

Интерлейкин-6 при шизофрении ассоциирован с негативными симптомами, побочными эффектами терапии и курением: результаты пилотного исследования

Оригинальная статья

Жиляева Т.В.^{1,3}, Пятойкина А.С.², Рукавишников Г.В.³, Мазо Г.Э.³

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

²Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия

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

Резюме. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — один из важнейших провоспалительных маркеров, обладающих иммуномодулирующей активностью, ассоциированных с шизофренией. Возможное участие интерлейкина-6 в этиопатогенезе шизофрении и развитии отдельных кластеров симптомов остается дискуссионным, до сих пор не изучена связь повышения интерлейкина-6 с рядом возможных вмешивающихся факторов, в том числе, курением. **Целью** данной работы была пилотная оценка уровня ИЛ-6 сыворотки у пациентов с шизофренией в сравнении со здоровым контролем, а также изучение его ассоциации с клиническими симптомами, социо-демографическими факторами и курением. **Материалы и методы:** Обследованы 43 пациента с шизофренией и 24 здоровых добровольца. Определение ИЛ-6 проводили методом иммуноферментного анализа. Все пациенты обследованы с помощью Шкалы для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении (PANSS), Шкалы для оценки побочных эффектов терапии UKU (“The UKUSERS-Clin”, шкалы Симпсон–Ангуса (SAS), шкалы для оценки аномальных произвольных движений (AIMS), шкалы акатизии Барнса (BARS), шкалы Личного и социального функционирования (PSP). **Результаты:** У пациентов с шизофренией в российской выборке уровень ИЛ-6 сыворотки значимо ассоциирован со статусом курения ($p=0.0017$). Уровень ИЛ-6 у пациентов также коррелирует с выраженностью негативных симптомов и симптомов шкалы общей психопатологии PANSS ($p=0,014$ и $p=0,038$ соответственно), нарушений личностного и социального функционирования (PSP, $p=0,011$), а также побочных эффектов, измеренных с помощью шкалы UKU (общих, $p=0,0041$ и экстрапирамидных, $p=0,018$), а также лекарственного паркинсонизма ($p=0,043$), дискинезии ($p=0,0084$) и акатизии ($p=0,043$). При этом нельзя исключить влияние фактора курения на выявленные ассоциации, так как все эти показатели хуже у пациентов с никотиновой зависимостью. Возникновение ЭПС в ответ на стандартные дозы АП может служить клиническим маркером возможных иммуно-воспалительных нарушений у пациентов с шизофренией, а статус курения выступать фактором-провокатором усиления латентного воспаления. Для подтверждения полученных данных требуется репликация исследования.

Ключевые слова: интерлейкин-6; шизофрения; курение; негативные симптомы; экстрапирамидные побочные эффекты

Информация об авторах:

Жиляева Татьяна Владимировна* — email: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Пятойкина Анна Сергеевна — email: annapiatoikina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Рукавишников Григорий Викторович — email: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Мазо Галина Элевна — email: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

Как цитировать: Жиляева Т.В., Пятойкина А.С., Рукавишников Г.В., Мазо Г.Э. Интерлейкин-6 при шизофрении ассоциирован с негативными симптомами, побочными эффектами терапии и курением: результаты пилотного исследования. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022; 56:2:47-55. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-2-47-55>

Конфликт интересов: Г.Э. Мазо является членом редакционной коллегии.

Interleukin-6 in schizophrenia is associated with negative symptoms, side effects of therapy and smoking: results of a pilot study

Research article

Zhilyaeva T.V.^{1,3}, Piatoikina A.S.², Rukavishnikov G.V.³, Mazo G.E.³

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² Clinical Psychiatric Hospital № 1 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia

³ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry & Neurology, St. Petersburg, Russia

Summary. Interleukin-6 (IL-6) is one of the most important pro-inflammatory markers with immunomodulatory activity associated with schizophrenia. The possible involvement of interleukin-6 in the etiopathogenesis of schizophrenia and the development of different clusters of symptoms remains debatable; the relationship between an increase in interleukin-6 and a number of possible confounding factors, including smoking, has not yet been studied. The aim of this work was the pilot evaluation of the serum IL-6 level in patients with schizophrenia compared with healthy controls, as well as its association with clinical symptoms, socio-demographic factors and smoking. Materials and methods: 43 patients with schizophrenia and 24 healthy volunteers were examined. The determination of IL-6 was carried out by enzyme immunoassay. All patients were assessed using the Positive and Negative Schizophrenia Syndrome Scale (PANSS), The UKUSERS-Clin Therapeutic Side Effects Scale (UKU), Simpson-Angus Scale (SAS), the Abnormal Involuntary Movements Scale (AIMS), Barnes Akathisia Scale (BARS), Personal and Social Functioning Scale (PSP). Results: In patients with schizophrenia in a Russian sample, serum IL-6 levels were significantly associated with smoking status ($p = 0.0017$), the severity of negative symptoms and symptoms of the PANSS general psychopathology scale ($p=0.014$ and $p=0.038$, respectively), disorders of personal and social functioning (PSP, $p=0.011$), as well as side effects measured using the UKU scale (general, $p=0.038$, 0041 and extrapyramidal, $p=0.018$), as well as drug-induced parkinsonism ($p=0.043$), dyskinesia ($p=0.0084$) and akathisia ($p=0.043$). All scores are worse in patients with nicotine addiction. The occurrence of extrapyramidal symptoms (EPS) in response to standard doses of antipsychotics (AP) can serve as a clinical marker of possible immune-inflammatory disturbances in patients with schizophrenia, and the smoking status can act as a provoking factor for increasing of latent inflammation. Replication of the study is required to confirm the findings.

