

Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками

Serum Interleukin-6 in schizophrenia: associations with clinical and sociodemographic characteristics

doi: 10.17816/CP11067

Оригинальное исследование

Tatiana Zhilyaeva^{1,2}, Grigoriy Rukavishnikov²,
Elvira Manakova³, Galina Mazo²

¹ Privolzhsky Research Medical University,
Nizhny Novgorod, Russia

² V.M. Bekhterev National Medical Research Centre for
Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russia

³ AVK-Med Centralized Laboratory, Nizhny Novgorod, Russia

Татьяна Жильева^{1,2}, Григорий Рукавишников²,
Эльвира Манакова³, Галина Мазо²

¹ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава России,
Нижний Новгород, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ ООО «Централизованная лаборатория "АВК-Мед"»,
Нижний Новгород, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Recently a significant part of schizophrenia studies have been focused on the role of cytokines, especially interleukin-6 (IL-6). Some authors have suggested a pathogenetic role for IL-6 in schizophrenia and concluded that therapy that centers on suppressing IL-6 activity may prove beneficial for certain categories of patients with the disorder. However, many questions about whether the changes in IL-6 levels in schizophrenia are primary, related to symptoms or caused by therapy, are concomitant metabolic disorders, are related to smoking or other secondary factors remain unanswered.

AIM: To assess the level of serum IL-6 in patients with schizophrenia in comparison with healthy controls, as well as to study its association with clinical and socio-demographic characteristics.

METHODS: Some 125 patients with schizophrenia and 95 healthy volunteers were examined. The evaluation of IL-6 was performed by enzyme immunoassay. All patients were assessed using standardized psychometric instruments. Information from patient medical records on the course of the disease and treatment was analyzed.

RESULTS: The level of IL-6 was significantly higher in the patients than in the healthy volunteers ($z=2.58$; $p=0.0099$), but among men the difference between the patients and volunteers was not significant. Statistically significant correlations were found between the level of serum IL-6 and the severity of the cognitive impairment of patients: [auditory ($p=-0.31$; $p=0.00063$) and working memory ($p=-0.25$; $p=0.0065$), hand-eye coordination ($p=-0.29$; $p=0.0011$), verbal fluency ($p=-0.28$; $p=0.0019$) and problem-solving capacity ($p=-0.22$; $p=0.013$)], total severity of schizophrenia symptoms

(PANSS, $p=0.22$; $p=0.016$), PANSS positive subscale ($p=0.18$; $p=0.048$), and the age of manifestation ($p=0.20$; $p=0.025$) and disease duration ($p=0.18$; $p=0.043$). The level of IL-6 was the lowest in patients treated with third-generation antipsychotics, and the highest in those treated with a first-generation antipsychotics ($H=6.36$; $p=0.042$). Moreover, the level of IL-6 was significantly higher in inpatients than in outpatients and daycare hospitals ($H=18.59$; $p=0.0001$).

CONCLUSION: The study confirmed that there are associations between the serum IL-6 level and schizophrenia, the age of the patient, duration of the disease and how late in one's life cycle it began manifesting itself, as well as a number of clinical characteristics. Considering that IL-6 is associated with a wide range of symptoms that are loosely controlled by antipsychotics, this biochemical marker needs to be studied to look into how closely its level tracks with an unfavorable course of schizophrenia. That would require further prospective studies.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: В настоящее время при изучении шизофрении большое внимание уделяется роли различных цитокинов, при этом наиболее часто упоминаются изменения уровня интерлейкина-6 (IL-6). Некоторые авторы выдвигали предположения о патогенетической роли IL-6 при шизофрении и целесообразности терапии, направленной на подавление активности IL-6, у определенных категорий пациентов с этим расстройством. Однако до сих пор остается много вопросов о том, являются ли изменения уровня IL-6 при шизофрении первичными, связанными с симптомами, или вызваны терапией, сопутствующими метаболическими нарушениями, курением и другими вторичными факторами.

ЦЕЛЬ: Оценить уровень сывороточного IL-6 у больных шизофренией по сравнению со здоровым контролем, а также изучить его связь с клиническими и социально-демографическими характеристиками.

МЕТОДЫ: Обследовано 125 пациентов с шизофренией и 95 здоровых добровольцев. Оценку IL-6 проводили иммуноферментным анализом. Все пациенты были обследованы с использованием стандартизированных психометрических инструментов. Проанализированы данные медицинских карт о течении заболевания и лечении.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Уровень IL-6 был статистически значимо выше у пациентов, чем у здоровых добровольцев ($z=2,58$; $p=0,0099$), однако среди мужчин разница между пациентами и добровольцами была статистически не значима. Выявлены статистически значимые корреляции между уровнем сывороточного IL-6 и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов: [слуховой ($r=-0,31$; $p=0,00063$) и рабочей памяти ($r=-0,25$; $p=0,0065$) зрительно-моторной координации ($r=-0,29$; $p=0,0011$), беглости речи ($r=-0,28$; $p=0,0019$) и проблемно-решающего поведения ($r=-0,22$; $p=0,013$)], общей тяжестью симптомов шизофрении (PANSS, $r=0,22$; $p=0,016$), подшкалой продуктивных синдромов PANSS ($r=0,18$; $p=0,048$), возрастом манифестации ($r=0,20$; $p=0,025$) и длительностью заболевания ($r=0,18$; $p=0,043$). Уровень IL-6 был самым низким у пациентов, получавших антипсихотики третьего поколения, и самым высоким у получавших антипсихотики первого поколения ($H=6,36$; $p=0,042$). При этом у пациентов круглосуточного стационара уровень IL-6 был статистически значимо выше, чем у амбулаторных и пациентов дневного стационара ($H=18,59$; $p=0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Исследование подтвердило ассоциацию уровня IL-6 сыворотки крови с шизофренией, возрастом больных, длительностью заболевания и его более поздним началом, а также рядом клинических характеристик. Учитывая, что IL-6 связан с широким спектром симптомов, плохо контролирующихся антипсихотиками, данный биохимический маркер нуждается в изучении на предмет ассоциации с неблагоприятным течением шизофрении, что требует дальнейших проспективных исследований.

Keywords: *interleukin-6; schizophrenia; cognitive symptoms*

Ключевые слова: *интерлейкин-6; шизофрения; когнитивные симптомы*

ВВЕДЕНИЕ

Шизофрения в настоящее время рассматривается как хроническое психическое расстройство с многофакторной этиологией и не до конца изученным патогенезом, которое приводит к снижению уровня социального функционирования и ранней потере трудоспособности [1]. Существующие подходы к лечению этого заболевания не являются патогенетическими, весьма ограничены в отношении негативных симптомов и когнитивных нарушений, во многом определяющих повседневное функционирование и трудоспособность пациентов. Учитывая это, усилия по выявлению патофизиологических механизмов шизофрении и разработке новых терапевтических стратегий, способных воздействовать на симптомы, остаются весьма актуальными.

