

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский Университет Дружбы Народов» имени
Патриса Лумумбы**

На правах рукописи

Кошкин Егор Анатольевич

**Клинические и патопсихологические особенности течения параноидной
шизофрении, коморбидной с зависимостью от алкоголя**

специальность: 3.1.17. – Психиатрия и наркология (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель: кандидат
медицинских наук, Данилин Иван
Евгеньевич.

Москва

2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	14
1.1 Введение. Развитие представлений о коморбидности шизофрении и алкогольной зависимости. .	14
1.2 Современные взгляды на проблему сочетания шизофрении и алкоголизма.	17
1.3. Нарушения когнитивных функций при шизофрении и алкоголизме.	22
1.3.1 Особенности когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией.....	22
1.3.2 Особенности когнитивного дефицита при злоупотреблении алкоголем.	27
1.3.3 Особенности когнитивного дефицита при коморбидном течении шизофрении и алкоголизма. Проблема «аддитивного эффекта».	32
1.4. Методы терапии у пациентов с шизофренией и коморбидной алкогольной зависимостью.	37
1.5. Методы терапии когнитивного дефицита.	39
1.5.1 Когнитивная ремедиация, методики, эффективность, механизмы действия.	39
1.5.2 Транскраниальная магнитная стимуляция как метод терапии когнитивной дисфункции.....	45
1.5.3 Фармакологические подходы к терапии когнитивной дисфункции.	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.	54
2.1 Методы исследования.	57
2.2. Материал исследования.....	58
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ И СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.	60
3.1. Сравнительный анализ когнитивного функционирования пациентов с шизофренией и пациентов с коморбидным течением шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя.	60
3.2. Социально-демографические и клинико-катамнестические факторы, оказывающие влияние на формирование когнитивного дефицита у пациентов с сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя.	70
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.	76
4.1. Психопатологические характеристики пациентов с сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя.	76
4.2. Особенности течения наркологического заболевания у пациентов с «двойным диагнозом»	83
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ И СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.	89
5.1 Сравнительный анализ вариантов основной антипсихотической терапии и их ассоциаций с выраженностью психопатологической симптоматики.	91
5.2 Сравнительный анализ вариантов основной антипсихотической терапии и их ассоциаций с выраженностью аддиктивных проявлений.	98
5.3 Сравнительный анализ вариантов основной антипсихотической терапии и их ассоциаций с когнитивными показателями.	104
ГЛАВА 6. ИНТЕГРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА.....	118

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	124
ВЫВОДЫ.	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	140
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Шизофрения является одним из самых тяжелых психических заболеваний, вызывающее серьезные нарушения качества жизни и снижение её продолжительности примерно на 20 лет по сравнению с общей популяцией (Laursen et al., 2013; Nazaroff and Weschler, 2020), а также обуславливающее высокие экономические потери для государства (Xuanxuan_Li et al., 2023). Еще большие проблемы связаны с высокой степенью коморбидности шизофрении с другими психическими заболеваниями. в частности, оценивается, что от 40% до 50% больных шизофренией пациентов также страдают психическими расстройствами вследствие употребления психоактивных веществ (ПАВ). По данным отечественных и зарубежных авторов алкоголь, наряду с никотином и каннабиноидами является наиболее часто употребляемым психоактивным веществом (ПАВ) в популяции пациентов с шизофренией (Cantor-Graae et al., 2001, Fowler et al., 1998, Miles et al., 2003, Pasic et al., 2005, Гофман А.Г. с соавт., 2008, Garra et al., 2016, Glenn et al., 2018).

Кроме того, исследователи отмечают повышенную по сравнению с общей популяцией отягощенность, как самой шизофренией, так и расстройствами шизофренического спектра (РШС) (шизотипическое расстройство, шизоаффективное расстройство) у больных алкоголизмом. По эпидемиологическим данным в России шизофрения и РШС диагностируются у 9,6% больных алкоголизмом (Чащина О.А., 2011г.). Характерной особенностью развития наркологической ситуации в настоящее время является накопление в популяции лиц с так называемым «двойным диагнозом», включающим психическую и наркологическую патологии (Семке В.Я., Бохан Н.А., 2009).

Взаимодействие двух одновременно развивающихся заболеваний влияет на клиническую картину каждого из них, обуславливая значительные дифференциально-диагностические затруднения. Шизофрения с коморбидным злоупотреблением ПАВ связана с более высокой частотой рецидивов и повторных госпитализаций по сравнению с шизофренией без второго диагноза (Kessler and Lev-

Ran, 2019). Кроме того, для сочетания этих заболеваний характерна большая продолжительность госпитализаций по времени пребывания в стационаре (Шулькин Л.М. 2008). Клиническая картина пациентов, имеющих «двойной диагноз», характеризуется большей тяжестью положительных симптомов (Pencer and Addington., 2003), большей вероятностью наличия суицидальных мыслей (Hawton et al., 2005, Филипова Н.В. и соавт., 2019), повышенными агрессией и насилием (Fulwiler et al., 1997, Петунова С.А и соавт., 2021), меньшей приверженностью к лечению (Janssen et al., 2006, McLean D. et al, 2012). Кроме того, пациенты, страдающие шизофренией с сопутствующими психическими расстройствами вследствие употребления ПАВ, имеют больший риск конфликтов с членами семьи и поставщиками услуг (Barrowclough et al., 2005), бездомности и нестабильности жилья (Drake et al., 1991). Больные, страдающие от синдрома зависимости от алкоголя зачастую имеют ряд сопутствующих соматических осложнений, что усложняет их медикаментозное ведение (Никифоров И.А. и соавт., 2021). У таких пациентов отмечается повышенный когнитивный дефицит в сравнении с больными, имеющими только один из двух диагнозов (Manning et al., 2009, Колчев С.А. 2013, Adan et al., 2017).

Основным препятствием диагностического поиска этих расстройств является фенотипическая «непрерывность», а также высокая частота встречаемости субклинических, стертых форм психической патологии (Чирко В.В., Дроздов Э.С., 2002, Семке В.Я., Бохан Н.А., 2008, Бузик О.Ж., Агибалова Т.В, 2008). Отмечается сложность диагностики коморбидных состояний (Семке В.Я и соавт., 2003, Crome I.B. and Myton B.,2004, Благоев Л.Н, Кургак Д.И., 2006).

При наличии отдельных исследований эффективности различных препаратов (Moggi F., 2018, Иванец Н.Н., Винникова М.А. и соавт., 2021), определенной проблемой является отсутствие единообразных подходов к терапии данной группы пациентов.

Дефицит научных исследований по вопросам терапии коморбидных состояний отмечается как за рубежом (Murthy P. and Chand P., 2012, Kerner B. 2015), так в России. В этой связи возникает необходимость в оптимизации лечебных подходов,

разработке дифференцированных комплексных программ терапии для данного контингента больных.

Актуальность проведения исследования, направленного на углубление знаний о клинико-нейропсихологических, клинико-психопатологических особенностях коморбидных заболеваний в психиатрической практике, а также поиск факторов, влияющих на когнитивный дефицит, исследование возможностей оптимизации и индивидуализации методов терапии пациентов с «двойным диагнозом», позволит приступить к разработке единообразных подходов к терапии данной группы пациентов.

Степень разработанности темы исследования.

Несмотря на то, что клинические проявления расстройств шизофренического спектра, сочетанных с алкогольной зависимостью, на протяжении ряда лет находились в фокусе внимания отечественных и зарубежных исследователей, характер потенцирующего влияния алкоголизма на выраженность когнитивного дефицита остается малоизученным. Требуют дальнейшего уточнения клинико-катамнестические факторы, детерминирующие когнитивное снижение, а также специфика воздействия современных схем антипсихотической терапии на течение сочетанного патологического процесса.

На протяжении последних десятилетий в научной литературе сохраняются противоречивые тенденции относительно глубины когнитивных расстройств при «двойном диагнозе» в сравнении с течением эндогенного процесса. Наряду с концепциями об отсутствии значимого влияния сопутствующей алкогольной зависимости на нейрокогнитивную сферу больных (Addington J., Addington B., 1997; Булейко А.А. и соавт., 2017), существуют веские клинические свидетельства того, что коморбидный аддиктивный процесс существенно усугубляет дефект в различных когнитивных доменах (Thoma R.J. et al., 2006; Potvin S., Joyal C.C. et al., 2008; Колесников Д.А. и соавт., 2022). Кроме того, ряд авторов констатируют очевидный дефицит систематизированных данных, касающихся дифференцированного выбора

терапевтических стратегий у этого сложного контингента больных (Azorin J. et al., 2017; Ежкова Е.В., 2021).

Применение комплексного клинико-психопатологического метода в сочетании с современным патопсихологическим (нейрокогнитивным) инструментарием и многомерным статистическим анализом позволяет получить принципиально новые данные о закономерностях формирования когнитивного дефицита при сочетанной патологии. Настоящее исследование призвано восполнить существующие пробелы, определив сравнительную эффективность различных терапевтических режимов — с обоснованием терапевтических преимуществ пролонгированных форм антипсихотиков в стабилизации клинико-функционального состояния пациентов.

Цель исследования

Изучить клинико-психопатологические, аддиктивные и нейрокогнитивные особенности параноидной шизофрении, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя, их динамику в течение шести месяцев наблюдения и ассоциации с вариантами основной антипсихотической терапии.

Задачи исследования

1. Сравнить показатели когнитивного функционирования у пациентов с параноидной шизофренией и у пациентов с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя.
2. Сравнить структуру и выраженность психопатологической симптоматики у пациентов указанных групп.
3. Изучить клинические характеристики синдрома зависимости от алкоголя у пациентов с «двойным диагнозом», в том числе в зависимости от наличия опыта стационарного наркологического лечения.
4. Оценить динамику когнитивных, психопатологических и аддиктивных показателей в течение шести месяцев наблюдения.
5. Выявить клинико-анамнестические факторы, ассоциированные с выраженностью когнитивного дефицита у пациентов с «двойным диагнозом», и оценить их относительный вклад.

6. Провести натуралистический сравнительный анализ психопатологических, аддиктивных и когнитивных показателей у пациентов с «двойным диагнозом» в зависимости от варианта основной антипсихотической терапии.

Научная новизна исследования

Впервые на российской клинической выборке с использованием лонгитюдного дизайна и линейных смешанных моделей количественно оценена выраженность дополнительного когнитивного снижения у пациентов с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя. Установлен генерализованный характер этого снижения, охватывающего слухоречевую и рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции, а также его устойчивость на протяжении шести месяцев наблюдения, что позволяет рассматривать снижение как стойкую характеристику состояния, а не как транзиторное нарушение.

Показана избирательность психопатологического профиля при коморбидности: различия между группами достигают статистической значимости для продуктивной симптоматики и общей психопатологии и не достигают её для негативной симптоматики.

Впервые проведён натуралистический сравнительный анализ вариантов основной антипсихотической терапии одновременно по трём группам исходов — психопатологическим, аддиктивным и когнитивным показателям. Показано, что применение антипсихотиков первого поколения было ассоциировано с менее благоприятным профилем по всем трём направлениям, а применение пролонгированных форм, атипичных антипсихотиков и препаратов с парциальной агонистической активностью — с более благоприятным.

Выполнено ранжирование клиничко-анамнестических маркеров когнитивного дефицита методами многомерного моделирования. Показано, что у пациентов с «двойным диагнозом» количество госпитализаций в наркологический стационар выступает самостоятельным маркером когнитивного снижения, независимым от количества психиатрических госпитализаций.

Практическая значимость работы

Полученные количественные характеристики когнитивного дефицита и данные о его устойчивости могут использоваться при оценке глубины нейрокогнитивных нарушений у пациентов с «двойным диагнозом» и при формировании реабилитационного прогноза.

Обосновано проведение отдельной оценки когнитивных функций при коморбидной алкогольной зависимости: снижение затрагивает домены, определяющие способность к обучению, соблюдению режима терапии и социальному функционированию.

Данные натуралистического сравнения вариантов поддерживающей терапии могут учитываться при планировании лечения — с тем существенным ограничением, что наблюдавшиеся различия отражают ассоциации, а не доказанную сравнительную эффективность препаратов.

Установленная самостоятельная ассоциация тяжести наркологического анамнеза с когнитивными показателями обосновывает целесообразность преимущества ведения этой категории пациентов психиатрической и наркологической службами.

Положения, выносимые на защиту

1. Коморбидный синдром зависимости от алкоголя у пациентов с параноидной шизофренией ассоциирован с генерализованным дополнительным снижением когнитивных функций, охватывающим слухоречевую и рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции. Снижение сохраняется на протяжении шести месяцев наблюдения и может рассматриваться как стойкая характеристика состояния.
2. Психопатологический профиль при коморбидности характеризуется избирательностью: коморбидность ассоциирована с большей выраженностью продуктивной симптоматики и общей психопатологии при отсутствии статистически значимых различий по негативной симптоматике.

3. Количество госпитализаций в психиатрический стационар является наиболее выраженным клинико-анамнестическим маркером более низких когнитивных показателей как во всей обследованной выборке, так и в коморбидной группе. У пациентов с «двойным диагнозом» дополнительным самостоятельным маркером выступает количество госпитализаций в наркологический стационар.
4. Вариант основной антипсихотической терапии ассоциирован с психопатологическими, аддиктивными и когнитивными показателями пациентов с «двойным диагнозом»: менее благоприятный профиль наблюдается при применении антипсихотиков первого поколения, более благоприятный — при применении пролонгированных форм, атипичных антипсихотиков и препаратов с парциальной агонистической активностью. Выявленные различия не являются доказательством сравнительной эффективности препаратов.

Методология и методы исследования

Клинико-амбулаторное исследование проведено на базе диспансерного отделения №2 филиала №1 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13 Департамента здравоохранения города Москвы» в период с 2024 по 2025 гг. В исследование включались пациенты, находящиеся на диспансерном наблюдении, верифицированные в соответствии с критериями МКБ-10 по диагнозу «Параноидная шизофрения» (F20.0).

Для реализации поставленных задач было проведено комплексное обследование 115 пациентов (70 мужчин, 45 женщин) в возрасте от 18 до 45 лет. Вся выборка была разделена на две сопоставимые группы: основную, в которую вошли пациенты с параноидной шизофренией, отягощенной коморбидным синдромом зависимости от алкоголя ($n = 55$), и группу сравнения, состоящую из больных с параноидной шизофренией ($n = 60$).

Дизайн исследования носил проспективный (катамнестический) характер: пациенты обеих групп обследовались дважды — на этапе включения (скрининг) и через 6 месяцев катамнестического наблюдения.

В работе использован комплексный методологический подход, включающий следующие методы:

- клинико-психопатологический и клинико-катамнестический (оценка динамики состояния, структуры симптоматики, анамнестических характеристик, включая частоту и профиль госпитализаций);
- психометрический и патопсихологический с применением стандартизированных шкал и тестов:
 - *AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test)* — для скрининг-оценки характера употребления алкоголя и степени тяжести связанных с этим расстройств;
 - *VAS (Visual Analogue Scale / Визуально-аналоговая шкала)* — для количественной оценки субъективной выраженности патологического влечения к алкоголю;
 - *PANSS (The Positive and Negative Syndrome Scale)* — для объективизации тяжести продуктивной, негативной и общей психопатологической симптоматики шизофрении;
 - *BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)* — краткая шкала оценки когнитивных функций при шизофрении для исследования нейрокогнитивного профиля больных.

Математико-статистический анализ полученных данных выполнялся с использованием пакета программ SPSS Statistics 23.0. Для оценки характера распределения признаков применялся критерий Колмогорова-Смирнова. При сравнительном анализе независимых выборок использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для двух групп) и Краскала-Уоллиса (для трех и более групп), а также параметрический однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Взаимосвязи между признаками оценивались с помощью корреляционного анализа

Спирмена и множественного линейного регрессионного анализа. Для корректной количественной оценки динамики показателей в рамках лонгитюдного дизайна (с учетом фактора времени и вариантов терапии) применялся метод линейных смешанных моделей (Linear Mixed Models). Различия признавались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). Все процедуры выполнялись в строгом соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2013 г.) и нормами законодательства РФ. Все пациенты дали добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объемом и качественной репрезентативностью сформированной клинической выборки (115 пациентов), методологической обоснованностью проспективного лонгитюдного дизайна, а также использованием комплексного подхода с применением стандартизированных международно признанных клинико-психометрических шкал и нейропсихологических тестов (PANSS, BACS, AUDIT, VAS). Выводы и научные положения диссертации подтверждены корректным применением современного многомерного математико-статистического аппарата, адекватного целям и задачам работы, включая непараметрические критерии с поправкой Бонферрони на множественные сравнения, дисперсионный (ANOVA) и регрессионный анализ, а также метод линейных смешанных моделей (Linear Mixed Models) для оценки временной динамики. Первичная документация проверена и признана полностью достоверной.

Апробация результатов исследования. Основные теоретические положения и практические результаты диссертационной работы были представлены, обсуждены и получили положительную оценку на научных мероприятиях различного уровня, в том числе:

- на XIII Всероссийском ежегодном психиатрическом Форуме с научно-практической конференцией «Белые пятна психиатрии» (Москва, 17–18 октября 2025 г.);
- на Всероссийской научно-практической конференции «Зейгарниковские чтения. Clinical Psychology in the Modern World: Challenges and Resources» (Москва, 13–15 ноября 2025 г.);
- на Международном конгрессе Европейской психиатрической ассоциации «34th European Congress of Psychiatry / EPA 2026» (Прага, Чехия, 28–31 марта 2026 г.).

Официальная апробация диссертационной работы (предзащита) состоялась 29 апреля 2026 г. на межкафедральной конференции ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН).

Результаты проведенного исследования полностью соответствуют паспорту научной специальности 3.1.17 – «Психиатрия и наркология» (медицинские науки).

Личный вклад автора.

Вклад автора является определяющим на всех этапах планирования, организации и проведения исследования. Автор самостоятельно осуществил аналитический обзор актуальной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Разработал дизайн исследования, лично провел комплексное клинико-психопатологическое, катamnестическое и психометрическое обследование всех 115 пациентов. Автор самостоятельно сформировал электронную базу данных и выполнил весь объем математико-статистического анализа, включая построение линейных смешанных моделей и множественную регрессию. Обобщение результатов, формулировка научных положений, выводов и практических рекомендаций, а также текстуальное оформление диссертации и автореферата выполнены автором лично.

Публикация результатов исследования.

Основные результаты проведенного исследования отражены в 4 печатных работах, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации.

Диссертационная работа изложена на 169 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав (включая обзор литературы, характеристику материалов и методов исследования, результаты собственных клинико-психопатологических, нейрокогнитивных и терапевтических сопоставлений, а также многомерный интегративный анализ данных), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, приложения и списка литературы. Библиографический указатель включает 326 наименований (из них 45 отечественных и 281 иностранный источник). Текст иллюстрирован 49 таблицами и 1 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1 Введение. Развитие представлений о коморбидности шизофрении и алкогольной зависимости.

Считается, что разработка проблемы сочетания шизофрении с алкоголизмом началась в XIX веке. Одно из первых описаний сочетания психозов, типичных для параноидной шизофрении, с «винными горячками» принадлежит профессору Харьковского университета П.А. Бутковскому (1834 г.). В дальнейшем интерес к этой теме неуклонно возрастал, и она получила широкое освещение в трудах целого ряда независимых авторов. (Ф.И. Герцог, 1835; Moreau de Tours, 1859; В. Morel, 1859; 1860; Laborde, 1872; V. Magnan, 1874). В 1874 году В. Маньян в специальной главе описал, как протекают алкогольный делирий и хроническое психотическое расстройство, развитие которого проходит этапы, схожие с параноидной шизофренией. Исследователь подчеркивал зависимость между злоупотреблением алкоголем и падением защитных ресурсов организма. Это сочетание, как он полагал, провоцирует развитие «помешательства». В более поздних работах Маньян указывал, что

превращение бреда преследования в бред величия происходит именно на фоне рассудка, ослабленного алкоголем. Ещё в начале XX века Гретер в своём исследовании «*Dementia praecox mit Alcoholismus chronicus*» проанализировал, как протекает алкогольный делирий, когда он совпадает по времени с первыми проявлениями шизофрении. Немногим позже Крепелин (1927) выдвинул идею о том, что обильное общение с людьми, неизбежное при развитии алкоголизма, парадоксальным образом мешает нарастанию аутизации у больных шизофренией. Гиляровский (1935), в свою очередь, отмечал, что такие случаи нередко заканчиваются стойким улучшением состояния. Именно он, опираясь на данные Гретера, предложил называть их «алкогольными дебютами шизофрении». Позже советские и российские психиатры (Павлова, 1957; Красик, 1988) распространили этот подход на все варианты сосуществования алкоголизма и шизофрении — независимо от того, какие именно психотические симптомы выходят на первый план, — и стали употреблять термин «гретеровская шизофрения».

Стоит отметить, что многие авторы при этом ссылаются на Суханова (1906), который описал сходные клинические картины ещё до Гретера (1909). Однако между ними есть существенная разница. Суханов изучал так называемый люцидный алкоголизм — то есть такие случаи, когда зависимость проходит все стадии своего развития, но при этом ни разу не сопровождается психотическими эпизодами, — и оценивал его влияние на проявления параноидной шизофрении. Гретер же занимался совсем другим: он описывал процессуальное психическое расстройство, которое возникает уже после того, как пациент перенёс алкогольный делирий (Двирский А.А. 2010).

Изучая пациентов с шизофренией, осложненной алкоголизмом, Жислин (1965), в свою очередь, отмечал, что у них признаки эмоционально-волевого дефекта выражены не полностью, а в редуцированном виде. Кроме того, типичные для шизофрении нарушения структуры мышления у таких больных проявлялись несколько слабее.

В течение XX века как в СССР, так и за рубежом было защищено множество диссертаций, посвящённых сочетанию психической и алкогольной патологии. Главный вектор этих исследований заключался в анализе проблемы не только на клиническом материале стационаров, но и на данных психоневрологических диспансеров. Такой подход придал изучению течения болезни эпидемиологическое измерение и позволил отслеживать трансформацию симптоматики и уровень социальной адаптации пациентов на протяжении десятилетий.

В итоге выяснилось, что наиболее эффективный путь — это изучение закономерностей сосуществования двух расстройств с учётом конкретной формы шизофрении или расстройств шизофренического спектра. Согласно МКБ-10, в данном контексте чаще всего фигурируют: параноидная шизофрения (как с эпизодическим, так и с непрерывным типом течения), шизотипическое расстройство и шизоаффективные состояния.

Если же опираться на классификацию А.В. Снежневского, то целесообразно рассматривать сочетание алкоголизма (или хронической алкогольной интоксикации) со следующими формами: малопрогредиентная (вялотекущая) шизофрения, шубообразная, параноидная, рекуррентная (периодическая), а также ядерная (злокачественная), дебютирующая в молодом возрасте и протекающая с преобладанием кататоно-гебефренных и параноидных проявлений (Гофман А.Г. 2014).

К началу XXI века в научной среде сформировались три главные позиции относительно того, как влияет сочетание шизофрении и алкоголизма на течение болезни:

- 1) Алкоголизм облегчает протекание шизофрении. Сторонники этой точки зрения указывают на то, что многие пациенты с шизофренией, употребляющие спиртное, выглядят более социально сохранными по сравнению с непьющими.

- 2) Алкоголизм отягощает и усугубляет шизофрению. Согласно этой позиции, после продолжительных запоев нередко происходит обострение эндогенного расстройства и возникают психотические состояния.
- 3) Алкоголизм не оказывает смягчающего действия на шизофрению — всё определяется характером течения самого эндогенного заболевания. В рамках этого подхода считается, что алкоголизм присоединяется к относительно благоприятно протекающей шизофрении (или просто сосуществует с ней). По мере того как состояние утяжеляется и нарастает дефицитарная симптоматика, злоупотребление спиртным, как правило, полностью прекращается. Пациенты с «ядерной шизофренией» бросают пить, если раньше злоупотребляли, а больные в конечном (исходном) состоянии не пьют вообще.

1.2 Современные взгляды на проблему сочетания шизофрении и алкоголизма.

По данным литературы, в последнее десятилетие растет частота случаев потребления ПАВ пациентами, страдающими психическими расстройствами (Regier D.A., 2005), (Kerner B., 2015). Отчетливо заметен рост количества лиц, страдающих сочетанными формами психической и наркологической патологий (Frischer M. et al., 2009; Regier D.A. et al., 2005, Семке В.Я., Бохан Н.А., 2009).

В настоящее время известно, что около 50% пациентов с диагнозом «шизофрения» также страдают от какого-либо коморбидного психического расстройства, один из самых частых является расстройство вследствие употребления психоактивных веществ (ПАВ) (Pasic et al., 2005). Показано, что среди пациентов с коморбидным диагнозом преобладают мужчины (Mueser K.T. et al, 1990). Результаты последних исследований, подтверждают, что распространенность психических расстройств вследствие употребления каких-либо ПАВ у пациентов с шизофренией превышает 40% (Hunt G.E. et al., 2018). В том числе какие-либо наркотики или лекарственные препараты (27,5%), каннабис (26,2%), алкоголь (24,3%) и употребление стимуляторов (7,3%), употребление опиоидов (5,1%).

В свою очередь шизофрения и РШС диагностируются почти у 10% больных алкоголизмом по данным российских исследователей (Чащина О.А., 2011г.) и в три или четыре раза чаще по данным зарубежных работ (Regier D.A. et al, 1990), что значительно превышает распространенность шизофрении в общей популяции. Кроме того, показано, что злоупотребление алкоголем связано с повышенным риском развития психозов у лиц с высоким семейным риском развития шизофрении (Welch K.A. et al, 2011).

В современной психиатрии превалирует следующая точка зрения на взаимное влияние друг на друга шизофрении и алкоголизма: алкогольная зависимость не смягчает проявления эндогенного расстройства. Всё зависит от того, как именно протекает сама шизофрения. Алкоголизм обычно развивается на фоне её относительно лёгких или благоприятных вариантов. Однако по мере прогрессирования болезни и углубления дефицита эмоционально-волевой сферы пациенты, как правило, полностью отказываются от спиртного. Те, кто страдает ядерной (злокачественной) шизофренией, бросают пить, даже если ранее злоупотребляли, а больные на финальных стадиях заболевания не употребляют алкоголь в принципе.

