

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.895.87-06:616.85:615.214

ГОРГУН
Олег Викторович

**ЛЕГКАЯ ОСТРАЯ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ АКАТИЗИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ
(КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.06 – психиатрия

Минск 2021

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Объедков Виктор Георгиевич**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Кирпиченко Андрей Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Аленикова Ольга Анатольевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник неврологического отдела государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 13 января 2022 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.06 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovnet@bsmu.by, телефон: 302 16 21.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ декабря 2021 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент



И.А. Хрущ

ВВЕДЕНИЕ

Медикаментозное лечение параноидной шизофрении часто осложняется возникновением нежелательных лекарственных реакций в виде двигательных расстройств, патогенетически связанных с экстрапирамидной системой головного мозга, которая участвует в управлении движениями, поддержании мышечного тонуса и позы. К одному из наиболее частых ранних лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств (ЭПР) относится острая лекарственно-индуцированная акатизия (ОЛИА).

Сложность своевременного выявления ОЛИА заключается в том, что до этапа развития выраженных моторных проявлений неусидчивости легкая ОЛИА часто проявляется только немоторными психопатологическими феноменами, которые имеют внешнюю схожесть с некоторыми симптомами параноидной шизофрении, часто принимаются врачами за симптомы болезни и расцениваются как ухудшение основного заболевания.

Актуальность работы заключается в отсутствии достоверных клинико-биологических маркеров ранней диагностики легкой ОЛИА, что проявляется в фактическом оказании помощи уже после возникновения выраженных моторных проявлений ОЛИА, которые могут повлиять на решение пациента отказаться от рекомендуемых схем лечения [Дмитриева Е.Г., 2014], усугублять психотические и аффективные симптомы основного заболевания [Peitl M.V., 2011] и ухудшать качество жизни пациентов [Temmingh H., 2015], а также когда их коррекция сопряжена с дополнительными проблемами нежелательных реакций от корректирующих лекарственных средств [Horiguchi J., 2013].

Суть исследования заключается в обосновании дифференцированного подхода к проявлениям легкой ОЛИА и симптомам параноидной шизофрении, имеющих внешнее с ними сходство, и стратегиям их коррекции и лечения. Практическая значимость работы заключается в перспективе более точного адресного применения алгоритмов клинического протокола оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами, позволяющего направленным образом проводить терапию конгруэнтно состоянию пациентов: в одном случае фокусируясь на обострении болезни, в другом – на коррекции лекарственных осложнений.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами

Исследование проведено в рамках задания «Исследовать клинико-нейропсихологический и психофизиологический статус пациентов с шизофренией с выраженным экстрапирамидным синдромом» в ходе

государственной программы научных исследований «Биотехнологии», подпрограммы 2.13 «Структурная и функциональная геномика» (№ госрегистрации 20161619; сроки выполнения 2016-2018гг.).

Цель исследования: разработка дифференцированного подхода к оценке общих психопатологических и дополнительных симптомов параноидной шизофрении на основании анализа клинико-биологических факторов, сопряженных с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительное исследование клинических симптомов у пациентов с параноидной шизофренией с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией.

2. Определить особенности нейрокогнитивного профиля пациентов с параноидной шизофренией с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией.

3. Исследовать лекарственный анамнез периода стационарного лечения у пациентов с параноидной шизофренией с острой лекарственно-индуцированной акатизией и оценить ассоциацию полиморфных локусов генов системы цитохрома P-450 (*CYP2D6*), дофаминового D2-рецептора (*DRD2*), мю-1 глутатион-S-трансферазы (*GST-M1*) и тета-1 глутатион-S-трансферазы (*GST-T1*), множественной лекарственной резистентности (*MDR1*) и катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*) с возникновением легкой острой лекарственно-индуцированной акатизии при лечении параноидной шизофрении.

4. Оценить роль эндогенной интоксикации и уровня макро- и микроэлементов в возникновении легкой острой лекарственно-индуцированной акатизии по содержанию в сыворотке среднемолекулярных пептидов.

5. Провести регрессионный анализ выявленных факторов, детерминирующих острую лекарственно-индуцированную акатизию.

Объект исследования: пациенты с параноидной шизофренией с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией, с нейролептическим паркинсонизмом и без экстрапирамидных нарушений, получающие медикаментозное лечение антипсихотиками.

Предмет исследования: клинические, нейрокогнитивные, биохимические и генетические показатели пациентов с параноидной шизофренией с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией, нейролептическим паркинсонизмом и без экстрапирамидных расстройств.

Научная новизна

Впервые исследована связь клинических симптомов параноидной шизофрении с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией на психопатологической модели по шкале PANSS.

Выявлена связь легкой острой лекарственно-индуцированной акатизии у пациентов с параноидной шизофренией с нарушением устойчивости внимания, рабочей памяти, когнитивной гибкости и исполнительских функций.

Впервые получены данные о вкладе в развитие острой лекарственно-индуцированной акатизии у пациентов с параноидной шизофренией носительства гомозиготных делеционных генотипов *del/del* генов, контролирующих процесс детоксикации ксенобиотиков: *GST-M1 (Glutathione-S-transferase mu-1)* и *GST-T1 (Glutathione-S-transferase theta-1)*.

Доказана связь легкой острой лекарственно-индуцированной акатизии у пациентов с параноидной шизофренией с системой детоксикации ксенобиотиков, что подтвердилось данными о повышении при острой лекарственно-индуцированной акатизии в сыворотке крови уровня среднемолекулярных пептидов.

Разработана модель ранней диагностики легкой острой лекарственно-индуцированной акатизии у пациентов с параноидной шизофренией на основании некоторых особенностей лекарственного анамнеза и биологических факторов.

Положения, выносимые на защиту

1. Легкая острая лекарственно-индуцированная акатизия при параноидной шизофрении включает в себя феноменологически идентичные болезни симптомы из кластеров общих психопатологических симптомов и дополнительных симптомов по оценке профиля риска агрессии по шкале PANSS.

2. Легкая острая лекарственно-индуцированная акатизия при параноидной шизофрении имеет клинико-биологические сопряженные отношения с нейропсихологическими симптомами.

