

О. В. Горгун, В. Г. Объедков, Э. К. Сидорович

## ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОКОГНИТИВНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ С ОСТРОЙ ЛЕКАРСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННОЙ АКАТИЗИЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье обсуждаются данные собственных исследований осложнений антипсихотической терапии пациентов с шизофренией. Исследовались особенности нейрокогнитивного статуса пациентов с параноидной шизофренией с острой лекарственно обусловленной акатизией. Получены данные о том, что у пациентов, у которых развилась легкая острая лекарственно обусловленная акатизия, имеют статистически доказанные нейрокогнитивные нарушения, отличающиеся своей структурой. Маркерами легкой ОЛИА являются нарушение устойчивости активного внимания, нарушение рабочей памяти, снижение автоматизации мышления, нарушение исполнительских функций.*

**Ключевые слова:** шизофрения, острая лекарственно обусловленная акатизия.

**O. V. Gorgun, V. G. Obyedkov, E. K. Sidorovich**

### FEATURES OF THE NEUROCOGNITIVE STATUS OF PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA WITH ACUTE DRUG-INDUCED AKATHISIA

*The article discusses data from our own studies of the complications of antipsychotic therapy in patients with schizophrenia. The neurocognitive status of patients with paranoid schizophrenia with acute drug-mediated akathisia was studied. Data were obtained that patients who developed mild acute drug-mediated akathisia have statistically proven neurocognitive impairments that differ in their structure. Markers of mild OLIA are impaired stability of active attention, impaired working memory, decreased automation of thinking, impaired performance.*

**Key words:** schizophrenia, acute drug-related akathisia.

Шизофрения является заболеванием с тяжёлыми социальными последствиями с не до конца распознанным этиопатогенезом [Н. Jin et al., 2017]. Медицинская помощь при шизофрении основана на применении лекарственных средств с дофаминблокирующим эффектом [2]. Одной из спектра проблем этого лечения являются осложнения в виде острой лекарственно индуцированной акатизии (далее – ОЛИА), являющейся объектом классификации в разделе G Международной классификации болезней 10 пересмотра [3]. Актуальность рассматриваемого вопроса заключается в том, что коррекцию и лечение лекарственно-индуцированных экстрапирамидных расстройств (далее – ЭПР), к которым относится и акатизия, начинают с констатации их выраженного характера, главным признаком чего являются их очевидный моторный компонент [4]. Однако, став выраженными, ЭПР приобретают тенденцию к хронификации, несмотря на рекомендуемые способы коррекции [5]. Выраженные ЭПР часто приводят пациента к решению отказаться от рекомендуемых схем

лечения [6, 7]. Выраженные ЭПР усугубляют психотические и аффективные симптомы основного заболевания [8–10] и практически всегда ухудшают качество жизни пациентов [11]. Выраженные ЭПР негативно влияют на трудовую и социальную активность [12] и приводят к дополнительной социальной стигматизации [11].

Основная проблема своевременного выявления ОЛИА заключается в том, что до этапа развития выраженных моторных проявлений она проявляется психопатологическими симптомами, имеющими внешнюю схожесть с некоторыми симптомами шизофрении, часто принимающимися врачами за симптомы болезни и расценивающийся как ухудшение основного заболевания [13, 14]. ОЛИА часто проявляется только субъективным чувством необъяснимой тревоги и внутренним беспокойством, что может расцениваться врачом, как обострение основного заболевания и приводить к ошибочному решению увеличить дозы назначаемого антипсихотика (далее – АП), который в свою очередь усиливает акатизию [15].

Целью данного исследования явились особенности нейрокогнитивного профиля пациентов с параноидной шизофренией с острой лекарственно обусловленной акатизией.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явились 333 пациента (171 мужчина, 162 женщины; средний возраст  $36,8 \pm 11,71$ ) с параноидной шизофренией (F20.09, F20.01, F20.00, F20.02, F20.03 по МКБ-10), проходившие стационарное лечение в РНПЦ психического здоровья. Все пациенты на момент исследования принимали лекарственную терапию АП в соответствии с Протоколом диагностики и лечения психических и поведенческих расстройств. Со всеми участниками исследования подписано информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения.** Основная группа ( $n = 127$ ) включала пациентов с шизофренией, у которых на момент исследования имела место ОЛИА (группа А): оценки по субшкалам шкалы ESRS – П (паркинсонизм) = 0, А (ака-тизия) = 1–2, Д (дистония) = 0, ДК (дискинезия) = 0, общий балл ESRS = 1–2. Группа сравнения ( $n = 115$ ) состояла из пациентов с нейролептическим паркинсонизмом (далее НП) (группа Б): оценки по субшкалам шкалы ESRS – П = 1–2, А = 0, Д = 0, ДК = 0, общий балл ESRS = 1–2. Контрольная группа ( $n = 91$ ) состояла из пациентов с параноидной шизофренией без ЭПР: оценки по субшкалам шкалы ESRS – П = 0, А = 0, Д = 0, ДК = 0, общий балл ESRS = 0.