Keywords: interleukin-6; schizophrenia; smoking; negative symptoms; extrapyramidal side effects

Information about the authors

Tatyana V. Zhilyaeva — email: bizet@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>

Anna S. Piatoikina — email: annapiatoikina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8932-7418>

Grigory V. Rukavishnikov — email: grigory_v_r@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Galina E. Mazo — email: galina-mazo@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

To cite this article: Zhilyaeva TV, Piatoikina AS, Rukavishnikov GV, Mazo GE. Interleukin-6 in schizophrenia is associated with negative symptoms, side effects of therapy and smoking: results of a pilot study. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2022; 56:2:47-55. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-2-47-55>. (In Russ.)

Conflict of interest: Galina E. Mazo is a member of the editorial board

Согласно данным литературы, интерлейкин-6 (ИЛ-6) — один из важнейших провоспалительных маркеров, обладающих иммуномодулирующей активностью, ассоциированных с шизофренией. Несмотря на то, что результаты разных исследований не всегда согласованы между собой [7; 14], отдельные авторы выдвигали предположения о патогенетической роли ИЛ-6 при шизофрении [31] и заключали, что терапия, направленная на подавление активности ИЛ-6 может быть полезна для отдельных категорий пациентов с этим расстройством [8]. Согласно некоторым исследованиям, ИЛ-6 может опосредовать развитие метаболического синдрома у больных шизофренией [8]. Однако, существуют вполне обоснованные предположения о том, что повышение уровня ИЛ-6 при шизофрении может быть связано с влиянием вмешивающихся факторов. В ряде исследований уровень ИЛ-6 периферической крови имел значительную положитель-

ную корреляцию с длительностью шизофрении [4; 13; 17], что может свидетельствовать о вторичном, в том числе ятрогенном происхождении повышения ИЛ-6 при шизофрении. Гипотеза о влиянии антипсихотической терапии на уровень ИЛ-6 проверялась достаточно широко. Согласно Rae CU et al. (2006) уровни ИЛ-6 ($p=0,001$) и ИЛ-13 ($p=0,004$) у пациентов были значительно ниже после лечения антипсихотиками (АП), чем до начала их приема [30]. Мета-анализ Miller B.J. et al. (2011) также показал, что ИЛ-6 повышается при обострении психоза и при не леченом первом психотическом эпизоде (ППЭ), но на фоне лечения АП нормализуется [27]. И, наконец, еще один недавний мета-анализ подтвердил снижение периферического уровня ИЛ-6 в ответ на лечение АП [23]. Таким образом, можно заключить, что гипотеза о повышении уровня ИЛ-6 при шизофрении вследствие лечения АП к настоящему времени опро-

вергнута в целом ряде исследований. Некоторые авторы продемонстрировали, что ИЛ-6 ассоциирован с тяжестью симптомов шизофрении [12; 30], однако в целом ряде других исследований это не было подтверждено [4; 21; 22], поэтому дальнейшее изучение данной проблемы остается актуальным. Dennison U. et al. (2012) показали, что повышенный уровень ИЛ-6 в частности, и «провоспалительный фенотип» в целом при шизофрении имеет тесную связь с травматическими событиями в детстве у пациентов [10]. При этом можно предположить, что детская травма является неспецифическим феноменом, который может быть ассоциирован с широким кругом вмешивающихся факторов, таких, как злоупотребление ПАВ, курением, нарушениями пищевого поведения и другими изменениями образа жизни, часто наблюдающимися у людей с перенесенным детским травматическим опытом. Кроме того, детская травма, как известно из литературы, является универсальным фактором predisпозиции к широкому кругу психических расстройств, а не только шизофрении [24; 26]. При этом, вне связи с шизофренией в целом ряде недавних исследований показано, что курение повышает уровень ИЛ-6 [5; 15]. В том числе в экспериментальной модели у крыс или мышей показано, что курение повышает уровень ИЛ-6 в центральной нервной системе (ЦНС) [19]. Но у пациентов с шизофренией данная тема остается не до конца изученной: прямых исследований ассоциации ИЛ-6 сыворотки с курением не обнаружено, хотя в публикациях по данной тематике часто упоминается, что уровень воспалительных цитокинов может быть связан со стрессом, курением и другими факторами образа жизни [8]. В мета-анализе Goldsmith, D. R. et al., где курение учитывался как вмешивающийся фактор, потенциально влияющий на уровень цитокинов при шизофрении, авторы заключают, что из-за большой гетерогенности исследований преждевременно делать однозначные выводы [14].