Показано, что шизофрения с коморбидным злоупотреблением ПАВ связана с более высокой частотой рецидивов и повторных госпитализаций по сравнению с шизофренией без второго диагноза (Kessler and Lev-Ran, 2019). Кроме того, для сочетания этих заболеваний характерна большая продолжительность госпитализаций по времени пребывания в стационаре (Шулькин Л.М., 2008). Клиническая картина пациентов, имеющих «двойной диагноз», характеризуется большей тяжестью положительных симптомов (Pencer and Addington., 2003), большей вероятностью наличия суицидальных мыслей (Hawton et al., 2005, Филлипова Н.В. и соавт., 2019), повышенными агрессией и насилием (Fulwiler et al., 1997, Петунова С.А и соавт., 2021), меньшей приверженностью к лечению (Janssen et al., 2006, McLean D. et al, 2012). Кроме того, пациенты, страдающие шизофренией с сопутствующими психическими расстройствами вследствие употребления ПАВ, имеют больший риск

конфликтов с членами семьи и поставщиками услуг (Barrowclough et al., 2005), бездомности и нестабильности жилья (Drake et al., 1991). Больные, страдающие от синдрома зависимости от алкоголя зачастую имеют ряд сопутствующих соматических осложнений, что усложняет их медикаментозное ведение (Никифоров И.А. и соавт., 2021). У таких пациентов отмечается повышенный когнитивный дефицит в сравнении с больными, страдающими только от одного из двух диагнозов (Manning et al., 2009, Колчев С.А., 2013).

Ключевое препятствие для выявления этих расстройств — это их фенотипическая континуальность (плавный переход между состояниями) наряду с высокой распространенностью сглаженных, не достигающих полной клинической выраженности форм психических нарушений. (Чирко В.В., Дроздов Э.С., 2002, Семке В.Я., Бохан Н.А., 2008, Бузик О.Ж., Агибалова Т.В., 2008). Авторами неоднократно отмечалась сложность при диагностике коморбидных состояний (Семке В.Я. и соавт., 2003, Crome I.B. and Myton B., 2004, Благов Л.Н, Кургак Д.И., 2006).

У пациентов с коморбидной патологией — сочетанием шизофрении и алкогольной зависимости — разводы происходят вдвое чаще, а правонарушения и суицидальные попытки — в 4,5 раза чаще, чем у больных с шизофренией без сопутствующей алкогольной зависимости. Особенно показательны различия в распределении клинических форм. При сочетанной патологии малопрогрессирующая (вялотекущая) шизофрения встречается в 27–35% случаев, параноидная с непрерывным течением — в 19–20%, шубообразная (параноидная с эпизодическим течением) — в 45–49%, периодическая (шизоаффективный психоз) — не более чем в 4%, а ядерная — в 0%. При шизофрении без сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя соотношение иное: малопрогрессирующая форма составляет 29%, параноидная с непрерывным течением — 21%, шубообразная — 25%, периодическая — 19–20%, ядерная — 6,5%. Таким образом, основные различия между двумя группами приходятся на три формы: шубообразная встречается при сочетанной патологии примерно вдвое чаще, периодическая — крайне редко, а ядерная в таких

случаях не регистрируется вовсе. Эти данные остаются стабильными на протяжении десятилетий и не могут быть объяснены различиями в используемых диагностических критериях (Гофман А.Г., 2014).

Авторы выделяют два основных типа алкогольной зависимости применительно к психической патологии (Гофман А.Г., 2009; Шлёмина И.В., 2009. Первый тип — первичная алкогольная зависимость, которая изначально возникает у психически здорового человека, и лишь впоследствии к ней присоединяется процессуальное (эндогенное) психическое расстройство. Её развитие подчиняется классическим закономерностям синдрома кинеза и синдрома таксиса, то есть характеризуется последовательной сменой этапов и четко очерченной стадийностью (Портнов А.А., Пятницкая И.А., 2013). Второй тип — вторичная зависимость от алкоголя, которая формируется у пациента, уже страдающего каким-либо психическим заболеванием. В литературе для обозначения этого состояния используется также термин «симптоматический алкоголизм» (Мирошниченко Л.Д., 2014; Чирко В.В., Дроздов Э.С., 2001). Течение вторичной зависимости, как правило, тесно связано с динамикой основного психического расстройства. Алкогольные эксцессы комплементарно накладываются на синдромальную структуру шизофрении, в результате чего классические особенности развития алкоголизма не соблюдаются. Таким образом, авторами выделяется две отдельные группы вторичной зависимости: вторичная симптоматическая и вторичная истинная (Шустов Д.И., 2014).

Вторичная (симптоматическая) алкогольная зависимость формируется на основе уже существующей психопатологической предрасположенности. В таких случаях злоупотребление спиртным, как правило, непосредственно связано с проявлениями основного психического расстройства. В научной литературе описаны случаи интенсивного употребления алкоголя на начальных этапах шизофрении (Buchy L. с соавт., 2015). Таким образом пациент пытается смягчить нарастающую тревогу и стабилизировать настроение, используя эйфоризирующее и противотревожное действие спиртного. Кроме того, наблюдаются попытки справиться с мучительным чувством собственной изменённости (Киселёв Д.Н., 2014).

Все перечисленные мотивы употребления алкоголя можно объединить в рамках концепции «самолечения» (self-medication), согласно которой пациент естественным образом стремится принимать вещества, способные облегчить его страдания.

Согласно литературным данным, в тех случаях, когда речь идёт о симптоматическом (вторичном) типе алкогольной зависимости, наступление стойкой ремиссии основного процессуального заболевания может привести к тому, что пациент самостоятельно прекращает употреблять спиртное (Зиновьев С.В., 2010).

При этом отмечено, что далеко не все варианты коморбидной патологии столь благоприятны. Существует также вторичная истинная зависимость, которая, как и симптоматическая, возникает на фоне уже имеющегося процессуального расстройства. Нередко она развивается как прямое продолжение вторичной симптоматической зависимости и, как правило, формируется именно в период стойкой ремиссии шизофренической симптоматики. (Рябых Н.В., Лысенко Е.В., 2017). Длительно протекающая симптоматическая алкоголизация со временем утяжеляется, приобретая черты выраженного компульсивного влечения к спиртному и формирование абстинентного синдрома. При таком варианте зависимости могут появляться признаки, типичные для первичного (истинного) алкоголизма: клинически очерченный алкогольный абстинентный синдром, этапы становления психофизической зависимости, изменения реактивности организма и т.д. (Kerner B., 2015). Исследователи подчёркивают, что в подобных случаях патологическое влечение к алкоголю уже не связано с активной или остаточной симптоматикой шизофрении. Более того, на отдалённых стадиях развития зависимости могут возникать характерные для алкоголизма психозы — например, делирии на пике абстинентного синдрома (Солдаткина В.А. и соавт., 2017).

Согласно О.Ф. Ерышеву с соавторами (2012), в понимании патогенеза коморбидного течения шизофрении и алкоголизма сегодня выделяют четыре основные гипотезы. Первая из них связывает возникновение сочетанной патологии с накоплением в онтогенезе различных факторов риска: когда их критическая масса достигает определённого порога, это способствует развитию обоих заболеваний и

отягощает их клиническую картину (Carra G. et al., 2015). До сих пор не опровергнута и гипотеза самолечения (self-medication), которая трактует формирование алкогольной зависимости как неосознаваемую попытку пациента регулировать дофаминергическую стимуляцию в головном мозге (Padhy S.K. et al., 2016; Potvin S. et al., 2003). Дисбаланс, порождаемый шизофренией, локализуется преимущественно в мезолимбической и мезокортикальной областях (Awad A.G., Voruganti L.L., 2015), а при присоединении коморбидной алкогольной зависимости в патологический процесс активно вовлекается и «система награды», расположенная в прилежащем ядре (Белкина А.А. с соавт., 2017).

Две другие гипотезы пытаются объяснить коморбидность через общие нейробиологические механизмы (Chambers R.A. et al., 2001). На сегодняшний день именно они считаются приоритетными, поскольку опираются на данные, подтверждённые в экспериментах на животных. Так, после формирования у крыс одной из популярных моделей шизофрении — социальной изоляции — предпочтение алкоголя достоверно возрастает (Кучеров Е.О. с соавт., 2016). Диатезно-стрессовая гипотеза, объясняя причины возникновения шизофрении, сочетающейся с алкогольной зависимостью, делает акцент на нейробиологической предрасположенности к развитию психозов. При этом внешние альтернирующие (провоцирующие) факторы, ярким примером которых служит систематическое злоупотребление спиртным, способствуют как возникновению первичного психоза, так и последующим обострениям шизофрении (Jeanblanc J. et al., 2015). Наконец, четвёртая гипотеза сводится к нарушению в системе положительного подкрепления: рассматриваются определённые варианты генов, которые ассоциированы с повышенным риском формирования вторичной алкогольной зависимости (Ribbe K. et al., 2011).

1.3. Нарушения когнитивных функций при шизофрении и алкоголизме.

1.3.1 Особенности когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией.

Ещё на ранних этапах изучения шизофрении исследователи обратили внимание на когнитивные нарушения как на одну из её характерных черт. В первых

клинических описаниях этого расстройства, сделанных Эмилем Крепелином (Kraepelin E., 1919), уже содержатся указания на данный феномен: автор отмечал снижение умственной продуктивности, повышенную отвлекаемость, невнимательность и неспособность удерживать мысли. В 1930-е годы интерес клиницистов сместился в сторону продуктивной симптоматики и «симптомов первого ранга», выделенных К. Шнайдером, что временно уменьшило значимость когнитивного дефицита при диагностике шизофрении (Shader R.I. et al., 2003). Выявляемый с помощью формального психологического тестирования когнитивный дефицит тогда рассматривался как вторичный по отношению к нарушению мотивации или расстройствам мышления. Эта точка зрения изменилась с появлением методов нейровизуализации. Впервые с помощью компьютерной томографии было установлено, что боковые желудочки мозга у пациентов с шизофренией увеличены по сравнению с контрольной группой (Berman K.F. et al., 1987). Кроме того, в исследованиях с применением функциональной нейровизуализации Weinberger D.R. с соавторами показали, что кровоток и метаболизм в лобной доле у больных шизофренией снижены относительно здоровых добровольцев. Также были получены данные, свидетельствующие о том, что низкие результаты в Висконсинском тесте сортировки карточек (WCST), который оценивает способность переключаться между разными задачами, напрямую связаны с нарушенной активацией регионального мозгового кровотока в дорсолатеральной префронтальной коре (Weinberger D.R., Kleinman J.E., 1986). Эти результаты позволили утверждать, что при шизофрении формируются структурные и функциональные аномалии головного мозга, которые, по всей вероятности, носят первичный характер. В настоящее время когнитивные расстройства выделены в отдельный кластер патологических нарушений (наряду с позитивной и негативной симптоматикой) и рассматриваются как факторы, ограничивающие успешность психосоциальной реабилитации, а также обуславливающие снижение социальной компетентности и затрудняющие реинтеграцию в общество (Bell M.D., Mishara A.L., 2006). В последнем издании систематизации психических расстройств Американской психиатрической

ассоциации (American Psychiatric Association — APA) — DSM-V — отмечено клиническое значение когнитивных нарушений для верификации диагноза.

Современные исследования показывают, что нейрокогнитивный дефицит при шизофрении может проявляться в виде разнородных паттернов нарушений, затрагивающих внимание, слухоречевую память, двигательные навыки, рабочую память, скорость переработки информации и исполнительные функции, — все эти изменения обусловлены структурно-функциональными аномалиями головного мозга (Harvey P.D. et al., 2004). Когнитивный дефицит считается одной из ключевых характеристик шизофрении и наблюдается у более чем двух третей изобобщенного числа пациентов (Harvey P.D., Keefe R.S., 2001).

В первых работах, посвящённых когнитивным нарушениям при шизофрении, акцент делался на их генерализованном, то есть всеобъемлющем характере. Сама шизофрения тогда рассматривалась как заболевание, которое ведёт к снижению продуктивности по всем функциональным доменам (Andreasen N.C. et al., 1999). Было показано, что у пациентов ухудшаются моторные, сенсорные и перцептивные показатели, страдают вербальная и невербальная память, а также снижаются функции, связанные с работой лобных долей (Blanchard J.J., Neale J.M., 1994). В противоположность этим данным, более поздние исследования выявили избирательность (селективность) когнитивного дефицита — в первую очередь в отношении памяти (Nuyen J. et al., 2005) и исполнительных функций (Braw Y. et al., 2008). Согласно результатам, полученным М.В. Магомедовой, у пациентов с первым эпизодом шизофрении или шизоаффективного расстройства при сопоставлении со здоровыми испытуемыми многие когнитивные функции действительно оказались нарушенными, однако некоторые показатели, такие как отсроченное воспроизведение в задании на зрительную память и акустический невербальный гнозис, не показали статистически значимых различий (Магомедова М.В., 2003). В нескольких исследованиях было продемонстрировано наличие когнитивных нарушений за несколько лет до манифестации психотических проявлений. В частности, Cannon с соавторами обнаружила специфический профиль

нейромоторных, речевых и когнитивных нарушений, включая сниженный коэффициент интеллекта (IQ), который можно обнаружить с трех летнего возраста и который значимо коррелирует с психотическими симптомами в подростковом и взрослом возрасте (Cannon M. et al, 2002). Когнитивная дисфункция как в общей (например, IQ), так и в специфической (например, исполнительные функции) областях также может проявляться в раннем и позднем подростковом возрасте, и такая дисфункция представляет собой фактор риска развития шизофрении. Мета-анализ 2012 года показал, что у лиц с высоким клиническим риском (Clinical high risk - CHR), которые особенно подвержены риску психоза и шизофрении, наблюдались нарушения как в IQ, так и во всех когнитивных областях, за исключением скорости обработки данных, по сравнению со здоровыми группами сравнения (Fusar-Poli P. et al, 2012). Исследования, посвященные продолжительности жизни пациентов с шизофренией, предоставили доказательства наличия когнитивных нарушений у детей раннего возраста, стойких нарушений у лиц с очень высоким риском по шизофрении (Ultra High Risk – UHR) и значительного когнитивного дефицита, начиная с первого эпизода психоза и на протяжении всего течения расстройства (Sheffield J.M. et al, 2018). Несколько других оригинальных и мета-аналитических исследований также показали наличие когнитивных нарушений у лиц с CHR и UHR (Bora E., Murray R.M., 2014; Catalan A. et al, 2021; Mayeli A. et al, 2022). Рядом исследователей были выявлены нейропсихологические нарушения даже у пациентов с нормальным интеллектуальным уровнем (Ruiz J.S. et al, 2007; Vaskinn A.A. et al, 2014).

В настоящее время большинство специалистов опираются на классификацию, предложенную в рамках проекта MATRICS Национального института психического здоровья США (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Эта классификация включает семь когнитивных доменов, причём рабочая память и внимание признаны наиболее фундаментально страдающими при шизофрении (Nuechterlein K.H. et al., 2004). В последние годы всё большее внимание уделяется такому показателю, как скорость обработки информации (Dickinson D. et

al., 2007), поскольку его дефицит может играть ключевую роль для других взаимосвязанных когнитивных процессов — например, для кодирования и извлечения данных, их преобразования и последующего принятия решений (Andersen R. et al., 2013). Кроме того, существует ряд работ, показывающих, что пациенты с шизофренией демонстрируют замедление скорости обработки информации вне зависимости от уровня их IQ (Becchi M. et al., 2018). Полученные данные подтверждают, что нарушения функций, зависящих от скорости переработки сигналов, могут представлять собой устойчивую и постоянную характеристику шизофрении, отражающую аномалии когнитивных процессов (Lesson V.C. et al., 2010). Дополнительно отмечено, что у больных шизофренией скорость обработки страдает в большей мере, чем другие нейрокогнитивные домены (Dickinson D. et al., 2007) — и это касается также лиц с высоким риском развития шизофрении (Jahshan S. et al., 2010) и их здоровых родственников (Appels M.C. et al., 2003). Многочисленные исследования дополнительно описывают связь между дефицитом скорости обработки информации и общими функциональными исходами у пациентов (Ojeda N. et al., 2010; Sanchez P. et al., 2009). В работе Leeson с соавторами было отмечено, что снижение скорости обработки информации наблюдается уже при недавно дебютировавшей шизофрении и в дальнейшем, на протяжении первого года болезни, вносит существенный вклад в прогрессирование нарушений памяти (Leeson V.C. et al., 2010). Позднее Ojeda с коллегами (Ojeda N. et al., 2012) предложили иерархическую модель когнитивного функционирования у больных шизофренией, также отведя центральное место скорости переработки данных. Согласно Dickinson с соавторами (2007), скорость обработки информации, вероятно, выступает в качестве фундаментальной характеристики шизофрении, лежащей в основе дефицита рабочей памяти, исполнительных функций и других когнитивных процессов. Исходя из этого, нарушение скорости переработки было предложено рассматривать как возможный эндотип шизофрении, поскольку оно обнаруживается раньше и выражено в большей степени, чем в других нейрокогнитивных доменах. Альтернативная гипотеза предполагает, что центральной особенностью нейрокогнитивного профиля при шизофрении может являться дефицит кодирования символов (Rodriguez-Sanchez J.M.

et al., 2007). У пациентов с шизофренией было выявлено значительное ухудшение способности кодировать информацию в рабочей памяти — в частности, зафиксирована задержка, превышающая 6 секунд по сравнению с контрольной группой (Hartman M. et al., 2003).

Взятые вместе, эти данные позволяют предположить, что когнитивный профиль пациентов с шизофренией характеризуется высокой вариабельностью из-за взаимодействия многочисленных факторов. Несмотря на разнородность когнитивных нарушений в разных группах, было продемонстрировано, что в 83,75% в их структуру вовлечена лобная доля. При этом степень ее вовлеченности коррелирует со степенью тяжести психопатологической симптоматики (Cummings J.L., 1993).

1.3.2 Особенности когнитивного дефицита при злоупотреблении алкоголем.

При длительном злоупотреблении алкоголя также наблюдаются значимые нарушения когнитивных функций (Grant I., 1987; Sullivan E.V. et al, 2000; Sabia S. et al, 2014). От 50 до 80% пациентов с расстройствами, вызванными употреблением алкоголя обнаруживают когнитивные нарушения умеренной или тяжелой степени (Bates M.E. et al, 2002).

Среди основных проявлений когнитивного дефицита при алкоголизме выделяют расстройства исполнительских функций — сюда относят способность выстраивать план действий, подавление инертных (персеверативных) реакций, переход между разными видами когнитивной активности, скорость мыслительных операций, процессы выбора решения, а также внимание. Кроме того, страдают зрительно-пространственные навыки, снижается способность к вербальному и невербальному абстрагированию, ухудшается обучаемость, падает концентрация внимания и отмечаются нарушения памяти (Harding A.J. et al, 1993; Mann K. et al, 1999; Дамулин И.В., Шмидт Т.Е., 2004; Сиволап Ю.П., 2009; Kim J.W. et al, 2012). Степень повреждения мозговой ткани, а также вероятность развития и тяжесть когнитивных нарушений, судя по их внешним (фенотипическим) признакам, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, отличаются большой индивидуальной изменчивостью (Liu I. et al, 2010).

Префронтальные отделы коры головного мозга отвечают за реализацию управляющих (исполнительных) функций (Chanraud S. et al, 2007; Loeber S. et al, 2009; Matsumoto I., 2009). Существуют данные, указывающие на то, что по крайней мере у части пациентов с зависимостью от психоактивных веществ ещё до начала заболевания имеются когнитивные нарушения. В частности, при использовании метода вызванных потенциалов у детей и молодых родственников больных алкоголизмом и наркоманиями фиксируются сниженная амплитуда компонента P300, а также трудности при выполнении нейропсихологических тестов, направленных на оценку лобных (префронтальных) функций (Bringham J. et al, 1995; Harden P.W., Pihl R.O., 1995; Van der Stelt O. et al, 1998). При этом, как показали Hill с коллегами, у ближайших родственников наркологических пациентов, которые достигли взрослого возраста, так и не сформировав зависимости от психоактивных веществ, амплитуда P300 не отличается от нормы (Hill S.Y. et al, 1995). В работе Berman с соавторами было установлено, что показатели амплитуды и латентности компонента P300, зарегистрированные у детей примерно в 12-летнем возрасте, позволяют предсказать злоупотребление психоактивными веществами спустя четыре года после первого обследования — то есть к 16 годам (Berman S.M. et al, 1993). Считается, что деятельность лобных долей коры головного мозга вносит наиболее значительный вклад в формирование компонента P300 вызванных потенциалов. Основываясь на этих данных, ряд авторов выдвигает гипотезу об этиологическом значении недостаточности функций префронтальной коры головного мозга в инициации злоупотребления ПАВ и развитии алкогольной или наркотической зависимости (Deckel A.W. et al, 1996).

Согласно точке зрения M. Snow и S. Thurber, склонность к антисоциальному поведению (в том числе к злоупотреблению психоактивными веществами) возникает у тех лиц, у которых наблюдается рассогласование между вербальной и невербальной сферами, причём невербальный, «действенный» интеллект доминирует над речевым, аналитическим, осуществляющим контроль (тогда как в норме должно быть обратное соотношение) (Snow M., Thurber S., 1997). В обоснование этой позиции авторы

приводят результаты обследования 325 взрослых испытуемых, среди которых находился 141 заключённый, с использованием теста интеллекта Д. Векслера. Гипотезы о преморбидной префронтальной недостаточности и о «вербальном» дефиците у людей, предрасположенных к антисоциальному поведению, включая употребление психоактивных веществ, взаимно дополняют друг друга, поскольку хорошо известно, что именно лобные структуры играют ключевую роль в обеспечении речевой переработки информации, и особенно — в извлечении смыслового контекста сообщения.

Объективные доказательства серьёзного воздействия интоксикации психоактивными веществами на когнитивные процессы получают с помощью регистрации изменений параметров вызванных потенциалов под действием ПАВ. Например, при алкогольном опьянении наблюдается падение амплитуды некоторых компонентов слуховых и зрительных вызванных потенциалов, а также снижение амплитуды и удлинение латентности когнитивной волны P300 (Jaaskelainen I.P. et al, 1996).

Многочисленные работы, выполненные с применением разнообразных нейропсихологических методик, подтверждают широкую распространённость когнитивных расстройств среди лиц, длительно злоупотребляющих спиртным. В частности, хронические алкоголики при выполнении заданий из нейропсихологической батареи Холстеда-Рейтана значимо чаще, чем здоровые люди из общей популяции, демонстрируют показатели, соответствующие критериям органического поражения головного мозга (Grant I., Reed R., 1985). Причём связь выявляемых отклонений именно с хронической алкоголизацией подтверждается данными о положительной динамике этого показателя по мере удлинения постабстинентного периода — вплоть до 3–5 лет. В исследованиях больных алкоголизмом, где оценивались абстрактное мышление, способность к категоризации и когнитивная гибкость с помощью теста на выделение категорий (Category Test) или Висконсинского теста сортировки карточек (WCST), были выявлены выраженные

нарушения перечисленных функций у таких пациентов (Hill S.Y., Mikhael M.A., 1979; Hochla N.A. et al, 1982).

Сходным образом у больных алкоголизмом были зафиксированы устойчивые трудности при выполнении теста на вербальную беглость (Verbal Fluency) (Hewett L.J. et al, 1991).

Опубликованы результаты многочисленных исследований, указывающие на нарушения при выполнении проб с элементом «вознаграждения» для популяций больных алкоголизмом (Bechara A. et al, 2001; Brokate B. et al, 2003). Аналогичный когнитивный дефицит наблюдается при тестировании больных с деструктивным поражением орбито-фронтальной коры головного мозга (Rogers R.D. et al, 1999). В части работ была также продемонстрирована связь орбито-фронтального нейropsychологического дефицита с длительность злоупотребления алкоголем (Brokate B. et al, 2003). В ряде недавних исследований была продемонстрирована связь между злоупотребления алкоголем и нарушенным функционированием дофаминергических трактов в мезокортиколимбических путях головного мозга, которые включают вентральную область покрышки, полосатое тело, прилежащее ядро и префронтальную кору (Wilson S.J., 2015). Кроме того, исследования с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) сообщают об уменьшении связывания D2 рецептора в вентральной части полосатого тела и снижении высвобождения дофамина у пациентов с алкоголизмом. Кроме того, подавление этих рецепторов коррелирует с употреблением алкоголя в течение жизни, а также с риском рецидива (Heinz A. et al, 2009). Также, у пациентов с алкоголизмом снижение функционирования дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) коррелирует с ухудшением выполнения когнитивных задач, включая тесты, оценивающие тормозной контроль и обучение с подкреплением (Li C. et al, 2009; Park S.Q. et al, 2010). Было показано, что нарушение функциональной связи между ДЛПФК и вентральной частью полосатого тела предсказывает уровни тяги к алкоголю и нарушения принятия решений среди пациентов с алкогольной зависимостью (Park S.Q. et al, 2010).

Современные данные свидетельствуют о том, что успешность терапии у пациентов с алкогольной зависимостью находится в прямой зависимости от степени выраженности их когнитивного дефицита: чем меньше нарушены когнитивные функции, тем выше эффективность лечения (Scuckit M.A., 2009). Существует мнение, что хорошая сохранность управляющих (исполнительных) функций у больных алкоголизмом помогает предотвращать поведенческие срывы, способные привести к рецидиву злоупотребления, поскольку это повышает уровень самоконтроля (Noël X. et al, 2011).

Поражение нервной системы, возникающее при длительном злоупотреблении спиртным, может проявляться на любом этапе болезни, однако после прекращения приёма алкоголя нередко наблюдается обратное развитие этих изменений, что ведёт к частичному или полному восстановлению функций как центральной, так и периферической нервной системы (Mann K. et al, 1999; Sullivan E.V. et al, 2000; Rosenbloom M.J. et al, 2007; Crews F.T., Nixon K., 2009; Loeber S. et al, 2009). В то же время в ряде работ было показано, что отдельные когнитивные сферы — в частности, исполнительные и зрительно-пространственные функции — могут восстанавливаться хуже (Mlinarics R. et al, 2009). Кроме того, существуют исследования, которые указывают на наличие стойкого резидуального дефицита, а также работы, не выявившие какого-либо улучшения когнитивных показателей спустя год и более после отказа от алкоголя у больных с зависимостью (Brandt J. et al, 1983; Schandler S.L. et al, 1996).

Исследования, проведенные с помощью моделирования алкоголизма на животных и работы по визуализации мозга подтверждают, что в долгосрочной перспективе употребление алкоголя ухудшает нормальное функционирование коры головного мозга, также влияя на систему вознаграждения, что приводит к ухудшению когнитивных, двигательных и исполнительных функций (Shippenberg T.S., Koob G.F., 2002; Sullivan E.F., Pfefferbaum A., 2005).

Причины, по которым у разных пациентов наблюдаются неодинаковые когнитивные нарушения и разная степень обратимости этих расстройств, весьма

разнородны, а литературные данные на этот счёт противоречивы. Вероятнее всего, такая вариативность может быть связана с половой принадлежностью, возрастными особенностями, характером питания, отягощённостью семейного анамнеза по алкоголизму, полученным образованием и свойствами личности. (Brandt J. et al, 1983; Kokavec A., Crowe S.F., 1999; Crews F.T., Nixon K., 2009). Также могут оказывать влияние факторы алкогольного анамнеза: длительность употребления алкоголя (Kokavec A., Crowe S.F. 1999; Brokate B. et al, 2003), количество детоксикаций (Loeber S. et al, 2009).