3. Легкая острая лекарственно-индуцированная акатизия при параноидной шизофрении имеет биологические сопряженные отношения с показателями эндогенной интоксикации и уровнем сывороточного железа.

4. Острая лекарственно-индуцированная акатизия у пациентов с параноидной шизофренией является результатом сочетания лекарственной полипрагмазии с генетическими аномалиями в системе детоксикации ксенобиотиков.

Личный вклад соискателя

Автор лично проводил клиническое и нейропсихологическое обследование пациентов, анализировал медицинскую документацию, осуществлял забор биологического материала для генотипирования.

Литературный обзор и актуальность исследуемой проблемы изложены в собственной статье [1]. Роль лекарственного анамнеза периода стационарного лечения пациентов с шизофренией в возникновении ОЛИА [2, 8], взаимосвязь клинических симптомов и показателей нейрокогнитивных функций у пациентов с шизофренией с ОЛИА [3, 4, 9, 10], роль эндогенной интоксикации и уровня сывороточных макро- и микроэлементов при ОЛИА [6], связь риска возникновения ОЛИА с полиморфизмом генов нейрометаболизма и системы детоксикации ксенобиотиков [5, 7] изложены в статьях, написанных лично или в соавторстве, и тезисах докладов. Описание случая коррекции антипсихотической терапии у пациента на основании данных исследования также опубликовано в статье с соавторами [5]. Данные регрессионного анализа оценки роли различных факторов в развитии ОЛИА у пациентов с параноидной шизофренией представлены в статье [8]. Общий вклад соискателя – 80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования доложены на научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии в профилактике, диагностике и лечении кризисных состояний и других психических расстройств» (Минск, 2017); научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2018); V съезде психиатров и наркологов Республики Беларусь «Современная психиатрия: вызовы, реалии, перспективы» (Гродно, 2018); на международном конгрессе «VII съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвященный 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы» (Санкт-Петербург, 2019).

Результаты диссертационного исследования использованы для создания инструкции по применению (рег. № 038-0419 от 25.04.2019), утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Выдан патент на изобретение (№ 23243 от 20.10.2020).

Сведения, подтверждающие использование результатов диссертационного исследования, содержатся в 4 актах о практическом использовании результатов исследования.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 10 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 4,2 авторских листа, 4 статьи в материалах конференций, 1 статья в дополнительных публикациях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 98 страницах машинописного текста. Состоит из введения, общей характеристики работы, 8 глав, заключения, библиографического списка и приложений. В диссертации содержится 30 таблиц и 12 рисунков. Библиографический список включает 162 использованных источника отечественных и зарубежных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Предметом исследования были клинические, нейрокогнитивные, биохимические и генетические показатели пациентов с параноидной шизофренией с легкой ОЛИА, нейролептическим паркинсонизмом (НП) и без ЭПР. Объектом исследования явились 333 пациента (171 мужчина, 162 женщины; средний возраст $36,8 \pm 11,71$) с параноидной шизофренией, проходившие стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья и принимающие лекарственную терапию антипсихотиками (АП). Со всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования: открытое, наблюдательное, поперечное исследование в контрольных группах с направленным формированием групп сравнения. Группы сравнения были конгруэнтными по полу ($\chi^2=0,89$; $p=0,63$), возрасту ($F=2,77$; $p=0,06$), семейному ($\chi^2=4,78$; $p=0,57$) и социальному ($\chi^2=13,789$; $p=0,063$) статусу и по уровню образования ($\chi^2=9,33$; $p=0,50$), а также по типу течения параноидной шизофрении ($\chi^2=6,28$; $p=0,41$).

Критериями включения пациентов в исследовательскую выборку являлись: верифицированный диагноз «шизофрения» (F20.09, F20.01, F20.00, F20.02, F20.03 по МКБ-10); прием пациентом АП; наличие на момент исследования легкой ОЛИА или НП для включения в основные группы или их отсутствие для группы сравнения; возраст 18-65 лет; отсутствие у пациента выраженных острых психотических симптомов (по шкале PANSS сумма позитивных симптомов < 30 баллов); отсутствие выраженных проявлений

дефекта личности (по шкале PANSS сумма негативных симптомов < 35 баллов); принадлежность к белорусской популяции; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Все отобранные пациенты подверглись клиническому обследованию с помощью психометрических шкал, нейропсихологическому обследованию и генотипированию, собирався их анамнез (n=333). Все исследуемые пациенты были разделены на 3 группы сравнения в зависимости от отсутствия или наличия у них на момент исследования острых лекарственно-индуцированных ЭПР по шкале ESRS-A (2 балла и более). 1-я группа сравнения (n=127) включала пациентов с шизофренией, у которых на момент исследования имела место только легкая ОЛИА, 2-я группа сравнения (n=115) состояла из пациентов с НП, 3-я группа контрольная (n=91) состояла из пациентов с шизофренией без ЭПР.

Диагностика клинических симптомов шизофрении проводилась с применением шкалы PANSS. Для оценки выраженности острых лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов использовалась Шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale, ESRS-A) (Chouniard/Alphs, 2004). Шкала ESRS-A состоит из 4 подшкал для оценки выраженности лекарственных паркинсонизма, дистонии, дискинезии и акатизии.

Оценка когнитивной сферы пациентов с шизофренией с острыми лекарственно индуцированными ЭПР проводилось с использованием следующих методик: таблицы Шульте; тест Лурия на слуховое запоминание 10 не связанных по смыслу слов; тест Лурия на зрительное запоминание 10 не связанных по смыслу слов; trail making test (TMT 2); тест Струпа (Stroop color word interference test); Висконсинский тест по сортировке карточек (Wisconsin Card Sorting Test, WCST).

У пациентов были исследованы листы назначения, изучались следующие аспекты врачебных назначений: способ терапии шизофрении АП, количество АП за период пребывания в стационаре, динамика замены одного АП другим, суммарная доза принимаемых АП на момент исследования, которая высчитывалась по методике DDD-анализа с использованием анатомо-терапевтической химической классификация АП (Anatomical Therapeutic Chemical, АТС). Для этого сравнивали назначенную суммарную суточную дозу каждого АП (PDD – Prescribed Daily Dose) с установочной суточной дозой АП (DDD – Defined Daily Dose).