**Критериями исключения** пациентов из выборки являлись: наличие у пациента острых психотических симптомов (по шкале PANSS сумма позитивных симптомов > 30 баллов), выраженные проявления дефекта личности (по шкале PANSS сумма негативных симптомов > 35 баллов), оценки по субшкалам шкалы ESRS – П > 2, А > 2, Д > 0, ДК > 0, общий балл ESRS > 2.

Группы сравнения были конгруэнтными по полу ( $\chi^2 = 0,899$ ;  $p = 0,638$ ), возрасту ( $F = 2,773$ ;  $p = 0,064$ ), семейному ( $\chi^2 = 4,782$ ;  $p = 0,572$ ) и социальному ( $\chi^2 = 13,789$ ;  $p = 0,063$ ) статусу и по уровню образования ( $\chi^2 = 9,330$ ;  $p = 0,501$ ). Дизайн исследования: открытое, наблюдательное, поперечное исследование в контрольных группах с направленным формированием групп сравнения.

Диагностика клинических симптомов шизофрении проводилась с применением шкалы PANSS [16].

Для оценки выраженности ранних лекарственно-индуцированных экстрапирамидных симптомов использовалась Шкала оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptoms Rating Scale, ESRS-A) [17].

Оценка когнитивной сферы исследуемых пациентов проводилась с использованием следующих методик: таблицы Шульте; тест Лурия на слуховое запоминание 10-и не связанных по смыслу слов; тест на зрительное запоминание 10-и 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).

Обработка полученных данных проводилась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов SPSS 20.0.

### Результаты и обсуждение

При прохождении теста Лурия на зрительное запоминание 10-и 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 теста Лурия на слуховое запоминание 10-и не связанных по смыслу слов отличий по показателям работы слуховой краткосрочной памяти в группах сравнения не выявлено (ANOVA,  $F = 2,03$ ;  $p = 0,13$ ).

При выполнении методики «таблицы Шульте» в группах сравнения выявлены достоверные отличия по таким характеристикам внимания, как эффективность работы (ANOVA,  $F = 21,72$ ;  $p = 0,001$ ), работоспособность (ANOVA,  $F = 22,09$ ;  $p = 0,001$ ), психическая устойчивость (ANOVA,  $F = 24,01$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 1).

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА (группа А) отличается от пациентов с НП (группа Б) и группы без ЭПР (контрольная группа) 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 работоспособность (ВР) (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ). По показателям работы слуховой краткосрочной памяти отличий в группах сравнения обнаружено не было (post-hoc-анализ, LSD,  $p > 0,05$ ) (таблица 2).

При выполнении теста на рабочую память (trail making test, TMT 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,  $F = 19,12$ ;  $p = 0,002$ ) (таблица 1).

Таблица 1. Межгрупповые различия характеристик внимания, краткосрочной и рабочей памяти, когнитивной гибкости и автоматизации в группах сравнения (ANOVA, p-уровень значимости)

Нейрокогнитивные функции	Статистическая значимость различий	
ЭР – эффективность работы	F = 21,72	p = 0,001
ВР – вработываемость	F = 22,09	P = 0,001
ПУ – психическая устойчивость	F = 24,01	p < 0,001
ВКБ – вербальная краткосрочная память	F = 2,03	p = 0,13
ЗКП – зрительная краткосрочная память	F = 11,27	p = 0,01
РП(в) – рабочая память (время выполнения теста)	F = 18,38	P = 0,003
РП(о) – рабочая память (количество ошибок)	F = 19,12	p = 0,002
КГ – когнитивная гибкость (количество ошибок во 2-й части теста Струпа)	F = 21,34	p = 0,001
СА – стиль автоматизации (время выполнения 2-й части теста Струпа)	F = 22,32	p = 0,001

Таблица 2. Межгрупповые различия характеристик внимания, краткосрочной и рабочей памяти, когнитивной гибкости и автоматизации в группах сравнения (post-hoc-анализ, LSD, p-уровень значимости)

