristics.

Keywords: developmental regression, chronic low-grade systemic inflammation, neuroinflammation, childhood disintegrative disorder, autism spectrum disorder

Funding. The study was carried out within the national assignment of National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev of the Ministry of Health of Russian Federation for 2024-2026 (XSOZ 2024 0012).

© 2026 by the authors



ВВЕДЕНИЕ

Феномен психического регресса раннего детского возраста (утраты ранее приобретенных навыков в сочетании с появлением нарушений саморегуляции поведения и эмоций) представляет одну из наиболее драматичных форм нарушений психического развития детей. Широкий возрастной диапазон норм формирования навыков, ранний возраст могут затруднять выявление феномена, при этом последствия для будущего социального функционирования человека очень серьезны [1], в отдаленном периоде у большинства пациентов отмечается умственная отсталость [2].

Этиология части случаев психического регресса раннего детского возраста имеет диагностируемую природу: генетическую (синдромы Ретта, Фелана–Мак-Дермиды), эпилептическую (синдром Ландау–Клеффнера) или аутоиммунную (анти-NMDAR-энцефалит). При отдельных генетических синдромах, таких как болезнь Дауна или спиноцеребеллярная атаксия 2-го типа, психический регресс возможен, но не относится к типичным проявлениям заболевания. Для большей части случаев психического регресса раннего возраста этиология остается невыясненной, данная группа нозологически обозначается как детское дезинтегративное расстройство — код F84.3 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра [2, 3]. Феномен впервые был описан в 1908 г. Теодором Геллером под названием «детская деменция» (*dementia infantilis*) и расценивался как редкое явление. Современные данные свидетельствуют о значительно более широкой распространенности этого синдрома в детской популяции. Распространенность детского дезинтегративного расстройства варьирует от 1,1 до 9,2 на 100 000 в зависимости от диагностических критериев [4]. При этом, по современным данным, психический регресс выявляют у 30% пациентов с расстройством аутистического спектра (РАС) [5, 6]. Учитывая глобальную распространенность РАС (1:100) [7], высокая расчетная частота психического регресса раннего возраста обуславливает актуальность поиска его этиологических факторов.

Ввиду неясности этиологии психического регресса возрастает интерес к гипотезе о роли хронического системного воспаления низкой интенсивности (ХСВНИ) как фактора нарушения нейроразвития [8–11]. В отличие от синдрома системного воспалительного ответа, ХСВНИ не имеет унифицированных диагностических критериев. Его концепция сформировалась на основе эпидемиологических и клинических исследований, в которых обнаружена корреляция между повышением маркеров воспаления (интерлейкинов — ИЛ-6, ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), С-реактивного белка (СРБ)), изменением гематологических коэффициентов и развитием различных заболеваний.

В литературе выделяют несколько основных теоретических моделей ХСВНИ.

1. Модель «метавоспаления» (Metaflammation) связывает развитие воспаления с метаболическим перенапряжением. Избыток глюкозы и липидов расценивается макрофагами жировой ткани как патогенетический стимул, побуждающий адипоциты и иммунные клетки к продукции провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6) в низких дозах. Проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), цитокины активируют микроглию и модулируют нейрональный метаболизм [12]. В рамках данной модели «болезни цивилизации» предстают как результат хронического воспаления низкой интенсивности, индуцированного несоответствием наших генетически детерминированных адапционных программ изменившимся условиям существования: гиперкалорийному питанию, гиподинамии и информационному стрессу.

2. Модель «воспаления старения» (Inflamm-Aging) описывает устойчивое повышение уровней провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, ФНО α , СРБ, ИЛ-1 β) у пожилых людей, вызванное нарушением регуляторных механизмов контроля воспаления из-за накопления клеточного «мусора» (поврежденных митохондрий, денатурированных белков) [13]. Согласно модели, возрастные метаболические и цитологические процессы повышают реактивность микроглиальных клеток головного мозга [14].

3. Самостоятельную модель в рамках парадигмы старения представляет секреторный фенотип стареющих клеток (Senescence Associated Secretory Phenotype, SASP), характеризующийся активной секрецией широкого спектра медиаторов во внеклеточное пространство. Данный феномен служит примером антагонистической плеiotропии: в молодом возрасте он способствует регенерации и защите от опухолей, а в пожилом — провоцирует хроническое воспаление и дегенеративные процессы [15].

4. В контексте детского возраста часто рассматривается модель «Активации материнского иммунитета» (Maternal Immune Activation, MIA), связывающая ХСВНИ у матери с нарушениями нейроразвития плода и повышенной реактивностью микроглии [16]. Для объяснения, почему лишь часть потомков матерей с активацией материнского иммунитета (АМИ) демонстрируют отклонения в развитии, привлекают концепцию «двойного удара», предполагающую необходимость дополнительного провоцирующего фактора в постнатальном периоде.

В МКБ-11 детское дезинтегративное расстройство (психический регресс раннего детского возраста неясной этиологии) отнесено к категории РАС. Фокус настоящей работы именно на феномене психического регресса, а не на РАС в целом продиктован клинической



гетерогенностью аутистического спектра. В отличие от РАС психический регресс характеризуется более очерченными временными и клиническими границами, что минимизирует фенотипическую вариабельность. Кроме того, этапность течения этого расстройства открывает возможность для сопоставления динамики клинических проявлений с изменениями лабораторных показателей.

Центральный вопрос, лежащий в основе данной проблемной статьи, — может ли ХСВНИ выступать ключевым патогенетическим фактором психического регресса в раннем детском возрасте? Главной целью работы явилась систематизация фундаментальных и методологических препятствий на пути проверки этой гипотезы и анализ стратегии их преодоления.

КОНЦЕПТУАЛЬНО-ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТЬ

Перинатальный период всегда привлекал внимание исследователей в контексте этиологии нарушений психического развития у детей. В XX веке особое внимание уделялось пренатальным и интранатальным вредностям как возможной причине гипоксии головного мозга плода, ведущей к формированию резидуально-органической патологии — негрубой структурной, но значимой функциональной недостаточности. В XXI веке вектор научного поиска сместился в сторону изучения иммунных и воспалительных факторов в качестве возможных механизмов формирования этих нарушений. Наиболее проработана концепция «двойного удара». Первый «удар» (пренатальный этап) — активация иммунитета матери во время беременности (вследствие вирусной или бактериальной инфекции, введения иммуностимуляторов, аутоиммунных реакций), которая способствует выработке провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО α). Их проникновение через ГЭБ плода вызывает гиперактивацию микроглии в развивающемся мозге [16]. Результатом становятся нарушения нейрогенеза, синаптогенеза и синаптического прунинга [17], которые формируют субклинические изменения, трактуемые как «слабость», «предрасположенность к болезни», диатез. Второй «удар» (постнатальный этап) — воздействие вредностей в детском или подростковом возрасте (инфекция, стресс, токсические факторы, гормональная возрастная перестройка), которое приводит к диспропорциональному воспалительному ответу [17]. Механизм связан с тем, что сенсibilизированная с первого «удара» микроглия избыточно продуцирует провоспалительные цитокины, что вызывает развитие нейровоспаления [18]. Дополнительно высказываются предположения о возможном нарушении ГЭБ с последующей инфильтрацией моноцитов из крови [19], а также парадоксальным «притуплени-