Для определения уровня концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП) в плазме крови использован скрининговый метод В.В. Николайчика в соавторстве в модификации М.И. Габриловича. Определение в крови уровня

железа и магния проводилось по стандартным методикам. Определялась фракция свободного сывороточного железа.

С целью выявления возможной ассоциации с лекарственно-индуцированными ЭПР изучались полиморфизмы следующих генов: *CYP2D6*, *MDR1*, *GST-M1*, *GST-T1*, *DRD2*, *COMT*. Генотипирование по полиморфным аллелям исследованных локусов проводилось с применением ПЦР-анализа длины рестрикционных фрагментов ДНК в три этапа: амплификация, рестрикция, электрофорез.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, SPSS 20.0, GPower, WinPeri, онлайн-калькулятор gen-expert. Расчет данных для их представления в работе осуществлялся методом описательной статистики.

Результаты исследования

Взаимосвязь клинических симптомов параноидной шизофрении с легкой ОЛИА. При проведении однофакторного дисперсионного анализа установлено, что в группах сравнения нет отличий ни по одному из кластеров позитивной симптоматики (ANOVA, $p > 0,05$).

Установлено, что в группах сравнения имеют место достоверные отличия по выраженности негативной симптоматики (суммарный балл негативной симптоматики, ANOVA, $F=26,09$; $p=0,001$). Эти различия имели место за счет кластеров Н1 – притупленный аффект (ANOVA, $F=29,14$; $p=0,001$) и Н2 – эмоциональная отгороженность (ANOVA, $F=22,09$; $p=0,006$). Притупленный аффект и эмоциональная отгороженность были статистически более выражены у пациентов с НП по сравнению с пациентами с легкой ОЛИА и группы пациентов без ЭПР (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$).

Установлено, что в группах сравнения имеют место достоверные отличия по выраженности общей психопатологической симптоматики (суммарный балл общей психопатологической симптоматики, ANOVA, $F=25,92$; $p=0,001$).

Эти различия имели место за счет кластеров О2 – тревога (ANOVA, $F=31,09$; $p < 0,001$) и О4 – напряженность (ANOVA, $F=12,82$; $p=0,04$), О6 – депрессия (ANOVA, $F=28,78$; $p < 0,001$), О8 – отказ от сотрудничества (ANOVA, $F=9,34$; $p=0,001$), О14 – ослабление контроля импульсивности (ANOVA, $F=27,23$; $p=0,001$), О15 – загруженность психическими переживаниями (ANOVA, $F=19,26$; $p=0,004$). По другим общим психопатологическим симптомам различий в группах сравнения обнаружено не было (ANOVA, $F < 3,0$; $p > 0,05$).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с легкой ОЛИА отличается от пациентов с НП и группы без ЭПР статистически более

выраженными следующими признаками: тревога (O2), напряженность (O3), депрессия (O4), отказ от сотрудничества (O8), ослабление контроля импульсивности (O14) и загруженность психическими переживаниями (O15) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$).

Установлено, что в трех группах сравнения имеются достоверные различия по выраженности дополнительных симптомов (суммарный балл дополнительных симптомов, ANOVA, $F=29,25$; $p=0,001$).

Эти различия имели место за счет всех 3 кластеров дополнительных симптомов: Д1 – гневливость (ANOVA, $F=27,34$; $p < 0,001$) и Д2 – трудность в задержке gratification (отсроченности вознаграждения) (ANOVA, $F=22,15$; $p=0,001$), Д3 – аффективная лабильность (ANOVA, $F=29,19$; $p < 0,001$).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА отличается от пациентов с НП и группы без ЭПР более выраженными следующими признаками: гневливость (Д1), трудность в задержке gratification (отсроченности вознаграждения) (Д2) и аффективная лабильность (Д3) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$).

Взаимосвязь показателей нейрокогнитивных функций у пациентов с параноидной шизофренией с легкой ОЛИА. При прохождении теста Лурия на зрительное запоминание 10 не связанных по смыслу слов выявлено, что в группах сравнения имеют место достоверные отличия по объему краткосрочной зрительной памяти (ANOVA, $F=11,27$; $p=0,01$).

При выполнении методики «таблицы Шульте» в группах сравнения выявлены достоверные отличия по таким характеристикам внимания, как эффективность работы (ANOVA, $F=21,72$; $p=0,001$), вработываемость (ANOVA, $F=22,09$; $p=0,001$), психическая устойчивость (ANOVA, $F=24,01$; $p < 0,001$).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА отличается от пациентов с НП и группы без ЭПР более выраженным нарушением психической устойчивости (ПУ) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$). В свою очередь, группа пациентов с НП (группа Б) отличается от группы пациентов с ОЛИА (группа А) и группы без ЭПР (контрольная группа) выраженными нарушениями зрительной краткосрочной памяти (ЗКП) и таких характеристик внимания, как эффективность работы (ЭР) и вработываемость (ВР) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$).

При выполнении теста на рабочую память (trail making test, ТМТ 2) в группах сравнения выявлены достоверные отличия как по показателям времени выполнения теста (ANOVA, $F=18,38$; $p=0,003$), так и по количеству сделанных ошибок (ANOVA, $F=19,12$; $p=0,002$).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА отличается от пациентов с НП и группы без ЭПР большим количеством

сделанных ошибок при выполнении теста на рабочую память (ПП(о) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$). В свою очередь, группа пациентов с НП отличается от группы пациентов с ОЛИА и группы без ЭПР большей затратой времени выполнения теста на рабочую память (ПП(в) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$).

При выполнении теста Струпа в группах сравнения имеются достоверные отличия как по показателям времени выполнения 2-й части теста (ANOVA, $F=21,34$; $p=0,001$), так и по количеству сделанных ошибок при выполнении 2-й части теста (ANOVA, $F=22,32$; $p=0,001$).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА отличается от пациентов с НП и группы без ЭПР стилем автоматизации (СА), что проявляется большим количеством сделанных ошибок при выполнении 2-й части теста Струпа (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$). В свою очередь, группа пациентов с НП отличается от группы пациентов с ОЛИА и группы без ЭПР нарушением когнитивной гибкости (КГ), что выявляется большей затратой времени выполнения 2-й части теста Струпа (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$).