В настоящее время особое внимание при изучении патогенеза шизофрении уделяется нейровоспалительной гипотезе [2] и роли цитокинов. Чаще всего упоминаются изменения уровня интерлейкина-6 (IL-6) — одного из ключевых регуляторов воспалительных и иммунных процессов [3–7]. Некоторые авторы предположили патогенетическую роль IL-6 в развитии шизофрении и пришли к выводу, что терапия, направленная на подавление активности IL-6, может подойти определенным категориям пациентов, страдающих этим расстройством [3, 5].

IL-6 секретируется различными типами иммунных клеток и выступает медиатором в цепи передачи информации при иммуновоспалительном ответе [5]. Уровень IL-6 в сыворотке крови быстро повышается в условиях стресса и модулирует активность иммунной системы: гемопоэз, миграцию нейтрофилов, синтез С-реактивного белка и других веществ [5]. Кроме того, IL-6 может приобретать как провоспалительные, так и противовоспалительные свойства в зависимости от среды. Как нейротрофический фактор IL-6 играет крайне важную роль в дифференцировке олигодендроцитов и регенерации периферических нервов [8], но при определенных условиях он может быть пусковым механизмом возникновения и ускорения прогрессирования различных патологических процессов [9]. Несмотря на активное участие в острой воспалительной реакции, по истечении длительного времени этот цитокин оказывает регенеративные и иммуносупрессивные свойства, направленные на борьбу с воспалением [5]. Избыточная или

недостаточная секреция IL-6 может привести к нарушению соотношения определенных иммунных клеток (Th17 и Treg) и привести к развитию аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваний. Функциональная дихотомия IL-6 связана с его способностью осуществлять передачу сигнала как посредством классического связывания со специфическими клеточными рецепторами, так и альтернативным путем через внутриклеточные сигнальные молекулы [9]. Существует гипотеза, согласно которой в условиях окислительного стресса одной из причин переключения передачи сигнала с классического на альтернативный путь является нарушение липидно-белковой структуры рецептора IL-6, что в дальнейшем приводит к развитию патологического процесса.

Метаанализ уровней провоспалительных цитокинов у пациентов с шизофренией показал повышение уровня IL-6 наряду с изменениями уровней ряда других маркеров иммунного ответа [3]. Miller и соавт. (2011) при оценке 40 исследований в рамках обширного метаанализа обнаружили, что уровни IL-1 β , IL-6 и TGF- β повышались в острой фазе заболевания (как у пациентов с рецидивом шизофрении, так и при первом психотическом эпизоде, ППЭ) и снижались при эффективном лечении [2]. В двух исследованиях из пяти, где оценивалась тяжесть симптомов, уровень IL-6 коррелировал со степенью выраженности проявлений заболевания [2]. Позже другие авторы также продемонстрировали, что уровень IL-6 связан с тяжестью симптомов шизофрении [10]. Высказано предположение, что IL-6 может быть маркером воспаления, зависимым от состояния, который исчезает при угасании симптомов. Но в трех других исследованиях, включенных в метаанализ Miller и соавт. (2011), связь между уровнем IL-6 и тяжестью симптомов не была подтверждена [2]. Результаты, полученные Боговсапин и соавт. (2012) также не подтвердили повышение уровня IL-6 ни во время ППЭ, ни в период рецидива шизофрении [11]. Таким образом дальнейшее изучение роли IL-6 при шизофрении остается актуальным. Кроме того, повышенный уровень IL-6 обнаружен у лиц с высоким риском развития психоза, поэтому, по мнению авторов исследования, этот цитокин можно использовать в качестве маркера в продромальном периоде [12].

В то же время в ряде работ сообщается о повышении уровня IL-6 при хронической форме шизофрении [13].

В некоторых из этих исследований была продемонстрирована значимая положительная корреляция между уровнем IL-6 в периферической крови и длительностью шизофрении [2, 8]. Это позволило сформулировать гипотезу о влиянии терапевтического процесса на секрецию IL-6. Однако в систематическом обзоре и метаанализе 14 исследований, проведенном Uthegrove и соавт. (2014) [14], у пациентов ($n=570$), ранее не получавших антипсихотические препараты (АП), также наблюдалось повышение уровня IL-6. При этом имеются данные о снижении уровня IL-6 после терапии у пациентов с первым эпизодом шизофрении [15]. Некоторые исследователи после экспериментов *in vitro* предположили, что при шизофрении цитокины (в том числе IL-6) подавляют активность микроглии, что может частично сопровождать действие некоторых АП [16], в частности клозапина [17–19]. Согласно Khandaker и соавт. (2014), уровни IL-6 ($p=0,001$) и IL-13 ($p=0,004$) у пациентов были значительно ниже после лечения антипсихотиками (АП), чем до начала их приема [10]. В метаанализе, проведенном Miller и соавт. (2011) также было продемонстрировано, что повышенный уровень IL-6 при обострении психоза и ППЭ без лечения возвращается к норме после терапии АП [2]. Наконец, еще один недавний метаанализ подтвердил снижение уровня IL-6 в периферической крови в ответ на терапию АП [20]. Таким образом, предположения о повышении уровня IL-6 при шизофрении вследствие лечения АП к настоящему времени не подтверждаются.

Кроме того, согласно отдельным исследованиям, IL-6 может опосредовать развитие метаболического синдрома у больных шизофренией [6]. Dennison и соавт. (2012) продемонстрировали, что при шизофрении повышенные уровни IL-6, в частности, и «провоспалительный фенотип», в целом, тесно связаны с травматическими переживаниями в детском возрасте [21].

Ряд недавних исследований, не связанных с шизофренией, показали, что курение повышает уровень IL-6 [22, 23]. Но у пациентов с шизофренией эта связь не подтверждена. Прямых исследований связи между сывороточным уровнем IL-6 и курением не найдено, хотя во многих публикациях высказываются предположения, что уровень воспалительных цитокинов может быть связан со стрессом, курением и другими факторами образа жизни [5]. В метаанализе, проведенном Goldsmith и соавт. (2016) [13], курение рассматривалось как фактор, потенциально влияющий на уровень цитокинов при шизофрении. Авторы заключают, что

из-за большой гетерогенности исследований преждевременно делать однозначные выводы.

В рамках настоящего исследования были протестированы гипотезы о наличии ассоциации между уровнем IL-6 в сыворотке крови и различными типами симптомов шизофрении и другими клиническими характеристиками, такими как время манифестации заболевания, продолжительность заболевания и т.д.; особенностями лечения (поколение АП, эффективность и дозы); индексом массы тела (ИМТ), а также курением, детской травматизацией и демографическими показателями (пол, возраст).

Целью данной работы было сравнить уровень IL-6 в сыворотке крови пациентов с шизофренией и здоровых добровольцев, а также изучить связь уровня IL-6 с клиническими и социально-демографическими характеристиками.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Поперечное наблюдательное исследование.