ем» реактивности микроглии, ведущей к нарушению гомеостаза [20]. Клиническим результатом выступает манифестация психических нарушений (расстройств развития, аутизма, шизофрении, синдрома дефицита внимания и гиперактивности). Концепция подтверждается на животных моделях и в ряде эпидемиологических исследований [17]. Однако дальнейшего прояснения требуют следующие вопросы: 1) почему при высокой распространенности воспалительных заболеваний у женщин во время беременности и у детей в постнатальном периоде не наблюдается столь же широкой распространенности психических расстройств в популяции; 2) почему отсутствуют клинические и лабораторные признаки измененной реактивности иммунной системы и микроглии на протяжении последующей жизни, включая повторные заболевания нервной и других систем органов?

Психический регресс раннего детского возраста (в синдромальном понимании) представляет собой потерю ребенком ранее сформированных навыков, например, утрату способности произносить слова. Данный феномен наиболее часто выявляют при расстройствах развития нервной системы, включая аутизм, эпилептические энцефалопатии развития (синдром Ландау–Клеффнера), а также при генетических заболеваниях, таких как синдромы Ретта и Фелана–Макдермид [3]. Средний возраст манифестации регресса составляет от 18 до 24 месяцев [5, 21]. Ряд авторов допускают возможность частичного или полного восстановления утраченных навыков [21, 22], что согласуется с критериями МКБ-10 (F84.3). В динамике данного психического расстройства можно выделить следующие этапы [21]: 1) доманифестный — развитие, близкое к нормативному; 2) психического регресса — частичная или полная утрата сформированных навыков, появление нарушений саморегуляции эмоций и двигательной активности; 3) восстановления и последующего развития — частичное или полное восстановление утраченных навыков и способности к саморегуляции, однако в дальнейшем развитие нередко принимает искаженный характер, что обусловлено сниженным вследствие регресса потенциалом. Согласно данным И.В. Макарова и соавт. [21], лишь у 13% детей в отдаленном периоде уровень психического развития соответствует низкой норме или норме; остальные дети имеют приобретенную умственную отсталость.

Под ХСВНИ, приводящим к развитию психических расстройств, понимают «длительно сохраняющуюся активацию провоспалительных иммунных путей с продолжающейся секрецией провоспалительных медиаторов, способствующих клеточному повреждению и модификации тканей с обретением ими аутоантигенных свойств» [23]. Примечательно, что в указанной работе, несмотря на вывод о связи ХСВНИ с широким спек-



ром нарушений (расстройства шизофренического и аутистического спектра, аффективные расстройства), основное внимание уделено случаям, развившимся на фоне хронической соматической патологии. Это порождает вопрос о правомерности экстраполяции полученных выводов на случаи психических расстройств без сопутствующих соматических заболеваний, особенно в детском и юношеском возрасте. Применительно к психическому регрессу раннего возраста положение данного определения об обретении тканевыми структурами аутоантигенных свойств в большинстве случаев не находит подтверждения в исследованиях.

Критика концепции ХСВНИ связана прежде всего с отсутствием как точного определения этого феномена, так и четких качественных или количественных критериев его диагностики [24]. ХСВНИ описывают как хроническое воспаление, характеризующееся повышением уровня провоспалительных цитокинов в периферической крови при отсутствии классической клинической картины воспаления (отека, локальной гипертермии, лейкоцитоза). Однако, несмотря на субклиническое течение, оно имеет системные последствия, проявляющиеся патологией различных органов и систем — нервной, желудочно-кишечного тракта, репродуктивной и др. [24–27]. Воспаление как типовой патологический процесс разворачивается на тканевом уровне и включает последовательно альтерацию, экссудацию и пролиферацию — даже при хроническом действии флоггенного агента (включая антитела к аутоантигенам). Таким образом, при хроническом воспалении следует ожидать волнообразного обострения альтеративно-экссудативных явлений, проявлений гиперчувствительности замедленного типа и фиброплазии [28], чего не наблюдается при ХСВНИ.

Отдельного упоминания заслуживает концепция хронического системного воспаления (ХСВ) Е.Ю. Гусева и соавт. [29], рассматривающая ХСВ как стадийный типовой патологический процесс. Выделенная авторами 0-я стадия ХСВ («стадия риска»), диагностируемая при наличии хронического заболевания и минимальных колебаниях предложенных авторами интегральных показателей системной воспалительной реакции, по клинко-лабораторной феноменологии близка западному понятию ХСВНИ у взрослых пациентов. Концептуальное отличие подхода Гусева заключается в использовании интегральных показателей — коэффициента и уровня реактивности, рассчитываемых на основе панели из пяти лабораторных показателей (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО α , СРБ). Предполагается, что такой подход позволяет минимизировать влияние случайных колебаний отдельных цитокинов и оценить именно системный характер реакции. Однако в контексте психического регресса раннего

возраста важно учитывать, что на момент потери навыков (в 1,5–2 года) у детей не распространены хронические соматические заболевания, характерные для взрослой когорты в исследованиях Гусева. Это требует верификации предложенных критериев на педиатрической популяции.

Отсутствие четких понятийных и терминологических границ приводит к тому, что в статьях, посвященных связи психических расстройств и изменений лабораторных показателей, по характеру соответствующих модели ХСВНИ, можно встретить как термин «системное воспаление», так и просто «воспаление» [30]. В некоторых исследованиях интерес к цитокиновому профилю при ХСВНИ смещается в сторону гематологических индексов ввиду их лабораторной дешевизны [31]. Дискуссионным остается вопрос о наиболее информативном маркере: если в зарубежных работах нередко подчеркивается прогностическая ценность высокочувствительного СРБ [32], то в концепции Е.Ю. Гусева и соавт. [29] СРБ используется лишь как один из компонентов интегральной панели, поскольку изолированная оценка этого показателя, по мнению авторов, недостаточно специфична для характеристики системной воспалительной реакции.

В отношении психического регресса у детей, в западной литературе часто называемого регрессивным аутизмом, помимо концепции хронического низкоуровневого воспаления [33], применяют ряд смежных понятий: «системный иммунный дисбаланс», «нейровоспаление» [9], «хроническое низкоуровневое нейровоспаление» и «системное провоспалительное состояние» [3]. Несмотря на терминологическое разнообразие, большинство исследователей сходятся во мнении, что ключевым звеном патогенеза выступает хроническое нейровоспаление низкой интенсивности, индуцированное системным воспалением низкой интенсивности [3, 9, 33–36].