При исследовании исполнительских функции на основании выполнения Висконсинского теста сортировки карточек (WTSC) в группах сравнения выявлены отличия по таким показателям, как количество perseverативных (ANOVA, $F=19,71$; $p=0,003$ и неперсеверативных ошибок (ANOVA, $F=21,92$; $p=0,001$), число карточек для прохождения первой категории (ANOVA, $F=22,01$; $p=0,001$), количество дистриктивных ошибок (ANOVA, $F=24,81$; $p < 0,001$).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА отличается от пациентов с НП и группы без ЭПР большим количеством неперсеверативных (NE) и дистриктивных ошибок (DE), сделанных при выполнении WTSC (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$). В свою очередь группа пациентов с НП отличается от группы пациентов с ОЛИА и группы без ЭПР большим числом карточек для прохождения первой категории WTSC (TC) и большим количеством perseverативных ошибок при выполнении WTSC (PE) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$).

Роль лекарственного анамнеза периода стационарного лечения пациентов с параноидной шизофренией в возникновении легкой ОЛИА. При исследовании особенностей лекарственного анамнеза периода стационарного лечения пациентов с параноидной шизофренией с легкой ОЛИА было установлено, что легкая ОЛИА не имеет достоверной связи ($\chi^2=9,310$; $p=0,409$) с типом принимаемых АП и с их сочетаниями. НП, в отличие от акатизии, зависит от типа АП и их сочетания ($\chi^2=31,851$; $p=0,001$), он достоверно чаще возникает при сочетании двух ТА (ОШ=2,45; 95% ДИ 1,04-5,81), а также при использовании типичных инъекционных депо-

препаратов с пероральными АП (ОШ=2,93; 95% ДИ 1,31-6,59). Минимальный риск возникновения НП наблюдается при монотерапии АА (ОШ=0,05; 95% ДИ 0,011-0,22).

Установлено, что появление легкой ОЛИА связано с количеством применяемых АП за период пребывания в стационаре ($\chi^2=20,484$; $p=0,001$). Риск возникновения легкой ОЛИА прямо пропорционален количеству принимаемых АП за период пребывания в стационаре: при одном АП – ОШ=0,17, 95% ДИ 0,08-0,36, при двух АП – ОШ=1,15, 95% ДИ 0,66-2,04, при трех АП – ОШ=1,86, 95% ДИ 1,03-3,36, при четырех и более АП – ОШ=2,51, 95% ДИ 1,03-6,17. Возникновение НП не зависит от количества принимаемых АП ($\chi^2=8,758$; $p=0,063$).

На основании данных исследования легкая ОЛИА достоверно ассоциирована с увеличением скорости замены одного АП другим ($\chi^2=25,355$; $p=0,001$). Чем быстрее происходит замена одного АП другим, тем больше риск возникновения ОЛИА. НП не зависит от динамики смены одного АП другим ($\chi^2=2,397$; $p=0,663$).

Было установлено, что группы сравнения отличаются по величине дозы принимаемых АП ($F=27,640$; $p=0,001$). Результаты корреляционного анализа показали наличие связи суммарной суточной дозы АП только с выраженностью НП ($\rho=0,53$; $p=0,001$). Выраженность симптомов ОЛИА не коррелировала с суммарной суточной дозой АП ($\rho=0,11$; $p=0,20$). На основании данных результатов можно прийти к выводу, что выраженность ОЛИА, в отличие от НП, не имеет зависимости от дозы принимаемого АП, но в большей степени зависит от количества принимаемых АП за период пребывания в стационаре и динамики их замены.

Связь легкой ОЛИА при антипсихотической терапии параноидной шизофрении с полиморфизмом генов нейрометаболизма и системы детоксикации ксенобиотиков. Вначале был проведен анализ распределения аллелей и генотипов полиморфных локусов генов, а также тест Хайди–Вайнберга (HWE). Достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов во всех трех группах выявлено не было, распределения соответствовали равновесию Хайди–Вайнберга ($p>0,05$ во всех группах). Следовательно, в изучаемой популяционной выборке наблюдается постоянство частот генотипов. Далее анализировалась общая модель наследования по генам в группах сравнений.

Полученные данные показывают различие частот генотипов полиморфного локуса *CYP2D6*4* (*rs 3892097*) между группой пациентов с НП и без ЭПР ($\chi^2=8,961$; $p=0,011$), но сравнение модели наследования между

группами пациентов с легкой ОЛИА и пациентов без ЭПР не выявило достоверных различий ($\chi^2=0,844$; $p=0,656$).

На основании полученных данных можно говорить об отсутствии достоверных различий по частотам генотипов полиморфного локуса *COMT* (*Val108 Met*), как между группой с легкой ОЛИА и контрольной группой без ЭПР ($\chi^2=0,910$; $p=0,634$), так и между группами пациентов с НП и без ЭПР ($\chi^2=0,156$; $p=0,561$).

Между группой с ОЛИА и контрольной группой без ЭПР достоверные отличия частот генотипов полиморфного локуса *MDR1* (*C3435T*) отсутствуют ($\chi^2=0,359$; $p=0,836$). Полученные данные показывают различие частот генотипов полиморфного локуса *MDR1* (*C3435T*) между группой пациентов с НП и без ЭПР ($\chi^2=6,46$; $p=0,04$).

Сравнение модели наследования генотипов полиморфного локуса *DRD2* (*rs 1800497*) между группой пациентов с ОЛИА и контрольной группой без ЭПР не выявило достоверных различий ($\chi^2=2,993$; $p=0,224$). Полученные данные показывают различие частот генотипов полиморфного локуса *DRD2* (*rs 1800497*) между группой пациентов с НП и без ЭПР ($\chi^2=24,319$; $p=0,001$).