1.3.3 Особенности когнитивного дефицита при коморбидном течении шизофрении и алкоголизма. Проблема «аддитивного эффекта».

Сравнительно немного известно о возможном «аддитивном эффекте» злоупотребления алкоголем на когнитивные нарушения у пациентов с коморбидным течением шизофрении и алкоголизма, (т.е. если одновременное присутствие расстройств усугубляет когнитивный дефицит).

В литературе представлены прямо противоположные точки зрения по этому вопросу. Часть авторов предполагает, что злоупотребление психоактивными веществами (включая алкоголь) может влиять на когнитивные функции при шизофрении, поскольку злоупотребление само по себе ассоциировано с заметным когнитивным дефицитом (Mueser K.T. et al, 1992a; Nixon S.J. et al, 1996). С другой стороны, было высказано альтернативное предположение, что для поиска, приобретения и поддержания употребления алкоголя и/или наркотиков, пациентам с двойным диагнозом требуются лучшие социальные навыки, менее выраженные негативных симптомы и лучшее когнитивное функционирование, чем у пациентов, не злоупотребляющих ПАВ (Joyal C.C. et al, 2003).

Что касается морфологических характеристик, в большинстве исследований, включавших шизофренических пациентов с сопутствующим злоупотреблением алкоголя, по сравнению с «чистым» психотическим диагнозом, наблюдался больший дефицит объема в кортикальном слое – префронтальной коре, передних верхних височных областях (Mathalon D.H. et al, 2003; Sullivan E.V. et al, 2000; Schiffer B. et al,

2010) и подкорковых структурах – мозжечке, гиппокампе, увеличенный четвертый желудочек (Mathalon D.H. et al, 2003; Sullivan E.V. et al, 2000; Smith M.J. et al, 2011). Известно, что изменения при алкоголизме и шизофрении по отдельности затрагивают смежные области головного мозга, в том числе структуры полосатого тела, на основании чего ряд исследователей предположили, что аномалии нейронных цепей, связанных с вознаграждением, обнаруженных при шизофрении, могут сделать пациентов уязвимыми к расстройствам, вызванным употреблением ПАВ (Deshmukh A. et al., 2005). Показано, что психотическое заболевание и алкоголизм характеризуются разными закономерности дефицита объема, в то время как усугубленный дефицит может проявляться у пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно в префронтальной коре (Mathalon D.H. et al, 2003).

Считается, что употребление ПАВ, особенно алкоголя, следует измерять по уровню потребления в течение жизни, так как это, по-видимому, решающий фактор в отношении дефицита объема, независимо от сопутствующих заболеваний, среди других немаловажных анамнестических характеристик выделяют длительность трезвости. Deshmukh et al обнаружили, что употребление алкоголя в течение жизни влияет на объем мозга независимо от сопутствующей шизофренической патологии. Результаты показывают, что пациенты, употреблявшие алкоголь в течение последних трех недель имели больший дефицит объема в прилежащем ядре по сравнению с теми, которые имели длительный период трезвости (Deshmukh A. et al., 2005).

Результаты проведенных исследований относительно «аддитивного эффекта» на когнитивные нарушения при сочетании шизофрении и алкоголизма на сегодняшний день являются неоднозначными. Первые исследования в этой области сообщали о более раннем возрасте выявления когнитивных нарушений при сочетанном диагнозе, чем при шизофрении без сопутствующем синдроме зависимости от алкоголя (Shostakovich B.V. et al, 1990), большей выраженности анозогнозии у этой группы пациентов (Smith S., Pristach C.A, 1990). В задачах на распознавание лиц (face recognition) и переключение между задачами (set-shifting) Nixon et al не смогли найти различий между пациентами с двойным диагнозом в

сравнение с пациентами, которым установлен только один диагноз шизофрении или алкогольной зависимости (Nixon S.J. et al, 1996). Также на начальном этапе исследований авторы не нашли значимых различий при оценке вербальных способностей, внимании, исполнительных функций, а также вербальной и зрительной памяти между этими группами пациентов (Addington J., Addington B., 1997). В более поздних исследованиях, у пациентов с шизофренией и алкоголизмом в анамнезе были обнаружены значимые (трудноразличимые, но постоянно определяемые) когнитивные нарушения когнитивно-перцептивного фактора шкалы неврологической оценки (Neurologic Evaluation Scale – NES) (Allen D.N. et al, 2000). При помощи использования комплексной батареи нейропсихологических тестов, у пациентов с двойным диагнозом были выявлены более выраженные когнитивные нарушения по сравнению с пациентами, которые имели исключительно один из двух диагнозов (Allen D.N. et al, 1999).

Последующие исследования в США обнаружили доказательства наличия «аддитивного эффекта» среди пожилых пациентов с двойным диагнозом (Bowie C.R. et al., 2005; Mohamed S. et al., 2006). Manning et al в нескольких работах продемонстрировали значительно больший когнитивный дефицит, особенно отложенной вербальной памяти и исполнительных функций, у пациентов с двойным диагнозом по сравнению с популяцией пациентов страдающих одним из заболеваний (Manning V. et al, 2007; Manning V. et al, 2009). Имеются сообщения о худшем выборе стратегии прохождения тестов на рабочую пространственную память (Potvin S. Mancini-Marie A. et al, 2008). В своем мета-анализе Potvin S., Joyal C.C. et al пришли к выводу, что у больных шизофренией злоупотребление алкоголем было преимущественно связано с меньшим объемом рабочей памяти (Potvin S., Joyal C.C. et al, 2008). Показан аддитивный эффект злоупотребления алкоголем и шизофрении на функцию сенсорного стробирования (sensory gating) (Thoma R.J. et al, 2006).

Публиковавшие аналогичные работы исследователи из России получили данные, которые подтверждают высказанную в литературе идею о «аддитивном эффекте» коморбидного течения на когнитивные функции и морфологию головного

мозга и дополняют работы иностранных коллег. Так, в своем диссертационном исследовании Колчев С.А. показал, что для пациентов с двойным диагнозом, типичны ограничение объема кратковременной и долговременной памяти, выраженные нарушения зрительно-моторной координации, конструктивных способностей, снижение скорости психических процессов, зрительного сканирования. Кроме того, при посмертной аутопсии были обнаружены необратимые изменения в нейронах коры головного мозга в виде расширения перинуклеарного пространства, вакуолизации внутриклеточных структур, деструкции крист митохондрий. Данные изменения коррелировали с ограничением сенсорного потока, снижением скорости переработки сенсорной информации и, при наличии деструктивных изменений во внутренних органах, также со снижением качества обработки сенсорной информации, что свидетельствует о важности влияния на когнитивные функции такого критерия, как длительность злоупотребления алкоголем (Колчев С.А., 2013). Другие исследователи обнаружили значимое влияние алкогольной отягощенности на исполнительные функции и вербальную память (Рачкаускас Г.С. и соавт., 2022; Колесников Д.А. и соавт., 2022). Толмачева и соавт. выявили у больных шизофренией в сочетании с алкогольной зависимостью, по сравнению с группой контроля из пациентов, страдающих только шизофренией, значимые нарушения перцептивной организации, когнитивной гибкости, переключения внимания и зрительной памяти (Толмачева В.А. и соавт., 2021). В одной работе были получены противоречивые результаты относительно влияния этанола на когнитивные функции у пациентов с шизофренией (Булейко А.А. и соавт., 2019), еще в одной это влияние не подтвердилось вовсе (Булейко А.А. и соавт., 2017).

Другие исследования, в свою очередь, обнаружили большую сохранность отдельных когнитивных функций среди пациентов с двойным диагнозом. Так, в одной из работ пациентам с шизофренией и сопутствующим употреблением ПАВ и без него расстройства (каннабис и/или алкоголь), предлагали для просмотра эмоционально тревожные картинки из Международной системы аффективных изображений (The International Affective Picture System (IAPS)) (Mancini-Marie A. et al,

2006). В результате, пациенты с коморбидным диагнозом оценили свои эмоциональные переживания как более интенсивным и при помощи нейровизуализации показали более высокую активацию медиальной префронтальной коры, которая, как полагают, играет важную роль в социальном познании. В последующем исследовании авторы просили те же группы пациентов наблюдать за эмоциональным фильмом социального содержания. И снова пациенты с двойным диагнозом сообщали о более интенсивных эмоциональных переживаниях и активировали правую верхнюю теменную кору и левую медиальную префронтальную кору сильнее чем, пациенты с одним диагнозом (Potvin S. et al, 2007).

В целом эти результаты соответствуют доказательствам нейротоксического воздействия этанола на лобно-гиппокампальные нейрональные цепи (Moselhy H.F. et al, 2001; Nagel B.J. et al, 2005) которые в настоящее время ассоциируются с функциями исполнительного контроля и памяти (Takahashi H. et al, 2008). Пагубные долгосрочные последствия влияния алкоголя на структуру и функции мозга проявляются сильнее у пожилых пациентов с шизофренией (Bowie C.R. et al., 2005; Allen D.M. et al, 1999; Allen D.M. et al, 2001, Колчев С.А., 2013). В свою очередь, лучшее когнитивное функционирование у более молодых пациентов может маскировать эффект этанола на когнитивные функции при шизофрении на начальном этапе заболевания (Mohamed S. et al. 2006).

Противоречивые результаты ограниченного числа исследований в этой области могут возникать, по нашему мнению, из-за различий в выборке (например, стационарное и амбулаторное лечение, хроническая и острая шизофрения, пагубное употребление алкоголя в сравнении с алкогольной зависимостью, стаж алкоголизации), методологии (метод обследования когнитивной сферы, чувствительность нейропсихологических тестов, выбранные когнитивные домены), выборки небольших объемов, которые снижают статистическую мощность, необходимую для обнаружения групповых различий.

1.4. Методы терапии у пациентов с шизофренией и коморбидной алкогольной зависимостью.

Было предложено, что, поскольку большинство антипсихотических препаратов действуют как антагонисты дофаминергические рецепторы D2, то больные шизофренией могут подсознательно прибегать к злоупотреблению ПАВ, чтобы попытаться восстановить нормальную трансмиссию дофамина в префронтальной коре и в областях, связанных с системой вознаграждения. Предполагается, что таким образом может снижаться выраженность экстрапирамидных побочных эффектов, вторичных негативных симптомов и когнитивной дисфункции, которые в свою очередь опосредованы медикаментозной D2-блокадой в мезокортикальных и нигростриарных трактах. Однако в долгосрочной перспективе это может иметь негативные последствия и усугублять именно эти симптомы как следствие ультраструктурных нейроадаптивных механизмов, таких, как снижение дофаминергической передачи за счет снижения количества дофаминовых рецепторов, что было показано у пациентов с хроническим злоупотреблением ПАВ в анамнезе (Volkow N.D., 2009).

В соответствии с этим типичные антипсихотики с выраженным антагонизмом к D2-рецепторам, такие как галоперидол, не оказались эффективными при лечении пациентов с двойным диагнозом или даже оказались ассоциированы с ростом уровня злоупотребления ПАВ в этой выборке пациентов (Meszaros Z.S. et al, 2011).

В свою очередь, некоторые из атипичных антипсихотиков, например клозапин, наоборот, были связаны со снижением злоупотребления психоактивными веществами, в том числе алкоголем, у пациентов с шизофренией (Zimmet S. et al, 2000; Drake R.E. et al, 2000; Brunette M.F. et al, 2006). Данных в литературе по этому вопросу по-прежнему недостаточно, большинство проведенных исследований в основном фокусируется на одном или двух наиболее распространенных в практике антипсихотических средствах (Green A.I. et al, 2007). В нескольких исследованиях было показано превосходство антипсихотиков второго поколения над антипсихотиками первого в снижении количества потребляемого ПАВ, включая алкоголь (Scheller-Gilkey G. et al, 2003; Petrakis I.L. et al, 2006). В другом исследовании

сообщалось о лучшей приверженности к лечению при терапии рисперидоном и зипрасидоном, чем лечении оланзапином или пролонгированными формами галоперидола и флуфеназина (Stuyt E.B. et al, 2006). Potvin et al в своем исследовании показали значимое улучшение в сфере когнитивных функций, депрессивных симптомов и экстрапирамидной симптоматики при терапии пациентов с двойным диагнозом с помощью кветиапина (Potvin S. et al, 2006). При исследовании рисперидона пролонгированного действия по сравнению с депо-препаратом первого поколения (зуклопентиксола деканоат), показано значительно меньшее употребление ПАВ в группе пациентов, получавших рисперидон, а также более продолжительное время, прошедшее до срыва (Rubio G. et al, 2006). В одной из работ имеются данные о более значительном влиянии клозапина на отказ от алкоголя у коморбидных пациентов по сравнению с рисперидоном (Green A.I. et al, 2003). В последних исследованиях показана эффективность арипипразола при лечении пациентов с шизофренией отягощенной полинаркоманией (Ежкова Е.В., 2020).

Имеются данные, что употребление определенных ПАВ может ограничивать терапевтический эффект некоторых антипсихотических средств. Например, было обнаружено, что вследствие курения примерно на одну треть снижается концентрация антипсихотиков в плазме крови, что приводит к ситуации, когда у заядлых курильщиков назначенная терапевтическая дозировка препарата может быть недостаточно эффективной. В тоже время известно, что потребление табака не оказывает влияния на концентрацию арипипразола. Подобные свидетельства подчеркивают необходимость тщательного выбора препарата и подбора доз в каждом отдельном случае (Winterer J., 2010).

Опубликованы данные об эффективности терапии пациентов с резистентной шизофренией и коморбидным алкоголизмом при помощи ламотриджина, который значимо снижал количество потребляемого алкоголя и уменьшал патологическое влечение (Kalyoncu A. et al, 2005).

Для терапии абстинентного синдрома в литературе рекомендованы те же принципы, которые используются для этих целей в наркологии. В данную группу препаратов входят бензодиазепины (диазепам, феназепам), карбамазепин, витамины группы В (прежде всего тиамин) (Wobrock T., Soyka M., 2008; Гофман А.Г., 2014).

Нельзя в контексте терапии пациентов с двойным диагнозом не упомянуть классические препараты, используемые при терапии алкогольной зависимости. Безопасным и одобренным является применение акампросата у пациентов, страдающих шизофренией, отягощенной алкоголизмом (Ralevski E. et al, 2011). В литературе опубликованы данные о том, что аугментация антипсихотической терапии налтрексоном, антагонистом опиоидных рецепторов длительного действия, приводила к снижению употребления алкоголя, патологического влечения у больных с коморбидным диагнозом, не усугубляя при этом психотическую симптоматику (Maxwell S., Shinderman M.S., 2000; Petrakis I.L. et al, 2004; Batki S.L. et al, 2007). Также показано увеличение дней воздержания от алкоголя и снижение количества дней нахождения в стационаре при аугментации терапии дисульфирамом (Mueser K.T. et al, 2003).

1.5. Методы терапии когнитивного дефицита.

1.5.1 Когнитивная ремедиация, методики, эффективность, механизмы действия.

Одним из основных методов нефармакологической терапии на сегодняшний день является методика когнитивной ремедиации (КР). Определение методу было дано на Конференции Экспертов по Когнитивной Ремедиации (Cognitive Remediation Experts Workshop, Florence, Italy, 2010) - это поведенческие вмешательства, включающие когнитивные тренинговые действия или компенсаторные навыки, которые обычно представлены в виде заданий с использованием бумаги и карандаша или компьютера, которые со временем и повторениями усиливают когнитивные процессы.

На современном этапе в науке и практике существует целый ряд подходов к когнитивной ремедиации (КР). Одни из них предусматривают изолированную

тренировку лишь какой-либо одной познавательной способности (например, вербальной и зрительной памяти, управляющих функций или скорости переработки сведений) посредством многократного механического повторения одних и тех же упражнений — своего рода «натаскивания». Другие же методы, напротив, предлагают соединять когнитивный тренинг с отработкой социально-бытовых навыков (Medalia A. et al., 2009).

Отдельного внимания заслуживает подход, базирующийся на принципах стратегического коучинга. В его рамках когнитивные упражнения проводятся в групповом формате, а упор делается на формирование и поддержание у пациентов мотивации к занятиям. Существующие техники КР, как правило, сочетают тренинг когнитивных функций с теми или иными специальными навыками, причём выбор последних определяется изначально поставленной терапевтической целью.

Сам когнитивный тренинг может быть либо компьютеризированным (с задействованием программного обеспечения CogRehab) (Bracy O., 1995), либо проводиться непосредственно под контролем терапевта. В любом случае он включает в себя задания на слухоречевую и зрительную память, языковые способности, зрительно-моторную координацию, ориентировку в пространстве и времени, концентрацию внимания, скорость обработки информации и т.п. Обычно такие занятия длятся от одного до двух часов, проводятся несколько раз в неделю и чередуются с еженедельными терапевтическими групповыми встречами.

Одним из известных подходов является нейропсихологический образовательный метод реабилитации (Neuropsychological Educational Approach to Rehabilitation, NEAR), также построенный на принципах коучинга. После выполнения компьютерных заданий участники собираются в малых группах и обсуждают те стратегии, которые они освоили в ходе решения когнитивных задач, а также возможные способы применения приобретённых навыков в повседневной жизни (Medalia A., Saperstein A.M., 2013).

В нейрокогнитивной оздоравливающей терапии (Neurocognitive enhancement therapy, NET) компьютерные методы комбинируются с тренингом профессиональных умений (Bell M. et al., 2001). Схожая по духу терапия когнитивного усиления (Cognitive enhancement therapy, CET) предусматривает работу в небольших группах, при этом дополнительный акцент делается на социальной когниции, а весь процесс подкрепляется поддерживающей психотерапией (Hogarty G.E. et al., 2004).

Парная когнитивная ремедиация (Pair cognitive remediation) объединяет когнитивный тренинг с программой поддерживаемого трудоустройства и нацелена на содействие социальному восстановлению лиц, страдающих шизофренией (McGruk S.R. et al., 2009). Количество занятий в разных вариантах КР может существенно варьироваться.

В сравнительно недавнее время появились и новые программы когнитивной ремедиации. Например, когнитивный адаптационный тренинг (Cognitive Adaptation Training, CAT) проводится непосредственно на дому у пациента и направлен на отработку тех когнитивных функций, которые задействуются при решении бытовых проблем, специфичных для конкретного человека (Hansen J.P. et al., 2012). Другой метод — «Фитнес для мозга» (Brain Fitness Program, BFP) — основан на повторении упражнений и ориентирован на улучшение пластичности мозга. Цель этой терапии — восстановление и совершенствование слухового восприятия и рабочей памяти. В рамках BFP используются шесть упражнений с постепенно нарастающей сложностью: от различения формантов речи (фонем, слов, фраз) и запоминания последовательностей до переработки речевых ситуаций, взятых из реальной жизни (Vinogradov S. et al., 2012)

Эффективность когнитивной ремедиации (КР) при шизофрении подтверждается результатами нескольких мета-анализов. Так, S.R. McGurk с коллегами провели обобщение 26 рандомизированных исследований и выявили улучшения по шести из семи оценивавшихся когнитивных доменов — внимание, быстрота переработки данных, вербальная память, зрительная память, способность к решению проблем, социальное познание, а также по интегральному показателю когнитивного

функционирования (McGurk S.R. et al., 2007). При этом эффекты КР оказались сходными во всех 26 работах независимо от продолжительности терапии, используемых тренировочных методик, возраста пациентов, формата лечения (амбулаторный или стационарный) и сочетания с другими видами тренингов. Катамнестические данные, полученные в шести исследованиях, также зафиксировали устойчивое повышение общего уровня когнитивного функционирования спустя восемь месяцев терапии (Krabbendam L., Aleman A., 2003). Кроме того, было установлено, что по сравнению с методами механического заучивания («зубрёжки») и использованием одних лишь практических упражнений стратегии коучинга демонстрировали меньшую результативность, тогда как более продолжительные программы, в отличие от краткосрочных, давали более выраженный положительный эффект вне зависимости от типа тренинга.

Учитывая когнитивную неоднородность при шизофрении, важно выделять подгруппы пациентов с конкретными познавательными трудностями, на коррекцию которых и должна быть ориентирована КР. В недавнем мета-аналитическом исследовании Т. Wykes с соавторами была предпринята попытка выяснить, насколько эффективно различные программы помогают при разных видах когнитивного дефицита, и тем самым определить наиболее податливые мишени терапевтического воздействия. Оказалось, что исходный уровень когнитивного снижения, как правило, не предопределяет конечные результаты; наибольшая величина эффекта наблюдалась в тех работах, куда включали пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, находившихся в состоянии ремиссии. Возраст, согласно имеющимся данным, не выступает в роли предиктора эффективности — все пациенты демонстрируют заметное улучшение после курса КР. Применение стратегических подходов, в отличие от техник простого заучивания, приводило к лучшим исходам, что, вероятно, объясняется эффектом взаимного усиления (реципрокного), способствующим переносу навыков, приобретённых во время тренинга, в реальную жизнь. Также было показано, что когнитивная ремедиация закономерно улучшает повседневное функционирование пациентов. Влияние КР на

функциональные исходы оказывалось значительно более выраженным, когда ремедиацию сочетали с другими реабилитационными мероприятиями, что давало синергический эффект (McGurk S.R. et al., 2007; Wykes T. et al., 2011).

Вместе с тем использование компьютеризированных программ когнитивной ремедиации не продемонстрировало своей эффективности у стабилизированных больных с шизофренией (D'Amato T. et al., 2011; Murthy N.V. et al., 2012). Хотя в ходе терапии у пациентов и отмечалось некоторое улучшение скорости переработки слуховой информации, этот эффект не получил достаточной генерализации — он не подтверждался результатами последующих тестовых обследований. Есть основания полагать, что взаимодействие пациентов друг с другом в групповом формате способствует закреплению приобретённых умений. В то же время остаётся невыясненным, каким образом можно добиться переноса этих навыков в реальную повседневную жизнь. До сих пор длительные (лонгитудинальные) исследования не смогли доказать, что когнитивная ремедиация даёт устойчивый положительный эффект в отношении улучшения функционирования пациентов (Demily C., Frank N., 2008).

Практика когнитивной ремедиации была распространена и на контингент лиц с ультравысоким риском — с целями уменьшения выраженности когнитивных нарушений и профилактики их усугубления. При этом положительное влияние КР на когнитивные показатели у данной группы подтверждено всего в двух исследованиях, и в обоих случаях ремедиация выступала элементом комплексной психосоциальной терапии. (Bechdolf A. Et al, 2012).

В работе, где применялась программа CogPack, после завершения терапевтического курса были выявлены значительные положительные сдвиги у участников из группы риска в сопоставлении с больными, у которых уже имелся развернутый психоз; улучшения, в частности, коснулись вербальной слуховой памяти. (Whyte M. et al, 2006).

Недавние исследования показали, что одним из возможных механизмов эффективности КР может являться её положительное влияние на нейропластичность мозга (Vinogradov S. et al, 2012; Penades R. et al, 2013; Keshavan M.S. et al, 2014). Нейропластичность можно определить, как “изменение нейронной структуры и функций в ответ на опыт или стимуляцию окружающей среды” (Shaw S.A. et al, 1994). Авторы зафиксировали положительные изменения в активации нейронных цепей на фоне когнитивной ремедиации — эти изменения даже частично достигали нормальных значений. Доказательством служит увеличение фракционной анизотропии в мозолистом теле, что говорит о потенциальном улучшении межполушарной передачи данных. Отмеченные сдвиги коррелировали с ростом когнитивных функций и успешностью социального взаимодействия.

Исходя из этого, подходы когнитивной ремедиации можно рассматривать как “настройщики нейронных цепей”, которые пытаются извлечь пользу из существующей пластичности путем интенсивного обучения, которое, как полагают, модифицирует нейронные цепи.

Имеются значимые данные, полученные в ходе исследований при помощи нейровизуализации как на животных, так и на людях, подтверждающих эффект повторных, надлежащим образом используемых и комбинируемых обучающих заданий на нейропластичность (Wykes T. et al, 2002; Draganski B. et al, 2004; Eack S.M. et al, 2010; Edwards B.G. et al, 2010; Haut K.M. et al, 2010; Subramaniam K. et al, 2012; Hooker S.I. et al, 2012; Vianin P. et al, 2014), кроме того появляется растущее число свидетельств о том, что определенная степень нейропластичности, зависящей от обучения, присутствует даже у пациентов с хроническими психозами (Vinogradov S. et al, 2012; Keshavan M.S. et al, 2014).

Более высокая степень нейропластичности в более молодом возрасте и на ранних стадиях заболевания позволяет предположить, что лечение, основанное на использовании существующей пластичности, может дать более сильный эффект при как можно более раннем его применении.

1.5.2 Транскраниальная магнитная стимуляция как метод терапии когнитивной дисфункции.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) представляет собой второй, после электросудорожной терапии (ЭСТ), метод воздействия на мозг, который активно развивается на протяжении последних двадцати лет и находит применение в разных областях психиатрии и неврологии. (Мосолов С.Н., 2002; Кпилетти С.Г. и соавт., 2008; Потапов И.В. и соавт., 2014). Циклическая ТМС (цТМС) является наиболее широко используемым методом: один сеанс длится 20–40 минут и обычно обеспечивает от 1200 до 3000 магнитных импульсов (Lisanby S.H., 2002). Другие типы включают глубокую ТМС, при которой магнитное поле достигает более глубоких подкорковых областей мозга, а также стимуляцию тета-всплесками (TBS), при которой частота стимуляции составляет 50 Гц пять раз в секунду либо непрерывно, либо периодически, для имитации эндогенных тета-волн (Bloomberger D.M. et al., 2018).

Циклическая транскраниальная магнитная стимуляция (англ. – repetitive Transcranial Magnetic Stimulation – rTMS) представляет собой неинвазивный нейромодулирующий метод, который может стимулировать или подавлять поверхностные участки мозга (~2 см в коре) путем проецирования изменяющегося магнитного поля на кожу головы через катушку из медной проволоки (Barr M.S., George T.P, 2014; Lazzaro S.R. et al, 2020). Считается, что низкочастотная стимуляция (<5 Гц) подавляет функционирование нейронов, тогда как высокочастотная стимуляция (> 5 Гц) способствует их активации (Pascual-Leone A. et al, 1998; Speer A.M. et al, 2000).