Значительная терминологическая и смысловая неопределенность сохраняется и в отношении популярной в последнее время концепции «нейровоспаления», которая связывает развитие широкого круга психических заболеваний (депрессии, болезни Альцгеймера, синдрома дефицита внимания и гиперактивности, РАС) с активацией микроглии и астроцитов и повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов в центральной нервной системе. В полемических статьях указывается на ошибочность использования термина «нейровоспаление» к любой активации глии. В классическом понимании воспаление нервной ткани подразумевает в том числе инфильтрацию иммунными клетками из крови (лейкоцитами, Т-клетками), отек и повреждение ГЭБ. При большинстве психических расстройств эти признаки отсутствуют, а наблюдается лишь реакция глии без инфильтрации [37, 38].



Высказывается предположение, что такая реакция может носить адаптивный, гомеостатический характер, будучи направленной на синаптический прунинг, контроль нейрональной активности, поддержание химического гомеостаза и невоспалительный фагоцитоз клеточного «мусора» [37, 38]. Диагностика так называемого легкого нейровоспаления при психических расстройствах зачастую не подтверждается стандартными методами; анализ периферической крови не может служить заменой исследованию ликвора и не оправдан для диагностики нейровоспаления [39].

ОГРАНИЧЕНИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

В литературных обзорах отмечается отсутствие единых диагностических критериев ХСВНИ [40], различия в методах забора и обработки образцов [41]. Концептуально-терминологическая неопределенность в отношении ХСВНИ закономерно отражается и на подходах к его диагностике. В исследовании [42], посвященном связи цитокинового профиля с психическим регрессом, была выявлена избыточная продукция провоспалительных цитокинов, особенно ФНО α . При этом важно отметить, что авторы сравнивали группу детей с РАС (лишь 80% из них имели регресс) со здоровыми детьми и регресс не служил критерием включения, что ограничивает интерпретацию результатов в отношении именно регрессивной формы. В большинстве доступных исследований пациентов с регрессом не выделяют в отдельную подгруппу внутри РАС. В метаанализ G. Arteaga-Henríquez [43], в котором сравнивали показатели периферической крови у лиц с РАС ($n=526$) и здоровых детей, были включены 24 ребенка с регрессивным аутизмом. Примечательно, что авторы делают вывод о наличии ХСВНИ у группы РАС на основании изменений в моноцитарно-макрофагальном звене, тогда как цитокиновый профиль, которому уделено внимание в других работах, в данном исследовании не оценивали.

В некоторых работах, посвященных диагностике ХСВНИ, обнаруживается парадоксальная ситуация. Так, в концепции D. Furman [44] ХСВНИ позиционируется как универсальный этиопатогенетический фактор широкого круга заболеваний (от сахарного диабета до депрессии), и для обоснования этой роли авторы опираются на данные о повышении ряда маркеров: высокочувствительного СРБ, провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО α) и изменений клеточных профилей (увеличение концентрации CD8 $^{+}$, снижение уровня регуляторных Т-лимфоцитов, сдвиги в показателях моноцитов, NK-клеток, В-лимфоцитов и CD4 $^{+}$). При этом, однако, авторы констатируют отсутствие общепризнанных стандартных биомаркеров для ХСВНИ, в отличие от острого воспаления, при кото-

ром такие маркеры (ИЛ-6, ФНО α , СРБ) определены. Тем самым признается, что традиционные лабораторные показатели не могут считаться адекватным инструментом диагностики ХСВНИ.

Особого внимания заслуживает возрастной аспект как фактор, способный существенно затруднить анализ и интерпретацию результатов. В исследовании H. Juonouchi [42] возраст обследованных составлял 2–14 лет, в метаанализе G. Arteaga-Henríquez [43] — 3–22 года. Хотя в каждой работе возрастные показатели статистически значимо не отличались от группы сравнения, широкий возрастной диапазон внутри выборок не позволяет исключить искажающего влияния возрастного фактора. Референтные значения многих биомаркеров зависят от возраста [41], поэтому более валидным представляется дизайн исследований, предусматривающий сравнение в рамках узких возрастных страт (например, 1–2 года, 3–4 года, 5–6 лет). Это особенно актуально при изучении гематологических индексов, в частности нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, учитывая два физиологических перекреста в динамике соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в процессе созревания иммунной системы.

ПРОБЛЕМА ИНТЕРПРЕТАЦИИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ СВЯЗЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ НИЗКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Концепция системного воспаления в патогенезе психических расстройств оформилась в 1990-е годы. Первые исследователи прямо указывали: «депрессия — это воспалительное заболевание, поскольку в плазме крови повышены уровни двух цитокинов: ИЛ-6 и ФНО α » [45]. Несмотря на длительную разработку данной гипотезы, действующие клинические рекомендации по терапии аффективных расстройств и шизофрении до сих пор не включают противовоспалительные или иммуномодулирующие средства в качестве стандарта первой линии. Результаты метаанализов применения нестероидных противовоспалительных препаратов при шизофрении свидетельствуют об ограниченной или сомнительной эффективности данного подхода [46]. Таким образом, хотя накоплен обширный массив данных о статистической связи маркеров воспаления с психической патологией, эти ассоциации пока не могут рассматриваться как доказательство причинно-следственной роли воспаления в этиологии психических заболеваний [33].

Примечательно, что в ранних исследованиях, в которых отмечена связь измененного цитокинового профиля с психическим регрессом, авторы не используют термин «системное воспаление» для интерпретации



полученных данных. Так, Н. Yuonouchi и соавт. [42] интерпретировали избыточную продукцию провоспалительных цитокинов как признак дисрегуляции иммунной системы. Они предположили, что гиперактивность врожденного иммунитета может лежать в основе патологической реакции на триггеры (вакцины, инфекции, пищевые белки) у генетически предрасположенных детей и определять нарушение психического развития. Авторы наиболее масштабного на сегодняшний день метаанализа [43], относящегося к обсуждаемой теме, повышение уровней моноцитов, нейтрофилов и неоптерина трактуют как ХСВНИ, не выделяя какую-либо конкретную гипотезу причины его возникновения, не предлагают концепцию его патологического влияния на формирование нарушения развития у детей.

В трактовке изменений показателей периферической крови (повышения уровней провоспалительных цитокинов и сдвига гематологических индексов) сложились две основные позиции. В ряде обзоров эти изменения рассматривают как проявление ХСВНИ [41]; согласно данной точке зрения, системное воспаление низкой интенсивности может выступать ключевым патофизиологическим механизмом формирования РАС. В рамках альтернативного подхода выявляемые лабораторные особенности интерпретируют как следствие дисрегуляции иммунной системы, не придавая им причинного значения в этиологии РАС [40].