Правовой и этический контроль за проведением исследования

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все участники предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных. Протокол исследования и информированное согласие одобрены локальным этическим комитетом № 1 Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол заседания № 15 от 26.10.2020).

Участники

Критерии включения: подтвержденный диагноз шизофрении на основании краткого международного нейропсихиатрического опросника для диагностического и статистического руководства, версия 5 (M.I.N.I. для DSM-5). Общие критерии включения для обеих групп: добровольное согласие на участие в исследовании; отсутствие в анамнезе хронических соматических и неврологических заболеваний, связанных с воспалением, и отсутствие в анамнезе факта применения каких-либо синтетических витаминов, противовоспалительных препаратов или антиоксидантов в течение месяца до включения в исследование.

Критерии исключения из контрольной группы: наличие психических расстройств в анамнезе, консультация психиатра когда-либо на протяжении жизни, а также социальная дезадаптация и злоупотребление психоактивными веществами (за исключением никотина). Критерии исключения для всей исследуемой когорты: отказ от участия в исследовании; наличие в анамнезе тяжелых форм психических расстройств, сопровождающихся измененным сознанием, или расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ (за исключением употребления никотина); тяжелые нестабильные соматические заболевания, которые могут повлиять на процедуры исследования, и хронические соматические и неврологические заболевания, связанные с воспалением.

Средняя длительность заболевания с момента манифестации у пациентов составила 93,4 (119,0) месяца (среднее арифметическое и стандартное отклонение, далее $m[\sigma]$) и 34 [15; 155] месяца (медиана и межквартильный диапазон, далее $Me [Q1; Q3]$). На базе отделения дневного пребывания были обследованы 39 пациентов; 70 — на базе стационарных отделений, 16 пациентов — в период прохождения амбулаторного лечения.

На момент включения в исследование сорок один пациент получал АП первого поколения; 51 — АП второго поколения; 9 — АП третьего поколения; 22 — комбинацию АП первого и второго поколения; и 2 пациента не получали АП.

Исследовательские центры

Для исследования были случайным образом отобраны 125 пациентов с шизофренией и 95 здоровых добровольцев. Все участники — жители Нижегородской области (Европейская часть России). Участников включали в исследование в период с апреля 2019 г. по февраль 2022 г.

Переменные и измерения

Взятие венозной крови производили из локтевой вены строго натощак, в утренние часы. Для проведения биохимических исследований использовалась сыворотка.

Количественное определение IL-6 проводили методом иммуноферментного анализа. Методика основана на трехстадийном «сэндвич-варианте» с применением моно и поликлональных антител к IL-6. На первой

стадии анализа исследуемые пробы инкубируются с иммобилизованными моноклональными антителами. Образовавшийся комплекс взаимодействует с поликлональными антителами с биотином к IL-6 человека. На третьей стадии добавляется конъюгат со стрептавидином. Количество связавшегося конъюгата со стрептавидином определяют по интенсивности окрашивания, которая пропорциональна содержанию IL-6 в образце. Измерение оптической плотности проводили спектрофотометрически при длине волны 450 нм, референсная длина волны 620 нм. Расчет концентрации проводился на основании калибровочного графика. Лабораторные исследования проводились на базе Централизованной лаборатории «АВК-Мед».

Пациенты прошли стандартизированное обследование с использованием шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS [24]), шкалы депрессии Калгари у больных шизофренией (CDRS [25]), шкалы оценки ангедонии Снайта-Гамильтона (SHAPS [26]), оценочной шкалы кататонии Буша-Фрэнсиса (BFCRS [27]) и шкалы Краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией (BACS [28]). Уровень социального функционирования оценивали по шкале Личного и социального функционирования (PSP [29]). Оценку побочных эффектов лечения проводили с использованием шкалы для оценки побочных эффектов UKU (версия «UKUSERS-Clin» [30]), экстрапирамидных побочных симптомов (ЭПС) — с использованием специального раздела «UKUSERS-Clin», а также с использованием шкалы Симпсона-Ангуса (SAS [31]), шкалы оценки аномальных произвольных движений (AIMS [32]) и шкалы оценки акатизии Барнса (BARS [33]). Для оценки ранних травматических переживаний использовали опросник детской травматизации (CTQ [34]). Информация о полученном лечении, времени манифестации заболевания, уровне образования, употреблении алкоголя и никотина, а также антропометрические данные (включая ИМТ) собирали на основании сведений, самостоятельно предоставленных пациентами, а также на основании анализа медицинской документации.

Процедуры, снижающие риск систематических ошибок

В процессе проведения лабораторного анализа специалистам не был известен статус исследуемой группы и результаты клинической оценки пациентов. Оценку состояния пациентов проводили четыре специально

Таблица 1. Демографические характеристики исследуемой когорты

Имя переменной	Пациенты, n=125	Здоровые добровольцы, n=95	p
Женщина/Мужчина, абс.	62/63	60/35	$\chi^2=3.49$; $p=0,062$
Возраст, Ме [Q1; Q3]/[мин; макс] лет	33 [26; 43]/[18; 65]	29 [22; 38]/[19; 62]	$Z=1,99$; $p=0,046$
ИМТ, кг/м ² Ме [Q1; Q3]	23,85 [20,2; 27,6]	23,5 [21,0; 26,3]	$Z=0,23$; $p=0,82$
Употребление никотина, наличие/отсутствие, абс.	51/74	30/65	$\chi^2=1,97$; $p=0,16$

Примечание: значимость уровня различий оценивали с использованием критерия хи-квадрат с поправкой Йетса и U-критерия Манна-Уитни (Z); Ме [Q1; Q3] — медиана, межквартильный размах, мин — минимальное значение и макс — максимальное значение; ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2. Сывороточный уровень IL-6 (пг/мл) в подгруппах исследуемой когорты

Переменная	Сывороточные уровни IL-6 (пг/мл)		MWU-критерий; p
	Пациенты, n=125	Здоровые добровольцы, n=95	
Все участники m (σ); Ме [Q1; Q3]	5,6 (16,6); 1,5 [0,7; 4,9]	2,7 (3,7); 0,8 [0,3; 4,7]	$z=2,58$; $p=0,0099$
Женщины Ме [Q1; Q3]	1,73 [0,67; 8,31]	0,74 [0,29; 4,05]	$z=2,89$; $p=0,0038$
Мужчины Ме [Q1; Q3]	1,41 [0,70; 2,86]	0,92 [0,41; 6,53]	$z=0,51$; $p=0,61$

Примечание: m (σ) — среднее значение (стандартное отклонение); Ме [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; MWU-критерий — U-критерий Манна-Уитни. Диапазон референтных значений уровней IL-6 в сыворотке крови — 0–10 пг/мл.

обученных рейтера (врача-психиатра), которые не были ознакомлены с результатами лабораторных исследований.