Исследование нейropsychологического дефицита при шизофрении позволяет предсказать функциональные исходы заболевания, включая возможности к обучению и социализации (Kraus M.S., Keefe R.S., 2007). Хотя психофармакологическое лечение способно справляться с позитивными и отчасти с негативными проявлениями шизофрении, мнения специалистов относительно его влияния на нейрокогнитивный дефицит остаются неоднозначными (Fusar-Poli P. et al., 2015; Hieronymus F. et al., 2021). Такая ситуация связана с большим разнообразием

доступных препаратов, а также со сложностью формирования однородных клинических выборок по типу течения шизофрении, что, в свою очередь, затрудняет выработку системного и структурированного представления о том, как именно антипсихотики — положительно или отрицательно — воздействуют на отдельные когнитивные домены. Более того, существуют работы, в которых зафиксировано нарастание когнитивного дефицита на фоне приёма нейролептиков (Castner S.A. et al., 2000; Dorph-Petersen K.A. et al., 2005; Konopaske G.T. et al., 2007). Большинство исследователей склоняются к тому, что одной лишь психофармакологической терапии недостаточно для коррекции нейрокогнитивных нарушений при шизофрении (Goff D.C. et al., 2011; Maroney M., 2022). В силу перечисленных выше причин всё большую популярность набирают исследования, направленные на разработку неинвазивных терапевтических подходов, которые можно было бы включать в комплексное лечение шизофрении. Одним из таких подходов является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), которая в последние годы всё чаще изучается как метод воздействия на различные симптоматические домены при этом заболевании. шизофрении (He H. et al., 2017; Wang J. et al., 2017; Aleman A. et al., 2018; Osoegawa C. et al., 2018; Guan H.Y. et al., 2020; Guleken M.D. et al., 2020). Имеющиеся исследования показывают, что ТМС положительно влияет на некоторые познавательные функции, включая рабочую память, быстроту и точность при решении широкого круга задач, задействующих перцептивные и моторные процессы переработки информации. Причём подобное улучшение отмечается не только у здоровых испытуемых, но и при ряде психических заболеваний.

В основе использования ТМС при терапии шизофрении лежит представление о том, что неправильная (дисфункциональная) активация вентролатеральной и дорсолатеральной областей префронтальной коры (ДЛПФК) связана с негативными расстройствами и поведенческой дезорганизацией. (Huang M. et al., 2017; Mayeli A. et al., 2022), в то время как аномалии в височно-теменной области связаны с позитивной симптоматикой (Silbersweig D.A. et al., 1995; Shergill S.S. et al., 2000). Считается, что использование высокочастотной ТМС в области ДЛПФК способно улучшить

когнитивных профиль пациентов с шизофренией и облегчить негативные симптомы (Stanford A. et al., 2011), в то время как воздействие низкочастотной ТМС на левую височно-теменную кору позволяет уменьшить выраженность позитивных симптомов (Wassermann E., Lisanby S., 2011). Эти доводы предрасполагают к использованию фокальной нейромодуляции как метода нормализации возбудимости коры головного мозга.

Большинство последних мета-анализов и обзоров сходятся в том, что аугментация психотерапии при помощи цТМС имеет значимый эффект, по сравнению с аугментацией плацебо, на негативные, когнитивные симптомы (Wang J. et al., 2017; Aleman A. et al., 2018; Osoegawa C. et al., 2018). Показано, что происходит значимое улучшение рабочей памяти, внимания, исполнительных функций (Guleken M.D. et al., 2020; Guan H.Y. et al., 2020). В большей части работ, посвященных исследованию эффекта ТМС в отношении когнитивных и негативных симптомов использовались следующие протоколы: билатеральная или левосторонняя стимуляция ДЛПФК, 10 или 20 Hz, в течение 10-20 дней ежедневно.

1.5.3 Фармакологические подходы к терапии когнитивной дисфункции. Воздействие на глутаматергическую систему.

Предполагается, что глутаматная система вносит свой вклад в этиологию и патофизиологию шизофрении, включая когнитивные нарушения (Moghaddam B., Javitt D., 2012). Фармакологические стратегии, направленные на воздействие на глутаматную систему путем усиления активности рецепторов N-метил-d-аспартата (NMDA), дали многообещающие, но противоречивые результаты в лечении когнитивных симптомов при расстройствах шизофренического спектра (Heresco-Levy U., 2005; Hashimoto K. et al, 2013; Gargiulo P. Gargiulo A.I., 2014). NMDA-рецепторы являются ионотропными глутаматными рецепторами, и для их активации требуется связывание как глутамата, так и либо глицина, либо D-серина. В дополнение к введению этих соединений, другой стратегией стимуляции NMDA-рецептора является повышение доступности глицина путем ингибирования переносчика глицина (GlyT1) (Hashimoto K. et al, 2013).

Были проведены многочисленные клинические испытания с использованием агонистов NMDA-рецепторов (глицина и D-серина), частичного агониста NMDA-рецепторов, d-циклосерина (Coyle J.T., Tsai G.J., 2004) и ингибиторов GlyT1 (например, саркозина и битопертина) (Umbright D. Et al, 2014a; Chang C.H. et al, 2020). Первоначальные исследования показали улучшение когнитивных функций при применении усилителей NMDA-рецепторов в качестве дополнительного лечения к традиционным антипсихотическим препаратам (Heresco-Levy U. et al, 1996, 1998; Tsai G. et al, 1998; Goff D.C. et al, 1999; Kantrowitz J.T. et al, 2010). Один мета-анализ показал значимое улучшение когнитивного дефицита при приеме глицина, D-серина и саркозина (Tsai G.E. et al, 2010). Однако, в более поздних мета-анализах сообщалось, что соединения, усиливающие действие NMDA-рецепторов, включая d-циклосерин, D-серин, d-аланин, саркозин и глицин, существенно не улучшали когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией (Iwata Y. Et al, 2015; Chang C.H. et al, 2019). Ряд исследователей обнаружили умеренное значимое влияние препаратов, оказывающих воздействие на глутаматергическую систему, в нескольких когнитивных областях на ранних стадиях эндогенного психоза (Levkovitz Y. et al, 2009; Liu F. et al, 2014).

Мемантин - это еще одно фармакологическое соединение, воздействующее на NMDA-рецепторы (Parsons G.G. et al., 2007), которое оказывает прокогнитивное действие у пациентов с деменцией (Knight R. et al., 2018) и болезнью Альцгеймера (Matsunaga S. et al., 2015), что делает его потенциальным кандидатом для лечения когнитивной дисфункции при шизофрении. Недавний мета-анализ показал, что в ходе 8 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований мемантин значимо улучшал когнитивные функции у пациентов с эндогенным психозом (Zheng W. et al., 2018a). Более того, недавние исследования показали, что мемантин может быть полезен в качестве дополнительного средства при резистентной к лечению шизофрении за счет улучшения вербальной памяти и парного ассоциативного обучения у этих пациентов (Veerman S. et al., 2016), причем этот эффект сохранялся в течение 1 года лечения (Veerman S. et al., 2017). Также,

мемантин, добавленный в качестве аугментации к терапии клозапином, продемонстрировал терапевтическую пользу у пациентов с резистентной шизофренией, включая улучшение когнитивных функций, что нашло отражение в повышении баллов по мини-тесту психического состояния (Mini-Mental State Examine - MMSE) (De Lucena D. et al., 2009).

В целом, фармакотерапия, направленная на глутаматергическую систему через NMDA-рецепторы, является многообещающей для лечения когнитивной дисфункции при шизофрении. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, действительно ли эти фармакологические соединения эффективны в значительном улучшении когнитивных нарушений у пациентов с данной патологией, особенно на ранних стадиях заболевания.

Воздействие на холинергическую систему.

Одними из препаратов, исследуемых для лечения когнитивных нарушений при шизофрении являются соединения, воздействующие на холинергическую систему, в частности, через $\alpha 7$ -никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR) (Wallace T.L., Bertrand D., 2013; Tregellas J.R., Wylie K.P., 2019). $\alpha 7$ nAChR находится в телах клеток и внесинаптических областях, модулируя активность нейронов и пресинаптически регулируя высвобождение нейромедиаторов (Dani J.A., Bertrand D., 2007). В последние годы потенциальные соединения, нацеленные на $\alpha 7$ nAChR, такие как трописетрон, АВТ-126 и DMXB-A, прошли 2-ю и 3-ю фазы клинических испытаний со смешанными результатами. Большинство этих исследований показали значимую эффективность агонистов $\alpha 7$ nAChR в отношении когнитивных симптомов только при наблюдении за некурящими пациентами с SCZ (Freedman R. et al., 2008; Shiina A. et al., 2010; Zhang X.Y. et al., 2012; Haig G. M. et al., 2016a, 2016b), однако исследования, в которых не проводилось разделения курильщиков и некурящих, не выявили эффективности агонистов $\alpha 7$ nAChR при симптомах когнитивного дефицита (Umbricht D. et al., 2014b; Walling D. et al., 2016). Также, форма агониста $\alpha 7$ nAChR с пролонгированным высвобождением не показала никаких прокогнитивных эффектов как у курильщиков, так и у некурящих (Kem W.R. et al., 2018).

В целом, эти исследования показывают, что соединения, воздействующие на $\alpha 7$ nAChR могут быть полезны для лечения когнитивной дисфункции при шизофрении, но преимущества агонистов $\alpha 7$ nAChR, наиболее многообещающих из подобных препаратов, вероятно, ограничены препаратами с немедленным высвобождением у некурящих пациентов.

Модафинил.

Модафинил - это препарат с широким спектром действия на нейромедиаторные системы (Abi-Dargham A. et al., 2022), который, как сообщается, улучшает внимание, память и исполнительную функцию у здоровых людей за счет ингибирования переносчиков дофамина и норадреналина, что, в свою очередь, приводит к увеличению выброса дофамина и норадреналина в нескольких областях мозга, включая префронтальную кору головного мозга (Minzenberg M.J., Carter C.S., 2008). Также было показано, что модафинил активирует глутамат и ингибирует ГАМК в этих областях мозга (Minzenberg M.J., Carter C.S., 2008), и он может косвенно активировать высвобождение нейропептидов орексина и гистамина из латерального гипоталамуса и туберомамиллярного ядра, соответственно, что может способствовать усилению возбуждения (Ortiz-Orendain J. et al., 2019). Модафинил использовался в клинических испытаниях в качестве средства, улучшающего когнитивные способности у пациентов с шизофренией (Minzenberg M.J., Carter C.S., 2008). Одно клиническое исследование показало, что однократная дополнительная доза модафинила улучшает показатели вербальной и пространственной рабочей памяти у пациентов с первым эпизодом психоза (Scoriels L. et al., 2012). Однако в исследованиях, оценивающих препарат в рамках проекта MATRICS не было обнаружено существенного влияния на когнитивные функции ни у пациентов с хронической (Kane J.M. et al., 2010; Bobo W.V. et al., 2011; Michalopoulou P.G. et al., 2015), ни у пациентов с шизофренией на ранних стадиях (Lees J. et al., 2017). Модафинил в качестве аугментации также не улучшал когнитивные способности у пациентов, получавших клозапин (Freudenreich O. et al., 2009).

В совокупности когнитивные эффекты модафинила при шизофрении являются противоречивыми, что может зависеть от типа когнитивных тестов, использованных в различных исследованиях (Yamada Y. et al., 2019).

Антиоксиданты.

Считается, что повышенный оксидативный стресс и его взаимодействие с процессами нейровоспаления играют важную роль в этиологии шизофрении (Do K.Q. et al., 2015). Модели на животных также показали, что вмешательства, снижающие окислительный стресс в периоды повышенной нейропластичности (например, в период полового созревания), могут быть эффективными в качестве методов раннего вмешательства (Cabungcal J.H. et al., 2014; Gomes F.V. et al., 2016). Антиоксидантная терапия N-ацетилцистеином (NAC) значительно улучшала когнитивную гибкость (Maas D.A. et al., 2021) и дефицит предимпульсного торможения (Cabungcal J.H. et al., 2014) на моделях шизофрении у молодых особей грызунов. Мета-анализ семи клинических испытаний применения NAC у пациентов как в раннем периоде, так и при хроническом течении шизофрении показал, что NAC значительно улучшает клинические симптомы, включая дефицит рабочей памяти и скорость обработки данных (при этом оба улучшения дают небольшой эффект), у этих пациентов (Yolland C.O. et al., 2019).

Основываясь на многообещающих результатах, необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы определить, может ли N-ацетилцистеин представлять собой жизнеспособный фармакологический вариант лечения когнитивной дисфункции при шизофрении, в том числе на ранних стадиях расстройства.

Антипсихотики.

Исследования эффекта, который оказывают те или иные нейролептические препараты на когнитивную сферу пациентов с шизофренией проводятся уже более двадцати лет. Несколько ранних исследований продемонстрировали малое положительное влияние традиционных нейролептиков на когнитивный дефицит

(Cassens J. et al, 1999; Blyler C.R. and Gold J.M., 2000). В мета-анализе пятнадцати исследований, в которых оценивались прокогнитивные эффекты клозапина и рисперидона, было сделано предположение, что при применении атипичных нейролептиков было также обнаружено статистически значимое улучшение когнитивных функций (Keefe K.S. et al, 1999). Более поздние исследования показали, что оланзапин, кветиапин и арипипразол могут обладать свойствами, улучшающими когнитивные способности, по меньшей мере, сравнимыми по силе эффекта с рисперидоном и клозапином или даже превосходящими их (Purdon S.E. et al, 2000; Bilder R.M. et al, 2002; Guo X. et al, 2011). В ряде исследований также были высказаны сомнения, действительно ли атипичные антипсихотические препараты улучшают когнитивные функции более эффективно или они просто избавляют от пагубных последствий применения традиционных препаратов, таких как более выраженные экстрапирамидные симптомы, депрессогенные свойства и чрезмерная седация вследствие применения высоких доз (Carpenter W.T. and Gold J.M., 2002). Двойные слепые рандомизированные исследования свойств оланзапина (Keefe K.S. et al, 2004) и рисперидона (Green M.F. et al, 2002) с низкими дозами галоперидола показало небольшую разницу в когнитивном улучшении. Remillard с соавторами в своем исследовании также обнаружили, что рисперидон и галоперидол не различались по своему влиянию на исполнительную функцию, измеренную с помощью висконсинского теста сортировки карточек (WCST) (Remillard S. et al, 2005). В одном из крупных пролонгированных исследований, в котором исследовался прокогнитивный эффект оланзапина, кветиапина, zipрасидона, рисперидона и перфеназина на протяжении 18 месяцев лечения, наибольший эффект по прошествии всего срока исследования обнаружился у перфеназина (Keefe R.S. et al, 2007). В одном из исследований, в котором проводилось сравнение прокогнитивного эффекта типичных и атипичных антипсихотиков в течение 6 месяцев был сделан вывод о том, что применение оптимальных доз антипсихотических препаратов может улучшать некоторые аспекты когнитивного функционирования независимо от вида применяемых нейролептиков (Wittorf A. et al, 2008). В исследовании, в котором сравнивались арипипразол и рисперидон после 3 месяцев терапии пациентов с

шизофренией, между ними не было обнаружено значимого различия в улучшении когнитивного функционирования, несмотря на это для обоих препаратов было отмечено улучшение общих когнитивных функций, рабочей памяти и вербального обучения, обусловленное улучшением как положительных, так и отрицательных симптомов (Trampush J.W. et al, 2015). Опубликованы за последнее десятилетие данные свидетельствуют о том, что прокогнитивный эффект нейролептических препаратов не является дозозависимым, за исключением положительного влияния на концентрацию пациентов (Fountoulakis K.N. et al, 2017). Один из последних мета-анализов подтверждает слабый, но статистически значимый эффект, который антипсихотики оказывают на когнитивные функции по прошествии 3 и более месяцев терапии (Ohi K. et al, 2022). Авторы исследования указывают, что этот эффект сильно связан с продолжительностью терапии и подчеркивают, что антипсихотики второго поколения вызывают меньше побочных эффектов и реже используются с антихолинэргическими препаратами и бензодиазепинами, которые вызывают ухудшение когнитивных функций при длительном лечении.

Последние исследования прокогнитивного эффекта антипсихотиков докладывают о значимом положительном эффекте карипразина как на лабораторных моделях шизофрении (Neil J.C. et al, 2016), так и на реальных пациентах (Cutler R.J. et al, 2016).

Таким образом, проблема оказания квалифицированной медицинской помощи коморбидным пациентам является актуальной и социально-экономически значимой. Происходит увеличение числа лиц, страдающих сочетанными формами психиатрической и наркологической патологии. Схожесть патогенеза эндогенных психических заболеваний и болезней зависимости заключается в развитии патологических изменений в ряде пересекающихся анатомических областей и нейромедиаторных систем головного мозга. Шизофрения, сочетающаяся с коморбидным синдромом зависимости от алкоголя — качественно новое патологическое состояние, характеризующееся худшим прогнозом, более тяжелой степенью когнитивных нарушений и нейроанатомических аномалий, особенно у

пациентов с длительным стажем течения обоих заболеваний, что подразумевает необходимость особого подхода в диагностике, лечении и реабилитации.

Данные о прокогнитивных эффектах препаратов с парциальной агонистической активностью при шизофрении позволяют рассматривать их как перспективный объект дальнейшего изучения у пациентов с коморбидной алкогольной зависимостью. Однако вопрос об их преимуществах именно в данной клинической популяции требует отдельной проверки в специально спланированных исследованиях.

Все вышеперечисленное позволяет утверждать о несомненной актуальности изучения особенностей когнитивного дефицита и новых методов терапии у пациентов с шизофренией, коморбидно отягощенных синдромом зависимости от алкоголя. Данный вид патологии является распространённым, а качество медицинской помощи до настоящего времени остается неудовлетворительным в силу отсутствия единых подходов к диагностике, лечению и социальной реабилитации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Исследование было проведено с использованием клинико-психопатологического, психометрического, клинико-катамнестического и статистического методов на базе ГБУЗ «ПКБ № 13 ДЗМ». В исследование включено 115 пациентов с диагнозом F20.0 «Параноидная шизофрения» в состоянии полной и неполной ремиссии. В зависимости от наличия коморбидного синдрома зависимости от алкоголя были сформированы две группы: SchAl (n = 55) и Sch (n = 60). Диагноз F10.2 «Синдром зависимости от алкоголя» верифицировался врачом психиатром-наркологом на основании клинических критериев МКБ-10, данных анамнеза и клинической картины; опросник AUDIT использовался как скрининговый и количественный инструмент оценки выраженности связанных с алкоголем нарушений.

Были сформированы две группы обследуемых в зависимости от наличия коморбидной отягощенности.

Были использованы следующие психометрические шкалы:

AUDIT – в качестве скрининговой оценки выраженности влечения к алкоголю за последние 12 месяцев;

VAS – в качестве метода оценки субъективной выраженности влечения к алкоголю

PANSS – для оценки выраженности позитивных и негативных симптомов шизофрении;

BACS – краткая шкала для оценки когнитивных функций;

Дизайн исследования:

В исследование включались пациенты, находящиеся на диспансерном наблюдении в диспансерном отделении №2 филиала №1 ПКБ №13 ДЗМ в период с 2024 по 2025 гг., с диагнозом «F20.0 Параноидная шизофрения».

Критериями включения в исследование были: возраст от 18 до 45 лет; диспансерное наблюдение в ПНД с диагнозом параноидная шизофрения (F20.0), подписавшие информированное согласие на участие в научном исследовании.

Критериями невключения в исследование были: другие психические расстройства, патологическое влечение к другим видам ПАВ, кроме алкоголя; абстинентное состояние, вызванное употреблением ПАВ, включая алкоголь; продолжительность злоупотребления алкоголем менее 10 лет; острые и обострения хронических соматических заболеваний; положительный анализ RW, HIV.

Исследование состояло из двух *этапов*.

Задачей 1 этапа было провести клинико-психопатологическое и психометрическое исследование особенностей течения эндогенного заболевания в двух группах.

Задачей 2 этапа было сравнить выявленные в ходе первого этапа особенности между группами, выявить и исследовать социально-демографические, клинико-катамнестические факторы, оказывающие влияние на когнитивное функционирование, оценить эффективность воздействия дифференцированных программ терапии на психопатологическое состояние и когнитивное функционирование у больных с «двойным диагнозом» и пациентов с параноидной шизофренией без сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя.

Визиты пациентов	Визит 1	Визит 2 (через 6 месяцев)
Заполнение индивидуальной регистрационной карты	✓	✓
Оценка критериев включения / исключения	✓	✓
Исходная информация о пациенте (демографические данные, анамнез)	✓	
Получение всех видов письменного информированного согласия	✓	
Заполнение опросника AUDIT у пациентов группы SchA1	✓	✓
BACS – краткая шкала оценки когнитивных функций у пациентов обоих групп	✓	✓
Оценка выраженности влечения к алкоголю по ВАШ у пациентов группы SchA1	✓	✓
PANSS- оценка выраженности негативных и позитивных нарушений при шизофрении	✓	✓
Повторная клинико- психометрическая оценка в динамике	✓	✓

Визит 1 включал проведение процедур скрининга, установки и подтверждения «двойного диагноза», проведение первичного психометрического обследования.

Повторный визит совершался с интервалом в 6 месяцев. Во время него проводилось повторное исследование клинико-динамических и психометрических особенностей психиатрического заболевания у коморбидных больных и пациентов с параноидной шизофренией без сопутствующего алкоголизма.

В терапии пациентов применялись следующие классы препаратов: антипсихотики, антидепрессанты, нормотимики, корректоры побочных эффектов нейролептиков. Основной мишенью терапии являлась продуктивная (аффективные и поведенческие нарушения) и негативная симптоматика психического заболевания, а также проявления когнитивного дефицита. Лекарственные препараты и их дозы подбирались индивидуально, зависели от клинических проявлений заболевания.

Оценка результатов данных психометрических шкал и клинико-динамического наблюдения проводилась по прошествии повторного визита.

2.1 Методы исследования.

Для решения поставленных задач использовались клинико-психопатологический, психометрический, клинико-катамнестический и статистический методы исследования.

Психометрические шкалы были подобраны таким образом, чтобы объективно интерпретировать полученные данные, оценить степень редукции психопатологических расстройств, патологического влечения к ПАВ на фоне проводимой терапии.

1) Для первичной верификации коморбидного наркологического заболевания использовался тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)) разработанный экспертами ВОЗ для скрининга распространенности связанных с алкоголем проблем среди лиц, обратившихся за помощью к специалистам первичного медицинского звена (Barbor T. et al, 2001).

2) Шкала PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms), (Мосолов С.Н., 2011) использовалась для объективизации данных, связанных с диагностикой заболеваний шизофренического спектра, выраженности позитивной и негативной симптоматики, а также с целью определения динамики редукции психопатологических расстройств на фоне терапии.

3) Визуальная аналоговая шкала (англ. Visual Analog Scale, сокр. VAS) изначально была разработана для субъективной оценки боли у пациентов с

хроническим панкреатитом (Huskisson E.C., 1974). В дальнейшем стала применяться в наркологической практике (Ненастьева А.Ю., 2016) для субъективной оценки выраженности влечения к алкоголю.

Дополнительно использовались нейропсихологические методики для оценки уровня когнитивного функционирования:

1) Шкала «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (англ. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, сокр. BACS) (Саркисян Г.Р. и соавт., 2010, Keefe R.S.et al, 2004), позволяет полноценно оценить сферы когнитивного функционирования, в наибольшей степени нарушенные у пациентов с шизофренией.

Критериями оценки эффективности использованных схем терапии являлась динамика психопатологической симптоматики по психометрическим анкетам, шкалам и тестам, перечисленным выше.

2.2. Материал исследования.

Диагноз психического заболевания «F20.0 Шизофрения параноидная» устанавливался на основании диагностических критериев МКБ-10.

Закон РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при её оказании» регламентировал организационно-правовые аспекты оказания помощи и получения информированного согласия на участие в исследовании.

Из общей выборки (115 человек) 60 человек (53%) не имели коморбидную отягощенность наркологическим заболеванием, а 55 человек (47%) являлись пациентами с «двойным диагнозом», т.е. им установлен диагноз психического и наркологического заболевания.

Диагноз «синдром зависимости» устанавливался врачом психиатром-наркологом в соответствии с критериями МКБ-10. Учитывались жалобы и анамнез; данные соматического и неврологического статуса на момент осмотра. Также учитывались результаты проведенного опросника AUDIT (17 баллов и выше для мужчин, 11 баллов и выше для женщин).

В основную группу респондентов с «двойным диагнозом» (SchAl) вошли 35 мужчин и 20 женщин. Их средний возраст составил 39 лет, 15 респондентов на момент исследования имели среднее образование, 17 респондентов - среднее профессиональное, 6 - неоконченное высшее и 17 - высшее профессиональное образование. Средний возраст начала эндогенного заболевания в данной группе составил 24 года. Количество пациентов, у которых имеется инвалидность по психическому заболеванию в данной когорте 30.

В группу сравнения с шизофренией без сопутствующего синдрома алкогольной зависимости (Sch) вошли 35 мужчин и 25 женщин. Средний возраст второй группы составил 39 лет, 12 респондентов на момент исследования имели общее среднее образование, 21 респондент - среднее профессиональное, 4 - неоконченное высшее и 23 - высшее профессиональное образование. Средний возраст начала эндогенного заболевания в данной группе составила 24 года. Среди всех респондентов данной когорты 33 имели установленную инвалидность по психическому заболеванию.

Группы испытуемых были нормированы по возрасту ($F = 0,029$; $p = 0,866$), полу ($\chi^2 = 0,339$; $p = 0,573$), полученному образованию ($\chi^2 = 1,840$; $p = 0,606$) и количеству респондентов с инвалидностью ($\chi^2 = 0,002$; $p = 0,961$) (Табл. 1). Все испытуемые на момент обследования подписали добровольное информированное согласие.

Таблица 1. Характеристики респондентов основной группы и группы сравнения.

		SchAl (N-55)	Sch (N-60)
Пол	Муж.	35 (63,6%)	35 (58,3%)
	Жен.	20 (36,4%)	25 (41,7%)
Возраст		39 лет	39 лет
Ср. возраст первых проявлений шизофрении		24 года	24 года
Пациенты с инвалидностью		30 (54,5%)	33 (55%)
Образование	Общее среднее	15 (27,3%)	12 (20,0%)
	Среднее проф.	17 (30,9%)	21 (35,0%)
	Неокон. высшее	6 (10,9%)	4 (6,7%)
	Высшее	17 (30,9%)	23 (38,3%)

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ КОГНИТИВНОГО ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ И СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.

3.1. Сравнительный анализ когнитивного функционирования пациентов с шизофренией и пациентов с коморбидным течением шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя.

В ходе сравнения результатов проведенной оценки когнитивного функционирования во время первого осмотра были обнаружены статистически достоверные различия между группами пациентов с коморбидным течением шизофрении и алкоголизма (SchAl, основная группа) и с эндогенным заболеванием без сопутствующего синдрома алкогольной зависимости (Sch, группа сравнения) как во всех исследованных доменах (слухоречевая память, рабочая память, скорость обработки информации и исполнительные функции), так и по общему баллу шкалы BACS (Табл. 2).