Высокие уровни цитокинов в крови вызывают научную дискуссию не только в контексте субклинического воспаления. При остром тяжелом течении инфекций, например, гриппе или COVID-19, также наблюдается повышение продукции цитокинов, рассматриваемое как причина осложнений. В связи с этим концепция «цитокинового шторма» подвергается критике по нескольким основаниям [47, 48]: 1) термин широко используется, но его диагностические критерии не определены; 2) биомаркеры периферической крови недостаточно информативны для оценки локальных патологических процессов в тканях; 3) сходные цитокиновые профили могут сопровождать разные инфекции с различной клинической картиной; 4) остается неясным, является ли цитокиновый шторм причиной патологии или следствием и какова его роль в патогенезе осложнений. Как мы видим, и в этом случае вопрос о причинах и следствиях актуален.

При исследовании методом менделевской рандомизации выявлена двунаправленная связь между широким спектром показателей периферической крови и РАС [49]. Это означает, что иммунные нарушения могут как способствовать развитию РАС, так и являться следствием самого расстройства. Из 91 проанализированного фактора после коррекции Бонферрони ($p < 0,00055$) статистически значимую обратную связь

с РАС продемонстрировал лишь ИЛ-7, остальные ассоциации рассматриваются авторами как предварительные. Таким образом, периферические биомаркеры вряд ли могут служить достаточным обоснованием концепции ХСВНИ в качестве этиопатогенетического фактора РАС. На это указывает, во-первых, способность таких неспецифических факторов, как стресс и нарушения сна, модулировать провоспалительные показатели [31]. Во-вторых, в метаанализах не обнаружена нозологическая специфичность цитокиновых профилей: повышенные показатели ИЛ-6 и СРБ характерны для гетерогенных расстройств — шизофрении, депрессии и РАС [50]. Следовательно, даже при наличии связи между воспалением и психической патологией она не определяет нозологическую форму и тяжесть заболевания. Ограниченность цитокиновых и гематологических показателей для оценки влияния воспаления на течение психических расстройств неоднократно отмечалась в литературе [51, 52].

ПОИСК АНАЛОГИЙ В СОМАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

Применение концепции ХСВНИ в клинической практике требует определения роли данного феномена в патогенезе конкретного соматического или психического заболевания. ХСВНИ можно рассматривать как: 1) этиологический фактор (причина заболевания); 2) фактор,отягощающий течение (обуславливающий резистентность к терапии, тяжелое течение, неблагоприятный прогноз или побочные эффекты); 3) сопутствующий синдром, не имеющий самостоятельного терапевтического значения для данной нозологии и отражающий лишь сложность системной регуляции.

Сравнение — один из основных методов познания в медицине [53, 54]. Для уточнения роли ХСВНИ в патогенезе психического регресса раннего детского возраста целесообразно провести сравнительный анализ патогенетических и клинических данных с таковыми при заболеваниях, имеющих доказанную воспалительную природу. Для уточнения сущности концепции необходимо ответить на следующие вопросы.

1. Системный аспект — важный элемент концепции ХСВНИ, через него объясняется нарушение психики без очевидного прямого воздействия на мозг. Видим ли мы в случае ХСВНИ тот же системный эффект, что и в «классических» заболеваниях с системным воспалением, то есть проявляется ли он в вовлечении двух систем органов и более?

2. Хронический аспект концепции ХСВНИ не менее важен, через него объясняется, почему патология без ярких проявлений («субклиническая») приводит к развитию тяжелого заболевания. Коррелирует ли динамика ХСВНИ (по степени активности) с динамикой индуцированного им заболевания?



3. Этиологический аспект — является ли ХСВНИ причиной заболевания, или существуют более значимые факторы, которые на фоне ХСВНИ обуславливают развитие психической патологии?

Ниже обобщены литературные данные модели воспаления при психическом регрессе раннего детского возраста для последующего сопоставления.

1. Характер воспаления: хроническое нейровоспаление низкой интенсивности с системным компонентом. Локальный (церебральный) компонент представлен активацией микроглии головного мозга; системный компонент проявляется повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови [3, 9, 33–36].

2. Предполагаемые причины: выделяются предрасполагающие факторы (генетически обусловленные особенности иммунной системы, дисрегуляция иммунной системы, АМИ, эпилептиформная активность) и возможные триггеры (инфекции в раннем детском возрасте, вакцинация) [3, 9, 33–36, 42, 55].

3. В проанализированных источниках отсутствуют данные о местных проявлениях воспаления (локальное повышение температуры, отек, боль) [3, 9, 33–36, 42].

4. Отмечается нарушение функции органа, в котором предполагается воспаление, — головной мозг [3, 9, 33–36, 42].

5. Не выявлено описание реакции острой фазы воспаления (общее недомогание, лихорадка, лейкоцитоз, повышение скорости оседания эритроцитов, тахикардия) [3, 9, 33–36, 42].

6. Наблюдаются изменения лабораторных показателей, трактуемые как воспаление (в различных источниках указывается различный набор показателей): повышение концентрации провоспалительных цитокинов в плазме; снижение концентрации противовоспалительных цитокинов на фоне повышения содержания провоспалительных; уменьшение количества регуляторных Т-лимфоцитов; увеличение параметров СРБ и белков комплемента; наличие аутоантител к белкам мозга [3, 9, 33–36, 42].

7. Активация микроглии и астроцитов (описано не во всех случаях). Данное утверждение основано на следующих данных: результаты посмертных исследований головного мозга взрослых пациентов с РАС (изменение формы клеток, экспрессия маркеров HLA-DR и CD68); данные прижизненной позитронно-эмиссионной томографии [3, 34–36].

8. В рассмотренных работах отсутствуют данные о сопутствующей патологии других органов и систем, которая могла бы свидетельствовать о системном характере воспаления [3, 9, 33–36, 42].

9. Не описана временная корреляция между изменениями лабораторных показателей воспаления и

динамикой клинической картины психического заболевания [3, 9, 33–36, 42].

С целью сопоставления клинико-динамических проявлений и лабораторных показателей воспаления были проанализированы актуальные клинические рекомендации Минздрава РФ (табл. 1): острое локальное воспаление — острый панкреатит¹; хроническое локальное воспаление — хронический панкреатит²; острое системное воспаление — сепсис³; хроническое системное воспаление — системная красная волчанка⁴.

При сравнительном анализе выявлены существенные различия между моделью ХСВНИ и классическими вариантами воспаления (как острыми, так и хроническими, локальными и системными) по ряду ключевых параметров.