Статистические методы

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 6.0. Распределение данных отличалось от нормального (W-тест Шапиро-Уилка). Поэтому в статистическом анализе использовали непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни (MWU-критерий, Z) для сравнения двух групп и критерий Краскела-Уоллиса (H) для сравнения более двух групп. Данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1; Q3]), а также в виде среднего значения ± стандартное отклонение (m±σ). Для корреляционного анализа использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (ρ). Качественные переменные оценивали с использованием таблиц частот (хи-квадрат с поправкой Йетса, χ^2). P-значения менее 0,05 считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социально-демографические характеристики выборки представлены в табл. 1. Поскольку выборки пациентов и здоровых добровольцев статистически различались по возрасту, этот фактор был дополнительно учтен в дальнейших статистических расчетах.

Сравнительный анализ уровня IL-6 у пациентов с шизофренией и у здоровых лиц

Как можно заметить из анализа табл. 2, уровень IL-6 практически в 2 раза выше у пациентов по сравнению с добровольцами, у пациенток-женщин уровень IL-6 значимо выше, чем у здоровых женщин, у мужчин также выше, но не значимо. Различия в уровне IL-6 между мужчинами и женщинами оказались статистически не значимы как во всей исследуемой выборке ($Z=-0,056$; $p=0,95$), так и по отдельности среди пациентов ($Z=-1,45$; $p=0,15$) и добровольцев ($Z=0,85$; $p=0,39$). Отсутствие статистически значимых различий у мужчин, вероятно, связано с меньшим количеством наблюдений в подгруппе здоровых добровольцев.

Таблица 3. Ассоциация уровня IL-6 с клиническими характеристиками пациентов

Переменная	Me [Q1; Q3]	Спирман, ρ	P	
Возраст на момент манифестации заболевания, лет ($n=125$)	25 [20; 32]	0,20	0,025	
Суточная доза антипсихотического препарата, хлорпромазиновый эквивалент ($n=125$)	180 [100; 300]	0,073	0,42	
Длительность заболевания, месяцы ($n=125$)	34 [15; 156]	0,18	0,043	
Позитивные симптомы, балл по шкале PANSS ($n=125$)	12 [10; 16]	0,18	0,048	
Негативные симптомы, балл по шкале PANSS ($n=125$)	19 [15; 24]	0,17	0,07	
Шкала общей психопатологии, балл по шкале PANSS ($n=125$)	37 [31; 43]	0,19	0,038	
Общая тяжесть симптомов, балл по шкале PANSS ($n=125$)	69 [59; 82]	0,22	0,016	
Уровень личностного и социального функционирования (балл по шкале PSP) ($n=125$)	57 [45; 67]	-0,13	0,17	
Ангедония (балл по шкале SHAPS) ($n=117$)	2 [0; 4]	0,056	0,55	
Депрессия (балл по шкале CDSS) ($n=122$)	3 [1; 7]	0,045	0,62	
Нежелательные эффекты терапии, общий балл по шкале UKU ($n=125$)	9 [6; 16]	-0,018	0,84	
ЭПС (шкала UKU-EPS) ($n=125$)	1 [0; 3]	-0,030	0,74	
ЭПС (шкала SAS) ($n=73$)	0 [0; 0]	0,15	0,22	
Дискинезия (балл по шкале AIMS) ($n=73$)	1 [0; 2]	0,055	0,65	
Акатизия (балл по шкале BARS) ($n=73$)	0 [0; 0]	0,082	0,49	
Кататония (балл по шкале BFCRS) ($n=72$)	0 [0; 1]	0,053	0,66	
Балл по шкале BACS ($n=122$)	слуховая память	36 [26; 45]	-0,31	0,00063
	рабочая память	15 [12; 18]	-0,25	0,0065
	моторная скорость	56 [46; 70]	-0,027	0,77
	вербальная беглость	42 [30; 55]	-0,28	0,0019
	зрительно-моторная координация	36 [24; 50]	-0,29	0,0011
	проблемно-решающее поведение, исполнительные функции	16 [12; 18]	-0,22	0,013
Опросник детской травматизации (балл по шкале CTQ) ($n=113$)	эмоциональное насилие	9 [6; 13]	0,070	0,46
	физическое насилие	6 [5; 8]	-0,034	0,72
	сексуальное насилие	5 [5; 5]	0,088	0,35
	пренебрежение со стороны значимых лиц	11 [8; 15]	-0,10	0,29
	физическое пренебрежение	8 [6; 10]	0,0089	0,93

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении; PSP — шкала личностного и социального функционирования; SHAPS — шкала оценки ангедонии Снайта-Гамильтона; CDSS — шкала депрессии Калгари у больных шизофренией; UKU — шкала для оценки побочных эффектов UKU (версия «UKUSERS-Clin»); ЭПС — экстрапирамидные побочные симптомы; SAS — шкала Симпсона-Ангуса; AIMS — шкала оценки аномальных произвольных движений; BARS — шкалы оценки акатизии Барнс; BFCRS — оценочная шкала кататонии Буша-Фрэнсиса; BACS — Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией; Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах.

У пациентов уровень IL-6 значимо слабо коррелирует с возрастом ($\rho=0,21$; $p=0,016$). Однако у здоровых добровольцев такая закономерность не наблюдалась ($\rho=0,029$; $p=0,78$). Связи между уровнем IL-6 и ИМТ или массой тела не обнаружено ни среди пациентов ($\rho=-0,074$; $p=0,48$ и $\rho=-0,11$; $p=0,26$ соответственно), ни среди здоровых добровольцев ($\rho=0,17$; $p=0,10$

и $\rho=0,16$; $p=0,12$ соответственно). При этом у пациентов, получавших АП второго поколения (которые наиболее выражено влияют на метаболический профиль), связь между уровнем IL-6 и ИМТ имела тенденцию к слабой отрицательной корреляции: $\rho=-0,23$; $p=0,068$.

Связь уровня IL-6 с клиническими характеристиками пациентов представлена в табл. 3.