Таблица 2. Исходные показатели краткой оценки когнитивных функций у обследованных больных (шкала BACS) при первичном обследовании

	Sch (n = 60)			SchAl (n = 55)			p (Критерий Манна-Уитни)
	Me (Q1; Q3)	M ($\pm$ SD)	z	Me (Q1; Q3)	M ($\pm$ SD)	z	
Тест на заучивание слов	38,0 (32; 43)	38,3 ($\pm$ 8,0)	-1,36	35,0 (29; 39)	34,1 ($\pm$ 6,0)	-2,03	$p = 0,004$
Числовой ряд	17,5 (16; 20)	17,7 ($\pm$ 2,6)	-1,00	16,0 (15; 18)	16,0 ($\pm$ 2,2)	-1,67	$p < 0,001$
Двигательный тест с фишками	54,5 (47; 70)	59,9 ($\pm$ 17,9)	-1,10	48,0 (44; 56)	52,0 ($\pm$ 15,7)	-1,90	$p = 0,005$
Шифровка	47,0 (42; 54)	47,1 ($\pm$ 8,2)	-1,35	41,0 (36; 46)	42,4 ($\pm$ 8,0)	-1,98	$p < 0,001$
Речевая беглость	41,5 (38; 46)	42,2 ($\pm$ 5,4)	-1,28	39,0 (35; 42)	39,0 ($\pm$ 5,2)	-1,55	$p = 0,005$
Тест «Башня Лондона»	15,0 (14; 17)	15,3 ($\pm$ 2,6)	-1,31	14,0 (12; 15)	13,9 ($\pm$ 2,3)	-2,04	$p = 0,011$
Общая оценка BACS	213,0 (193; 251)	217,2 ($\pm$ 46,0)	-2,63	194,0 (176; 216)	197,3 ($\pm$ 30,7)	-3,60	$p < 0,001$

Примечание: Sch — группа сравнения (пациенты с параноидной шизофренией); SchAl — основная группа (пациенты с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя); Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); z — стандартизированный показатель соответствующего субтеста; в строке «Общая оценка BACS» — композитный z-балл; p — уровень достоверности критерия Манна-Уитни

При оценке слухоречевой памяти (BACS, тест на заучивание слов) пациенты группы SchAl (Me = 35,0; M = 34,1 $\pm$ 6,0; z = -2,03) показали более низкие результаты по сравнению с группой Sch (Me = 38,0; M = 38,3 $\pm$ 8,0; z = -1,36), различия статистически значимы (Критерий U; $p = 0,004$). В ходе проведения теста у респондентов из SchAl наблюдалась большая истощаемость, необходимость повторного предъявления списка и увеличение времени воспроизведения. У респондентов из группы Sch регистрировалось большее количество названных новых слов, отсутствовавших в стимульном материале.

При исследовании домена рабочей памяти (BACS, тест «Числовой ряд») у группы SchAl также зафиксированы худшие показатели: SchAl — Me = 16,0; M = 16,0 $\pm$ 2,2; z = -1,67; Sch — Me = 17,5; M = 17,7 $\pm$ 2,6; z = -1,00; различия достоверны (Критерий U; $p < 0,001$). Респондентам с «двойным диагнозом» было сложнее сконцентрироваться на воспроизведении числовых рядов, они допускали ошибки в

последовательности называемых чисел, быстрее истощались и нередко демонстрировали раздражительность, заявляя о чрезмерной сложности задания.

Оценка домена скорость обработки информации происходила при помощи трех тестов (BACS, Двигательный тест с фишками, тест «Шифровка», тест «Речевая беглость»). Результаты всех трех тестов у SchAl были ниже, чем в когорте сравнения Sch. Для SchAl: двигательный тест — $Me = 48,0$; $M = 52,0 \pm 15,7$; $z = -1,90$; «Шифровка» — $Me = 41,0$; $M = 42,4 \pm 8,0$; $z = -1,98$; тест «Речевая беглость» — $Me = 39,0$; $M = 39,0 \pm 5,2$; $z = -1,55$. Для Sch: двигательный тест — $Me = 54,5$; $M = 59,9 \pm 17,9$; $z = -1,10$; «Шифровка» — $Me = 47,0$; $M = 47,1 \pm 8,2$; $z = -1,35$; тест «Речевая беглость» — $Me = 41,5$; $M = 42,2 \pm 5,4$; $z = -1,28$. Все различия были статистически значимы (Критерий U; $p < 0,05$). В ходе выполнения заданий у SchAl чаще отмечались затруднения в понимании инструкции к тестам, повышенная утомляемость, раздражительность. Во время оценки речевой беглости респонденты когорты Sch использовали менее распространенные слова, в то время как у SchAl отмечалось больше слов, ассоциированных с алкогольной тематикой.

При оценке исполнительных функций (BACS, тест «Башня Лондона») пациенты группы SchAl продемонстрировали более низкие результаты: $Me = 14,0$; $M = 13,9 \pm 2,3$; $z = -2,04$, тогда как у группы Sch показатели составили $Me = 15,0$; $M = 15,3 \pm 2,6$; $z = -1,31$; различия достоверны (Критерий U; $p = 0,011$). У SchAl чаще наблюдалось увеличение времени выполнения задания, затруднения при понимании правил выполнения задания. Некоторые пациенты из группы Sch называли чрезмерно высокое количество перемещений, однако после получения отрицательной обратной связи самостоятельно корректировали ответы.

Общий композитный балл BACS между группами различался статистически значимо: SchAl — $Me = 194,0$; $M = 197,3 \pm 30,7$; $z = -3,60$; Sch — $Me = 213,0$; $M = 217,2 \pm 46,0$; $z = -2,63$; (Критерий U; $p < 0,001$).

В ходе повторного осмотра через шесть месяцев была повторно проведена оценка когнитивного функционирования с целью подтверждения стойкости

обнаруженного когнитивного снижения. Были установлены аналогичные статистически достоверные различия между основной и группой сравнения во всех исследованных доменах (Табл. 3).

Таблица 3. Динамика показателей краткой оценки когнитивных функций у обследованных больных (шкала BACS) через 6 месяцев катamnестического наблюдения

	Sch (n = 60)			SchAl (n = 55)			p (Критерий Манна-Уитни)
	Me (Q1; Q3)	M ($\pm$ SD)	z	Me (Q1; Q3)	M ($\pm$ SD)	z	
Тест на заучивание слов	38,0 (33; 45)	39,1 ($\pm$ 8,4)	-1,22	37,0 (30; 41)	35,8 ($\pm$ 5,9)	-1,76	$p = 0,036$
Числовой ряд	18,0 (17; 20)	18,1 ($\pm$ 2,7)	-0,87	16,0 (14; 19)	16,6 ($\pm$ 2,5)	-1,45	$p < 0,001$
Двигательный тест с фишками	57,5 (48; 72)	60,8 ($\pm$ 17,7)	-1,02	51,0 (40; 59)	52,5 ($\pm$ 17,2)	-1,85	$p = 0,005$
Шифровка	47,5 (44; 53)	48,1 ($\pm$ 8,3)	-1,23	41,0 (36; 47)	42,7 ($\pm$ 8,6)	-1,93	$p < 0,001$
Речевая беглость	43,0 (40; 47)	43,4 ($\pm$ 5,4)	-1,19	41,0 (36; 44)	40,5 ($\pm$ 5,8)	-1,43	$p = 0,007$
Тест «Башня Лондона»	15,0 (14; 18)	15,6 ($\pm$ 2,7)	-1,15	15,0 (13; 16)	14,5 ($\pm$ 2,4)	-1,79	$p = 0,011$
Общая оценка BACS	219,0 (199; 255)	225,5 ($\pm$ 37,9)	-2,26	201,0 (183; 223)	202,5 ($\pm$ 33,3)	-3,36	$p < 0,001$

Примечание: Sch — группа сравнения (пациенты с параноидной шизофренией); SchAl — основная группа (пациенты с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя); Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); z — стандартизированный показатель соответствующего субтеста; в строке «Общая оценка BACS» — композитный z-балл; p — уровень достоверности критерия Манна-Уитни

При анализе результатов тестирования слухоречевой памяти (BACS, тест на заучивание слов) было обнаружено, пациенты с коморбидным сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя снова справились хуже с выполнением задания: Me = 37,0; M = 35,8 $\pm$ 5,9; z = -1,76 против Me = 38,5; M = 39,1 $\pm$ 8,4; z = -1,17 у когорты Sch, различия статистически значимы (Критерий U; p = 0,036).

Повторная оценка домена рабочей памяти (BACS, тест «Числовой ряд») выявила более низкие результаты у пациентов с «двойным диагнозом»: SchAl — Me = 16,0; M

$= 16,6 \pm 2,5$; $z = -1,45$; $Sch - Me = 18,0$; $M = 18,1 \pm 2,7$; $z = -0,87$; различия достоверны (Критерий U; $p < 0,001$).

Результаты всех трех тестов, включенных в оценку домена скорости обработки информации (BACS, Двигательный тест с фишками, тест «Шифровка», тест «Речевая беглость»), у респондентов из группы SchAl во время повторного тестирования были ниже, чем у пациентов с шизофренией без второго диагноза. Для SchAl: двигательный тест — $Me = 51,0$; $M = 52,5 \pm 17,2$; $z = -1,85$; «Шифровка» — $Me = 41,0$; $M = 42,7 \pm 8,6$; $z = -1,93$; тест «Речевая беглость» — $Me = 41,0$; $M = 40,5 \pm 5,8$; $z = -1,42$. Для когорты Sch: двигательный тест — $Me = 57,5$; $M = 60,8 \pm 17,7$; $z = -1,02$; «Шифровка» — $Me = 47,5$; $M = 48,1 \pm 8,3$; $z = -1,23$; тест «Речевая беглость» — $Me = 43,0$; $M = 43,4 \pm 5$; $z = -1,19$. Все обнаруженные различия достоверны (Критерий U; $p < 0,05$).

Повторное исследование исполнительных функций (BACS, тест «Башня Лондона») подтвердило результаты первичного анализа - пациенты группы SchAl справляются с выполнением задания хуже: $Me = 15,0$; $M = 14,5 \pm 2,4$; $z = -1,79$ против $Me = 15,0$; $M = 15,6 \pm 2,7$; $z = -1,15$ у группы Sch; различия достоверны (Критерий U; $p = 0,011$).

Общий композитный балл BACS между основной группы и группой сравнения вновь отличались: SchAl — $Me = 201,0$; $M = 202,5 \pm 33,3$; $z = -3,36$; Sch — $Me = 219,0$; $M = 225,5 \pm 37,9$; $z = -2,26$; различия статистически достоверны (Критерий U; $p < 0,001$). Во время выполнения заданий в группе SchAl, как и на протяжении первого исследования, отмечались большая утомляемость, аффективная неустойчивость, более длительное время, требуемое для успешного завершения задания, затрудненные концентрация и понимание правил выполнения тестов.

Представленные попарные сравнения когнитивных показателей во время каждого визита отдельно (Табл. 2, 3) демонстрируют наличие статистически значимых различий между группами пациентов с шизофренией (Sch) и сочетанной патологией (шизофрения и алкогольная зависимость, SchAl). Однако, данный подход не учитывает парный характер данных (повторные измерения у одного и того же

пациента) и, как следствие, может быть недостаточно чувствительным для выявления динамики изменений во времени. Более того, отдельный анализ не позволяет оценить, различается ли динамика изменения когнитивных функций между группами (т.е. наличие взаимодействия фактора группы и фактора времени).

Для комплексной оценки влияния коморбидности на когнитивные функции с учетом повторных измерений был применен метод линейных смешанных моделей. Данный метод позволяет учесть корреляцию между измерениями, выполненными у одного пациента, а также одновременно оценить влияние фиксированных факторов: наличие «двойного диагноза», времени (интервал в шесть месяцев между измерениями) и их взаимодействия.

Линейная смешанная модель показала статистически значимое влияние коморбидного алкогольного синдрома на вербальную память ($F = 16,47$; $p < 0,001$). Эффект времени ($F = 1,79$; $p = 0,181$) и взаимодействие коморбидности с временем ($F = 0,19$; $p = 0,658$) оказались незначимыми. Коэффициенты модели показали, что величина эффекта коморбидности составила $\beta = -0,54$ (95% ДИ: $-0,96 - -0,12$), что согласно критериям Коэна соответствует среднему эффекту. Фактор коморбидности объяснял приблизительно 6,8% дисперсии показателей вербальной памяти (частичный $\eta^2 = 0,068$) (Табл. 4).

Таблица 4. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами теста для оценки вербальной памяти.

	β (d Коэна)	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-0,54	-0,96 – -0,12	16,47	$p < 0,001$	0,068
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,79	$p = 0,181$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,19	$p = 0,658$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 – частичный эта квадрат.

При подробном анализе влияния наличия «двойного диагноза» на домен рабочей памяти линейная смешанная модель обнаружила достоверное влияние фактора коморбидности ($F = 30,99$; $p < 0,001$). Эффект времени ($F = 1,63$; $p = 0,204$) и взаимодействие коморбидности с временем ($F = 0,008$; $p = 0,927$) оказались незначимыми. В соответствии с результатами модели величина эффекта коморбидности составила $\beta = -0,58$ (95% ДИ: $-0,88 - -0,27$), что соответствует среднему по величине эффекту. Фактор коморбидности объяснял приблизительно 12,1% дисперсии результатов оценки рабочей памяти у пациентов обеих групп в построенной смешанной модели (частичный $\eta^2 = 0,121$) (Табл. 5).

Таблица 5. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами теста для оценки рабочей памяти.

	β (d Коэна)	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-0,58	-0,88 – -0,27	30,99	$p < 0,001$	0,121
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,63	$p = 0,204$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,008	$p = 0,927$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

С целью оценки домена скорости обработки информации респонденты выполняли три задания: двигательный тест с фишками, тест «Шифровка» и тест «Речевая беглость». Во всех трех случаях анализ с помощью метода смешанной модели выявил независимое от фактора времени статистически значимое различие между группами по наличию коморбидности: двигательный тест - $F = 14,56$; $p < 0,001$; $\beta = -0,83$; $\eta^2 = 0,06$; тест «Шифровка» - $F = 22,42$; $p < 0,001$; $\beta = -0,70$; $\eta^2 = 0,09$; тест «Речевая беглость» - $F = 15,09$; $p < 0,001$; $\beta = -0,24$; $\eta^2 = 0,06$. Эффект времени и взаимодействие коморбидности с временем во всех трех случаях были незначимыми ($p > 0,05$) (Табл. 6).

Таблица 6. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами тестов для оценки скорости обработки информации.

	β (d Коэна)	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Двигательный тест с фишками					
Коморбидность	-0,83	-1,44 – -0,21	14,56	$p < 0,001$	0,060
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	0,099	$p = 0,754$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,003	$p = 0,953$	-
тест «Шифровка»					
Коморбидность	-0,70	-1,10 – -0,31	22,42	$p < 0,001$	0,090
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	0,361	$p = 0,549$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,084	$p = 0,772$	-
тест «Речевая беглость»					
Коморбидность	-0,24	-0,42 – -0,05	15,09	$p < 0,001$	0,062
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	2,64	$p = 0,106$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,06	$p = 0,829$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Во время исследования домена исполнительных функций с помощью метода смешанных моделей было обнаружено достоверное различие между группами по наличию «двойного диагноза» ($F = 14,16$; $p < 0,001$; $\beta = -0,64$). Статистической значимости эффекта времени и взаимодействия коморбидности с временем не выявлено ($p > 0,05$). Наличие синдрома зависимости от алкоголя объясняло около 5,9% дисперсии (Табл. 7).

Таблица 7. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами теста для оценки исполнительных функций.

	β (d Коэна)	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-0,64	-1,15 – -0,12	14,16	$p < 0,001$	0,059
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,270	$p = 0,261$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,062	$p = 0,803$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Достоверное различие также обнаруживается и при оценке влияния коморбидности на комплексный показатель шкалы BACS, что подтверждает предыдущие находки по отдельным доменам ($F = 28,41$; $p < 0,001$). Эффект времени ($F = 1,419$; $p = 0,235$) и взаимодействие коморбидности с временем ($F = 0,008$; $p = 0,930$) по-прежнему остались незначимыми. Модель выявила величину эффекта коморбидности как $\beta = -1,14$ (95% ДИ: -1,73 – -0,54), что соответствует сильному по величине эффекту. Фактор коморбидности объяснял около 11,1% дисперсии результатов выполнения всех заданий шкалы BACS респондентами (частичный $\eta^2 = 0,121$) (Табл. 8).

Таблица 8. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами полной шкалы BACS.

	β (d Коэна)	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-1,14	-1,73 – -0,54	28,41	$p < 0,001$	0,111
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,63	$p = 0,204$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,008	$p = 0,927$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Таким образом, проведённое комплексное исследование когнитивного функционирования у пациентов с шизофренией (Sch) и коморбидным синдромом зависимости от алкоголя (SchAl) позволяет сформулировать следующие основные наблюдения:

У пациентов с «двойным диагнозом» (SchAl) обнаружен статистически значимый и клинически выраженный когнитивный дефицит по сравнению с пациентами, страдающими только шизофренией (Sch). Данный дефицит является генерализованным и затрагивает все исследованные домены: вербальную память, рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции, что подтверждается значимыми различиями как по отдельным тестам, так и по общему композитному баллу Краткой шкалы оценки когнитивных функций при шизофрении (BACS).

Результаты линейных смешанных моделей, учитывающих повторные измерения, позволили количественно оценить величину эффекта коморбидного алкогольного синдрома. Выраженная ассоциация с более низкими баллами отмечена в доменах вербальной памяти ($\beta = -0,54$) и рабочей памяти ($\beta = -0,58$), где эффект соответствует среднему уровню по критериям Коэна. Существенное влияние также зафиксировано на скорость обработки информации (наибольший эффект для двигательного теста: $\beta = -0,83$) и исполнительные функции ($\beta = -0,64$). Совокупное негативное влияние на общий когнитивный статус оказалось сильным ($\beta = -1,14$).

Анализ динамики за 6-месячный интервал между визитами не выявил статистически значимого основного эффекта фактора времени, а также значимого взаимодействия «коморбидность $\times$ время» ни для одного из когнитивных доменов. Это свидетельствует о том, что выявленные межгрупповые различия носят устойчивый характер в течение полугодового периода наблюдения. Когнитивный дефицит у пациентов группы SchAl представляет собой постоянную характеристику, а не состояние, усугубляющееся в краткосрочной перспективе.

Качественные особенности выполнения тестов: помимо количественных различий, у пациентов группы SchAI отмечены качественные особенности выполнения заданий: большая истощаемость, аффективная неустойчивость (раздражительность, нетерпеливость), затруднения в понимании и удержании инструкций, увеличение времени выполнения. Эти наблюдения согласуются с данными о более глубоком когнитивном дефиците и могут иметь значение для клинической практики при проведении нейропсихологической диагностики.

3.2. Социально-демографические и клинико-катамнестические факторы, оказывающие влияние на формирование когнитивного дефицита у пациентов с сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя.

В исследование было включено 8 номинальных факторов (наличие психически больных родственников, наличие страдающих зависимостью родственников, случаи суицидального поведения в семье, преморбидные особенности, уровень образования, социальный статус, суицидальные попытки у респондента, наличие инвалидности) и 11 количественных факторов (возраст первых проявлений шизофрении, возраст первой госпитализации в психиатрический стационар, количество госпитализаций в психиатрический стационар на момент исследования, .возраст первой пробы алкоголя, возраст формирования зависимости, возраст первой госпитализации в наркологический стационар, количество госпитализаций в наркологический стационар, толерантность к алкоголю, минимальная длительность ремиссии, максимальная длительность ремиссии, количество ЧМТ). В качестве зависимой переменной были использованы результаты выполнения шкалы BACS в первое посещение у основной группы (пациентов с сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя)

Дальнейший анализ данных, направленный на выявление факторов, оказывающих влияние на формирование когнитивного дефицита у пациентов с «двойным диагнозом», выполнялся в два последовательных этапа, направленных на оптимизацию соотношения числа предикторов и объема выборки для построения статистически валидной модели объяснения результатов прохождения тестов с помощью исследованных клинико-анамнестических факторов.

На первом этапе для каждого из 19 независимых факторов была построена отдельная модель простой линейной регрессии. Для каждого фактора рассчитывались коэффициенты детерминации (скорректированный R^2), отражающие доли дисперсии BACS, объясняемые каждым предиктором в отдельности. В результате первичного скрининга девятнадцати независимых факторов были идентифицированы 2 номинальных (наличие инвалидности, уровень образования) и 6 количественных (возраст первых проявлений шизофрении, возраст первой госпитализации в ПБ, количество госпитализаций в ПБ, возраст первой госпитализации в НБ, количество госпитализаций в НБ, минимальная длительность ремиссии) факторов, имевших статистически значимую индивидуальную прогностическую силу в отношении показателей BACS (Табл. 9). Остальные факторы оказались статистически не значимы и в последующую модель включены не были.

Таблица 9. Первичный скрининг прогностических факторов.

Предикторы	Скорр. R2	Знач.
Психически больной родственник	-	$p > 0,05$
Больной зависимостью родственник	-	$p > 0,05$
Суициды в семье	-	$p > 0,05$
Суицидальные попытки у пациента	-	$p > 0,05$
Наличие инвалидности	0,25	$p < 0,001$
Особенности преморбида	-	$p > 0,05$
Уровень образования	0,053	$p = 0,05$
Социальный статус	-	$p > 0,05$
Возраст первых проявлений шизофрении	0,14	$p < 0,003$
Возраст первой госпитализации в психиатрический стационар	0,12	$p = 0,005$
Количество госпитализаций в психиатрический стационар на момент исследования	0,442	$p < 0,001$
Возраст первой пробы алкоголя	-	$p > 0,05$
Возраст формирования синдрома зависимости	-	$p > 0,05$
Возраст первой госпитализации в наркологический стационар	0,094	$p = 0,013$
Количество госпитализаций в наркологический стационар на момент исследования	0,337	$p < 0,001$
Толерантность к алкоголю	-	$p > 0,05$
Минимальная длительность ремиссии	0,057	$p = 0,044$
Максимальная длительность ремиссии	-	$p > 0,05$
Количество ЧМТ	-	$p > 0,05$

В дальнейшем, для исключения мультиколлинеарности были построены множественные корреляции между отобранными факторами (Табл. 10). В ходе данного этапа, опираясь на показатель прогностической силы, исключался один из двух предикторов при достижении степени корреляции между ними сильного уровня

(более 0,7). Таким образом, были исключены следующие факторы: уровень образования и возраст первой госпитализации.

Таблица 10. Множественные корреляции между прогностическими факторами, обнаруживавшими статистическую значимость в результате первичного скрининга.

		Наличие инвалидности	Возраст первых проявлений шизофрении	Возраст первой госп. в ПБ	Кол-во госп. в ПБ	Возраст первой госп. в НБ	Кол-во госп. в НБ	Мин. длит. ремиссии	Уровень образования
Наличие инвалидности	R Пирсона	1	-,581	-,584	,510	,341	,608	-,380	-,549
	<i>p</i>		,000	,000	,000	,011	,001	,000	,000
Возраст первых проявлений шизофрении	R Пирсона	-,581	1	,964	-,384	,017	-,408	,363	,738
	<i>p</i>	,000		,000	,004	,899	,002	,007	,000
Возраст первой госп. в ПБ	R Пирсона	-,584	,964	1	-,372	,059	-,343	,340	,747
	<i>p</i>	,000	,000		,005	,666	,010	,011	,000
Кол-во госп. в ПБ	R Пирсона	-,510	-,384	-,372	1	,132	,461	-,338	-,294
	<i>p</i>	,000	,004	,005		,338	,000	,012	,029
Возраст первой госп. в НБ	R Пирсона	,341	,017	,059	,132	1	,545	-,074	-,094
	<i>p</i>	,011	,889	,666	,338		,000	,589	,493
Кол-во госп. в НБ	R Пирсона	,608	-,408	-,343	,461	,545	1	-,266	-,412
	<i>p</i>	,000	,002	,010	,000			,050	,002
Мин. длит. ремиссии	R Пирсона	-,380	,363	,340	-,338	-,074	-,266	1	,464
	<i>p</i>	,004	,007	,011	,012	,589	,050		,000
Уровень образования	R Пирсона	-,549	,738	,747	-,294	-,094	-,412	,464	1
	<i>p</i>	,000	,000	,000	,029	,493	,002	,000	

Для построения итоговой модели, ввиду небольшого количества респондентов, из оставшихся 6 факторов, были выбраны 3 предиктора, обладающие наибольшей прогностической силой в отношении BACS по показателю скорректированного R^2 (количество госпитализаций в НБ, количество госпитализаций в ПБ и наличие инвалидности).

Модель множественной линейной регрессии значимо предсказывала композитный показатель BACS и объясняла 52.2% его дисперсии ($R^2 = 0,549$; Скорр. $R^2 = 0,522$; $F = 20,662$; $p < 0,001$). Анализ независимого вклада предикторов (Частичная η^2) показал, что количество госпитализаций в психиатрический стационар являлось наиболее мощным предиктором, независимо объясняя 26,1% дисперсии ($\beta = -0,194$; $p < 0,001$). Количество госпитализаций в наркологический стационар вносило дополнительный, статистически достоверный, но меньший независимый вклад, объясняя 13,3% дисперсии ($\beta = -0,127$; $p = 0,007$). Фактор инвалидности оказался не значим в построенной модели ($p > 0,05$) (Рис. 1).

Сумма уникальных вкладов (39,4%) меньше общей объясненной дисперсии модели (52,2%), что указывает на наличие области перекрытия (12,8%) в прогностической силе этих двух предикторов. Это перекрытие является клинически обоснованным и отражает тесную взаимосвязь между тяжестью течения шизофрении и тяжестью алкогольной зависимости у пациентов с коморбидной патологией — часть дисперсии когнитивного дефицита может быть в равной степени отнесена на счет любого из этих двух взаимосвязанных факторов.