Целью данной работы была пилотная оценка уровня ИЛ-6 сыворотки у пациентов с шизофренией в сравнении со здоровым контролем, а также изучение его ассоциации с клиническими симптомами, социодемографическими факторами и курением.

Материалы и методы. Критериями включения пациентов в исследование были: подтверждение диагноза шизофрении на основании интервью с применением опросника Mini International Neuropsychiatric Interview for Diagnostic and Statistical Manual, Version 5 (M.I.N.I. for DSM-5). Критериями включения для контрольной группы были: отсутствие анамнеза психического заболевания и консультаций у специалистов-психиатров в течение жизни, нормальная социальная адаптация и отсутствие анамнеза употребления ПАВ. Общими критериями включения для обеих групп являлись: добровольное согласие на участие в исследовании; отсутствие хронических заболеваний, связанных с воспалением, выраженными изменениями показателей оксидативного стресса, гипергомоцистеинемией, нарушениями метаболизма фолатов и фенилаланина; отсутствие приема синтетических витаминов, противовоспалительных препаратов и антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование. Протокол исследования и информированное согласие для участников были одобрены Комитетом по этике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол №15 заседания от 26.10.2020 года). В анализ на основании случайного отбора были включены 43 пациента с шизофренией и 24 здоровых добровольца. Социодемографические характеристики выборки представлены в Табл.1.

В связи с тем, что выборки пациентов и здоровых различались по полу, в дальнейшем при статистических расчетах производился учет этого фактора. У участников исследования натошак брались образцы венозной крови, для проведения биохимических исследований использовалась сыворотка. Для объективности результатов проводилось ослепление лабораторных образцов в отношении группы (пациенты/контроль). Количественное определение ИЛ-6 проводили методом иммуноферментного анализа. Методика основана на трехстадийном «сэндвич-варианте» с применением моно и поликлональных антител к ИЛ-6. На первой стадии анализа исследуемые пробы инкубируются с иммобилизованными моноклональными антителами. Образовавшийся комплекс взаимодействует с поликлональными антителами с биотином к ИЛ-6 человека. На третьей стадии добавляется конъюгат со стрептавидином.

Таблица 1. Социодемографические характеристики изученной выборки
Table 1. Sociodemographic characteristics of the studied samle

Переменная	Пациенты, n=43	Контроль, n= 24	p-значение
Пол — Жен. / Муж., абс.	16 / 27	17 / 7	$\chi^2=5.69$; $p=0.017$
Возраст, Me [Q1; Q3] / [Min; Max], лет	36 [26; 44] / [18; 60]	37 [23,5; 40] / [22; 60]	$Z=0.47$; $p=0.64$

Примечание: уровень значимости различий оценивался с помощью критерия хи-квадрат с поправкой Йейтса и U-критерия Манна-Уитни (Z); Me [Q1; Q3] — медиана, межквартильный размах, Min — минимальное значение, Max — максимальное значение.

Note: the significance of differences level was assessed using the Yates-adjusted chi-square test and the Mann-Whitney U-test (Z); Me[Q1; Q3] — median, interquartile range, Min — minimum value, Max — maximum value.

Количество связавшегося конъюгата со стрептавидином определяют по интенсивности окрашивания, которая пропорциональна содержанию ИЛ-6 в образце. Измерение оптической плотности проводят спектрофотометрически при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм. Расчет концентрации проводится на основании калибровочного графика. Лабораторные исследования проводились на базе Централизованной лаборатории «АВК-Мед». Все пациенты были обследованы клинически с помощью Шкалы для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении (PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale, Kay, S.R. et al., 1987 [16]). Оценка побочных эффектов терапии производилась с помощью Шкалы для оценки побочных эффектов терапии UKU (UKU side effect rating scale, версия «The UKUSERS-Clin», Lingjaerde, O. et al., 1987) [20], экстрапирамидных симптомов (ЭПС) — с помощью специального раздела «The UKUSERS-Clin», а также с помощью шкалы Симпсон–Ангуса (SAS, Simpson G.M., Angus J.W., 1979) [32], шкалы для оценки аномальных непроизвольных движений (Abnormal Involuntary Movement Scale, AIMS, Lane RD et al., 1985) [18] и шкалы акатизии Барнса (Barnes Akathisia Rating Scale, BARS, Barnes T.R., 1989) [6]. Также оценивался уровень Личного и социального функционирования при помощи соответствующей структурированной методики (Personal and Social Performance scale, PSP, Morosini P.L. et al., 2000) [28].