На основании проведенного статистического анализа было установлено, что ОЛИА при антипсихотической терапии параноидной шизофрении имеет достоверную связь с делециями генов *GST-M1* ($\chi^2=30,577$; $p=0,001$) и *GST-T1* ($\chi^2=7,101$; $p=0,008$). Риск развития НП не обнаружил достоверной связи с делециями генов *GST-M1* ($\chi^2=3,244$; $p=0,072$) и *GST-T1* ($\chi^2=0,373$; $p=0,542$).

Роль эндогенной интоксикации и уровня сывороточных макро- и микроэлементов в патогенезе легкой ОЛИА у пациентов с параноидной шизофренией. При изучении роли эндогенной интоксикации и уровня сывороточных макро- и микроэлементов в патогенезе легкой ОЛИА установлено, что группы сравнения отличаются по уровню СМП в крови (ANOVA, $F=21,601$; $p=0,001$).

При попарном сравнении обнаружили, что наиболее высокий средний показатель уровня СМП в крови в группе у пациентов с шизофренией с ОЛИА ($p<0,05$, ANOVA, post-hoc анализ). Значимых различий по уровню СМП в крови в группах с НП и без ЭПР не обнаружено ($p>0,05$, ANOVA, post-hoc анализ).

Было установлено, что группы сравнения отличаются по уровню сывороточного железа (ANOVA, $F=3,355$; $p=0,041$). Средний показатель уровня сывороточного железа в крови у пациентов с шизофренией с ОЛИА был достоверно ниже, чем в группе пациентов с НП и без ЭПР ($p<0,05$, ANOVA, post-hoc анализ). Значимых различий по уровню сывороточного железа в крови в группах с НП и без ЭПР не обнаружено ($p>0,05$, ANOVA, post-hoc анализ).

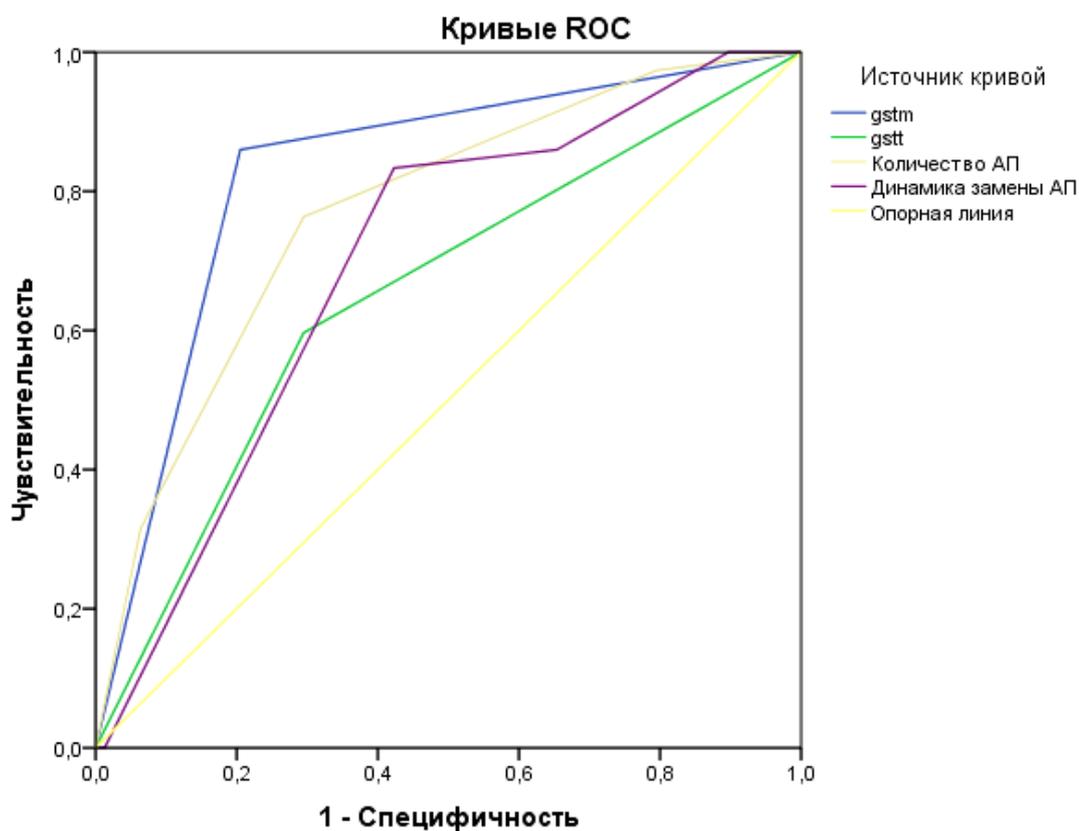
Было установлено, что группы сравнения не отличаются по уровню магния в крови (ANOVA, $F=0,062$; $p=0,617$). На основании корреляционного анализа между показателями выраженности НП и уровнем магния в крови было установлено, что у пациентов с шизофренией выраженность симптомов НП и ОЛИА не коррелирует с уровнем магния в крови ($\rho=0,154$; $p=0,213$; $\rho=0,062$; $p=0,617$).

Клинико-биологическая диагностическая модель легкой острой ОЛИА у пациентов с параноидной шизофренией (регрессионный анализ). Для выявления дополнительных диагностических биомаркеров легкой ОЛИА у пациентов с параноидной шизофренией использовался метод бинарной логистической регрессии. При оценке уравнения регрессии использовался метод пошагового включения маркеров, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Зависимой переменной является факт наличия или отсутствия легкой ОЛИА. Расчет оптимальных пороговых значений точек разделения для выявленных маркеров проводился с помощью ROC-анализа. В качестве гипотетических биомаркеров ОЛИА использовались способ лекарственной терапии, количество АП, динамика замены одного АП другим, суммарная суточная доза АП, а также генотип полиморфных локусов генов: *CYP2D6*, *DRD2*, *GST-M1*, *GST-T1*, *COMT*, *MDR1*. В результате пошаговой процедуры логистической регрессии для диагностики ОЛИА на завершающей стадии регрессионного анализа присутствует 4 переменных, а именно: мутация в гене *GST-M1*, мутация в гене *GST-T1*, количество АП, динамика замены одного АП другим (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты пошаговой процедуры логистической регрессии для диагностики легкой ОЛИА