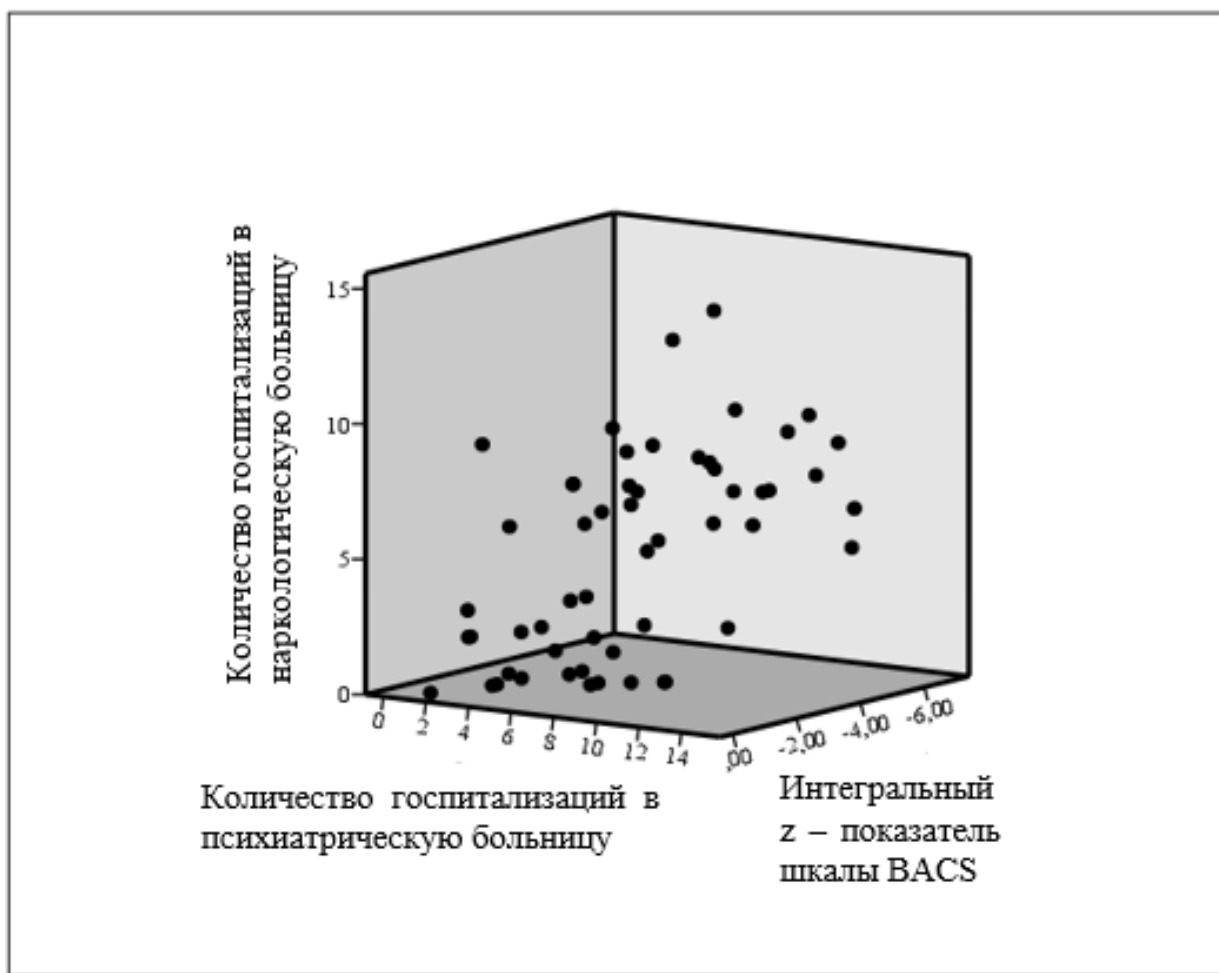


Рисунок 1. Трехмерная диаграмма рассеяния, отражающая совместное влияние частоты психиатрических и наркологических госпитализаций на интегральный когнитивный показатель (шкала BACS) у пациентов с сочетанной патологией ($n = 55$).

Таким образом, количество госпитализаций в психиатрический и наркологический стационары следует рассматривать, прежде всего, как клиничко-анамнестические маркеры тяжести течения психического и аддиктивного расстройств, статистически ассоциированные с более низкими показателями BACS. С учетом поискового характера анализа и объема выборки полученные результаты требуют подтверждения на более крупных независимых выборках.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.

4.1. Психопатологические характеристики пациентов с сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя.

При сравнении пациентов с «двойным диагнозом» (SchAl) и пациентов с шизофренией без сопутствующего синдрома алкогольной зависимости (Sch) по выраженности психопатологической симптоматики с помощью шкалы PANSS были выявлены статистически значимые различия.

Анализ данных первого визита демонстрирует, что группа SchAl имеет достоверно более высокие показатели по подшкале продуктивной симптоматики ($Me = 13,0$; $M = 12,6 \pm 2,4$ vs $Me = 9,0$; $M = 9,7 \pm 2,3$ в группе Sch; $p < 0,001$), по подшкале общей психопатологии ($Me = 25,0$; $M = 25,8 \pm 6,3$ vs $Me = 21,5$; $M = 21,8 \pm 3,4$; $p < 0,001$). Различия по подшкале негативной симптоматики не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,069$), однако средние и медианные значения также были несколько выше в основной группе. Суммарный показатель PANSS оказался значимо выше у пациентов с коморбидной алкогольной зависимостью ($Me = 52,0$; $M = 52,6 \pm 11,7$ vs $Me = 42,0$; $M = 44,6 \pm 8,1$; $p < 0,001$), что указывает на изначально более тяжелое психопатологическое состояние данной категории больных (Табл. 11).

Таблица 11. Сравнительный анализ выраженности психопатологической симптоматики у обследованных больных по шкале PANSS при первичном обследовании

	Sch (n = 60)		SchAl (n = 55)		p (Критерий Манна-Уитни)
	Me (Q1; Q3)	M ($\pm$ SD)	Me (Q1; Q3)	M ($\pm$ SD)	
PANSS (P)	9,0 (8; 11)	9,7 ($\pm$ 2,3)	13,0 (11; 14)	12,6 ($\pm$ 2,4)	$p < 0,001$
PANSS (N)	12,0 (10; 16)	13,1 ($\pm$ 3,8)	14,0 (11; 17)	14,3 ($\pm$ 3,8)	$p = 0,069$
PANSS (O)	21,5 (19; 24)	21,8 ($\pm$ 3,4)	25,0 (20; 31)	25,8 ($\pm$ 6,3)	$p < 0,001$
PANSS	42,0 (38; 52)	44,6 ($\pm$ 8,1)	52,0 (42; 62)	52,6 ($\pm$ 11,7)	$p < 0,001$

Примечание: Sch — группа сравнения (пациенты с параноидной шизофренией); SchAl — основная группа (пациенты с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя); Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Манна-Уитни

В рамках клинической оценки у пациентов с коморбидной патологией (SchAl) была отмечена характерная феноменологическая картина, отличающаяся от таковой у пациентов с шизофренией не осложненной алкогольной зависимостью (Sch). Больные с «двойным диагнозом» чаще предъявляли жалобы на наличие слуховые вербальные галлюцинации, при этом в анамнезе нередко указывали на употребление алкоголя в качестве субъективного компенсаторного механизма для временного снижения интенсивности или напряжения, связанных с «голосами». В процессе обследования данная группа пациентов также чаще демонстрировала признаки эмоциональной лабильности, проявляющейся в неустойчивости аффективного фона, эпизодах немотивированной раздражительности в сочетании с повышенной фоновой тревожностью и сниженной толерантностью к процедурным нагрузкам, что в ряд случаев осложняло клиническое интервьюирование и указывало на большую выраженность аффективной компоненты в структуре психопатологического состояния.

При повторном обследовании через шесть месяцев статистически достоверно отмечается сохранение преобладания продуктивной симптоматики в группе SchAl (Me = 12,0; M = 11,8 ± 2,1 vs Me = 9,0; M = 10,0 ± 2,5; $p < 0,001$), различия по подшкале общей психопатологии (SchAl: Me = 24,0; M = 23,8 ± 4,4; Sch: Me = 21,0; M = 21,5 ± 3,4; $p = 0,005$). Показатели подшкалы негативной симптоматики остаются статистически не значимыми ($p = 0,179$). Общий балл PANSS во время второго визита также остаётся достоверно более высоким в основной группе пациентов с «двойным диагнозом» (Me = 46,0; M = 48,8 ± 8,8 vs Me = 43,0; M = 44,2 ± 8,7; $p = 0,005$). (Табл. 12).

Таблица 12. Сравнительный анализ выраженности психопатологической симптоматики у обследованных больных по шкале PANSS через 6 месяцев катамнеза

	Sch (n = 60)		SchAl (n = 55)		p (Критерий Манна-Уитни)
	Me (Q1; Q3)	M (± SD)	Me (Q1; Q3)	M (± SD)	
PANSS (P)	9,0 (8; 12)	10,0 (±2,5)	12,0 (11; 13)	11,8 (±2,1)	$p < 0,001$
PANSS (N)	12,0 (9; 16)	12,8 (±4,2)	13,0 (11; 15)	13,5 (±3,5)	$p = 0,179$
PANSS (O)	21,0 (19; 23)	21,5 (±3,4)	24,0 (20; 27)	23,8 (±4,4)	$p = 0,005$
PANSS	43,0 (37; 49)	44,2 (±8,7)	46,0 (42; 55)	48,8 (±8,8)	$p = 0,005$

Примечание: Sch — группа сравнения (пациенты с параноидной шизофренией); SchAl — основная группа (пациенты с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя); Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Манна-Уитни

При повторном визите сохранялась сходная психопатологическая структура, характеризующаяся большей выраженностью продуктивных расстройств и общей психопатологической нагрузки в группе SchAl по сравнению с Sch. Во время обоих визитов также наблюдались различия в поведенческих и коммуникативных паттернах между группами. Пациенты группы сравнения с шизофренией без сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя (Sch) в ходе обследования чаще демонстрировали поведение, соответствующее негативной симптоматике: повышенную пассивность,

снижение спонтанной активности, эмоциональную безучастность (апатию) и выраженную подчиняемость инструкциям исследователя. Эта поведенческая пассивность контрастировала с большей эмоциональной заряженностью, амбивалентностью и иногда сопротивлением процедуре у пациентов с коморбидной алкогольной зависимостью, что, отражает как влияние личностных изменений, связанных с аддикцией, так и иную динамику аффективного компонента болезни.

Для комплексной оценки различий психопатологической картины у пациентов основной группы и группы сравнения с учетом повторных измерений был применен метод линейных смешанных моделей.

Линейная смешанная модель показала статистически достоверное влияние «двойного диагноза» на показатели подшкалы продуктивной симптоматики ($F = 55,32$; $p < 0,001$). Эффект времени ($F = 0,865$; $p = 0,353$) его взаимодействие с «коморбидностью» не достигли порога статистической значимости ($F = 3,825$; $p = 0,052$). Коэффициенты модели показали, что величина эффекта коморбидности составила $\beta = -1,69$ (95% ДИ: $-2,54 - -0,84$). Фактор коморбидного синдрома зависимости от алкоголя объяснял приблизительно 19,6% дисперсии показателей PANSS (P) (частичный $\eta^2 = 0,196$) (Табл. 13).

Таблица 13. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами подшкалы продуктивной симптоматики (PANSS (P))

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-1,69	-0,84 – -2,54	55,32	$p < 0,001$	0,196
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	0,865	$p = 0,353$	-
Коморбидность* Время	-	-	3,825	$p = 0,052$	0,016

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы PANSS; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

При анализе влияния факторов на показатели подшкалы негативной симптоматики «двойной диагноз» не достиг порога статистической значимости ($F =$

3,834; $p = 0,051$). Эффект времени ($F = 1,322$; $p = 0,251$) и фактор «время*коморбидность» ($F = 0,212$; $p = 0,645$) оказались не значимы. Коэффициенты модели показали, что величина эффекта коморбидности составила $\beta = -0,76$ (95% ДИ: -1,48 – -0,04). Наличие синдрома зависимости от алкоголя объясняло приблизительно 1,6% дисперсии показателей PANSS (N) (частичный $\eta^2 = 0,16$) (Табл. 14).

Таблица 14. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами подшкалы негативной симптоматики (PANSS (N))

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-0,76	-1,48 – -0,04	3,834	$p = 0,051$	0,016
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,322	$p = 0,251$	-
Коморбидность* Время	-	-	0,212	$p = 0,645$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы PANSS; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 – частичный эта квадрат.

При анализе влияния факторов на показатели подшкалы общей психопатологии основной эффект «двойного диагноза» оказался высоко значимым ($F = 27,807$; $p < 0,001$). Эффект времени также был статистически значимым ($F = 3,945$; $p = 0,048$), в то время как взаимодействие факторов «время*коморбидность» не достигло уровня значимости ($F = 2,107$; $p = 0,148$). Параметрические оценки модели показали, что величина основного эффекта коморбидности составила $\beta = -2,26$ (95% ДИ: -3,71 – -0,82), величина эффекта временного интервала составила $\beta = -2,03$ (95% ДИ: -3,72 – -0,50). Наличие синдрома зависимости от алкоголя объясняло 11,5% дисперсии показателей PANSS (O), интервал в шесть месяцев объяснял около 1,8% дисперсии подшкалы общей психопатологии (Табл. 15).

Таблица 15. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на результаты прохождения пациентами подшкалы общей психопатологии (PANSS (O))

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-2,26	-3,71 – -0,82	27,807	$p < 0,001$	0,115
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-2,03	-3,72 – -0,50	3,945	$p = 0,048$	0,018
Коморбидность* Время	-	-	2,107	$p = 0,148$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы PANSS; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Анализ взаимодействия факторов и общего балла по шкале PANSS выявил достоверный основной эффект «двойного диагноза» ($F = 25,549$; $p < 0,001$). Эффект времени ($F = 2,936$; $p = 0,088$) оказался не значим, как взаимодействие факторов «время*коморбидность» ($F = 1,935$; $p = 0,166$). Линейная смешанная модель показала, что величина основного эффекта коморбидности составила $\beta = -4,55$ (95% ДИ: -7,78 – -1,31) и он объяснял около 10,3% дисперсии показателя (Табл. 16).

Таблица 16. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов коморбидности и времени на общий балл PANSS

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Коморбидность	-4,55	-7,78 – -1,31	25,549	$p < 0,001$	0,103
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	2,936	$p = 0,088$	-
Коморбидность* Время	-	-	1,935	$p = 0,166$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы PANSS; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Таким образом, проведённый сравнительный анализ клинико-психопатологической картины у пациентов с шизофренией не осложненной алкоголизмом (Sch) и с коморбидным синдромом зависимости от алкоголя (SchAl) позволяет сформулировать следующие выводы:

Наличие синдрома зависимости от алкоголя у больных шизофренией является значимым фактором, ассоциированным со статистически достоверным повышением общей психопатологической нагрузки, что подтверждается как результатами поперечного сравнения групп, так и анализом линейных смешанных моделей (основной эффект коморбидности для общего балла PANSS: $F = 25,549$, $p < 0,001$; $\beta = -4,55$).

Психопатологический профиль коморбидных пациентов характеризуется избирательной тяжестью. Наиболее выраженное и устойчивое влияние алкогольная зависимость оказывает на продуктивную (позитивную) симптоматику (основной эффект коморбидности для PANSS-P: $F = 55,32$, $p < 0,001$), что клинически проявлялось в более частых жалобах на слуховые галлюцинации, а также в феномене использования алкоголя для субъективного облегчения состояния. Значимое влияние коморбидности также установлено для показателей общей психопатологии (PANSS-O: $F = 27,807$, $p < 0,001$), отражающей комплекс сопутствующих аффективных, тревожных и поведенческих нарушений. Влияние на негативную симптоматику (PANSS-N) не достигло порога достоверности ($F = 3,834$, $p = 0,051$).

Поведенческие и коммуникативные паттерны в группах существенно различались. Пациенты с шизофренией без второго диагноза чаще демонстрировали картину, соответствующую негативной симптоматике (апатия, пассивность, эмоциональное обеднение). В то время как пациенты с коморбидной алкогольной зависимостью отличались большей эмоциональной лабильностью, амбивалентностью, раздражительностью и сниженной толерантностью к обследованию, что отражает более сложный и аффективно насыщенный психопатологический профиль данной категории респондентов.

Клиническая значимость эффекта коморбидности являлась высокой. Наличие алкогольной зависимости объясняло около 19,6% дисперсии показателей продуктивной симптоматики (частичный $\eta^2 = 0,196$ для PANSS-P), 11,5% дисперсии общей психопатологии ($\eta^2 = 0,115$ для PANSS-O) и 10,3% дисперсии общего балла

PANSS ($\eta^2 = 0,103$), что количественно подтверждает его роль как одного из ключевых маркеров, свидетельствующих о тяжести состояния.

4.2. Особенности течения наркологического заболевания у пациентов с «двойным диагнозом»

Из всех 55 пациентов, хотя бы раз в жизни находившихся на лечении в наркологическом стационаре 43 респондента. Среди этой группы возраст первых проб алкоголя составил $16,2 \pm 2,8$ лет, возраст формирования зависимости составил $22,5 \pm 3,3$ года. Средний возраст первой госпитализации в наркологический стационар составил $26,2 \pm 3,8$ лет со средним количеством госпитализаций в $6,1 \pm 3$. Среднесуточная толерантность у данной группы пациентов составила 231 ± 108 мл чистого этилового спирта, что соответствует примерно 4,6л слабоалкогольных напитков (5% этанола) 1,9л вина (12%) или 0,58л крепкого алкоголя (40%).

Среди 12 респондентов, ни разу не находившихся в течение жизни на лечении в наркологическом стационаре, возраст первых проб алкоголя составил $17,5 \pm 2,6$ лет, возраст формирования зависимости составил $22,4 \pm 2,1$ года, среднесуточное количество выпиваемого алкоголя у данной группы пациентов составило 137 ± 39 мл чистого этилового спирта, что соответствует примерно 2,7л слабоалкогольных напитков (5% этанола) 1,1л вина (12%) или 0,34л крепкого алкоголя (40%), статистически значимо различалась между группами только толерантность к алкоголю (критерий Манна-Уитни; $p = 0,007$) (Табл. 17).

Таблица 17. Клиники-анамнестические характеристики пациентов с сочетанием шизофрении и алкоголизма в зависимости от лечения в стационарных условиях.

	SchAl(1) (n = 43)		SchAl(2) (n = 12)		p (Критерий Манна-Уитни)
	Me	M ± SD	Me	M ± SD	
Возраст первой пробы алкоголя	16,0	16,2 ± 2,8 лет	17,0	17,5 ± 2,6 лет	p = 0,133
Возраст формирования зависимости	23,0	22,5 ± 3,3 года	22,5	22,4 ± 2,1 года	p = 0,943
Толерантность к алкоголю	200	231 ± 108 мл	150	137 ± 39 мл	p = 0,007

Примечание: SchAl (1) – пациенты, лечившиеся стационарно; SchAl (2) – пациенты, не лечившиеся в стационаре; p - уровень достоверности критерия Манна-Уитни; Me – медиана; M – среднее значение; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation)

Результаты оценки выраженности алкогольной зависимости с помощью опросника AUDIT позволили выявить устойчивые статистически значимые различия между сравниваемыми клиническими группами в зависимости от наличия предшествующего стационарного лечения. Пациенты, имеющие опыт терапии в наркологическом стационаре (группа SchAl(1)), демонстрировали более высокие суммарные баллы по шкале AUDIT как на первом, так и на втором визите, что отражает большую клиническую выраженность синдрома зависимости.

На первом визите медианный балл в группе SchAl(1) составил 25,0 (M = 26,0 ± 3,7), тогда как в группе пациентов без стационарного лечения (SchAl(2)) этот показатель был достоверно ниже: Me = 23,5 (M = 23,1 ± 2,3); выявленные различия являются статистически значимыми согласно критерию Манна–Уитни (p = 0,021). На втором визите сохраняется аналогичная динамика: в группе SchAl(1) зафиксирован медианный балл 25,0 (M = 25,5 ± 3,3), в то время как в группе SchAl(2) медиана снизилась до 22,0 (M = 21,5 ± 2,1); различия между группами остаются статистически достоверными (p = 0,017) (Табл. 18).

Таблица 18. Результаты оценки тяжести зависимости от алкоголя с помощью AUDIT у пациентов в зависимости от наличия опыта лечения в стационарных условиях.

	SchAl(1) (n = 43)		SchAl(2) (n = 12)		p (Критерий Манна-Уитни)
	Me (Q1; Q3)	M ± SD	Me (Q1; Q3)	M ± SD	
AUDIT (визит 1)	25,0 (22; 27)	26,0 ± 3,7	23,5 (22; 26)	23,1 ± 2,3	p = 0,021
AUDIT (визит 2)	25,0 (21; 26)	25,5 ± 3,3	22,0 (20; 25)	21,5 ± 2,1	p = 0,017

Примечание: SchAl (1) – пациенты, лечившиеся стационарно; SchAl (2) – пациенты, не лечившиеся в стационаре; p - уровень достоверности критерия Манна-Уитни; Me – медиана; M – среднее значение; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля)

Анализ субъективной выраженности влечения к алкоголю с использованием Визуальной аналоговой шкалы (VAS) выявил устойчивые статистически значимые различия между группами пациентов в зависимости от наличия предшествующего стационарного наркологического лечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты, уже имеющие опыт стационарной терапии (группа SchAl(1)), демонстрируют более высокие количественные показатели субъективной оценки влечения к алкоголю по сравнению с пациентами, наркологическое лечение которых ранее ограничивалось амбулаторными формами (группа SchAl(2)).

На первом визите медианный показатель по VAS в группе SchAl(1) составил 6,5 баллов ($M = 6,5 \pm 1,2$), тогда как в группе SchAl(2) он был значимо ниже: Me = 6,0 баллов ($M = 5,7 \pm 0,6$). Различия между группами являются статистически достоверными (критерий Манна–Уитни, $p = 0,015$). На втором визите сохраняется и даже усиливается выявленная закономерность: в группе SchAl(1) медианное значение оставалось на уровне 6,0 баллов ($M = 6,3 \pm 1,4$), в то время как в группе SchAl(2) оно снизилось до 5,0 баллов ($M = 5,0 \pm 0,8$). Различия между группами на втором визите также являются статистически значимыми ($p = 0,006$) (Табл. 19).

Таблица 19. Результаты оценки интенсивности патологического влечения к алкоголю с помощью Визуальной аналоговой шкалы (VAS) у пациентов в зависимости от наличия опыта лечения в стационарных условиях.

	SchAl(1) (n = 43)		SchAl(2) (n = 12)		p (Критерий Манна-Уитни)
	Me (Q1; Q3)	M ± SD	Me (Q1; Q3)	M ± SD	
VAS (визит 1)	6,5 (5; 8)	6,5 ± 1,2	6,0 (5; 6,5)	5,7 ± 0,6	p = 0,015
VAS (визит 2)	6,0 (5; 7)	6,3 ± 1,4	5,0 (4; 6)	5,0 ± 0,8	p = 0,006

Примечание: SchAl (1) – пациенты, лечившиеся стационарно; SchAl (2) – пациенты, не лечившиеся в стационаре; p - уровень достоверности критерия Манна-Уитни; Me – медиана; M – среднее значение; SD – стандартное отклонение (Standard Deviation); (Q1; Q3) – интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля)

Для комплексной оценки различий в выраженности наркологического заболевания у пациентов в зависимости от наличия опыта стационарного лечения в течение жизни и с учетом повторных визитов был применен метод линейных смешанных моделей.

Углубленный анализ подтвердил наличие значимого влияния факторы опыта стационарного лечения на большую тяжесть синдрома зависимости от алкоголя по анкете AUDIT ($F = 13,673$; $p < 0,001$). Эффект времени ($F = 1,278$; $p = 0,261$), и взаимодействие факторов ($F = 0,313$; $p = 0,577$) не достигли уровня статистической достоверности. Коэффициенты модели показали, что величина основного выявленного эффекта составила $\beta = -4,0$ (95% ДИ: $-6,96 - -1,01$) и он объяснял около 12% дисперсии показателя (частичный $\eta^2 = 0,12$) (Табл. 20).

Таблица 20. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов стационарного лечения и времени на балл AUDIT

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Наличие опыта лечения в НБ	-4,0	-6,96 – -1,01	13,673	$p < 0,001$	0,120
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,278	$p = 0,261$	-
Опыт лечения в НБ*Время	-	-	0,313	$p = 0,577$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы AUDIT; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

При анализе влияния факторов на баллы по VAS влияние стационарного лечения в анамнезе подтвердило значимость ($F = 13,556$; $p < 0,001$). Эффекты временного интервала ($F = 2,746$; $p = 0,101$) и «время*стационарное лечение в анамнезе» ($F = 0,502$; $p = 0,480$) не достигли требуемого уровня достоверности. Параметрические оценки модели показали, что величина основного эффекта стационарирования составила $\beta = -1,24$ (95% ДИ: -2,10 – -0,37). Наличие в анамнезе лечения в условиях наркологической больницы объясняло 11,6% дисперсии балла по VAS (Табл. 21).

Таблица 21. Результаты линейной смешанной модели влияния факторов стационарного лечения и времени на балл VAS

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Наличие опыта лечения в НБ	-1,24	-2,10 – -0,37	13,556	$p < 0,001$	0,116
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	2,746	$p = 0,101$	-
Опыт лечения в НБ*Время	-	-	0,502	$p = 0,480$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы VAS; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Таким образом, проведённый анализ особенностей течения наркологического заболевания у пациентов с «двойным диагнозом» (шизофрения и синдром зависимости от алкоголя) позволил сделать следующие выводы:

Пациенты с коморбидной патологией представляют клинически неоднородную группу. На основании анамнеза стационарного наркологического лечения выделены две подгруппы: пациенты, имевшие такой опыт (SchAl(1), n=43), и пациенты, не лечившиеся ранее в стационаре (SchAl(2), n=12). Эти группы не различаются по возрастным параметрам дебюта алкоголизации (первая проба: ~16-17 лет) и формирования синдрома зависимости (~22-23 года), однако статистически значимо различаются по тяжести текущего аддиктивного расстройства.

Ключевым дифференцирующим фактором является толерантность к алкоголю. Пациенты с опытом стационарного лечения (SchAl(1)) характеризуются достоверно более высокой среднесуточной толерантностью ($M = 231 \pm 108$ мл чистого этанола) по сравнению с пациентами без такого опыта (SchAl(2), $M = 137 \pm 39$ мл; $p = 0,007$). Это указывает на более тяжёлую форму зависимости с выраженным прогрессированием заболевания, потребовавшим госпитализации.

Опыт стационарного лечения является устойчивым маркером большей клинической выраженности синдрома зависимости. Данный фактор оказывает статистически значимое основное влияние как на объективные показатели по шкале AUDIT ($F = 13,673$; $p < 0,001$; $\beta = -4,0$; $\eta^2 = 0,120$), так и на субъективную оценку влечения по ВАШ ($F = 13,556$; $p < 0,001$; $\beta = -1,24$; $\eta^2 = 0,116$). Пациенты группы SchAl(1) демонстрируют более высокие баллы на обоих визитах, что отражает стабильно более тяжёлое течение аддикции.

Динамика показателей зависимости за шестимесячный период наблюдения является незначимой. Временной фактор («Визит») и его взаимодействие с фактором «опыт стационарного лечения» не достигают уровня статистической значимости ни для AUDIT, ни для ВАШ. Это свидетельствует о хроническом, стабильном характере течения алкогольной зависимости в исследуемой популяции, с относительно небольшими колебаниями выраженности симптоматики в рамках полугодового интервала, независимо от предыдущего опыта терапии.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ШИЗОФРЕНИИ И СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ.