Группы сравнения	ЭР – эффективность работы (коэффициент эффективности)			ВР – вработываемость (коэффициент вработываемости)			ПУ – психическая устойчивость (коэффициент устойчивости)		
	группа А M = 52,26	группа Б M = 60,13	контрольная группа M = 46,29	группа А M = 1,33	группа Б M = 1,48	контрольная группа M = 1,23	группа А M = 1,89	группа Б M = 1,39	контрольная группа M = 1,27
Группа А		0,001	0,09		0,04	0,12		0,04	< 0,001
Группа Б	0,001		< 0,001	0,04		< 0,001	0,04		0,06
Контрольная группа	0,09	< 0,001		0,12	< 0,001		< 0,001	0,06	
Группы сравнения	ВКП – вербальная краткосрочная память (количество слов)			ЗКП – зрительная краткосрочная память (количество слов)			РП(в) – рабочая память (время в секундах)		
	группа А M = 5,34	группа Б M = 5,72	контрольная группа M = 5,49	группа А M = 5,97	группа Б M = 5,57	контрольная группа M = 6,38	группа А M = 202,90	группа Б M = 234,73	контрольная группа M = 193,98
Группа А		0,07	0,10		0,08	0,11		0,03	0,12
Группа Б	0,07		0,33	0,08		0,003	0,03		< 0,001
Контрольная группа	0,10	0,33		0,11	0,003		0,12	< 0,001	
Группы сравнения	РП(о) – рабочая память (количество ошибок)			КГ – когнитивная гибкость (количество ошибок)			СА – стиль автоматизации (время в секундах)		
	группа А M = 6,98	группа Б M = 6,04	контрольная группа M = 5,73	группа А M = 6,50	группа Б M = 5,25	контрольная группа M = 4,61	группа А M = 106,31	группа Б M = 134,05	контрольная группа M = 95,94
Группа А		0,01	< 0,001		0,01	< 0,001		0,001	0,06
Группа Б	0,01		0,06	0,01		0,09	0,001		< 0,001
Контрольная группа	< 0,001	0,06		< 0,001	0,09		0,06	< 0,001	

Примечание. группа А – группа с легкой ОЛИА, группа Б – группа с легкой ранним НП, контрольная группа – группа без ЭПР.

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА (группа А) отличается от пациентов с НП (группа Б) и группы без ЭПР (контрольная группа) большим количеством сделанных ошибок при выполнении теста на рабочую память (РП(о) (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) большей затратой времени выполнения теста на рабочую память (РП(в) (post-hoc-анализ, LSD, p < 0,05) (таблица 2).

При выполнении теста Струпа в группах сравнения имеются достоверные отличия как по показате-

лям 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 (группа А) отличается от пациентов с НП (группа Б) и группы без ЭПР (контрольная группа) 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 (группа Б) отличается от группы пациентов с ОЛИА (группа А) и группы без ЭПР (контрольная

группа) нарушением когнитивной гибкости (КГ), что выявляется большей затратой времени выполнения 2-й части теста Струпа (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ) (таблица 2).

При исследовании исполнительских функций на основании выполнения Висконсинского теста сортировки карточек (WTSC) в группах сравнения выявлены отличия по таким показателям, как количество персеверативных (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,  $F = 24,81$ ;  $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Таблица 3. Межгрупповые различия исполнительских функций в группах сравнения (ANOVA, p-уровень значимости)

Характеристики выполнения теста WTSC	Статистическая значимость различий	
	F	p
ТС – число карточек для прохождения 1-й категории	$F = 19,71$	$p = 0,003$
PE – персеверативные ошибки	$F = 21,92$	$p = 0,001$
NE – неперсеверативные ошибки	$F = 22,01$	$p = 0,001$
DE – дистриктивные ошибки	$F = 24,81$	$p < 0,001$

При попарном сравнении обнаружили, что группа пациентов с ОЛИА (группа А) отличается от пациентов с НП (группа Б) и группы без ЭПР (контрольная группа) 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 (группа Б) отличается от группы пациентов с ОЛИА (группа А) и группы без ЭПР (контрольная группа) большим числом карточек для прохождения первой категории WTSC (ТС) и большим количеством персеверативных ошибок при выполнении WTSC (PE) (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ) (таблица 4).

Таблица 4. Межгрупповые различия исполнительских функций в группах сравнения (post-hoc-анализ, LSD, p-уровень значимости)

Группы сравнения	ТС – число карточек для прохождения 1-й категории			PE – персеверативные ошибки (ошибки, обусловленные фиксацией на прежнем задании)		
	Группа А M = 10,79	Группа Б M = 12,62	Контрольная группа M = 9,91	Группа А M = 21,92	Группа Б M = 26,65	Контрольная группа M = 20,26
Группа А		0,01	0,12		0,04	0,07
Группа Б	0,01		< 0,001	0,04		< 0,001
Контрольная группа	0,12	< 0,001		0,07	< 0,001	
Группы сравнения	NE – неперсеверативные ошибки (прочие ошибки)			DE – дистриктивные ошибки (ошибки сортировки карточек без правил)		
	Группа А M = 21,22	Группа Б M = 18,26	Контрольная группа M = 16,50	Группа А M = 16,25	Группа Б M = 13,24	Контрольная группа M = 13,20
Группа А		0,01	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Группа Б	0,01		0,07	< 0,001		0,41
Контрольная группа	< 0,001	0,07		< 0,001	0,41	

Примечание. Группа А – группа с легкой ОЛИА, группа Б – группа с легкой ранним НП, контрольная группа – группа без ЭПР.