Этапы включения факторов	Включенные факторы	Коэффициент регрессии (<i>B</i>)	Коэффициент Вальда (χ^2)	Константа	<i>p</i>
Шаг 1	<i>GST-M1</i>	0,369	21,082	-0,0023	<0,001
Шаг 2	<i>GST-T1</i>	0,198	6,810		<0,001
Шаг 3	Количество АП	0,158	21,358		0,004
Шаг 4	Динамика замены одного АП другим	0,154	11,235		<0,001

Для расчета оптимальных пороговых значений диагностических маркеров ОЛИА при помощи ROC-анализа использовался массив точек «чувствительность-специфичность» (рисунок 1).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 1. – ROC-кривые выделенных диагностических маркеров ОЛИА у пациентов с шизофренией

На заключительном этапе проводилось тестирование созданной модели с позиции ее адекватности и возможности практического использования. С помощью данной модели ОЛИА была правильно распознана у 114 (89,8%) пациентов в основной группе сравнения. В группе контроля совпадение прогнозируемого результата отмечено в 86,6% (таблица 2).

Таблица 2. – Классификация пациентов с шизофренией по признаку наличия ОЛИА с помощью регрессионной модели

Эмпирические случаи	Теоретические (предсказанные) случаи		Диагностическая точность, %
	Наличие ОЛИА	Отсутствие ОЛИА	
Наличие ОЛИА	114	13	89,8
Отсутствие ОЛИА	15	76	83,5
Точность предсказания			86,6

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. У пациентов с параноидной шизофренией с легкой ОЛИА выявляются выраженные общие психопатологические симптомы по шкале PANSS, такие как тревога, напряженность, депрессия, отказ от сотрудничества, ослабление контроля импульсивности, загруженность психическими переживаниями (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$), а также дополнительные симптомы по оценке профиля риска агрессии по шкале PANSS, такие как гневливость, трудности в задержке gratification и аффективная лабильность (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$) [3, 9].

2. У пациентов с параноидной шизофренией с легкой ОЛИА обнаружены следующие нейрокогнитивные особенности: нарушение устойчивости активного внимания при выполнении теста Шульте, нарушение рабочей памяти при выполнении теста на рабочую память (trail making test, TMT 2), снижение автоматизации мышления при выполнении 2-й части теста Струпа, нарушение исполнительских функций из-за высокой отвлекаемости при выполнении Висконсинского теста сортировки карточек (большое количество неперсеверативных и дистриктивных ошибок) (post-hoc-анализ, LSD, $p < 0,05$) [4, 10].

3. Легкая ОЛИА при параноидной шизофрении имеет биологические сопряженные отношения с показателями эндогенной интоксикации, что подтверждается высоким средним показателем уровня СМП в крови в группе у пациентов с шизофренией с ОЛИА ($p < 0,05$, ANOVA, post-hoc анализ), а также с уровнем сывороточного железа, что подтверждается тем, что средний показатель уровня сывороточного железа в крови у пациентов с шизофренией с ОЛИА был достоверно ниже, чем в группе пациентов с НП и без ЭПР ($p < 0,05$, ANOVA, post-hoc анализ) [5, 6].

4. Риск возникновения ОЛИА определяется: 1) тактикой лекарственной терапии АП, зависит от количества принимаемых АП за период пребывания в стационаре, максимален при применении четырех и более АП (ОШ=3,00, 95% ДИ 1,23-9,94), а также от скорости замены одного АП другим, т. е. чем быстрее происходит замена АП, тем больше риск возникновения ОЛИА, наиболее высокий риск при замене одного АП на другой до 1-й недели лечения (ОШ=1,94; 95% ДИ 1,05-3,60); 2) генетическими аномалиями в системе глутатиона, что подтверждается ассоциацией ОЛИА с делециями генов мю-1 глутатион-S-трансферазы (*GST-M1*) ($\chi^2=30,577$; $p=0,001$) и тета-1 глутатион-S-трансферазы (*GST-T1*) ($\chi^2=7,101$; $p=0,008$) [2, 7, 11, 12, 13, 14, 17].

5. Диагностическими маркерами легкой ОЛИА у пациентов с параноидной шизофренией являются присутствие делеций в генах *GST-M1*

и *GST-T1*, количество АП, динамика замены одного АП другим. Вышеперечисленные факторы объясняют 86,6% вариантов факта наличия или отсутствия у пациента легкой ОЛИА, что позволяет с диагностической точностью 86,6% отнести тот или иной психопатологический феномен к легкой ОЛИА [5, 8].

Рекомендации по практическому использованию полученных результатов

1. Применение дифференцированного подхода к проявлениям ОЛИА и общим психопатологическим и дополнительным симптомам поможет лечащему врачу более точно применять алгоритмы Протокола диагностики и лечения и проводить терапию конгруэнтно состоянию пациентов: в одном случае фокусируясь на обострении болезни, в другом на коррекции лекарственных осложнений.

2. В случае сложности дифференцирования общих психопатологических и дополнительных симптомов параноидной шизофрении и симптомов легкой ОЛИА, наряду с изучением лекарственного анамнеза в плане возможной полипрагмазии, предлагается проведение генотипирования для выявления делеций в генах *GST-M1* и *GST-T1* (таблица 3).

Таблица 3. – Эффективность сочетаний диагностических маркеров ОЛИА у пациентов с шизофренией

Этапы включения маркеров	Включенные факторы	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Диагностическая точность (%)
Шаг 1	- делеция <i>GST-M1</i>	86,5	81,3	83,9
Шаг 2	- делеция <i>GST-M1</i> - делеция <i>GST-T1</i>	81,4	73,9	77,6
Шаг 3	- делеция <i>GST-M1</i> - делеция <i>GST-T1</i> - количество АП	83,3	77,8	81,0
Шаг 4	- делеция <i>GST-M1</i> - делеция <i>GST-T1</i> - количество АП - динамика замены одного АП другим	89,8	83,5	86,6

3. В случае такого сочетания диагностических маркеров, которое говорит о высокой вероятности наличия у пациента с параноидной шизофренией легкой ОЛИА, следует придерживаться тактики лечения (на основании клинического протокола оказания медицинской помощи пациентам с психическими и поведенческими расстройствами) лекарственной акатизии [15,16].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи в рецензируемых научных журналах**