Таблица 4. Уровень IL-6 в сыворотке крови и суточные дозы антипсихотических препаратов у пациентов с различными клиническими характеристиками

Характеристика подгруппы		Уровень IL-6 в сыворотке крови, пг/мл	Н; р	Суточная доза АП в ХПЭ	Н; р	Корреляция между уровнем IL-6 в сыворотке крови и суточной дозой, р; р
Диагноз по МКБ-10 (тип)	параноидная форма шизофрении (n=97)	1,55 [0,74; 5,83]	Н=5,70; р=0,22	200 [100; 300]	Н=1,89; р=0,76	0,09; 0,38
	острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении (n=17)	1,55 [0,42; 1,89]		150 [100; 280]		0,052; 0,84
	недифференцированная форма шизофрении (n=8)	0,95 [0,43; 1,42]		138 [68; 264]		-0,095; 0,82
	простая форма шизофрении (n=2)	3,36 [0,20; 6,53]		150 [70; 330]		Н/П
	гебефреническая форма шизофрении (n=1)	8,09		140		Н/П
Тип течения заболевания	непрерывное течение (n=58)	1,54 [0,82; 6,53]	Н=1,24; р=0,54	240 [135; 380]	Н=2,01; р=0,37	0,040; 0,77
	приступообразно-прогредиентное течение (n=48)	1,34 [0,50; 5,60]		150 [100; 238]		0,094; 0,53
	срок наблюдения менее 1 года (n=17)	1,55 [0,42; 1,89]		150 [100; 280]		0,079; 0,76
Продолжительность заболевания	менее 1 года (n=27)	1,55 [0,50; 2,90]	Н=4,60; р=0,10	150 [75; 250]	Н=3,26; р=0,20	-0,052; 0,80
	1–5 лет (n=51)	1,34 [0,67; 2,19]		160 [100; 300]		0,0061; 0,97
	более 5 лет (n=47)	2,42 [0,74; 9,22]		230 [132; 380]		0,17; 0,25
Возраст на момент манифестации заболевания	до 30 лет (n=87)	1,52 [0,70; 2,86]	Н=3,59; р=0,058	195 [100; 350]	Н=1,12; р=0,29	0,16; 0,15
	после 30 лет (n=38)	2,29 [0,62; 9,22]		150 [100; 250]		-0,013; 0,94

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; уровень IL-6 отображается в Ме [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; Н — критерий Краскела-Уоллиса; р — коэффициент ранговой корреляции Спирмена; Н/П — неприменимо; р — уровень значимости различий; АП — антипсихотический препарат и ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент.

Выявлена статистически значимая связь между уровнями IL-6 и несколькими показателями PANSS: P2 (концептуальная дезорганизация, $p=0,31$; $p=0,00044$), N5 (нарушения абстрактного мышления, $p=0,29$; $p=0,0011$), N6 (недостаток спонтанности и плавности беседы, $p=0,18$; $p=0,047$), G8 (неконтактность, $p=0,18$; $p=0,042$), G10 (дезориентация, $p=0,33$; $p=0,00019$), G11 (нарушения внимания, $p=0,20$; $p=0,027$) и G12 (нарушение критики и сознания болезни, $p=0,18$; $p=0,044$).

Сравнительный анализ уровня IL-6 в подгруппах пациентов с разными клинико-терапевтическими характеристиками

В табл. 4 представлена сравнительная характеристика уровня IL-6 в сыворотке крови и суточных доз АП

у пациентов различных клинических групп, а также показана корреляция между уровнем IL-6 и дозой АП в каждой подгруппе. Было отмечено, что наибольшие дозы АП применялись при параноидном типе шизофрении, непрерывном течении и продолжительности заболевания более пяти лет (не значимо); при этом уровень IL-6 в сыворотке крови был наиболее высоким у пациентов с простой и гебефренической формой шизофрении, продолжительностью заболевания более пяти лет и манифестацией заболевания после 30 лет (статистическая значимость наблюдалась только в случае манифестации заболевания до и после 30 лет). Ни в одной из клинических подгрупп не было выявлено тенденции к корреляции между уровнем IL-6 и суточными дозами АП.

Таблица 5. Уровень IL-6 в сыворотке крови у пациентов, получающих различные виды фармакотерапии

Переменная		Уровень IL-6 в сыворотке крови, пг/мл	H; p/Z; p
Поколение АП	Первое (n=41)	1,89 [1,09; 8,09]	6,36; 0,042
	Второе (n=51)	1,34 [0,50; 2,69]	
	Третье (n=10)	0,86 [0,16; 1,16]	
	Комбинация первого и второго (n=21)	1,60 [1,20; 3,11]	
Потентность АП ¹	высокопотентный (n=47)	1,51 [0,63; 6,53]	1,37; 0,51
	умереннопотентный (n=31)	1,38 [0,45; 2,03]	
	низкопотентный (n=15)	1,41 [0,95; 4,90]	
	комбинация АП с разной селективностью (n=30)	1,71 [0,99; 7,00]	
Корректоры экстрапирамидных расстройств	отсутствуют (n=80)	1,34 [0,62; 5,25]	0,58; 0,56
	присутствуют (n=45)	1,85 [1,17; 3,87]	
не принимали АП (n=2)		6,11 [0,74; 11,49]	Н/П

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; уровень IL-6 отображается в Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный диапазон; H — критерий Краскела-Уоллиса (в случае сравнения более 2 групп); Z — U-критерий Манна-Уитни (в случае сравнения 2 групп); p — уровень значимости различий; АП — антипсихотический препарат; Н/П — неприменимо.

Уровни IL-6 значительно различались у пациентов, получавших антипсихотики разных поколений (табл. 5). По данным парных сравнений различия уровней IL-6 между пациентами, получавшими АП первого и третьего поколения, были статистически значимыми ($Z=2,12$; $p=0,034$); между пациентами, получавшими АП первого и второго поколения, различия приближались к уровню статистической значимости ($Z=1,87$; $p=0,061$), а между пациентами, получавшими АП второго и третьего поколения, различия были не значимыми ($Z=1,24$; $p=0,22$). Селективность (потентность в отношении D2-рецепторов)¹ АП не была связана с уровнями IL-6 (табл. 5). У пациентов, получавших комбинации антипсихотики с разной селективностью, наблюдались самые высокие уровни IL-6. Корректоры экстрапирамидных расстройств (бипериден, амантадин, тригексифенидил) не влияли на уровень IL-6.

При сравнительной характеристике пациентов, получающих различные виды психиатрической помощи (табл. 6), было продемонстрировано, что у госпитализированных пациентов уровень IL-6 был существенно выше, чем у пациентов отделения дневного пребывания ($Z=4,02$; $p=0,000057$) и у амбулаторных пациентов ($Z=2,59$; $p=0,0097$), а существенных различий между пациентами отделения дневного пребывания и амбулаторными пациентами не наблюдалось ($Z=0,080$; $p=0,94$).

Госпитализированные пациенты чаще получали АП первого поколения (ни один из пациентов не получал АП третьего поколения, и только 25 пациентов из 69 получали АП второго поколения). Пациенты, получавшие АП третьего поколения, были моложе пациентов, получавших АП первого поколения ($Z=2,02$; $p=0,044$), и их чаще лечили амбулаторно и в отделениях дневного пребывания. Таким образом, вполне вероятно, что более низкий уровень IL-6 у пациентов, получавших АП третьего поколения ($n=10$), связан не с применяемым лечением, а с более молодым возрастом и менее выраженной тяжестью заболевания. Различий в уровнях IL-6 между пациентами, которые получали АП первого и второго поколения в стационарных условиях, не выявлено ($Z=0,77$; $p=0,44$). В подгруппе стационарных пациентов была подтверждена связь между возрастом и уровнем IL-6 ($n=69$): $p=0,36$; и $p=0,0018$. Однако в объединенной подгруппе амбулаторных пациентов ($n=17$) и пациентов из отделений дневного пребывания ($n=39$) корреляция между уровнем IL-6 и возрастом практически не наблюдалась: $p=0,066$; $p=0,63$.