Подводя итоги данного раздела исследования, можно сказать, что пациенты с шизофренией, у которых развилась легкая ОЛИА имеют статистически доказанные нейрокогнитивные нарушения, отличающиеся своей структурой. Маркерами легкой ОЛИА являются нарушение устойчивости активного внимания, нарушение рабочей памяти, снижение автоматизации мышления, нарушение исполнительских функций из-за высокой отвлекаемости (post-hoc-анализ, LSD,  $p < 0,05$ ). Значимые различия нейрокогнитивных профилей у пациентов с НП и ОЛИА говорит о различной патофизиологической основе данных нарушений, что имеет значение не только в дифференциальной диагностике данных видов ЭПР между собой, но и в специфике их лечения. Участие различных нейрокогнитивных блоков в мозговом обеспечении данного феномена клинически значимо для разработки в дальнейшем исследований в плане лечения и реабилитации пациентов с ОЛИА. Также опираясь на полученные данные, при отсутствии моторных проявлений ОЛИА исследование нейрокогнитивных функций может являться важным дополнительным диагностическим инструментарием этих расстройств.

### Литература

1. Jablensky, A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 2000. – Vol. 250, № 6. – P. 274–285.
2. Gerlach, J., Peacock L. New antipsychotics: the present status // In Clin. Psychopharmacol. – 1995. – Vol. 10. – P. 39–48.
3. Steck, H. Extrapyramidal and diencephalic syndrome in the course of largactil and serpasil treatments // Ann Med. Psychol. (Paris). – 2006. – Vol. 12. – P. 737–744.
4. Poyurovsky, M. Acute antipsychotic-induced akathisia revisited // Br J. Psychiatry. – 2010. – Vol. 196, № 2. – P. 89–91.
5. Plotnikova, E. V. Lekarstvenno-inducirovannye dvigatel'nye rasstrojstva pri shizofrenii // Tavricheskij medikobiologicheskij vestnik. – 2009. – T. 12, № 1 (45). – S. 192–199.

6. Sachdev, P Early extrapyramidal side-effects as risk factors for later tardive dyskinesia: a prospective study // Aust N Z J Psychiatry. – 2004. – Vol. 38, № 6. – P. 445–9.
7. Duncan, E. J., Adler L. A., Stephanides M. et al. Akathisia and exacerbation of psychopathology: a preliminary report // Clin. Neuropharmacol. – 2000. – Vol. 23. – P. 169–173.
8. Peitl, A. M., McNamara J. P., Murphy T. K. Sideeffects of SSRIs disrupt multimodal treatment for pediatric OCD in a randomized-controlled trial // J Psychiatr Res. – 2015. – Vol. 71. – P. 140–147.
10. Lipinski, J. F. Jr., Mallya G., Zimmerman P. et al. Fluoxetine-induced akathisia: clinical and theoretical implications // J. Clin. Psychiatry. – 1989. – Vol. 50, № 9. – P. 339–342.
11. Temmingh, H., Stein D. J. Anxiety in Patients with Schizophrenia: Epidemiology and Management // CNS Drugs. – 2015. – Vol. 29, № 10. – P. 819–832.
12. Kim, J. H., Byun H. J. Non-motor cognitive-perceptual dysfunction associated with drug-induced parkinsonism // Hum. Psychopharmacol. – 2009. – Vol. 24, № 2. – P. 129–134.
13. Kim, J. H., Kim S. Y., Byun H. J. Subjective cognitive dysfunction associated with drug-induced parkinsonism in schizophrenia // Parkinsonism Relat. Disord. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 239–242.
14. Fedorova, N. V., Vetohina T. N. Diagnostika i lechenie nejrolepticheski hjekstrapiramidnyh sindromov // Psih. rasstrojstva v obshhej medicine. – 2009. – № 3.
15. Bekker, R. A., Bykov Ju. V. Akatizija: klinicheskija nalizpatologii s rekomendacijami i obzoromliteratury. onsilium Medicum: Publikacii partnerov.
16. Kay, S. R., Fiszbein A., Opler L. A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia / S. R. Kay, A. Fiszbein, L. A. Opler // Schizophr Bull. – 1987. – Vol. 13(2).– P. 261–76.
17. Chouinard, G., Ross-Chouinard A., Annable L. Extrapyramidal Rating Scale / G. Chouinard, A. Ross-Chouinard, L. Annable [et al.]// The Canadian Journal of Neurological Sciences. – 1980. – Vol. 7(1). – P. 233–239.

Поступила 27.07.2020 г.