1. Горгун, О. В. Лекарственно-индуцированная акатизия у пациентов с шизофренией: литературный обзор / О. В. Горгун, И. М. Голоенко, В. Г. Обьедков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 422–431.
2. Горгун, О. В. Роль лекарственного анамнеза периода стационарного лечения пациентов с шизофренией в возникновении острых паркинсонизма и акатизии / О. В. Горгун // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2017. – Т. 8, № 4. – С. 473–483.
3. Горгун, О. В. Взаимосвязь клинических симптомов шизофрении с острыми лекарственно индуцированными экстрапирамидными расстройствами / О. В. Горгун // Военная медицина. – 2018. – № 1. – С. 14–20.
4. Горгун, О. В. Взаимосвязь показателей нейрокогнитивных функций с острыми лекарственно индуцированными экстрапирамидными расстройствами у пациентов с шизофренией / О. В. Горгун // Военная медицина. – 2018. – № 2. – С. 37–43.
5. Опыт коррекции антипсихотической терапии при необъяснимой тревоге у пациента с шизотипическим расстройством на основании полиморфизмов генов GST-M1 и GST-T1 / О. В. Горгун, Т. Ф. Гемза, И. В. Кононович, И. М. Голоенко, О. Д. Левданский // Военная медицина. – 2018. – № 3. – С. 133–137.
6. Горгун, О. В. Роль эндогенной интоксикации и уровня сывороточных макро- и микроэлементов при острых экстрапирамидных нарушениях у пациентов с шизофренией / О. В. Горгун, В. Г. Обьедков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2018. – Т. 9, № 4. – С. 479–487.
7. Связь риска возникновения острых лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств при антипсихотической терапии параноидной шизофрении / О. В. Горгун, И. М. Голоенко, В. Г. Обьедков, О. Д. Левданский, А. М. Шимкевич, Т. М. Шатарнова, А. Е. Рубан // Военная медицина. – 2019. – № 1. – С. 32–41.
8. Оценка роли лекарственного анамнеза периода стационарного лечения и генетических факторов в развитии острых лекарственно-индуцированных акатизии и паркинсонизма у пациентов с шизофренией (регрессионный анализ) / О. В. Горгун, И. М. Голоенко, В. Г. Обьедков, О. Д. Левданский // Лечебное дело. – 2019. – № 2. – С. 54–60.
9. Горгун, О. В. Клинические особенности пациентов с шизофренией с острой лекарственно-индуцированной акатизией / О. В. Горгун, Э. К. Сидорович, Е. И. Скугаревская // Медицинский журнал. – 2020. – № 2. – С. 50–55.

10. Горгун, О. В. Особенности нейрокогнитивного статуса пациентов с шизофренией с острой лекарственно обусловленной акатизией / О. В. Горгун, В. Г. Обьедков, Э. К. Сидорович // Медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 40–44.

Статьи из материалов конференций, тезисы докладов

11. Горгун, О. В. Роль генетических полиморфизмов ферментов системы детоксикации ксенобиотиков в оценке риска острого лекарственно индуцированного экстрапирамидного синдрома при шизофрении / О. В. Горгун, И. М. Голоенко // Международный симпозиум по геномике, приуроченный к Году науки в Республике Беларусь : тез. докл., Минск, 21-23 нояб. 2017 г. / Ин-т генетики и цитологии Нац. академии наук Беларуси ; редкол: А. В. Кильчевский [и др.]. – Минск, 2017. – С. 57–58.

12. Фармакогенетические маркеры риска острых антипсихотик-индуцированных акатизии и паркинсонизма / И. М. Голоенко, О. В. Горгун, О. Д. Левданский, А. М. Шимкевич, Т. М. Шатарнова, О. Г. Давыденко // Молекулярная генетика 2018 : сб. тр. IX междунар. науч.-практ. конф., Минск, 27-28 сент. 2018 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь ; редкол. : В. И. Покровский [и др.]. – Минск, 2018. – С. 526.

13. Halayenka, I. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: pilot preventing search of potential genetic predictors in Belarusian population / I. Halayenka, V. Objedkov, O. Gorgun // Environmental and Experimental Biology : Abstracts of the 7-th Baltic genetics congress, Riga, 24-27 Oct. 2018 / Latvian University. – Riga, 2018. – P. 209.

14. Взаимодействие генетических и возрастных факторов риска лекарственно-индуцированных экстрапирамидных осложнений у жителей Беларуси / И. М. Голоенко, В. Г. Обьедков, О. В. Горгун, О. Д. Левданский, А. М. Шимкевич, Т. М. Шатарнова, О. Г. Давыденко // VII Съезд Вавиловского общества генетиков и селекционеров, посвящ. 100-летию кафедры генетики СПбГУ, и ассоциированные симпозиумы : сб. тез. Междунар. конгр., Россия, Санкт-Петербург, 18-22 июня 2019 г. / Санкт-Петербург. гос. ун-т ; редкол. : И. А. Тихонович [и др.]. – СПб., 2019. – С. 796.

Инструкция по применению

15. Метод определения вероятности острых экстрапирамидных лекарственно-индуцированных осложнений у пациентов с параноидной шизофренией : инструкция по применению, рег. № 038-0419, утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 25.04.2019 / О. В. Горгун, В. Г. Обьедков, О. А. Скугаревский, И. М. Голоенко, М. М. Скугаревская. – Минск, 2019. – 16 с.

Патент

16. Способ прогнозирования риска акатизии и паркинсонизма, индуцированных антипсихотической терапией шизофрении : пат. № 23243 Респ. Беларусь : МПК А 61В 10/00 (2006.01), С 12Q 1/6827 (2006.01) / О. Г. Давыденко, В. Г. Обьедков, И. М. Голоенко, О. Д. Левданский, О. В. Горгун, А. С. Кондратенко ; дата публ. : 20.10.2020.

Другие публикации

17. Анализ количественного распределения генотипов риска лекарственно-индуцированных осложнений у больных шизофренией / И. М. Голоенко, В. Г. Обьедков, О. В. Горгун, О. Д. Левданский, О. Г. Давыденко // Медицинская генетика. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 22–23.