Статистический анализ выполнен при помощи лицензированного программного пакета Statistica 6.0. Т.к. распределение данных отличалось от нормального (W-тест Шапиро-Уилка), применялись U-тест Манна-Уитни (MWU-тест, Z) для сравнения 2 групп, тест Крускала-Уоллиса (H) для сравнения различий в более чем 2 подгруппах. Оценка качественных переменных проводилась при помощи таблиц частот (Chi-квадрат с поправкой Йетса, χ^2). Коэффициент корреляции Спирмена (ρ) использовался для оценки корреляций между из-

ученными показателями. Данные представлены с использованием среднего значения \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), а также медианы и межквартильного размаха (Me [Q1; Q3]). Статистически значимым было принято значение $p < 0.05$.

Результаты

Учитывая малый объем изученной выборки и высокую вероятность ошибки 2 рода, был произведен расчет необходимого объема выборки для получения статистически значимых различий ($p < 0.05$) между пациентами и здоровыми: $N=121$ в каждой группе (Power analysis, Statistica 6.0). Как можно заметить из анализа Табл.2, уровень ИЛ-6 выше среди пациентов, чем среди добровольцев независимо от пола, однако у мужчин различия более выражены. У пациентов с никотиновой зависимостью ИЛ-6 статистически значимо выше, чем у пациентов без нее ($Z=3.14$; $p=0.0017$). Среди здоровых различия между зависимыми и не зависимыми от никотина статистически не значимы ($Z=1.74$; $p=0.082$), при этом у здоровых с никотиновой зависимостью уровень ИЛ-6 ниже, чем у лиц без нее. Таким образом, выявленная у пациентов тенденция к повышению ИЛ-6 на фоне курения не подтверждается в выборке здоровых. Во всей изученной выборке ($n=67$) у зависимых от никотина уровень ИЛ-6 также значимо выше, чем у лиц без никотиновой зависимости ($Z=-2.89$; $p=0.0038$). Различия уровня ИЛ-6 между мужчинами и женщинами не значимы как во всей изученной выборке ($n=67$; $Z=-0.63$; $p=0.53$), так и отдельно среди пациентов ($n=43$; $Z=-0.64$; $p=0.52$) и добровольцев ($n=24$; $Z=0.86$; $p=0.39$). Корреляция уровня ИЛ-6 с возрастом практически отсутствует (среди пациентов $\rho=0.042$, $p=0.79$; среди здоровых $\rho=0.26$, $p=0.23$; во всей выборке $\rho=0.094$, $p=0.45$).

Уровень ИЛ-6 значимо не различался у пациентов, получавших АП 1 и 2 поколения ($Z=-1.16$; $p=0.25$), и АП с разной потентностью (селектив-

Таблица 2. ИЛ-6 в сыворотке крови (pg/mL) в различных подгруппах изученной выборки
Table 2. Serum IL-6 (pg/mL) in different subgroups of the studied sample

Переменная	Пациенты, n=43	Контроль, n= 24	MWU-test; p
Все участники Me [Q1; Q3]	0.74 [0.41; 1.41]	0.53 [0.29; 0.74]	$z=1.60$; $p=0.11$
Женщины Me [Q1; Q3]	0.68 [0.41; 1.08]	0.53 [0.29; 0.74]	$z=0.67$; $p=0.50$
Мужчины Me [Q1; Q3]	0.82 [0.37; 1.53]	0.41 [0.01; 0.66]	$z=1.36$; $p=0.17$
Пациенты без никотиновой зависимости Me [Q1; Q3]	0.45 [0.20; 0.91] n=23	0.64 [0.41; 0.82] n=18	$z=-0.79$; $p=0.43$
Пациенты с никотиновой зависимостью Me [Q1; Q3]	1.31 [0.72; 2.11] n=20	0.31 [0.29; 0.41] n=6	$z=-2.68$; $p=0.0074$

Примечание: Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; MWU-test — U-тест Манна-Уитни.
Note: Me [Q1; Q3] — median and interquartile range; MWU-test — Mann-Whitney U-test.

Переменная	Spearman, ρ	p-значение
ИЛ-6 и возраст манифестации заболевания	-0,19	0,40
ИЛ-6 и суточная доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте	0,16	0,32
ИЛ-6 и длительность заболевания	0,28	0,076
ИЛ-6 и подшкала продуктивных симптомов PANSS	0,039	0,81
ИЛ-6 и подшкала негативных симптомов PANSS	0,38	0,014
ИЛ-6 и подшкала общей психопатологии PANSS	0,32	0,038
ИЛ-6 и композитный индекс PANSS	-0,36	0,020
ИЛ-6 и уровень личностного и социального функционирования (PSP)	-0,39	0,011
ИЛ-6 и выраженность побочных эффектов терапии, UKU общий балл	0,44	0,0041
ИЛ-6 и выраженность ЭПС (UKU-ЭПС)	0,37	0,018
ИЛ-6 и выраженность ЭПС (SAS)	0,31	0,043
ИЛ-6 и выраженность дискинезии (AIMS)	0,40	0,0084
ИЛ-6 и выраженность акатизии (BARS)	0,31	0,043

Примечание: ИЛ-6- интерлейкин-6; PANSS — Шкала для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении; PSP — Шкала личностного и социального функционирования; UKU — шкала для оценки побочных эффектов лекарственной терапии «The UKUSERS-Clin»; ЭПС — экстрапирамидные симптомы; SAS — шкала Симпсон-Ангуса; AIMS — шкала для оценки аномальных непроизвольных движений; BARS — шкала акатизии Барнса.