Этиология. Для классических вариантов воспаления флорогенные факторы (инфекционные агенты, асептически разрушенные ткани, аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы) четко идентифицированы, а их воздействие воспроизводимо. Для ХСВНИ такие факторы не установлены.

Клинико-лабораторная динамика. При острых вариантах и обострениях хронических воспалительных заболеваний закономерно отмечаются местные проявления воспаления, реакция острой фазы, а динамика заболевания коррелирует с изменениями лабораторных показателей. В модели ХСВНИ данные закономерности не описаны.

Системность. Для заболеваний с системным воспалением характерно развитие сопутствующей патологии в двух системах органов и более, что отражает системный характер процесса. При ХСВНИ такие проявления не зафиксированы.

Дегенеративно-пролиферативные изменения. Хроническое воспаление (независимо от интенсивности и длительности) в классическом понимании сопровождается дегенеративно-пролиферативными изменениями в органах-мишенях (гибель высокодифференцированных клеток, склероз). Описываемая при ХСВНИ активация микроглии и астроцитов, даже при наличии провоспалительных цитокинов в спинномозговой жидкости, по характеру и выраженности несопоставима с указанными процессами, наблюдаемыми,

¹ Клинические рекомендации. Острый панкреатит. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/903_1 (дата обращения: 21.01.2026).

² Клинические рекомендации. Хронический панкреатит. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/273_5 (дата обращения: 21.01.2026).

³ Клинические рекомендации. Сепсис у детей. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/953_1 (дата обращения: 21.01.2026).

⁴ Клинические рекомендации. Системная красная волчанка у детей. 2024. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/606_3 (дата обращения: 21.01.2026).



Таблица 1

**Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей при различных вариантах воспаления:
острое локальное, хроническое локальное, острое системное и хроническое системное**

Table 1

**Comparative characteristics of clinical and laboratory parameters in different types of inflammation:
acute local, chronic local, acute systemic, and chronic systemic**

Параметры Parameters	Вариант воспаления Inflammatory variant				
	ХСВНИ CLGSI	острое локальное воспаление acute local inflam- mation	хроническое локальное воспаление chronic local inflammation	острое системное воспаление acute systemic inflammation	хроническое системное воспаление chronic systemic inflammation
На примере заболеваний Example diseases	Психический регресс раннего детского возраста Early childhood mental regression	Острый панкреатит Acute pancreatitis	Хронический панкреатит Chronic pancreatitis	Сепсис Sepsis	Системная красная волчанка Systemic lupus erythematosus
Известный фактор флогогенного воздействия Known phlogogenic factor	–	+	+	+	+
Характерны местные проявления воспаления Local signs of inflammation	–	+	– (ремиссия), + (обострение) – (remission) + (exacerbation)	+	– (ремиссия), + (обострение) – (remission) + (exacerbation)
Нарушение функции органа, в котором предполагается воспаление Dysfunction of the affected organ	+	+	+	+	+
Характерны реакции острой фазы воспаления Acute phase response	–	+	– (ремиссия), + (обострение) – (remission) + (exacerbation)	+	– (ремиссия), + (обострение) – (remission) + (exacerbation)
Характерна сопутствующая патология других систем органов Multisystem involvement	–	–	–	+	+
Характерны дегенеративно- пролиферативные изменения в пострадавших органах Degenerative/proliferative changes in affected tissues	–	–	+	–	+
Есть признаки согласования изменений лабораторных пока- зателей воспаления и динами- ки заболевания Correlation of laboratory markers with disease activity	–	+	+	+	+

Примечание: ХСВНИ — хроническое системное воспаление низкой интенсивности.

Note: CLGSI — Chronic low-grade systemic inflammation.

Таблица составлена авторами

The table is prepared by the authors



например, при хроническом клещевом энцефалите¹ или системной красной волчанке.

Общие черты. ХСВНИ, как и другие варианты воспаления, ассоциировано с нарушением функции органа-мишени (в данном случае — психической) и характеризуется изменениями цитокинового профиля.

Вместе с тем в проанализированных клинических рекомендациях диагностике цитокинового профиля не уделяется особенного диагностического внимания. Более того, указывается на нецелесообразность его рутинного использования ввиду значительной суточной вариабельности концентрации провоспалительных цитокинов².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, выявлен существенный разрыв между эвристической привлекательностью концепции ХСВНИ в этиологии психического регресса детского возраста и отсутствием ее строгой клинко-лабораторной верификации. Ключевые понятия («нейровоспаление», ХСВНИ) не имеют унифицированных определений, что позволяет относить к «воспалению» как классический патофизиологический процесс, так и адаптивные изменения цитокинового профиля или глии.

Наблюдаемые иммунологические сдвиги не соответствуют критериям классического воспаления (отсутствие специфических флогогенных факторов, местных признаков и дегенеративно-пролиферативных исходов), что позволяет трактовать их скорее как неспецифический эпифеномен, отражающий комплексное взаимодействие генетических, средовых и психопатологических факторов, нежели как первичный этиологический фактор. Для преодоления умозрительности данной модели необходима унификация диагностических критериев, стратификация пациентов, учет возрастных норм и применение методов для верификации причинно-следственных связей. Без решения этих задач гипотеза о ХСВНИ как причине нарушений психического развития детей остается недо-

статочно обоснованной, и ее использование в качестве основы для клинических решений преждевременно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. И.В. Кравченко — литературный поиск, сбор и анализ данных, написание текста статьи, подготовка и коррекция версий текста статьи; И.В. Макаров — разработка дизайна исследования, общее редактирование; Д.А. Емелина — литературный поиск, анализ данных, разработка дизайна исследования, коррекция версий текста статьи; Р.Ф. Гасанов — анализ данных, коррекция версий текста статьи; Е.С. Прохоренко — литературный поиск, сбор и анализ данных, подготовка версий текста статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. I.V. Kravchenko — literature search, data collection and analysis, writing the manuscript, preparation and revision of manuscript versions; I.V. Makarov — study design development, overall editing; D.A. Emelina — literature search, data analysis, study design development, revision of manuscript versions; R.F. Gasanov — data analysis, revision of manuscript versions; E.S. Prokhorenko — literature search, data collection and analysis, preparation of manuscript versions.

All authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shinnar S., Rapin I., Arnold S., Tuchman R.F., Shulman L., Ballaban-Gil K. et al. Language regression in childhood. *Pediatr Neurol.* 2001;24(3):183–189. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00266-6](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00266-6).
2. Mouridsen S.E. Childhood disintegrative disorder. *Brain Dev.* 2003;25(4):225–228. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(02\)00228-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(02)00228-0).
3. Furley K., Mehra C., Goin-Kochel R.P., Fahey M.C., Hunter M.F., Williams K., Absoud M. Developmental regression in children: Current and future directions. *Cortex.* 2023;169:5–17. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2023.09.001>.
4. Mehra C., Sil A., Hedderly T., Kyriakopoulos M., Lim M., Turnbull J. et al. Childhood disintegrative disorder and autism spectrum disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(5):523–534. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14126>.
5. Barger B.D., Campbell J.M., McDonough J.D. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord.* 2013;43(4):817–828. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1621-x>.