РЭЗІЮМЭ

Гаргун Алэг Віктаравіч

Лёгкая вострая лекава-індукаваная акатызія ў пацыентаў з параноіднай шызафрэніяй (клініка-біялагічнае даследаванне)

Ключавыя словы: параноідная шызафрэнія, вострая лекава-індукаваная акатызія, лекавы анамнез, дэтаксікацыя ксенабіётыкаў, генетычная дэтэрмінацыя.

Мэта даследавання: распрацоўка дыферэнцыраванага падыходу да ацэнкі агульных псіхопаталагічных і дадатковых сімптомаў параноіднай шызафрэніі на падставе аналізу клініка-біялагічных фактараў, звязаных з лёгкай вострай лекава-індукаванай акатызіяй.

Метады даследавання: клініка-псіхопаталагічны (пазітыўныя і негатыўныя сімптомы шызафрэніі), клініка-нейрапсіхалагічны (увага, кароткатэрміновая зрокавая і слыхавая памяць, рабочая памяць, выканальніцкія функцыі, кагнітыўная гнуткасць), клініка-анамнестычны (вывучэнне лекавага анамнезу), клініка-біялагічны (палімарфізм генаў *CYP2D6*, *DRD2*, *GST-M1*, *GST-T1*, *MDR1* і *COMT*; узровень сярэднемолекулярных пептыдаў, жалеза і магнію ў плазме крыві).

Вынік даследавання: пацыенты з параноіднай шызафрэніяй з лёгкай вострай лекава-індукаванай акатызіяй маюць асаблівасці клінічнай структуры і спецыфічную структуру нейрапсіхалагічнага профілю. Вострая лекава-індукаваная акатызія ў пацыентаў з параноіднай шызафрэніяй з'яўляецца вынікам спалучэння тактыкі лекавай тэрапіі з іх генетычнымі асаблівасцямі. На падставе праведзенага рэгрэсійнага аналізу ў пацыентаў з параноіднай шызафрэніяй найбольш значнымі фактарамі, спалучанымі з лёгкай вострай лекава-індукаванай акатызіяй, з'яўляюцца мутацыя ў гене *GST-M1*, мутацыя ў гене *GST-T1*, колькасць антыпсіхотыкаў, дынаміка замены аднаго антыпсіхотыка іншым.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі рэкамендуецца выкарыстоўваць у псіхіятрычных аддзяленнях, якія аказваюць медыцынскую дапамогу пацыентам з шызафрэніяй.

Галіна прымянення: псіхіятрыя.

РЕЗЮМЕ

Горгун Олег Викторович

Легкая острая лекарственно-индуцированная акатизия у пациентов с параноидной шизофренией (клинико-биологическое исследование)

Ключевые слова: параноидная шизофрения, острая лекарственно-индуцированная акатизия, лекарственный анамнез, детоксикация ксенобиотиков, генетическая детерминация.

Цель исследования: разработка дифференцированного подхода к оценке общих психопатологических и дополнительных симптомов параноидной шизофрении на основании анализа клинико-биологических факторов, сопряженных с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией.

Методы исследования: клинико-психопатологический (позитивные и негативные симптомы шизофрении), клинико-нейропсихологический (внимание, краткосрочная зрительная и слуховая память, рабочая память. исполнительские функции, когнитивная гибкость), клинико-анамнестический (изучение лекарственного анамнеза), клинико-биологический (полиморфизм генов *CYP2D6*, *DRD2*, *GST-M1*, *GST-T1*, *MDR1* и *COMT*; уровень среднемолекулярных пептидов, железа и магния в плазме крови).

Результат исследования: пациенты с параноидной шизофренией с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией имеют особенности клинической структуры и специфическую структуру нейропсихологического профиля. Острая лекарственно-индуцированная акатизия у пациентов с параноидной шизофренией является результатом сочетания тактики лекарственной терапии с их генетическими особенностями. На основании проведенного регрессионного анализа у пациентов с параноидной шизофренией наиболее значимыми факторами, сопряженными с легкой острой лекарственно-индуцированной акатизией, являются мутация в гене *GST-M1*, мутация в гене *GST-T1*, количество антипсихотиков, динамика замены одного антипсихотика другим.

Рекомендации по использованию: полученные результаты рекомендуются использовать в психиатрических отделениях, оказывающих медицинскую помощь пациентам с шизофренией.

Область применения: психиатрия.

SUMMARY

Gorgun Oleg Viktorovich

Mild acute drug-induced akathisia of patients with paranoid schizophrenia (clinical and biological research)

Key words: paranoid schizophrenia, acute drug-induced akathisia, medical history, xenobiotic detoxification, genetic determination.

Objective: development of a differentiated approach to assessing general psychopathological and additional symptoms of paranoid schizophrenia based on the analysis of clinical and biological factors associated with mild acute drug-induced akathisia.

Research methods: clinical and psychopathological (positive and negative symptoms of schizophrenia), clinical and neuropsychological (attention, short-term visual and auditory memory, working memory, performing functions, cognitive flexibility), clinical and medical history (study of drug history), clinical and biological (gene polymorphism *CYP2D6*, *DRD2*, *GST-M1*, *GST-T1*, *MDR1* and *COMT*; the level of medium molecular weight peptides, iron and magnesium in blood plasma).

Result of the study: patients with paranoid schizophrenia with mild acute drug-induced akathisia have features of the clinical structure and a specific structure of the neuropsychological profile. Acute drug-induced akathisia of patients with paranoid schizophrenia is the result of a combination of drug therapy tactics and their genetic characteristics. Based on the regression analysis performed on patients with paranoid schizophrenia, the most significant factors associated with mild acute drug-induced akathisia are a mutation in the *GST-M1* gene, a mutation in the *GST-T1* gene, the number of antipsychotics, and the dynamics of replacing one antipsychotic with another.

Recommendations for use: the results obtained are recommended for use in psychiatric wards that provide medical care to patients with schizophrenia.

Scope: psychiatry.

Подписано в печать 30.11.21. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Херох office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,16. Уч.-изд. л. 1,17. Тираж 60 экз. Заказ 565.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.