Пятьдесят пять респондентов с сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя были разделены на четыре группы в зависимости от основного принимаемого антипсихотического препарата: пролонгированная форма АП, АПП, АВП, АТП. Сравнение данных подгрупп носило натуралистический, наблюдательный и исследовательский характер. Подгруппы не формировались методом рандомизации, различались по исходным клиническим показателям, а сопутствующая терапия, в том числе антидепрессанты, нормотимики, корректоры побочных эффектов и др. при разделении пациентов на группы не учитывалось. В связи с вышеизложенным полученные различия не могут однозначно интерпретироваться как доказательство причинного преимущества одной схемы над другой.

В первую группу вошли 13 больных (7 муж., 6 жен.) получающих в качестве основного антипсихотического препарата пролонгированную форму нейролептика (Галоперидол-депо, Флуфеназин-депо, Рисперидон конста, Зуклопентиксол депо, Палиперидон Ксеплион и Палиперидон Тревикта). Средний возраст первой группы составил 39 лет, 3 респондента на момент исследования имели общее среднее образование, 6 респондентов - среднее профессиональное, 1 - неоконченное высшее и 3 - высшее профессиональное образование. Средний возраст манифестации эндогенного заболевания в данной группе составил 25 лет, возраст формирования синдрома зависимости от алкоголя составил в среднем 22 года.

Во вторую группу вошли 15 пациентов (13 муж., 2 жен.) получающих в качестве основного антипсихотического препарата АПП (Галоперидол). Средний возраст второй группы составил 40 лет, 6 респондентов на момент исследования имели общее среднее образование, 5 респондента - среднее профессиональное, 2 - неоконченное высшее и 2 - высшее профессиональное образование. Средний возраст манифестации эндогенного заболевания в данной группе составил 22 лет, возраст формирования синдрома зависимости от алкоголя составил в среднем 22 года.

В третью группу вошли 19 пациентов (10 муж., 9 жен.) получающих в качестве основного антипсихотического препарата АВП (Кветиапин, Луразидон, Рисперидон, Палиперидон, Оланзапин, Клозапин). Средний возраст третьей группы составил 38 лет, 5 респондентов на момент исследования имели общее среднее образование, 3 респондента - среднее профессиональное, 1 - неоконченное высшее и 10 - высшее профессиональное образование. Средний возраст манифестации эндогенного заболевания в данной группе составил 25 лет, возраст формирования синдрома зависимости от алкоголя составил в среднем 23 года.

В четвертую группу вошли 8 пациентов (4 муж., 4 жен.) получающих в качестве основного антипсихотического препарата АТП (Карипразин, Арипипразол). Средний возраст четвертой группы составил 38 лет, 1 респондент на момент исследования имел общее среднее образование, 3 респондента - среднее профессиональное, 2 - неоконченное высшее и 2 - высшее профессиональное образование. Средний возраст манифестации эндогенного заболевания в данной группе составил 26 лет, возраст формирования синдрома зависимости от алкоголя составил в среднем 23 года.

Группы испытуемых были нормированы по возрасту ($F = 0,579$; $p = 0,652$), полу ($\chi^2 = 5,506$; $p = 0,174$), полученному образованию ($\chi^2 = 11,108$; $p = 0,268$) (Табл. 22).

Таблица 22. Характеристики четырех групп респондентов с «двойным диагнозом» в зависимости от вида принимаемого нейролептического препарата.

		Пролонгированные формы (N13)	АПП (N15)	АВП (N19)	АТП (N8)
Пол	Муж.	7 (53,8%)	13 (86,7%)	10 (52,6%)	4 (50,0%)
	Жен.	6 (46,2%)	2 (13,3%)	9 (47,4%)	4 (50,0%)
Возраст		39 лет	40 лет	38 лет	38 лет
Ср. возраст начала эндогенного заболевания		25 лет	22 года	25 лет	26 лет
Ср. возраст формирования синдрома зависимости от алкоголя		22 года	22 года	23 года	23 года
Образование	Общее среднее	3 (23,1%)	6 (40,0%)	5 (26,3%)	1 (12,5%)
	Среднее проф.	6 (46,2%)	5 (33,3%)	3 (17,6%)	3 (37,5%)
	Неокон. высшее	1 (7,7%)	2 (13,3%)	1 (5,3%)	2 (25,0%)
	Высшее	3 (23,1%)	2 (13,3%)	10 (52,6%)	2 (25,0%)

5.1 Сравнительный анализ вариантов основной антипсихотической терапии и их ассоциаций с выраженностью психопатологической симптоматики.

В ходе анализа результатов обследования во время первого визита были обнаружены статистически достоверные различия между группами пациентов с коморбидным течением шизофрении и алкоголизма на разных схемах лечения, в зависимости от основного вида принимаемого нейролептика – пролонгированные формы, АПП, АВП или АТП, по субшкале позитивных симптомов PANSS (критерий Краскала-Уоллиса, $p = 0,027$). По субшкалам негативных и общих психопатологических симптомов как и по общему значению шкалы PANSS значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$) (Табл. 23). В результате подробного анализа межгрупповых различий по субшкале позитивной симптоматики с помощью множественных попарных сравнений с поправкой Бонферрони значимые различия ($p = 0,035$) были идентифицированы между группой респондентов, принимающих пролонгированную форму нейролептиков ($Me = 11,0$; $M = 11,31 \pm 1,7$) и группой пациентов, принимающих антипсихотики первого поколения ($Me = 13,0$; $M = 13,8 \pm 1,7$), между остальными группами достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 23. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и выраженности психопатологической симптоматики по PANSS (первый визит).

	G1 (n=13)		G2 (n=15)		G3 (n=19)		G4 (n=8)		p (Критерий Краскала-Уоллиса)
	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	
PANSS (P)	11,0 (10;13)	11,3 (±1,7)	13,0 (13;15)	13,8 (±1,7)	13,0 (10;15)	12,8 (±2,6)	11,0 (10;15)	11,9 (±3,0)	$p = 0,027$
PANSS (N)	14,0 (12;18)	13,1 (±3,8)	16,0 (14;20)	16,3 (±3,3)	13,0 (10;14)	14,2 (±4,3)	12,5 (10;15)	12,9 (±2,4)	$p = 0,090$
PANSS (O)	25,0 (22;32)	23,7 (±5,2)	30,0 (21;33)	28,2 (±5,9)	24,0 (22;28)	25,6 (±7,1)	23,0 (21;29)	25,2 (±6,3)	$p = 0,314$
PANSS	52,0 (44;67)	48,0 (±9,7)	60,0 (50;67)	58,3 (±9,7)	50,0 (47;59)	52,5 (±13,6)	44,5 (42;57)	49,9 (±10,8)	$p = 0,131$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; PANSS (P) – подшкала продуктивной симптоматики; PANSS (N) – подшкала негативной симптоматики; PANSS (O) – подшкала общей психопатологии; PANSS – сводное по трем субшкалам; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Во время повторного тестирования с интервалом в шесть месяцев были выявлены значимые различия между группами респондентов по субшкале позитивных симптомов (критерий Краскала-Уоллиса, $p = 0,030$), субшкале негативных симптомов (критерий Краскала-Уоллиса, $p = 0,008$) и общему балу PANSS (критерий Краскала-Уоллиса, $p = 0,009$) (Табл. 24).

В ходе углубленного анализа межгрупповых различий по субшкале позитивной симптоматики с помощью множественных попарных сравнений с поправкой Бонферрони значимые различия ($p = 0,026$) были идентифицированы между группой респондентов, принимающих пролонгированную форму нейролептиков (G1) и группой пациентов, принимающих антипсихотики первого поколения (G2), между остальными группами достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Подробная оценка по субшкале негативной симптоматики выявила достоверные различия между когортой респондентов, принимающих АПП и группами G1 ($p = 0,010$) и G4 ($p = 0,046$). Различия между остальными группами были незначимы.

Множественные попарные сравнения терапевтических групп по общему баллу PANSS выявили значимые различия ($p = 0,006$) между группой респондентов, принимающих пролонгированную форму нейролептиков (G1) и группой пациентов, принимающих антипсихотики первого поколения (G2), между остальными группами достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$). В случае всех трех субшкал и общего балла PANSS у когорты пациентов, принимающих АПП были наибольшие баллы.

Таблица 24. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата с выраженностью психопатологической симптоматики по PANSS (повторный визит).

	G1 (N13)		G2 (N15)		G3 (N19)		G4 (N8)		Критерий Краскала-Уоллиса
	Me (Q1; Q3)	M $\pm$ SD	Me (Q1; Q3)	M $\pm$ SD	Me (Q1; Q3)	M $\pm$ SD	Me (Q1; Q3)	M $\pm$ SD	
PANSS (P)	11,0 (9;12)	11,5 ($\pm 1,7$)	13,0 (12;14)	12,7 ($\pm 1,5$)	12,0 (11;14)	12,0 ($\pm 2,2$)	12,5 (10;13)	12,0 ($\pm 2,7$)	$p = 0,030$
PANSS (N)	11,0 (9;13)	12,0 ($\pm 2,7$)	15,0 (14;19)	16,0 ($\pm 3,1$)	12,0 (10;18)	13,2 ($\pm 3,8$)	12,5 (10;14)	12,1 ($\pm 2,0$)	$p = 0,008$
PANSS (O)	22,0 (19;26)	22,2 ($\pm 3,8$)	26,0 (23;28)	25,7 ($\pm 4,0$)	22,0 (19;24)	22,7 ($\pm 4,8$)	22,0 (19;26)	23,0 ($\pm 4,4$)	$p = 0,173$
PANSS	42,0 38;54)	43,8 ($\pm 7,0$)	54,0 (50;62)	54,5 ($\pm 6,6$)	45,0 (40;57)	48,7 ($\pm 9,8$)	44,5 (42;53)	46,2 ($\pm 7,8$)	$p = 0,009$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; PANSS (P) – подшкала продуктивной симптоматики; PANSS (N) – подшкала негативной симптоматики; PANSS (O) – подшкала общей психопатологии; PANSS – сводное по трем субшкалам; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Линейная смешанная модель подтвердила статистическую значимость ассоциации разновидности принимаемого антипсихотического препарата на показатели подшкалы продуктивной симптоматики ($F = 5,944$; $p < 0,001$). Эффекты времени и взаимодействие «Схема*Время» оказались не значимы ($p > 0,05$). Коэффициенты модели показали, что значима разница между пациентами, принимающими пролонгированные формы (G1) и группами, принимающими АПП (G2; $\beta = -2,38$) и АВП (G3; $\beta = -1,56$). Фактор «Схема терапии» объяснял приблизительно 5,6% дисперсии показателей PANSS (P) (частичный $\eta^2 = 0,005$) (Табл. 25).

Таблица 25. Результаты линейной смешанной модели ассоциации вида принимаемого нейролептика и времени с результатами прохождения пациентами подшкалы продуктивной симптоматики (PANSS (P))

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	5,944	$p < 0,001$	0,056
G1vsG2	-2,38	-3,93 – -0,83	-	$p < 0,001$	-
G1vsG3	-1,56	-3,03 – -0,09	-	$p = 0,031$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	2,236	$p = 0,138$	-
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,280	$p = 0,839$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Применение линейной смешанной модели позволило выявить значимые ассоциации схемы антипсихотической терапии и показателей негативной симптоматики ($F = 6,519$; $p < 0,001$). Основной эффект временного фактора, а также взаимодействие «Схема терапии*Время» не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Парные сравнения продемонстрировали следующие значимые различия. Пациенты, получавшие антипсихотики первого поколения (G2), характеризовались более высокими баллами PANSS-N чем респонденты на пролонгированных формах (G1; $\beta = -3,59$; $p < 0,001$), принимающие АВП (G3; $\beta = -$

2,45; $p = 0,026$) и АТП (G4; $\beta = -3,66$; $p = 0,005$). Общий эффект фактора «Схема терапии» объяснял около 6,1% дисперсии показателей PANSS-N (частичный $\eta^2 = 0,061$) (Табл. 26).

Таблица 26. Результаты линейной смешанной модели ассоциации вида принимаемого нейролептика и времени с результатами прохождения пациентами подшкалы негативной симптоматики (PANSS (N))

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	6,519	$p < 0,001$	0,061
G1vsG2	-3,59	-6,07 – -1,10	-	$p < 0,001$	-
G3vsG2	-2,45	-4,72 – -0,19	-	$p = 0,026$	-
G4vsG2	-3,66	-6,53 – -0,79	-	$p = 0,005$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,374	$p = 0,244$	-
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,079	$p = 0,971$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Оценка ассоциации факторов и показателей подшкалы общей психопатологии выявила достоверный основной эффект схемы терапии ($F = 2,718$; $p = 0,049$). Для эффекта временного промежутка порог статистической достоверности не был достигнут ($F = 3,623$; $p = 0,060$), так же, как и для взаимодействия факторов «СхемаТерапии*Время» ($p = 0,998$). Параметрические оценки модели показали, что величина основного эффекта класса принимаемого препарата составила $\beta = -4,01$ между группами пациентов, принимающих пролонгированный нейролептик (G1) и принимающими АПП (G2) ($p = 0,040$), величина эффекта временного интервала составила $\beta = -2,25$. Различные схемы терапии объясняли 2,9% дисперсии показателей субшкалы общей психопатологии, временной интервал объяснял около 3,8% дисперсии (Табл. 27).

Таблица 27. Результаты линейной смешанной модели ассоциации вида принимаемого нейрорептика и времени с результатами прохождения пациентами подшкалы общей психопатологии (PANSS (O))

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	2,718	p = 0,049	0,029
G1vsG2	-4,01	-7,90 – -0,12	-	p = 0,040	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-2,25	-7,60 – -3,10	3,623	p = 0,060	0,038
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,044	p = 0,988	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Смешанная линейная модель взаимодействия факторов и общего балла по шкале PANSS выявил достоверный основной эффект между терапевтическими группами ($F = 5,811$; $p < 0,001$). Для влияния временного интервала ($F = 3,781$; $p = 0,055$) и для его взаимодействия со схемой терапии ($p = 1,0$) достоверных различий выявлено не было. Согласно коэффициентам модели величина основного эффекта схемы лечения составила $\beta = -10,55$ между группами G1 и G2 ($p < 0,001$) и $\beta = -8,37$ между G4 и G2 ($p = 0,045$). Комплексное влияния фактора «схема лечения» объяснял около 5,9%, влияние временного интервала объясняло около 3,9% дисперсии общего балла PANSS (Табл. 28).

Таблица 28. Результаты линейной смешанной модели ассоциации вида принимаемого нейролептика и времени с общим балл PANSS

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	5,811	$p < 0,001$	0,059
G1vsG2	-10,55	-17,68 – -3,41	-	$p < 0,001$	-
G4vsG2	-8,37	-16,61– -0,12	-	$p = 0,045$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	3,62	-6,18 – 13,43	3,781	$p = 0,055$	0,039
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,004	$p = 1,0$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Таким образом, на основании результатов комплексного сравнительного анализа разновидностей антипсихотических препаратов при коморбидном течении шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя сформулированы следующие выводы:

Разновидность принимаемого антипсихотика является значимым фактором, ассоциированным со структурой психопатологической симптоматики. Применение типичных нейролептиков (АПП) связано с наибольшей выраженностью как продуктивных, так и негативных симптомов по сравнению с другими терапевтическими режимами. Данный вывод подтверждается результатами кросс-секционного анализа и получает статистическое подтверждение в рамках лонгитюдной оценки с применением линейных смешанных моделей.

Терапия пролонгированными (депо) формами антипсихотиков ассоциирована с меньшим уровнем выраженности продуктивной симптоматики. Пациенты данной группы характеризовались достоверно более низкими показателями по подшкале PANSS-P в сравнении с группами, получавшими типичные нейролептики ($\beta = -2,38$;

$p < 0,001$) и атипичные антипсихотики ($\beta = -1,56$; $p = 0,031$). Преимущество данной схемы носит стабильный характер и не зависит от временного фактора.

Типичные нейролептики (АПП) ассоциированы с наименее благоприятным профилем в отношении негативной симптоматики и общей психопатологической нагрузки по сравнению со всеми другими анализируемыми схемами. Кроме того, группа АПП продемонстрировала наивысшие интегральные показатели по шкале PANSS, что указывает на генерализованно более тяжёлое психопатологическое состояние.

Атипичные антипсихотики (АВП) и препараты с парциальной агонистической активностью (АТП) занимают промежуточное положение по показателям оценки психопатологической симптоматики. Респонденты, принимающие указанные виды препаратов, не демонстрировали столь выраженного преимущества, как пациенты на пролонгированных формах, тем не менее, показывали меньшую выраженность негативных расстройств по сравнению больными, получавшими типичные нейролептики.

Временная динамика психопатологических показателей характеризуется относительно универсальным характером при отсутствии значимого взаимодействия с фактором схемы терапии.

Стоит отметить, что в связи с исходной неоднородностью подгрупп и отсутствия значимого взаимодействия «схема терапии x время» полученные результаты следует трактовать как межгрупповые ассоциации, а не как доказанное преимущество той или иной схемы лечения.

5.2 Сравнительный анализ вариантов основной антипсихотической терапии и их ассоциаций с выраженностью аддиктивных проявлений.

Анализ выраженности алкогольной зависимости с использованием анкеты AUDIT выявил статистически значимые различия между четырьмя терапевтическими группами пациентов (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,001$) (Табл. 29). Последующий анализ множественных попарных сравнений с поправкой Бонферрони

показал, что группа пациентов, получавших антипсихотики первого поколения (G2; Me = 30,0; M = 29,9 ± 1,5), имела значимо более высокие баллы AUDIT по сравнению со всеми другими группами ($p < 0,001$ для каждой группы). Между остальными терапевтическими группами статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Наиболее низкие показатели среди опрошенных были у пациентов, принимающих АТП (Me = 23,0; M = 22,6 ± 1,8).

Таблица 29. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и тяжести синдрома зависимости от алкоголя по AUDIT (первый визит).

	G1		G2		G3		G4		p (Критерий Краскала-Уоллиса)
	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	
AUDIT	24,0 (22;25)	23,9 (±2,5)	30,0 (29;31)	29,9 (±1,5)	24,0 (21;26)	23,9 (±3,0)	23,0 (21;24)	22,6 (±1,8)	$p < 0,001$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Оценка влечения к алкоголю, выраженная с помощью Визуальной аналоговой шкале (VAS) обнаружила достоверные различия между четырьмя группами респондентов (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,001$). В ходе дальнейшего статистического анализа было выявлено, что когорта пациентов, принимающих АПП (G2; Me = 7,0; M = 7,4 ± 0,6) значимо выше оценивала свое влечение к алкоголю на момент обследования, чем группа G1 ($p < 0,001$), G3 ($p = 0,007$) и G4 ($p < 0,001$), кроме того, достоверно различались между собой группы G3 и G4 ($p = 0,031$). Наиболее низкие результаты при оценке влечения к алкоголю давали респонденты, принимающие антипсихотики третьего поколения (Me = 5,0; M = 5,1 ± 0,9), (Табл. 30).

Таблица 30. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и интенсивности патологического влечения к алкоголю по VAS (первый визит).

	G1		G2		G3		G4		Критерий Краскала-Уоллиса
	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	
VAS	6,0 (5;6)	5,9 (±0,7)	7,0 (7;8)	7,4 (±0,6)	6,0 (6;7)	6,3 (±1,1)	5,0 (4;6)	5,1 (±0,9)	$p < 0,001$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Повторная оценка тяжести алкогольной зависимости обнаружила статистически значимые различия между четырьмя терапевтическими группами пациентов (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,001$) (Табл. 31). Множественные попарные сравнения с поправкой Бонферрони подтвердили достоверность более высоких результатов по AUDIT у пациентов, получавших антипсихотики первого поколения (G2; Me = 30,0; M = 30,7 ± 2,7), по сравнению с тремя другими когортами ($p < 0,001$ для каждой). Между остальными терапевтическими группами статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Наиболее низкие показатели среди опрошенных были у пациентов, принимающих АТП (Me = 20,5; M = 20,8 ± 2,5).

Таблица 31. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и тяжести синдрома зависимости от алкоголя по AUDIT (повторный визит).

	G1		G2		G3		G4		Критерий Краскала-Уоллиса
	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	
AUDIT	23,0 (21;25)	22,5 (±3,0)	30,0 (30;33)	30,7 (±2,7)	23,0 (22;25)	22,9 (±3,3)	20,5 (19;24)	20,8 (±2,5)	$p < 0,001$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее

арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Проведенная после шестимесячного интервала оценка влечения к алкоголю обнаружила достоверные различия между четырьмя группами респондентов (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,001$). В ходе последующих сравнений было выявлено, что когорта пациентов, принимающих АПП (G2; Me = 7,0; M = 7,4 ± 0,9) оценивала субъективное желание выпить спиртное достоверно сильнее, чем три другие терапевтические когорты ($p < 0,001$ во всех трех сравнениях). Также, значимо различались между собой группы G3 и G4 ($p = 0,021$). Наиболее низкие результаты при оценке влечения к алкоголю давали респонденты, принимающие антипсихотики третьего поколения (Me = 4,5; M = 4,6 ± 0,7), (Табл. 32).

Таблица 32. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и интенсивности патологического влечения к алкоголю по VAS (повторный визит).

	G1		G2		G3		G4		Критерий Краскала- Уоллиса
	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	Me (Q1; Q3)	M ±SD	
VAS	5,0 (4;6)	5,3 (±1,0)	7,0 (7;8)	7,4 (±0,9)	6,0 (5;7)	5,9 (±1,2)	4,5 (4;5)	4,6 (±0,7)	$p < 0,001$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Для комплексной оценки различий в ассоциациях в отношении проявлений синдрома зависимости от алкоголя у респондентов, получающих различные виды нейролептиков с учетом повторных визитов был применен метод линейных смешанных моделей.

Углубленный анализ подтвердил значимые ассоциации класса антипсихотика и показателей AUDIT ($F = 55,520$; $p < 0,001$). Основной эффект временного фактора, а также взаимодействие «Схема терапии*Время» не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Коэффициенты модели показали, что пациенты, получавшие

антипсихотики первого поколения (G2), характеризовались более высокими баллами по анкете AUDIT, чем респонденты принимающие пролонгированные формы (G1; $\beta = -7,14$; $p < 0,001$), АВП (G3; $\beta = -6,91$; $p < 0,001$) и АТП (G4; $\beta = -8,64$; $p < 0,001$). Общий эффект влияния схемы лечения объяснял около 36,2% дисперсии анкеты AUDIT (частичный $\eta^2 = 0,362$) (Табл. 33).

Таблица 33. Результаты линейной смешанной модели ассоциации вида принимаемого нейрорептика и времени с результатами заполнения анкеты AUDIT

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	55,520	$p < 0,001$	0,362
G1vsG2	-7,14	-9,08 – -5,19	-	$p < 0,001$	-
G3vsG2	-6,91	-8,68 – -5,14	-	$p < 0,001$	-
G4vsG2	-8,64	-10,90 – -6,40	-	$p < 0,001$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	2,763	$p = 0,100$	-
СхемаТерапии*В ремя	-	-	1,251	$p = 0,295$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы PANSS; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Исследование ассоциаций факторов с выраженностью влечения к алкоголю с помощью VAS обнаружило достоверный основной эффект схемы терапии ($F = 26,952$; $p < 0,001$). Для эффекта временного промежутка ($p = 0,051$) и взаимодействия факторов не было обнаружено необходимого уровня достоверности ($p = 0,627$). Подробная оценка показала, что группа пациентов, принимающих АПП значимо отличалась от остальных трех когорт (G1 – $\beta = -1,76$; G3 – $\beta = -1,25$; G4 – $\beta = -2,49$; $p < 0,001$ для всех трех сравнений), так же как и группы G3 и G4 между собой ($\beta = -1,23$; $p < 0,001$). Величина эффекта для фактора «Время» составила $\beta = -0,56$. Класс принимаемого препарата объяснял примерно 21,1% дисперсии, временной интервал объяснял около 3,7% дисперсии VAS (Табл. 34).

Таблица 34. Результаты линейной смешанной модели ассоциации вида принимаемого нейролептика и времени с выраженностью влечения к алкоголю (VAS)

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	26,952	$p < 0,001$	0,211
G1vsG2	-1,76	-2,47 – -1,05	-	$p < 0,001$	-
G3vsG2	-1,25	-1,80 – -0,60	-	$p < 0,001$	-
G4vsG2	-2,49	-3,31 – -1,67	-	$p < 0,001$	-
G4vsG3	-1,23	-2,02 – -0,44	-	$p < 0,001$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-0,56	-4,14 – 15,39	3,900	$p = 0,051$	0,037
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,584	$p = 0,627$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в баллах шкалы PANSS; ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Таким образом, комплексный анализ ассоциации различных классов антипсихотической терапии и выраженности синдрома зависимости от алкоголя у пациентов с коморбидным течением шизофрении позволил сделать следующие выводы:

Класс антипсихотика значимо ассоциирован с тяжестью проявлений алкогольной зависимости. Статистический анализ выявил, что фактор «Схема терапии» оказывает достоверное и устойчивое влияние как на объективные показатели тяжести зависимости (AUDIT: $F = 55.520$; $p < 0,001$), так и на субъективное влечение (VAS: $F = 26,952$; $p < 0,001$). Этот эффект сохранялся на обоих визитах, что свидетельствует о его стабильном характере.

Терапия типичными нейролептиками (АПП) ассоциирована с наиболее неблагоприятными показателями в наркологической сфере у пациентов с «двойным диагнозом». Респонденты когорты G2 (АПП) демонстрировали статистически достоверные более высокие баллы по шкале AUDIT и визуальной аналоговой шкале (VAS) по сравнению со всеми другими группами ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Величина эффекта была клинически значимой: разница в баллах AUDIT достигала 7.1–8.6 пунктов, что отражает существенно более тяжёлое течение синдрома зависимости от алкоголя.

Группы пациентов на пролонгированных формах (G1), атипичных антипсихотиках (G3) и парциальных агонистах (G4) не различались между собой по показателям AUDIT. При этом все они значимо превосходили группу АПП. Наименьшие показатели влечения к алкоголю (по VAS) отмечались в группе, получавшей антипсихотики третьего поколения (АТП).

Временной интервал (6 месяцев) и его взаимодействие со схемой терапии не достигли уровня статистической значимости в модели как для AUDIT, так и для VAS.

Отсутствие значимого взаимодействия «Схема терапии x Время» не позволяет заключить, что именно вариант антипсихотика определял динамику аддиктивной симптоматики. Полученные различия отражают ассоциации между вариантом основной терапии и выраженностью аддиктивных проявлений в данной выборке.

5.3 Сравнительный анализ вариантов основной антипсихотической терапии и их ассоциаций с когнитивными показателями.