Note: IL-6 — interleukin-6; PANSS — Scale for the assessment of positive and negative syndromes of schizophrenia; PSP — Personal and Social Functioning Scale; UKU — scale for assessing the side effects of drug therapy «The UKUSERS-Clin»; EPS — extrapyramidal symptoms; SAS — Simpson-Angus scale; AIMS — scale for assessing abnormal involuntary movements; BARS — Barnes akathisia scale.

ностью, избирательностью в отношении блокады дофаминовых рецепторов, $H=2,18$; $p=0,34$). Среди пациентов доля зависимых от никотина (20/43) больше, чем среди здоровых (6/24), но статистически не значимо при имеющемся числе наблюдений ($\chi^2=2,16$; $p=0,14$). Так как курение среди пациентов статистически значимо коррелирует с уровнем ИЛ-6 плазмы, был проведен сравнительный анализ всех клинических показателей, которые имеют значимые ассоциации с ИЛ-6, у пациентов с зависимостью от никотина и без нее. Обнаружено, что все клинические показатели, ассоциированные с повышением ИЛ-6 (Табл.3), более выражены у пациентов с никотиновой зависимостью, чем у пациентов без нее (большинство показателей либо достигают уровня статистической значимости, либо приближаются к ее границе, Табл.4). При этом доза АП в хлорпромазиновом эквиваленте у пациентов с зависимостью от никотина также была выше, чем у пациентов без нее.

Обсуждение. Несмотря на достаточно большое количество сведений о том, что уровень ИЛ-6 у пациентов с шизофренией выше, чем в общей популяции [14], данные о механизмах его повышения, этиопатогенетической роли, а также клинических характеристиках, ассоциированных с этим иммунологическим маркером, практически

отсутствуют в имеющейся опубликованной литературе. Согласно полученным в данной работе предварительным данным, ИЛ-6 ассоциирован с широким кругом симптомов, которые плохо контролируются антипсихотической терапией, влияя на повседневную активность пациентов (негативные симптомы, отрицательный композитный индекс PANSS), со снижением личностного и социального функционирования (шкала PSP), развитием побочных эффектов терапии, как общих, так и всех подтипов экстрапирамидных симптомов в частности. Однако эта ассоциация может быть обусловлена влиянием курения, так как большинство клинических параметров, ассоциированных с ИЛ-6, выше у пациентов с никотиновой зависимостью, а ИЛ-6 также значимо выше у пациентов с зависимостью от никотина по сравнению с остальными. Согласно недавно опубликованным данным, курение является одним из важнейших факторов риска развития ЭПС на фоне применения психотропных препаратов (HR: 1.7 [95%CI: 1.3-2.2], $p=0,02$) [3]. Полученные в данном пилотном исследовании результаты позволяют предполагать, что фактором патогенеза, объясняющим больший риск развития ЭПС у пациентов с никотиновой зависимостью, могут быть системные иммуно-воспалительные процессы, мар-

Таблица 4. Различия клинических показателей между подгруппами пациентов с никотиновой зависимостью и без нее

Table 4 Differences in clinical scores between subgroups of patients with and without nicotine dependence

	Пациенты с никотиновой зависимостью, n=20	Пациенты без никотиновой зависимости, n=23	MWU-test; p
подшкала негативных симптомов PANSS	23 [12; 27]	13.5 [12; 21]	$z=-1.83$; $p=0.067$
подшкала общей психопатологии PANSS	39 [32; 48]	35 [29; 46]	$z=-0.71$; $p=0.48$
композитный индекс PANSS	-10 [-13; -4]	-5 [-10; -1]	$z=1.99$; $p=0.047$
уровень личностного и социального функционирования (PSP)	45 [27; 62]	65.5 [51.5; 78]	$z=-2.96$; $p=0.0031$
побочные эффекты терапии, UKU общий балл	11 [7; 21]	5 [3; 9]	$z=-2.96$; $p=0.0030$
выраженность ЭПС (UKU-ЭПС)	3 [1; 4]	1 [0; 2]	$z=-1.87$; $p=0.062$
выраженность ЭПС (SAS)	3 [0; 12]	0 [0; 4]	$z=-2.07$; $p=0.037$
выраженность дискинезии (AIMS)	1 [0; 2]	0 [0; 0.5]	$z=-1.74$; $p=0.082$
выраженность акатизии (BARS)	0 [0; 4]	0 [0; 0]	$z=-2.25$; $p=0.025$
суточная доза антипсихотика в хлорпромазиновом эквиваленте	300 [200; 455]	200 [115; 300]	$z=-1.75$; $p=0.079$