¹ Клинические рекомендации. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/567_2 (дата обращения: 21.01.2026).

² Клинические рекомендации. Перикардиты. 2025. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/746_2 (дата обращения: 21.01.2026).



6. Tan C., Frewer V., Cox G., Williams K. Ure A. Prevalence and age of onset of regression in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analytical update. *Autism Research*. 2021;14(3):582–598.
7. Zeidan J., Fombonne E., Scorsia J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022;15(5):778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>.
8. Худякова М.И., Черевко Н.А., Новиков П.С., Березовская К.В. Особенности цитокинового профиля у детей с расстройством аутистического спектра. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020;19(4):174–178. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-174-178>.
9. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pes-sah I.N., Van de Water J. Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):840–849. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.09.002>.
10. Sagha-zadeh A., Ataeinia B., Keynejad K., Abdolalizadeh A., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J Psychiatr Res*. 2019;115:90–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.019>.
11. Adelantado-Renau M., Beltran-Valls M.R., Moliner-Urdiales D. Inflammation and cognition in children and adolescents: a call for action. *Front Pediatr*. 2020;8:583. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00583>.
12. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immuno-metabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>.
13. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
14. Norden D.M., Godbout J.P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(1):19–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x>.
15. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:685–705. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>.
16. Brown A.S., Meyer U. Maternal Immune activation and neuropsychiatric illness: a translational research perspective. *Am J Psychiatry*. 2018;175(11):1073–1083. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121311>.
17. Han V.X., Patel S., Jones H.F., Dale R.C. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(9):564–579. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00530-8>.
18. Lyamtsev A.S., Sentyabreva A.V., Kosyreva A.M. The role of pre-natal microglial activation and its sex differences in the development of neuropsychiatric disorders and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2025;26(18):9250. <https://doi.org/10.3390/ijms26189250>.
19. Chen H.R., Chen C.W., Mandhani N., Short-Miller J.C., Smucker M.R., Sun Y.Y., Kuan C.Y. monocyctic infiltrates contribute to autistic-like behaviors in a two-hit model of neurodevelopmental defects. *J Neurosci*. 2020;40(49):9386–9400. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1171-20.2020>.
20. Hayes L.N., An K., Carloni E., Li F., Vincent E., Trippaers C. et al. Prenatal immune stress blunts microglia reactivity, impairing neurocircuitry. *Nature*. 2022;610(7931):327–334. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05274-z>.
21. Макаров И.В., Кравченко И.В., Гасанов Р.Ф. и др. Прогноз потенциала развития ребенка после перенесенного психического регресса раннего детского возраста. В кн.: Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. СПб.: ИПК БИОНТ; 2024. С. 266–278.
22. Wilson S., Djukic A., Shinnar S., Dharmani C., Rapin I. Clinical characteristics of language regression in children. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(8):508–514. <https://doi.org/10.1017/s0012162203000951>.
23. Ключник Т.П., Голиббет В.Е., Иванов С.В. Иммунные механизмы соучастия соматической патологии в патогенезе психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(4-2):20–27. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304220>.
24. Speer K., Upton D., Semple S., McKune A. Systemic low-grade inflammation in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *J Inflamm Res*. 2018;11:111–121. <https://doi.org/10.2147/JIR.S155903>.
25. Shi H., Schweren L.J.S., Ter Horst R., Bloemendaal M., van Rooij D., Vasquez A.A. et al. Low-grade inflammation as mediator between diet and behavioral disinhibition: A UK Biobank study. *Brain Behav Immun*. 2022;106:100–110. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.07.165>.
26. Yuan Y., Wang X., Huang S., Wang H., Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2263209. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2263209>.
27. Deng H., Chen Y., Xing J., Zhang N., Xu L. Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome. *Front Immunol*. 2024;15:1470283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1470283>.
28. Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии). 5-е изд. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015. С. 361.
29. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления. *Медицинская иммунология*. 2009;11(2-3):131–140.
30. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.
31. Емелина Д.А., Кравченко И.В., Макаров И.В. и др. Роль системного воспаления в развитии психических расстройств у детей: обзор литературы. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(4):204–212. <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2780>.



32. Palmer E.R., Morales-Muñoz I., Perry B.I., Marwaha S., Warwick E., Rogers J.C., Upthegrove R. Trajectories of inflammation in youth and risk of mental and cardiometabolic disorders in adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(11):1130–1137. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2193>.
33. Upthegrove R., Corsi-Zuelli F., Couch A.C.M., Barnes N.M., Vernon A.C. Current position and future direction of inflammation in neuropsychiatric disorders: a review. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(10):1030–1046. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.1369>.
34. Gesundheit B., Rosenzweig J.P., Naor D., Lerer B., Zachor D.A., Procházka V. et al. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *J Autoimmun*. 2013;44:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.05.005>.
35. Voineagu I., Eapen V. Converging pathways in autism spectrum disorders: interplay between synaptic dysfunction and immune responses. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:738. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00738>.
36. Rose D., Ashwood P. Potential cytokine biomarkers in autism spectrum disorders. *Biomark Med*. 2014;8(9):1171–1181. <https://doi.org/10.2217/bmm.14.39>.
37. Graeber M.B. Neuroinflammation: no rose by any other name. *Brain Pathol*. 2014;24(6):620–622. <https://doi.org/10.1111/bpa.12192>.
38. Galea E., Graeber M.B. Neuroinflammation: the abused concept. *ASN Neuro*. 2023;15:17590914231197523. <https://doi.org/10.1177/17590914231197523>.
39. Bechter K. The Challenge of Assessing Mild Neuroinflammation in Severe Mental Disorders. *Front Psychiatry*. 2020;11:773. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00773>.
40. Goines P.E., Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;36:67–81. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.006>.
41. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A.L., Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(2):56. <https://doi.org/10.3390/ph11020056>.
42. Jyonouchi H., Sun S., Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol*. 2001;120(1–2):170–179. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(01\)00421-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(01)00421-0).
43. Arteaga-Henríquez G., Lugo-Marín J., Gisbert L. et al. Activation of the monocyte/macrophage system and abnormal blood levels of lymphocyte subpopulations in individuals with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14329. <https://doi.org/10.3390/ijms232214329>.
44. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>.
45. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):664–675. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.014>.
46. Fond G., Lançon C., Korchia T., Auquier P., Boyer L. The role of inflammation in the treatment of schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020;11:160. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00160>.
47. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16–32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>.
48. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>.
49. Long J., Dang H., Su W., Moneruzzaman M., Zhang H. Interactions between circulating inflammatory factors and autism spectrum disorder: a bidirectional Mendelian randomization study in European population. *Front Immunol*. 2024;15:1370276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1370276>.
50. Yuan N., Chen Y., Xia Y. et al. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):233. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0570-y>.
51. Попов М.Ю., Попов Ю.В., Костерин Д.Н., Лепик О.В. Гематологические коэффициенты воспаления при психических расстройствах в подростковом возрасте: обзор предметного поля. *Consortium Psychiatricum*. 2024;5(2):45–61. <https://doi.org/10.17816/CP15514>.
52. Kapur S., Phillips A.G., Insel T.R. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1174–1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>.
53. Томнюк Н.Д., Данилина Е.П., Кембель В.Р. Аналогия как одна из форм диагностического мышления врача. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;(9):83–85.
54. Croskerry P. A universal model of diagnostic reasoning. *Acad Med*. 2009;84(8):1022–1028. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3181ace703>.
55. Zerbo O., Iosif A.M., Walker C., Ozonoff S., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(1):25–33. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1540-x>.