Никотиновая зависимость и уровни IL-6 у участников исследования

У пациентов с никотиновой зависимостью уровни IL-6 не отличались от уровней IL-6 у других пациентов ($Z=0,16$; $p=0,88$) и тенденции к различиям не наблюдалась (у пациентов с никотиновой зависимостью

¹ Галоперидол, rispеперидон, арипипразол, карипразин, зуклопентиксол были включены в группу высокопотентных АП; оланзапин, трифлуоперазин, перфеназин — в группу умереннопотентных АП; клозапин и кветиапин — в группу низкопотентных АП; другие АП пациентам исследуемой выборки не назначались.

Таблица 6. Сравнительная характеристика пациентов, получающих различные виды психиатрической помощи

Переменная	Госпитализированные пациенты (n=69)	Пациенты отделения дневного пребывания (n=39)	Амбулаторные пациенты (n=17)	H; p
Уровень IL-6 в сыворотке крови, пг/мл	2,15 [1,34; 8,09]	0,88 [0,42; 1,97]	0,91 [0,41; 1,53]	H=18,59; p=0,0001
Возраст, годы	33 [26; 46]	33 [24; 40]	34 [26; 39]	H=1,51; p=0,47
Возраст на момент манифестации заболевания, годы	26 [20; 32]	25 [19; 31]	26 [22; 33]	H=0,51; p=0,77
Продолжительность заболевания, месяцы	36 [14; 190]	28 [16; 96]	34 [22; 120]	H=1,05; p=0,59
Позитивные симптомы, балл по шкале PANSS	13 [10; 16]	12 [9; 14]	11,5 [10; 16]	H=2,51; p=0,28
Негативные симптомы, балл по шкале PANSS	20 [17; 27]	16 [12; 19]	20 [17; 21,5]	H=17,64; p=0,0001
Шкала общей психопатологии, балл по шкале PANSS	39 [34; 45]	33 [28; 38]	39,5 [32,5; 48]	H=12,35; p=0,0021
Общая тяжесть симптомов, балл по шкале PANSS	75 [65; 87]	62 [50; 69]	73 [60,5; 84]	H=14,89; p=0,0006
Суточная доза АП, ХПЭ	200 [105; 380]	150 [100; 225]	176 [100; 225]	H=2,44; p=0,30
Поколение используемых АП: 1/2/3 комбинации первого-второго (количество пациентов)	28/25/0/16	11/18/5/4	2/8/5/1	$\chi^2=25,3$; p=0,0056
слуховая память (балл по шкале BACS)	32 [24; 40]	40 [33; 48]	42 [32,5; 51,5]	H=12,45; p=0,0020
рабочая память (балл по шкале BACS)	14 [11; 18]	16 [13; 18]	15,5 [13; 22,5]	H=4,07; p=0,13
моторная скорость (балл по шкале BACS)	51 [41; 64]	62 [54; 74]	70,5 [46; 80]	H=13,09; p=0,0014
вербальная беглость (балл по шкале BACS)	36 [28; 47]	49 [37; 59]	51 [41,5; 58,5]	H=13,75; p=0,0010
зрительно-моторная координация (балл по шкале BACS)	27 [19; 38]	46 [38; 52]	43,5 [33; 53]	H=29,63; p=0,00001
проблемно-решающее поведение (балл по шкале BACS)	14,5 [8; 18]	17 [14; 18]	18,5 [15,5; 19,5]	H=11,93; p=0,0026

Примечание: IL-6 — интерлейкин-6; данные отображаются в Me [Q1; Q3] — медиана и межквартильный размах; H — критерий Краскела-Уоллиса; p — уровень значимости различий; PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов шизофрении; АП — антипсихотический препарат; ХПЭ — хлорпромазиновый эквивалент; BACS — краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией; χ^2 — критерий хи-квадрат для таблиц сопряженности.

средние уровни IL-6 были ниже, чем у некурящих пациентов). Во всей исследуемой выборке уровни IL-6 также не различались у лиц с никотиновой зависимостью и без нее ($Z=0,19$; $p=0,84$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали статистически значимо более высокие уровни IL-6 в сыворотке крови у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми добровольцами. Полученные

результаты согласуются с ранее опубликованными данными [3–7].

Данные о связи уровня IL-6 в сыворотке крови с большинством изученных сфер когнитивных функций, а также с общей психопатологией и общими баллами по шкале PANSS, указывают на то, что этот биохимический маркер может быть отражением тяжести течения шизофрении, социальной дезадаптации, а также потери трудоспособности (вследствие когнитивных нарушений). Эта гипотеза дополнительно

подтверждается специфическим профилем симптомов PANSS, которые демонстрируют значимую корреляцию с уровнями IL-6 в сыворотке крови (N5 — нарушения абстрактного мышления, P2 — концептуальная дезорганизация, N6 — недостаток спонтанности и плавности беседы, G8 — неконтактность, G10 — дезориентация, G11 — нарушения внимания, G12 — нарушение критики и осознания болезни). Полученные данные соответствуют ранее опубликованным результатам исследований. В метаанализе, проведенном Miller и соавт. (2011), в двух из пяти исследований была продемонстрирована корреляция между уровнем IL-6 и тяжестью симптомов [2]. Khandaker и соавт. (2014) [10] также продемонстрировали, что уровень IL-6 связан с тяжестью симптомов шизофрении. Таким образом, результаты, полученные в данном исследовании, согласуются с гипотезой о том, что IL-6 является маркером воспаления, зависимым от состояния. Кроме того, получены данные о тесной связи между уровнем IL-6 в сыворотке крови и когнитивными функциями у пациентов с шизофренией. Эти данные согласуются с результатами недавно опубликованного метаанализа связи провоспалительных цитокинов (включая IL-6) со снижением когнитивных функций при шизофрении [35]. Таким образом, гетерогенность клинических проявлений шизофрении может быть связана с иммунологической гетерогенностью, что находит косвенное подтверждение в выявленных в данном исследовании корреляциях. Это позволяет рассматривать пациентов с наиболее выраженными симптомами шизофрении, особенно с выраженными когнитивными симптомами, в качестве кандидатов для таргетной диагностики иммуно-воспалительных маркеров и персонализированной коррекции иммуно-воспалительных нарушений, что требует дальнейшего изучения в ходе продольных исследований.