Примечание: ИЛ-6— интерлейкин-6; PANSS— Шкала для оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении; PSP— Шкала личностного и социального функционирования; UKU— шкала для оценки побочных эффектов лекарственной терапии «The UKUSERS-Clin»; ЭПС— экстрапирамидные симптомы; SAS— шкала Симпсон–Ангуса; AIMS— шкала для оценки аномальных непроизвольных движений; BARS— шкала акатизии Барнса.

Note: IL-6— interleukin-6; PANSS— Scale for the assessment of positive and negative syndromes of schizophrenia; PSP— Personal and Social Functioning Scale; UKU— scale for assessing the side effects of drug therapy «The UKUSERS-Clin»; EPS— extrapyramidal symptoms; SAS— Simpson-Angus scale; AIMS— scale for assessing abnormal involuntary movements; BARS— Barnes akathisia scale.

кером которых является повышение ИЛ-6. Если учитывать, что именно у пациентов с никотиновой зависимостью уровень ИЛ-6 выше, чем среди остальных пациентов, более выражены ЭПС, нарушения личностного и социального функционирования, а также отмечается тенденция к большей выраженности негативных симптомов, можно также предположить, что как минимум частично дефицитарная симптоматика у этих пациентов может носить вторичный фармакогенный характер (обусловленный большей выраженностью ЭПС, развивающейся на фоне применения АП).

В литературе практически не встречается данных о том, что воспаление вовлечено в развитие ранних ЭП побочных эффектов АП при лечении шизофрении. Согласно ряду авторов, блокада дофамина приводит к опосредованному влиянию на глутаматергическую систему, провоцирует эксайтотоксическое действие глутамата на ГАМК-ергические нейроны, активацию процессов окислительного стресса, который является одним из основных факторов, способствующих повреждению нейронов базальных ганглиев [1; 2]. Однако большинство этих сведений касается поздних, но не ранних ЭП побочных эффектов АП. Процессы окислительного стресса и воспаления имеют тесную патофизиологическую взаимосвязь, поэтому изучение роли воспаления в развитии ранних ЭП побочных эффектов АП остается актуаль-

ным. Учитывая, что уровень ИЛ-6 ассоциирован с самыми разными подтипами ЭПС, которые оценивались в рамках данной работы, возникновение ЭПС в ответ на стандартные дозы АП может быть маркером скомпрометированной иммуновоспалительной системы у пациента.

Имеется большое количество данных литературы о наличии генетической предрасположенности у пациентов с шизофренией к иммуновоспалительным нарушениям [29], поэтому можно предположить, что в результате наличия латентных фоновых нарушений в системе иммунитета-воспаления у ряда пациентов более высокий риск развития ЭПС. Соответственно, именно категория пациентов с ранним и быстрым возникновением ЭПС (особенно среди зависимых от никотина) может быть целевой группой для лабораторного выявления иммуновоспалительных маркеров и их коррекции с помощью применения противовоспалительных агентов, которые уже испытывались ранее при шизофрении [33]. Курение при этом можно рассматривать как фактор-провокатор. Если учитывать, что курение является средним контролируемым фактором, то подтверждение его роли в развитии дефицитарной симптоматики при шизофрении (в частности, вторичной, фармакогенно обусловленной) может способствовать более активным рекомендациям по отказу от курения среди пациентов (с учетом его влияния

на прогноз заболевания). По данным исследований курение среди пациентов с шизофренией распространено намного больше, чем в общей популяции [9]. И для этого феномена есть несколько объяснений, в том числе нейробиологических. Так, согласно обзору литературы А. McCloughen (2003), модулирующее влияние никотина на нейротрансмиттерные системы, вовлеченные в патогенез шизофрении (дофаминовую и глутаматергическую), а также непосредственная стимуляция холинорецепторов (гипотетически вовлеченных в развитие когнитивного дефицита) может способствовать тому, что пациенты используют курение как средство частичного временного преодоления проявлений заболевания [25].

Таким образом, учитывая полученные нами данные, можно предположить, что при использовании курения, как средства кратковременного облегчения самочувствия, пациенты с шизофренией могут провоцировать развитие отсроченных патологических иммуно-воспалительных нарушений, которые могут быть вовлечены в развитие дефицитарной симптоматики, и это требует дальнейшего изучения. Важно учитывать, что курение может влиять на фармакокинетику ряда антипсихотиков за счет индукции ферментов системы цитохромов печени. Согласно полученным результатам, дозы АП в хлопромазиновом эквиваленте были выше у пациентов с никотиновой зависимостью (при имеющемся числе наблюдений приближалось к границе статистической значимости), что может обуславливать большую выраженность ЭПС и вторичных негативных симптомов, а также большей выраженности любых побочных эффектов АП. Fang X. et al. (2019) получили данные об ассоциации уровня ИЛ-6 с развитием метаболического синдрома у пациентов, получавших антипсихотики второго поколения (АВП) [11]. Согласно авторам, данная ассоциация может быть обусловлена тем, что АВП активируют провоспалительные молекулярные механизмы, вовлеченные в развитие метаболического синдрома.