REFERENCES

1. Shinnar S., Rapin I., Arnold S., Tuchman R.F., Shulman L., Ballaban-Gil K. et al. Language regression in childhood. *Pediatr Neurol*. 2001;24(3):183–189. [https://doi.org/10.1016/s0887-8994\(00\)00266-6](https://doi.org/10.1016/s0887-8994(00)00266-6).
2. Mouridsen S.E. Childhood disintegrative disorder. *Brain Dev*. 2003;25(4):225–228. [https://doi.org/10.1016/s0387-7604\(02\)00228-0](https://doi.org/10.1016/s0387-7604(02)00228-0).



3. Furley K., Mehra C., Goin-Kochel R.P., Fahey M.C., Hunter M.F., Williams K., Absoud M. Developmental regression in children: Current and future directions. *Cortex*. 2023;169:5–17. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2023.09.001>.
4. Mehra C., Sil A., Hedderly T., Kyriakopoulos M., Lim M., Turnbull J. et al. Childhood disintegrative disorder and autism spectrum disorder: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):523–534. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14126>.
5. Barger B.D., Campbell J.M., McDonough J.D. Prevalence and onset of regression within autism spectrum disorders: a meta-analytic review. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(4):817–828. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1621-x>.
6. Tan C., Frewer V., Cox G., Williams K. Ure A. Prevalence and age of onset of regression in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analytical update. *Autism Research*. 2021;14(3):582–598.
7. Zeidan J., Fombonne E., Scora J., Ibrahim A., Durkin M.S., Saxena S. et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res*. 2022;15(5):778–790. <https://doi.org/10.1002/aur.2696>.
8. Khudiakova M.I., Cherevko N.A., Novikov P.S., Berezovskaya K.V. Features of the cytokine profile in children with autism spectrum disorder. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020;19(4):174–178. (In Russ.). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-174-178>.
9. Ashwood P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Pesah I.N., Van de Water J. Altered T cell responses in children with autism. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):840–849. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.09.002>.
10. Saghazadeh A., Ataenia B., Keynejad K., Abdolizadeh A., Hirbod-Mobarakeh A., Rezaei N. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: Effects of age, gender, and latitude. *J Psychiatr Res*. 2019;115:90–102. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.05.019>.
11. Adelantado-Renau M., Beltran-Valls M.R., Moliner-Urdiales D. Inflammation and cognition in children and adolescents: a call for action. *Front Pediatr*. 2020;8:583. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00583>.
12. Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177–185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>.
13. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., Olivieri F., De Luca M., Ottaviani E., De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;908:244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>.
14. Norden D.M., Godbout J.P. Review: microglia of the aged brain: primed to be activated and resistant to regulation. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013;39(1):19–34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2012.01306.x>.
15. Campisi J. Aging, cellular senescence, and cancer. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:685–705. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183653>.
16. Brown A.S., Meyer U. Maternal Immune activation and neuropsychiatric illness: a translational research perspective. *Am J Psychiatry*. 2018;175(11):1073–1083. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17121311>.
17. Han V.X., Patel S., Jones H.F., Dale R.C. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(9):564–579. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00530-8>.
18. Lyamtsev A.S., Sentyabreva A.V., Kosyreva A.M. The role of pre-natal microglial activation and its sex differences in the development of neuropsychiatric disorders and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2025;26(18):9250. <https://doi.org/10.3390/ijms26189250>.
19. Chen H.R., Chen C.W., Mandhani N., Short-Miller J.C., Smucker M.R., Sun Y.Y., Kuan C.Y. monocytic infiltrates contribute to autistic-like behaviors in a two-hit model of neurodevelopmental defects. *J Neurosci*. 2020;40(49):9386–9400. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1171-20.2020>.
20. Hayes L.N., An K., Carloni E., Li F., Vincent E., Trippaers C. et al. Prenatal immune stress blunts microglia reactivity, impairing neurocircuitry. *Nature*. 2022;610(7931):327–334. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05274-z>.
21. Makarov I.V., Kravchenko I.V., Gasanov R.F. et al. Prognosis of a child's developmental potential after suffering mental regression in early childhood. In: diagnosis and treatment of mental and narcological disorders: modern approaches. A collection of methodological recommendations. Saint Petersburg: IPK BIONT; 2024. P. 266–278. (In Russ.).
22. Wilson S., Djukic A., Shinnar S., Dharmani C., Rapin I. Clinical characteristics of language regression in children. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(8):508–514. <https://doi.org/10.1017/s0012162203000951>.
23. Klyushnik T.P., Golimbet V.E., Ivanov S.V. Immune mechanisms of the involvement of somatic pathology in the pathogenesis of mental disorders. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2023;123(4-2):20–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312304220>.
24. Speer K., Upton D., Semple S., McKune A. Systemic low-grade inflammation in post-traumatic stress disorder: a systematic review. *J Inflamm Res*. 2018;11:111–121. <https://doi.org/10.2147/JIR.S155903>.
25. Shi H., Schweren L.J.S., Ter Horst R., Bloemendaal M., van Rooij D., Vasquez A.A. et al. Low-grade inflammation as mediator between diet and behavioral disinhibition: A UK Biobank study. *Brain Behav Immun*. 2022;106:100–110. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.07.165>.
26. Yuan Y., Wang X., Huang S., Wang H., Shen G. Low-level inflammation, immunity, and brain-gut axis in IBS: unraveling the complex relationships. *Gut Microbes*. 2023;15(2):2263209. <https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2263209>.
27. Deng H., Chen Y., Xing J., Zhang N., Xu L. Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome. *Front Immunol*. 2024;15:1470283. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1470283>.