Только у пациентов, но не у здоровых добровольцев, наблюдается слабая положительная корреляция между уровнем IL-6 и возрастом. Корреляция уровня цитокинов с продолжительностью заболевания у пациентов согласуется с результатами других исследований, в которых наблюдалась значимая положительная корреляция между уровнем IL-6 в периферической крови и длительностью шизофрении [2, 8]. Связь уровня IL-6 с продолжительностью заболевания может свидетельствовать об увеличении роли

иммунного ответа с течением заболевания, что не исключает второстепенной роли этого патогенетического процесса по отношению к другим патогенетическим механизмам, изучаемым при шизофрении. Кроме того, у пациентов с более длительным течением заболевания гипотетически могла наблюдаться манифестация шизофрении в более молодом возрасте и, следовательно, у этих пациентов тяжесть симптомов могла быть более выраженной. Однако это противоречит нашим данным, указывающим на прямую корреляцию между уровнем IL-6 и возрастом на момент манифестации заболевания. Это несоответствие может быть связано с тем, что в подгруппе пациентов с манифестацией заболевания в более позднем возрасте наблюдалась более поздняя регистрация некоторых пациентов в системе психиатрической помощи и более длительный период психоза, остававшегося без лечения.

В доступной литературе не удалось найти публикаций, посвященных связи IL-6 и других иммуновоспалительных маркеров с манифестацией шизофрении в более позднем возрасте. Однако в некоторых публикациях обнаруживаются указания на то, что психозы с поздним началом часто являются вторичными (до 60% случаев) и требуют более тщательной дифференциальной диагностики и исключения соматогенных причин психоза, таких, как влияние аутоиммунных нарушений [36, 37].

Выявленные более выраженные различия в уровне IL-6 между пациентками и добровольцами женского пола по сравнению с пациентами и добровольцами мужского пола согласуются с данными о более высокой заболеваемости аутоиммунным энцефалитом у женщин [38]. Анти-NMDA-рецепторный энцефалит может фенотипически проявляться как симптоматический психоз, соответствующий диагностическим критериям шизофрении; согласно систематическому обзору, проведенному Al-Diwani и соавт. (2019), 32% случаев энцефалита, вызванного NMDAR-антителами, связаны с тератомой яичника [38, 39]. Таким образом, гендерные различия в иммуновоспалительных нарушениях при шизофрении могут представлять интерес для дальнейшего изучения.

В данной работе не подтверждена связь между уровнем IL-6 в сыворотке крови и курением, выявленная в пилотном исследовании [40]. Также в данной работе не была подтверждена связь между уровнями

IL-6 и разными подтипами ЭПС, наблюдаемая в проведенном нами ранее пилотном исследовании [40].

Особое внимание следует обратить на различия в уровнях IL-6 у пациентов, получающих антипсихотические препараты разных поколений. У пациентов, получавших АП первого поколения, а также комбинации АП разных поколений, наблюдался статистически значимо более высокий уровень IL-6 (табл. 5). Однако, согласно данным табл. 6, поскольку стационарные пациенты получали АП первого поколения значительно чаще, у них наблюдались и более выраженные симптомы, связанные с высоким уровнем IL-6. В то же время внутри подгруппы стационарных пациентов различий по уровню IL-6 между пациентами, получавшими АП первого и второго поколения, не выявлено. Кроме того, не наблюдалось никакой связи между уровнями IL-6 и дозами АП в ХПЭ. Это позволяет предположить, что применяемая терапия не оказывает значимого влияния на уровень IL-6 в сыворотке крови. Последний более тесно связан с симптомами заболевания и когнитивными функциями. Это согласуется с данными, полученными ранее другими исследователями [2, 10, 14, 15].

Fang и соавт. (2019) получили данные о связи между уровнем IL-6 и метаболическим синдромом у пациентов, получавших АП второго поколения [6]. По их мнению, эта связь может быть обусловлена тем, что АП второго поколения активируют провоспалительные молекулярные механизмы, участвующие в патогенезе метаболического синдрома. Эта гипотеза также не нашла подтверждения в нашем исследовании. Отмечалась тенденция к слабой отрицательной корреляции между уровнем IL-6 и ИМТ у пациентов, получавших АП второго поколения. Это может быть связано с использованием разных препаратов из группы АП второго поколения, что требует дополнительного анализа. У пациентов в нашей выборке, получавших препараты, наиболее значимо влияющие на ИМТ (клозапин $n=11$, оланзапин $n=18$), был зарегистрирован более низкий ИМТ и уровень IL-6, чем у других пациентов (не значимо). Это может быть связано с непродолжительным периодом применения этих препаратов (что не оценивалось в рамках данной работы), а также с персонализированным подбором терапии (с учетом исходных данных об ИМТ и исключения применения клозапина и оланзапина у пациентов из группы риска

с исходно высоким ИМТ). Учитывая, что уровень IL-6 у пациентов, получавших клозапин, был ниже, чем у других пациентов в нашей выборке (не значимо), что соответствует данным литературы [15–17], а также учитывая данные большого количества исследований, указывающих на снижение уровня IL-6 на фоне применения АП [2, 10] требуется дальнейшее изучение влияния АП на иммуновоспалительный профиль.

Сильные стороны и ограничения исследования

Сильные стороны исследования: Глубокое фенотипирование пациентов проводилось с использованием стандартизированных валидированных психометрических инструментов, в процессе проведения лабораторных исследований специалистам не был известен статус исследуемой группы, а в ходе проведения клинического осмотра специалисты не были ознакомлены с результатами лабораторных исследований.

Ограничения исследования: Поперечный дизайн исследования не позволяет сделать выводы о наличии причинно-следственной связи между уровнем IL-6 и клиническими характеристиками. Мы не анализировали продолжительность применения АП пациентами до проведения нами оценки их состояния, что могло помешать выявлению влияния АП на уровень IL-6.

Тяжесть симптомов шизофрении, особенно выраженность когнитивных нарушений, поздняя манифестация заболевания и женский пол могут служить показателями для таргетной диагностики и персонализированному подходу к коррекции нарушений, вызванных иммунно-воспалительными процессами. Наличие этих факторов также требует проведения тщательной дифференциальной диагностики и исключения соматогенных причин психоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования подтвердили наличие связи между уровнем IL-6 в сыворотке крови и шизофренией, возрастом пациента, продолжительностью заболевания и более поздней манифестацией заболевания, а также между уровнем IL-6 и рядом клинических характеристик заболевания (когнитивные нарушения, тяжесть симптомов по шкале общей психопатологии PANSS, а также общий балл по шкале PANSS). Учитывая, что IL-6

связан с широким спектром симптомов, которые плохо контролируются АП и влияют на повседневную деятельность пациентов, необходимо учитывать связь этого биохимического маркера с неблагоприятным течением шизофрении, что требует проведения дальнейших проспективных исследований. Полученные результаты указывают на актуальность дальнейшего изучения маркеров воспаления у пациентов с шизофренией с целью оценки их каузальности в патогенезе заболевания.