Учитывая, что ЭПС являются более ранними побочными эффектами по сравнению с развитием метаболического синдрома, их наличие можно использовать также как ранний клинический предиктор риска развития метаболического синдрома в дальнейшем, особенно у пациентов с никотиновой зависимостью. Кроме того, можно предполагать, что курение при шизофрении само по себе предрасполагает к развитию широкого спектра метаболических побочных эффектов, в частности за счет увеличения ИЛ-6. Ограничениями данного исследования являются малый объем выборки, что подразумевает необходимость продолжения работы и репликации полученных данных в других выборках; отсутствие количественной оценки тяжести зависимости от никотина, а также качества и вида употребляемой табачной продукции; оценка только одного иммуно-воспалительного маркера. Таким образом, полученные в данной работе результаты требуют репликации в исследованиях с большим объемом выборок и оценкой более широкого спектра иммуно-воспалительных маркеров, а также маркеров окислительного стресса.

Заключение. У пациентов с шизофренией в российской выборке уровень ИЛ-6 сыворотки значимо ассоциирован со статусом курения. Уровень ИЛ-6 у пациентов также коррелирует с выраженностью негативных симптомов и симптомов шкалы общей психопатологии (PANSS), нарушений личностного и социального функционирования (PSP), а также побочных эффектов (общих и экстрапирамидных). При этом нельзя исключить влияние фактора курения на выявленные ассоциации, так как все эти показатели хуже у пациентов с никотиновой зависимостью. Возникновение ЭПС в ответ на стандартные дозы АП может служить клиническим маркером возможных иммуно-воспалительных нарушений у пациентов с шизофренией. Для подтверждения полученных данных требуется репликация исследования.

Литература / References

1. Ветохина Т. Н., Федорова Н. В., Воронина Е. Ф. Особенности клинических проявлений и течения нейролептического паркинсонизма и подходы к его коррекции. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006;8(1):34-39. Vetokhina TN, Fedorova NV, Voronina EF. Features of clinical manifestations and course of neuroleptic parkinsonism and approaches to its correction. *Psichiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2006;8(1):34-39. (In Russ.)
2. Федорова Н. В., Ветохина Т. Н. Диагностика и лечение нейролептических экстрапирамидных синдромов: Учебно-методическое пособие. М.; 2006. Fedorova N.V., Vetokhina T.N. *Diagnostika i lechenie nejrolepticheskikh ekstrapiramidnyh sindromov: Uchebno-metodicheskoe posobie*. M.; 2006.
3. Abu-Naser D, Gharaibeh S, Al Meslamani AZ, Alefan Q, Abunaser R. Assessment of Extrapyramidal Symptoms Associated with Psychotropics Pharmacological Treatments, and Associated Risk Factors. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2021;17:1-7. doi:10.2174/1745017902117010001
4. Akiyama K. Serum levels of soluble IL-2 receptor alpha, IL-6 and IL-1 receptor antagonist in schizophrenia before and during neuroleptic administration. *Schizophr Res*. 1999;37(1):97-106. doi:10.1016/s0920-9964(98)00140-6
5. Aldaham S, Foote JA, Chow HH, Hakim IA. Smoking Status Effect on Inflammatory Markers in a Randomized Trial of Current and Former Heavy Smokers. *Int J Inflam*. 2015;2015:439396. doi:10.1155/2015/439396

6. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*. 1989;154:672-676. doi:10.1192/bjp.154.5.672
7. Borovcanin M, Jovanovic I, Radosavljevic G, et al. Elevated serum level of type-2 cytokine and low IL-17 in first episode psychosis and schizophrenia in relapse. *J Psychiatr Res*. 2012;46(11):1421-1426. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.08.016
8. Borovcanin MM, Jovanovic I, Radosavljevic G, et al. Interleukin-6 in Schizophrenia-Is There a Therapeutic Relevance?. *Front Psychiatry*. 2017;8:221. doi:10.3389/fpsy.2017.00221
9. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. 2005;76(2-3):135-157. doi:10.1016/j.schres.2005.02.010
10. Dennison U, McKernan D, Cryan J, Dinan T. Schizophrenia patients with a history of childhood trauma have a pro-inflammatory phenotype. *Psychol Med*. 2012;42(9):1865-1871. doi:10.1017/S0033291712000074
11. Fang X, Wang Y, Chen Y, Ren J, Zhang C. Association between IL-6 and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2161-2170. Published 2019 Jul 29. doi:10.2147/NDT.S202159
12. Frommberger UH, Bauer J, Haselbauer P, Fräulin A, Riemann D, Berger M. Interleukin-6-(IL-6) plasma levels in depression and schizophrenia: comparison between the acute state and after remission. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(4):228-233. doi:10.1007/BF02900219
13. Ganguli R, Yang Z, Shurin G, et al. Serum interleukin-6 concentration in schizophrenia: elevation associated with duration of illness. *Psychiatry Res*. 1994;51(1):1-10. doi:10.1016/0165-1781(94)90042-6
14. 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. doi:10.1038/mp.2016.3
15. Jamil A, Rashid A, Naveed AK, Asim M. Effect of smoking on interleukin-6 and correlation between il-6 and serum amyloid a-low density lipoprotein in smokers. *J Postgrad Med Inst [index.php]. Jpmi* 2017 [cited 2022 Feb. 5];31(4). Available from: <https://jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/2098>
16. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276. doi:10.1093/schbul/13.2.261
17. Kim YK, Kim L, Lee MS. Relationships between interleukins, neurotransmitters and psychopathology in drug-free male schizophrenics. *Schizophr Res*. 2000;44(3):165-175. doi:10.1016/s0920-9964(99)00171-1
18. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, Berman WH, Kramer SI. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis*. 1985;173(6):353-357. doi:10.1097/00005053-198506000-00005
19. Lau WK, Mak JC, Chan KH, Law AC. Cigarette smoke-induced cerebral cortical interleukin-6 elevation is not mediated through oxidative stress. *Neurotox Res*. 2012;22(2):170-176. doi:10.1007/s12640-011-9301-8
20. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1987;334:1-100. doi:10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x
21. Lu S, Liu G, Kong X, Shen Chen, Chen J, Yao Y. Interleukin level in CSF of patients with first episode schizophrenia. *Chinese Mental Health Journal*. 2003;17:206-208.
22. Maes M, Bocchio Chiavetto L, Bignotti S, et al. Effects of atypical antipsychotics on the inflammatory response system in schizophrenic patients resistant to treatment with typical neuroleptics. *Eur Neuropharmacol*. 2000;10(2):119-124. doi:10.1016/s0924-977x(99)00062-0
23. Marcinowicz P, Więdołcha M, Zborowska N, et al. A Meta-Analysis of the Influence of Antipsychotics on Cytokines Levels in First Episode Psychosis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2488. doi:10.3390/jcm10112488
24. Marusak HA, Martin KR, Etkin A, Thomason ME. Childhood trauma exposure disrupts the automatic regulation of emotional processing. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(5):1250-1258. doi:10.1038/npp.2014.311
25. McCloughen A. The association between schizophrenia and cigarette smoking: a review of the literature and implications for mental health nursing practice. *Int J Ment Health Nurs*. 2003;12(2):119-129. doi:10.1046/j.1440-0979.2003.00278.x
26. McLaughlin KA, Colich NL, Rodman AM, Weissman DG. Mechanisms linking childhood trauma exposure and psychopathology: a transdiagnostic model of risk and resilience. *BMC Med*. 2020;18(1):96. Published 2020 Apr 1. doi:10.1186/s12916-020-01561-6
27. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663-671. doi:10.1016/j.biopsych.2011.04.013
28. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S, Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(4):323-329.

29. Müller N. *Inflammation in Schizophrenia: Pathogenetic Aspects and Therapeutic Considerations*. *Schizophr Bull*. 2018;44(5):973-982. doi:10.1093/schbul/sby024
30. Pae CU, Yoon CH, Kim TS, et al. *Antipsychotic treatment may alter T-helper (TH) 2 arm cytokines*. *Int Immunopharmacol*. 2006;6(4):666-671. doi:10.1016/j.intimp.2005.10.004
31. Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi É. *Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review*. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801-808. doi:10.1016/j.biopsych.2007.09.024
32. Simpson GM, Angus JW. *A rating scale for extrapyramidal side effects*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1970;212:11-19. doi:10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x
33. Sommer IE, van Westrhenen R, Begemann MJ, de Witte LD, Leucht S, Kahn RS. *Efficacy of anti-inflammatory agents to improve symptoms in patients with schizophrenia: an update*. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):181-191. doi:10.1093/schbul/sbt139

Сведения об авторах

Жилиева Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: bizet@inbox.ru

Пятойкина Анна Сергеевна — врач-психиатр медико-реабилитационного отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Клиническая психиатрическая больница №1 г. Нижнего Новгорода». E-mail: annariatoikina@yandex.ru

Рукавишников Григорий Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Мазо Галина Элевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по инновационному научному развитию, руководитель института трансляционной психиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Поступила 08.02.2022

Received 08.02.2022

Принята в печать 14.02.2022

Accepted 14.02.2022

Дата публикации 29.06.2022

Date of publication 29.06.2022