28. Churilov L.P. General Pathophysiology (with fundamentals of immunopathology). 5th ed. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2015. P. 361. (In Russ.).
29. Gusev E.Yu., Chereshnev V.A., Zhuravleva Yu.A. et al. Variants of the development of chronic systemic inflammation. *Medical Immunology (Russia)*. 2009;11(2-3):131–140. (In Russ.).
30. Miller A.H., Raison C.L. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.
31. Emelina D.A., Kravchenko I.V., Makarov I.V. et al. The role of systemic inflammation in the development of mental disorders in children: a literature review. *Current Pediatrics*. 2024;23(4):204–212. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i4.2780>.
32. Palmer E.R., Morales-Muñoz I., Perry B.I., Marwaha S., Warwick E., Rogers J.C., Upthegrove R. Trajectories of inflammation in youth and risk of mental and cardiometabolic disorders in adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2024;81(11):1130–1137. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2024.2193>.
33. Upthegrove R., Corsi-Zuelli F., Couch A.C.M., Barnes N.M., Vernon A.C. Current position and future direction of inflammation in neuropsychiatric disorders: a review. *JAMA Psychiatry*. 2025;82(10):1030–1046. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2025.1369>.
34. Gesundheit B., Rosenzweig J.P., Naor D., Lerer B., Zachor D.A., Procházka V. et al. Immunological and autoimmune considerations of Autism Spectrum Disorders. *J Autoimmun*. 2013;44:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.05.005>.
35. Voineagu I., Eapen V. Converging pathways in autism spectrum disorders: interplay between synaptic dysfunction and immune responses. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:738. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00738>.
36. Rose D., Ashwood P. Potential cytokine biomarkers in autism spectrum disorders. *Biomark Med*. 2014;8(9):1171–1181. <https://doi.org/10.2217/bmm.14.39>.
37. Graeber M.B. Neuroinflammation: no rose by any other name. *Brain Pathol*. 2014;24(6):620–622. <https://doi.org/10.1111/bpa.12192>.
38. Galea E., Graeber M.B. Neuroinflammation: the abused concept. *ASN Neuro*. 2023;15:17590914231197523. <https://doi.org/10.1177/17590914231197523>.
39. Bechter K. The Challenge of Assessing Mild Neuroinflammation in Severe Mental Disorders. *Front Psychiatry*. 2020 Aug 20;11:773. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00773>.
40. Goines P.E., Ashwood P. Cytokine dysregulation in autism spectrum disorders (ASD): possible role of the environment. *Neurotoxicol Teratol*. 2013;36:67–81. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2012.07.006>.
41. Siniscalco D., Schultz S., Brigida A.L., Antonucci N. Inflammation and neuro-immune dysregulations in autism spectrum disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018;11(2):56. <https://doi.org/10.3390/ph11020056>.
42. Jyonouchi H., Sun S., Le H. Proinflammatory and regulatory cytokine production associated with innate and adaptive immune responses in children with autism spectrum disorders and developmental regression. *J Neuroimmunol*. 2001;120(1-2):170–179. [https://doi.org/10.1016/s0165-5728\(01\)00421-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5728(01)00421-0).
43. Arteaga-Henríquez G., Lugo-Marín J., Gisbert L. et al. Activation of the monocyte/macrophage system and abnormal blood levels of lymphocyte subpopulations in individuals with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):14329. <https://doi.org/10.3390/ijms232214329>.
44. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C. et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>.
45. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(3):664–675. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.014>.
46. Fond G., Lançon C., Korchia T., Auquier P., Boyer L. The role of inflammation in the treatment of schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020;11:160. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00160>.
47. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012;76(1):16–32. <https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>.
48. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131>.
49. Long J., Dang H., Su W., Moneruzzaman M., Zhang H. Interactions between circulating inflammatory factors and autism spectrum disorder: a bidirectional Mendelian randomization study in European population. *Front Immunol*. 2024;15:1370276. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1370276>.
50. Yuan N., Chen Y., Xia Y. et al. Inflammation-related biomarkers in major psychiatric disorders: a cross-disorder assessment of reproducibility and specificity in 43 meta-analyses. *Transl Psychiatry*. 2019;9(1):233. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0570-y>.
51. Popov M.Yu., Popov Yu.V., Kosterin D.N., Lepik O.V. Hematological inflammatory markers in adolescent mental disorders: a scoping review. *Consortium Psychiatricum*. 2024;5(2):45–61. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/CP15514>.
52. Kapur S., Phillips A.G., Insel T.R. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry*. 2012;17(12):1174–1179. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.105>.
53. Tomnyuk N.D., Danilina E.P., Kembel V.R. Analogy as a form of diagnostic thinking of a doctor. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2017;9(9):83–85. (In Russ.).
54. Croskerry P. A universal model of diagnostic reasoning. *Acad Med*. 2009;84(8):1022–1028. <https://doi.org/10.1097/ACM.0b013e3181ace703>.
55. Zerbo O., Iosif A.M., Walker C., Ozonoff S., Hansen R.L., Hertz-Picciotto I. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) study. *J Autism Dev Disord*. 2013;43(1):25–33. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1540-x>.



Об авторах

* **Илья Владимирович Кравченко** — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской психиатрии.

E-mail: bambrs@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-0175-2453>; SPIN: 6331-5929

Игорь Владимирович Макаров — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отделения детской психиатрии. E-mail: ppsy@list.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>; SPIN: 5484-1742

Дарья Андреевна Емелина — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской психиатрии.

E-mail: dashaberkos@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>; SPIN: 6579-7270

Рауф Фаикович Гасанов — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской психиатрии.

E-mail: raufgasanov@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>; SPIN: 1641-1185

Екатерина Сергеевна Прохоренко — младший научный сотрудник отделения детской психиатрии.

E-mail: fabulakati@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>; SPIN: 7513-2771

* Автор, ответственный за переписку.

Corresponding author.

Authors' info

* **Ilya V. Kravchenko** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Child Psychiatry.

E-mail: bambrs@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0175-2453>; SPIN: 6331-5929

Igor V. Makarov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher at the Department of Child Psychiatry, Head of the Department of Child Psychiatry. E-mail: ppsy@list.ru;

<https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>; SPIN: 5484-1742

Daria A. Emelina — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Child Psychiatry.

E-mail: dashaberkos@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>; SPIN: 6579-7270

Rauf F. Gasanov — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher at the Department of Child Psychiatry.

E-mail: raufgasanov@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>; SPIN: 1641-1185

Ekaterina S. Prokhorenko — Junior Researcher at the Department of Child Psychiatry.

E-mail: fabulakati@gmail.com;

<https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>; SPIN: 7513-2771