История публикации

Статья поступила: 18.06.2023

Статья принята: 07.09.2023

Публикация: 28.11.2023

Вклад авторов: Все указанные ниже авторы приняли участие в исследовании. Жилаева Т.В. осуществила сбор образцов крови у пациентов и здоровых добровольцев, провела анализ медицинской документации и приняла участие в подготовке рукописи. Рукавишников Г.В. провел анализ медицинской документации и принял участие в подготовке рукописи, провел обзор публикаций по теме. Манакова Э.А. провела лабораторную диагностику образцов крови. Мазо Г.Е. разработала дизайн исследования и руководила всеми аспектами его проведения, принимала участие в подготовке рукописи. Все авторы приняли участие в подготовке и утвердили окончательный вариант рукописи.

Финансирование: Исследование выполнено при поддержке Российского Фонда фундаментальных исследований (грант № 20-015-00301_A). Источник финансирования не принимал участия в разработке дизайна исследования, анализе, интерпретации и других процессах, описанных в данной работе.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Цитировать:

Жилаева Т.В., Рукавишников Г.В., Манакова Э.А., Мазо Г.Е. Интерлейкин-6 сыворотки при шизофрении: ассоциация с клиническими и социодемографическими характеристиками // Consortium Psychiatricum. 2023. Т.4, № 4. CP11067. doi: 10.17816/CP11067

Сведения об авторах

***Татьяна Владимировна Жилаева**, д.м.н., доцент, врач-психиатр, Центр психического здоровья университетской клиники, Приволжский научно-исследовательский медицинский университет; ведущий научный сотрудник отдела трансляционной психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6155-1007>
E-mail: bizet@inbox.ru

Григорий Викторович Рукавишников, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела социальной нейropsychиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Эльвира Александровна Манакова, директор по медицине, Централизованная лаборатория «АБК-Мед»

Галина Элевна Мазо, д.м.н., зам. директора по инновационному и научному развитию, руководитель Института трансляционной психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7910-9129>

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Tandon R, Gaebel W, Barch DM et al. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophr Res*. 2013;150(1):3–10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028.
2. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 2011;70(7):663–71. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.04.013.
3. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*. 2008;63(8):801–8. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.09.024.
4. Na KS, Jung HY, Kim YK. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;48:277–86. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.022.
5. 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.
6. Fang X, Wang Y, Chen Y et al. Association between IL-6 and metabolic syndrome in schizophrenia patients treated with second-generation antipsychotics. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:2161-2170. doi: 10.2147/NDT.S202159.
7. Zhou X, Tian B, Han HB. Serum interleukin-6 in schizophrenia: A system review and meta-analysis. *Cytokine*. 2021;141:155441. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155441.
8. Rothaug M, Becker-Pauly C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1863(6 Pt A):1218–27. doi: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.018.
9. García-Juárez M, Camacho-Morales A. Defining the Role of Antiand Pro-inflammatory Outcomes of Interleukin-6 in Mental Health. *Neuroscience*. 2022;492:32–46. doi: 10.1016/j.neuroscience.2022.03.020.
10. Khandaker GM, Pearson RM, Zammit S et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a populationbased longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(10):1121–8. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.

11. 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):1421-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.016.
12. Stojanovic A, Martorell L, Montalvo I et al. Increased serum interleukin-6 levels in early stages of psychosis: associations with at-risk mental states and the severity of psychotic symptoms. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;41:23-32. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.12.005.
13. 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):1696-709. doi: 10.1038/mp.2016.3.
14. Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naïve first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014;155(1-3):101-8. doi: 10.1016/j.schres.2014.03.005.
15. Capuzzi E, Bartoli F, Crocarno C et al. Acute variations of cytokine levels after antipsychotic treatment in drug-naïve subjects with a first-episode psychosis: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;77:122-8. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.003.
16. Bian Q, Kato T, Monji A et al. The effect of atypical antipsychotics, perospirone, ziprasidone and quetiapine on microglial activation induced by interferon-gamma. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(1):42-8. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.031.
17. Røge R, Møller BK, Andersen CR et al. Immunomodulatory effects of clozapine and their clinical implications: what have we learned so far? *Schizophr Res.* 2012;140(1-3):204-13. doi: 10.1016/j.schres.2012.06.020.
18. Kluge M, Schulz A, Schacht A et al. Effects of clozapine and olanzapine on cytokine systems are closely linked to weight gain and drug-induced fever. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(1):118-28. doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.016.
19. Löffler S, Löffler-Ensgraber M, Fehsel K, Klimke A. Clozapine therapy raises serum concentrations of high sensitive C-reactive protein in schizophrenic patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(2):101-6. doi: 10.1097/YIC.0b013e32833643fd.
20. 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.
21. 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):1865-71. doi: 10.1017/S0033291712000074.
22. 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.
23. 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 Institute.* 2017;31(4). Available from: <https://jpmi.org.pk/index.php/jpmi/article/view/2098>.
24. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261.
25. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Assessing depression in schizophrenia: the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl.* 1993;(22):39-44.
26. Snaith RP, Hamilton M, Morley S et al. A scale for the assessment of hedonic tone the Snaith-Hamilton Pleasure Scale. *Br J Psychiatry.* 1995;167(1):99-103. doi: 10.1192/bjp.167.1.99.
27. Bush G, Fink M, Petrides G et al. Catatonia. I. Rating scale and standardized examination. *Acta Psychiatr Scand.* 1996;93(2):129-36. doi: 10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x.
28. Keefe RS, Harvey PD, Goldberg TE et al. Norms and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). *Schizophr Res.* 2008;102(1-3):108-15. doi: 10.1016/j.schres.2008.03.024.
29. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L et al. 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):323-9.
30. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P et al. 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.
31. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x.
32. Lane RD, Glazer WM, Hansen TE et al. Assessment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. *J Nerv Ment Dis.* 1985;173(6):353-7. doi: 10.1097/00005053-198506000-00005.
33. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry.* 1989;154:672-6. doi: 10.1192/bjp.154.5.672.
34. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003;27(2):169-90. doi: 10.1016/s0145-2134(02)00541-0.
35. Patlola SR, Donohoe G, McKernan DP. The relationship between inflammatory biomarkers and cognitive dysfunction in patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2023;121:110668. doi: 10.1016/j.pnpbp.2022.110668.
36. Kim K, Jeon HJ, Myung W et al. Clinical Approaches to Late-Onset Psychosis. *J Pers Med.* 2022;12(3):381. doi: 10.3390/jpm12030381.
37. Tampi RR, Young J, Hoq R et al. Psychotic disorders in late life: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2019;9:2045125319882798. doi: 10.1177/2045125319882798.
38. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(3):235-246. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30001-X.
39. Luo Y, Li J, Jiang F et al. Autoimmune Encephalitis With Psychotic Manifestations and Cognitive Impairment Presenting as Schizophrenia: Case Report and Literature Review. *Front Psychiatry.* 2022;13:827138. doi: 10.3389/fpsy.2022.827138.
40. 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. doi: 10.31363/2313-7053-2022-56-2-47-55. Russian.