В ходе исследования скорости обработки информации в профиле когнитивных функций статистически достоверные различия были обнаружены при анализе результатов выполнения двигательного теста с фишками (критерий Краскала-Уоллиса; $p = 0,024$) (Табл. 35). При проведении множественных сравнений результатов достоверных различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 35. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и домена скорости обработки информации (BACS) (первый визит).

		Тест с фишками	Шифровка	Речевая беглость
G1	Me (Q1; Q3)	50,0 (43; 63)	43,0 (37; 48)	41,0 (36; 44)
	M $\pm$ SD	56,3 ($\pm$ 17,7)	44,4 ($\pm$ 10,9)	39,7 ($\pm$ 6,7)
	z	-1,4	-1,7	-1,5
G2	Me (Q1; Q3)	44,0 (38; 48)	36,0 (34; 44)	36,0 (34; 37)
	M $\pm$ SD	44,7 ($\pm$ 13,2)	38,5 ($\pm$ 7,0)	35,3 ($\pm$ 2,5)
	z	-2,6	-2,3	-1,7
G3	Me (Q1; Q3)	52,0 (46; 56)	43,0 (39; 49)	40,0 (38; 45)
	M $\pm$ SD	52,4 ($\pm$ 15,0)	42,9 ($\pm$ 6,4)	40,6 ($\pm$ 4,7)
	z	-1,9	-2,0	-1,5
G4	Me (Q1; Q3)	54,0 (49; 58)	44,5 (38; 50)	41,0 (36; 45)
	M $\pm$ SD	57,6 ($\pm$ 15,9)	44,7 ($\pm$ 6,5)	40,9 ($\pm$ 4,4)
	z	-1,3	-1,6	-1,5
Критерий Краскала-Уоллиса		$p = 0,024$	$p = 0,089$	$p = 0,156$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

При решении задач для оценки когнитивных функций в доменах слухоречевой памяти и рабочей памяти были выявлены статистически значимые различия между четырьмя когортами респондентов (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,005$). В домене исполнительных функций достоверных различий обнаружить не удалось (Табл. 36). Во время последующей углубленной обработки результатов теста для оценки слухоречевой памяти достоверно подтверждены более низкие результаты когорты респондентов, принимающих АПП (G2) и тремя остальными группами ($p < 0,001$ в каждом из сравнений), между остальными группами по данному тесту достоверных

различий не обнаружено ($p > 0,05$). При анализе результатов теста для оценки рабочей памяти обнаружены значимые различия между группой G2 и группой G4 ($p = 0,038$). Между оставшимися когортами достоверных различий не было обнаружено ($p > 0,05$) (Табл. 36).

Таблица 36. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и доменов слухоречевой памяти, рабочей памяти и исполнительных функций (BACS) (первый визит).

		Тест на заучивание слов	Числовой ряд	Тест «Башня Лондона»
G1	Me (Q1; Q3)	36,0 (34; 39)	17,0 (15; 18)	15,0 (13; 16)
	M $\pm$ SD	36,0 ($\pm 3,8$)	16,3 ($\pm 2,0$)	14,3 ($\pm 2,2$)
	z	-1,8	-1,5	-1,9
G2	Me (Q1; Q3)	28,0 (26; 29)	15,0 (13; 15)	12,0 (11; 14)
	M $\pm$ SD	27,7 ($\pm 2,7$)	14,4 ($\pm 1,8$)	12,5 ($\pm 1,6$)
	z	-3,0	-2,1	-2,6
G3	Me (Q1; Q3)	37,0 (35; 41)	17,0 (16; 18)	15,0 (12; 16)
	M $\pm$ SD	35,7 ($\pm 5,8$)	16,7 ($\pm 2,2$)	14,3 ($\pm 2,6$)
	z	-1,8	-1,4	-2,0
G4	Me (Q1; Q3)	41,0 (34; 43)	17,5 (16; 19)	15,0 (13; 16)
	M $\pm$ SD	39,0 ($\pm 4,9$)	17,1 ($\pm 2,0$)	14,9 ($\pm 2,3$)
	z	-1,2	-1,2	-1,4
Критерий Краскала-Уоллиса		$p < 0,001$	$p = 0,012$	$p = 0,226$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me – медиана; (Q1; Q3) – интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение (Standard Deviation); p – уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

При оценке суммарного балла шкалы BACS анализ выявил значимые различия между терапевтическими группами (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,001$) (Табл. 37). Последовавшие за этим множественные сравнения четырех когорт обнаружили

достоверно более низкие значения BACS у респондентов, принимающих АПП (G2) ($Me = 170,0$; $M = 173,1 \pm 23,6$; $z = -4,6$), чем у пациентов из группы, принимающих пролонгированные формы ($p = 0,016$), принимающих АВП ($p = 0,025$) и принимающих АТП ($p = 0,008$).

Таблица 37. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и общего балла BACS (первый визит).

		Общая оценка BACS
G1	Me (Q1; Q3)	194,0 (185; 234)
	M $\pm$ SD	207,0 ($\pm 30,4$)
	z	-3,2
G2	Me (Q1; Q3)	170,0 (159; 183)
	M $\pm$ SD	173,1 ($\pm 23,6$)
	z	-4,6
G3	Me (Q1; Q3)	202,0 (190; 215)
	M $\pm$ SD	202,7 ($\pm 28,2$)
	z	-3,4
G4	Me (Q1; Q3)	213,5 (192; 230)
	M $\pm$ SD	214,2 ($\pm 26,6$)
	z	-2,8
Критерий Краскала-Уоллиса		$p < 0,001$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Статистически достоверные различия между терапевтическими группами были обнаружены в ходе анализа результатов выполнения двигательного теста с фишками (критерий Краскала-Уоллиса; $p = 0,034$) и теста «Речевая беглость» (критерий Краскала-Уоллиса; $p = 0,029$) при оценке домена скорости обработки информации

(Табл. 38). Несмотря на это, результаты проведенных множественных сравнений в случае обоих тестов значимых различий не подтвердили ($p > 0,05$).

Таблица 38. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и домена скорости обработки информации (BACS) (повторный визит).

		Тест с фишками	Шифровка	Речевая беглость
G1	Me (Q1; Q3)	56,0 (42; 65)	45,0 (39; 50)	42,0 (37; 47)
	M $\pm$ SD	58,7 ($\pm$ 19,9)	45,7 ($\pm$ 10,0)	42,2 ($\pm$ 6,9)
	z	-1,2	-1,5	-1,3
G2	Me (Q1; Q3)	43,0 (35; 51)	38,0 (34; 43)	36,0 (32; 37)
	M $\pm$ SD	44,7 ($\pm$ 13,1)	38,2 ($\pm$ 7,6)	35,5 ($\pm$ 3,8)
	z	-2,6	-2,4	-1,7
G3	Me (Q1; Q3)	51,0 (39; 61)	42,0 (37; 49)	43,0 (39; 46)
	M $\pm$ SD	51,9 ($\pm$ 17,3)	43,3 ($\pm$ 7,2)	42,5 ($\pm$ 4,9)
	z	-2,0	-2,0	-1,3
G4	Me (Q1; Q3)	54,5 (48; 61)	44,0 (37; 51)	42,5 (38; 46)
	M $\pm$ SD	58,4 ($\pm$ 15,8)	44,6 ($\pm$ 9,0)	42,1 ($\pm$ 4,2)
	z	-1,2	-1,6	-1,4
Критерий Краскала-Уоллиса		$p = 0,034$	$p = 0,143$	$p = 0,029$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me – медиана; (Q1; Q3) – интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение (Standard Deviation); p – уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Оценка результатов тестов когнитивных функций в доменах слухоречевой памяти и рабочей памяти обнаружила значимые различия между четырьмя когортами респондентов (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,001$) (Табл. 39).

Дальнейших подробный анализ между конкретными терапевтическими группами в домене слухоречевой памяти подтвердил достоверность более низких

показателей пациентов, принимающих АПП (G2) и тремя остальными группами ($p < 0,001$ в каждом из сравнений), между остальными группами по данному тесту достоверных различий не обнаружено ($p > 0,05$).

При исследовании результатов задания для оценки рабочей памяти обнаружены значимые различия между когортой G2 и группами G3 ($p = 0,005$) и G4 ($p < 0,001$). Между остальными терапевтическими когортами по данному тесту достоверных различий не было обнаружено ($p > 0,05$).

Попарные сравнения с поправкой Бонферрони, проведенные в домене исполнительных функций выявили достоверные различия между G2 и G4 ($p = 0,016$). Различия между остальными группами остались незначимы ($p > 0,05$).

Таблица 39. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и доменов слухоречевой памяти, рабочей памяти и исполнительных функций (BACS) (повторный визит).

		Тест на заучивание слов	Числовой ряд	Тест «Башня Лондона»
G1	Me (Q1; Q3)	38,0 (37; 42)	17,0 (15; 19)	14,0 (13; 16)
	M $\pm$ SD	36,0 ($\pm$ 3,7)	16,6 ($\pm$ 2,5)	14,8 ($\pm$ 2,6)
	z	-1,3	-1,4	-1,7
G2	Me (Q1; Q3)	29,0 (27; 29)	14,0 (13; 16)	13,0 (13; 14)
	M $\pm$ SD	27,7 ($\pm$ 2,3)	14,3 ($\pm$ 1,7)	12,9 ($\pm$ 1,6)
	z	-2,9	-2,1	-2,5
G3	Me (Q1; Q3)	39,0 (35; 41)	18,0 (16; 19)	15,0 (13; 16)
	M $\pm$ SD	37,6 ($\pm$ 4,5)	17,4 ($\pm$ 2,3)	14,5 ($\pm$ 2,3)
	z	-1,5	-1,2	-1,8
G4	Me (Q1; Q3)	40,5 (37; 43)	18,5 (17; 20)	15,5 (15; 18)
	M $\pm$ SD	40,2 ($\pm$ 5,1)	18,5 ($\pm$ 1,8)	16,6 ($\pm$ 2,2)
	z	-1,0	-0,8	-0,7
Критерий Краскала-Уоллиса		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,067$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Анализ общего балла шкалы BACS выявил наличие значимых различия между группами (критерий Краскала-Уоллиса, $p < 0,001$) (Табл. 40). Последующая оценка подтвердила достоверность выявленной в отдельных доменах тенденции к более низким результатам BACS у респондентов, принимающих АПП (G2) (Me = 167,0; M = $174,3 \pm 20,9$; z = -4,6), чем у пациентов из трех остальных терапевтических групп, принимающих пролонгированные формы ($p = 0,002$), принимающих АВП ($p = 0,013$) и принимающих АТП ($p = 0,003$). Иных статистически значимых различий обнаружено не было ($p > 0,05$).

Таблица 40. Результаты проведения оценки ассоциации вида основного антипсихотического препарата и общего балла BACS (повторный визит).

		Общая оценка BACS
G1	Me (Q1; Q3)	204,0 (191; 247)
	M $\pm$ SD	216,8 ($\pm$ 32,3)
	z	-2,7
G2	Me (Q1; Q3)	167,0 158; 188)
	M $\pm$ SD	174,3 ($\pm$ 20,9)
	z	-4,6
G3	Me (Q1; Q3)	209,0 (194; 223)
	M $\pm$ SD	207,5 ($\pm$ 30,9)
	z	-3,2
G4	Me (Q1; Q3)	220,5 (194; 234)
	M $\pm$ SD	220,5 ($\pm$ 29,9)
	z	-2,5
Критерий Краскала-Уоллиса		$p < 0,001$

Примечание: G1 – пациенты, принимающие пролонг. формы нейролептиков; G2 – пациенты, принимающие АПП; G3 – пациенты, принимающие АВП; G4 – пациенты, принимающие АТП; Me — медиана; (Q1; Q3) — интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); M — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение (Standard Deviation); p — уровень достоверности критерия Краскала-Уоллиса

Для комплексной оценки различий в ассоциациях в отношении проявлений когнитивного дефицита у респондентов, получающих различные виды нейролептиков с учетом повторных визитов был применен метод линейных смешанных моделей.

Смешанная линейная модель ассоциации исследуемых факторов и результатов выполнения двигательного теста показала наличие достоверного основного эффекта между терапевтическими группами ($F = 4,233$; $p = 0,007$). Временной интервал в шесть месяцев и взаимодействие факторов «Схема Терапии*Время» не достигли уровня значимости ($p > 0,05$). Согласно коэффициентам модели, величина основного

эффекта схемы лечения составила $\beta = -1,31$ между группами G1 и G2 ($p = 0,013$) и $\beta = -1,33$ между G4 и G2 ($p = 0,040$). В целом, влияние фактора вида принимаемого класса антипсихотического препарата объясняло около 4% дисперсии результатов двигательного теста с фишками (Табл. 41).

Таблица 41. Результаты линейной смешанной модели ассоциации факторов схемы терапии и времени и результатов прохождения пациентами двигательного теста с фишками

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	4,233	$p = 0,007$	0,040
G1vsG2	-1,31	-2,44 – -0,19	-	$p = 0,013$	-
G4vsG2	-1,33	-2,63 – -0,03	-	$p = 0,040$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	0,049	$p = 0,825$	-
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,051	$p = 0,985$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Исследование результатов выполнения теста «Шифровка» обнаружило наличие достоверного эффекта класса нейролептического препарата ($F = 2,891$; $p = 0,039$). Факторы «Время» и «Схема Терапии*Время» не достигли уровня значимости ($p > 0,05$). При углубленном анализе статистически достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Различия в терапевтических схемах объясняли около 2,7% дисперсии результатов теста «Шифровка» (Табл. 42).

Таблица 42. Результаты линейной смешанной модели ассоциации факторов схемы терапии и времени и результатов прохождения пациентами теста «Шифровка»

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	2,891	p = 0,039	0,027
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	0,041	p = 0,840	-
СхемаТерапии*Время	-	-	0,037	p = 0,990	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Подробная оценка ассоциации исследуемых факторов и результатов выполнения теста «Речевая беглость» не показала наличие достоверного эффекта у всех трех исследуемых фактором: терапевтических групп (F = 2,233; p = 0,089), повторных посещений (F = 1,402; p = 0,239) и взаимодействия факторов «Схема Терапии*Время» (F = 0,142; p = 0,935). (Табл. 43).

Таблица 43. Результаты линейной смешанной модели ассоциации факторов схемы терапии и времени с результатами прохождения пациентами теста «Речевая беглость»

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	2,233	p = 0,089	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,402	p = 0,239	-
СхемаТерапии*Время	-	-	0,142	p = 0,935	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Анализ с помощью смешанной модели выявил значимую ассоциацию вида принимаемого антипсихотического препарата с результатами выполнения теста для оценки слухоречевой памяти (F = 35,381; p < 0,001). Временной интервал в шесть месяцев (F = 3,699; p = 0,057) и взаимодействие факторов не достигли уровня достоверности (p = 0,890). Углубленный анализ показал значимое различие между

группами G1 и G2 ($\beta = -1,40$; $p < 0,001$), G3 и G2 ($\beta = -1,32$; $p < 0,001$), G4 и G2 ($\beta = -1,86$; $p < 0,001$). Величина эффекта временного интервала составила $\beta = 0,20$. Комплексное влияние фактора вида принимаемого препарата объясняло около 26,2% дисперсии результатов теста для оценки слухоречевой памяти, эффект повторных визитов около 3,5% дисперсии (Табл. 44).

Таблица 44. Результаты линейной смешанной модели ассоциации факторов схемы терапии и времени с результатами прохождения пациентами теста для оценки слухоречевой памяти

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	35,381	$p < 0,001$	0,262
G1vsG2	-1,40	-1,89 – -0,90	-	$p < 0,001$	-
G3vsG2	-1,32	-1,77 – -0,87	-	$p < 0,001$	
G4vsG2	-1,86	-2,43 – -1,29	-	$p < 0,001$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	0,20	-0,47 – 0,88	3,699	$p = 0,057$	0,035
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,209	$p = 0,890$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Анализ ассоциации исследуемых факторов с результатами выполнения теста для оценки рабочей памяти выявил наличие достоверного основного эффекта между терапевтическими группами ($F = 10,438$; $p < 0,001$). Временной интервал в шесть месяцев и взаимодействие факторов «Схема Терапии*Время» не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Параметрическая оценка смешанной модели обнаружила величина эффекта схемы между группами G1 и G2 ($\beta = -0,65$; $p = 0,006$), G3 и G2 ($\beta = -0,77$; $p < 0,001$), G4 и G2 ($\beta = -1,09$; $p < 0,001$). Различия между терапевтическими группами объясняли около 9,3% дисперсии результатов теста для оценки рабочей памяти (Табл. 45).

Таблица 45. Результаты линейной смешанной модели ассоциации факторов схемы терапии и времени с результатами прохождения пациентами теста для оценки рабочей памяти

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	10,438	$p < 0,001$	0,093
G1vsG2	-0,65	-1,16 – -0,13	-	$p = 0,006$	-
G3vsG2	-0,77	-1,24 – -0,30	-	$p < 0,001$	-
G4vsG2	-1,09	-1,68 – -0,50	-	$p < 0,001$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,447	$p = 0,232$	-
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,409	$p = 0,747$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Смешанная линейная модель ассоциации исследуемых факторов с результатами выполнения двигательного теста показала наличие значимого эффекта вида принимаемого нейролептика ($F = 4,809$; $p = 0,004$). Повторные визиты и взаимодействие факторов были не значимы ($p > 0,05$). Согласно коэффициентам модели, величина основного эффекта схемы лечения составила $\beta = -1,51$ между группами G4 и G2 ($p = 0,002$), значимый различий между остальными группами не обнаружено. Фактор разновидности антипсихотика объяснял около 4,5% дисперсии результатов теста для исследования исполнительный функций (Табл. 46).

Таблица 46. Результаты линейной смешанной модели ассоциации факторов схемы терапии и времени с результатами прохождения пациентами теста для оценки исполнительных функций

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	4,809	p = 0,004	0,045
G4vsG2	-1,51	-2,61 – -0,41	-	p = 0,002	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	1,441	p = 0,233	-
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,244	p = 0,866	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d: 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Подробная оценка обнаружила наличие значимой ассоциации основного эффекта принимаемого антипсихотика и результатов общего балла по шкале BACS (F = 12,778; p < 0,001). Временной интервал в шесть месяцев и взаимодействие факторов «Схема Терапии*Время» не достигли уровня значимости (p > 0,05). Попарные сравнения показали, что величина эффекта составила β = -1,67 для различий между группами G1 и G2 (p < 0,001), β = -1,36 между G3 и G2 (p < 0,001) и β = -2,02 между G4 и G2 (p < 0,001). В целом, разница в принимаемых препаратах объясняла около 11,1% дисперсии результатов выполнения BACS (Табл. 47).

Таблица 47. Результаты линейной смешанной модели ассоциации факторов схемы терапии и времени с общим баллом BACS

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	12,778	$p < 0,001$	0,111
G1vsG2	-1,67	-2,58 – -0,76	-	$p < 0,001$	-
G3vsG2	-1,36	-2,19 – -0,53	-	$p < 0,001$	-
G4vsG2	-2,02	-3,07 – -0,97	-	$p < 0,001$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	0,944	$p = 0,333$	-
СхемаТерапии*В ремя	-	-	0,114	$p = 0,951$	-

Примечание: β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Таким образом, комплексное нейрокогнитивное тестирование с использованием шкалы BACS и применением линейных смешанных моделей для анализа динамики позволили установить следующие ассоциации между видом антипсихотика и когнитивными показателями у пациентов с коморбидным течением шизофрении и алкогольной зависимости:

Разновидность антипсихотика значимо ассоциирована с выраженностью и профилем когнитивного дефицита. Статистический анализ выявил устойчивый и высокосignимый основной эффект фактора «Схема терапии» на показатели по шкале BACS в целом ($F = 12,778$; $p < 0,001$) и на большинство её отдельных доменов.

Терапия типичными нейролептиками (АПП) ассоциирована с наихудшими когнитивными показателями по всем основным доменам. Пациенты группы G2 (АПП) достоверно уступали другим терапевтическим группам, демонстрируя наиболее выраженный дефицит в слухоречевой памяти (β эффекта от -1,32 до -1,86 при сравнении с другими группами, $p < 0,001$), рабочей памяти (β от -0,65 до -1,09, $p < 0,001$) и скорости обработки информации (зрительно-моторная координация, β от -1,31 до -1,33, $p < 0,05$).

Пролонгированные формы и атипичные антипсихотики ассоциированы с более благоприятным когнитивным профилем. Респонденты групп G1 (пролонг.), G3 (АВП) и G4 (АТП) не имели достоверных различий между собой по большинству тестов, в то же время достоверно превосходя пациентов из группы АПП.

Респонденты, принимающие препараты с парциальной агонистической активностью (АТП, G4) показывают тенденцию к наилучшим результатам в отдельных когнитивных доменах. В группе G4 зафиксированы наиболее высокие (хотя и не всегда статистически значимо отличные от G1 и G3) показатели в тестах на слухоречевую память, рабочую память и исполнительные функции (тест «Башня Лондона»).

Временная динамика когнитивных функций слабо выражена и не зависит от схемы терапии. Фактор времени (6 месяцев) и его взаимодействие со схемой лечения в большинстве моделей не достигли статистической значимости.

Отсутствие значимого взаимодействия «Схема терапии x Время» указывает на то, что выявленные различия отражают преимущественно устойчивые межгрупповые особенности, а не доказанную разницу в когнитивной эффективности лечения. Более благоприятный профиль у пациентов, получавших препараты с парциальной агонистической активностью и пролонгированные формы, следует рассматривать как предварительное натралистическое наблюдение, требующее проверки в тщательно контролируемом рандомизированном проспективном исследовании.

ГЛАВА 6. ИНТЕГРАТИВНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ КОГНИТИВНОГО ДЕФИЦИТА.

На основании выводов, сделанных в предыдущих главах, были выбраны основные факторы, ассоциированные с проявлениями когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией без сопутствующей алкогольной зависимости и сочетанием шизофрении с синдромом зависимости от алкоголя. Проведен комплексный анализ с целью оценки связи всех выбранных факторов с общим баллом

BACS с учетом взаимного влияния данных факторов между собой и во время повторных измерений в рамках единой смешанной линейной.

Первоначальная модель была построена для общей выборки в сто пятнадцать респондентов (60 чел. с шизофренией без синдрома зависимости от алкоголя, 55 чел. с «двойным диагнозом»). В нее были включены следующие факторы – «Наличие коморбидности», «Схема терапии», «Количество госпитализаций в психиатрический стационар», «Количество госпитализаций в наркологический стационар», «Повторные визиты с интервалом в шесть месяцев». Пациенты группы сравнения распределялись по схемам терапии следующим образом: G1 – 19 чел., G2 – 15 чел., G3 – 18чел., G4 – 8 чел.

Подробная оценка обнаружила наличие достоверного основного эффекта схемы терапии на общие баллы по шкале BACS ($F = 11,567$; $df_1 = 3$; $df_2 = 221,864$; $p < 0,001$). Попарные сравнения показали, что величина эффекта составила $\beta = -1,21$ для различий между группами G1 и G2 ($p < 0,001$), $\beta = -0,60$ между G3 и G2 ($p = 0,021$) и $\beta = -1,33$ между G4 и G2 ($p < 0,001$), а также значимые различия между G1 и G3 ($\beta = -0,61$; $p = 0,010$) и между G4 и G3 ($\beta = -0,72$; $p = 0,015$). В целом, схема терапии объясняла около 6,0% дисперсии результатов выполнения BACS. Наиболее высокие показатели отмечались в когорте, принимающей парциальные агонисты D₂ рецепторов (G4), наиболее низкие в группе пациентов, принимающих АПП (G2)

Временной интервал в шесть месяцев не достиг уровня значимости ($p = 0,088$).

Наличие комплексного фактора «коморбидность» оказывало достоверное влияние на показатели BACS ($F = 29,392$; $p < 0,001$) с эффектом $\beta = -1,03$, объясняя около 9,0% дисперсии. Пациенты с «двойным диагнозом» справлялись с выполнением заданий BACS в среднем хуже, чем пациенты с шизофренией без сопутствующей алкогольной зависимости.

Количество госпитализаций в психиатрический стационар продемонстрировало значимую связь с баллами BACS ($\beta = -0,14$; $F = 95,607$; $p < 0,001$), объясняя около 32,3% дисперсии, что указывает на сильную ассоциацию

между частотой психиатрических госпитализаций и более низкими когнитивными показателями.

Количество госпитализаций в наркологический стационар также ассоциировано со значимым отрицательным влиянием ($\beta = -0,11$; $F = 16,990$; $p < 0,001$), объясняя около 5,1% дисперсии. Респонденты с большим количеством госпитализаций в наркологический стационар в среднем имели более низкие результаты по BACS (Табл. 48).

Эффекты взаимодействий между основными факторами не достигли уровня достоверности ($p > 0,05$)

Таблица 48. Результаты интегративной линейной смешанной модели ассоциации исследованных факторов и общего балла BACS у пациентов объединенной выборке

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	11,567	$p < 0,001$	0,060
G1vsG2	-1,21	-1,76 – -0,66	-	$p < 0,001$	-
G3vsG2	-0,60	-1,15 – -0,06	-	$p = 0,021$	-
G4vsG2	-1,33	-2,02 – -0,64	-	$p < 0,001$	-
G1vsG3	-0,61	-1,12 – -0,10	-	$p = 0,010$	-
G4vsG3	-0,72	-1,36 – -0,09	-	$p = 0,015$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	3,589	$p = 0,088$	-
Наличие коморбидности	-1,03	-1,46 – -0,59	29,392	$p < 0,001$	0,090
Кол-во госпитализаций в ПБ	-0,14	-0,17 – -0,11	95,607	$p < 0,001$	0,323
Кол-во госпитализаций в НБ	-0,11	-0,17 – -0,04	16,990	$p < 0,001$	0,051

β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Повторная смешанная линейная модель была построена для основной когорты в пятьдесят пять респондентов с коморбидным течением шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя. В нее были включены следующие факторы – «Схема терапии», «Количество госпитализаций в психиатрический стационар», «Количество госпитализаций в наркологический стационар», «Повторные визиты с интервалом в шесть месяцев».

В рамках отдельного анализа для группы пациентов с коморбидным расстройством (шизофрения и алкогольная зависимость) была подтверждена значимая ассоциация выбранных клинических факторов и когнитивных показателей.

Схема антипсихотической терапии сохранила статистически значимую связь с показателями BACS ($F = 3,174$; $df1 = 3$; $df2 = 101,668$; $p = 0,027$), хотя её относительный вклад в общую дисперсию результатов снизился ($\eta^2 = 0,030$). Наиболее выраженное отличие было зафиксировано между группами G1 и G2 ($\beta = -0,80$; $p < 0,032$). Пациенты, принимающие антипсихотики первого поколения в среднем показывали более низкие результаты при выполнении заданий шкалы, чем респонденты, принимающие пролонгированные депо-формы.

Временной фактор (интервал между визитами) значимого эффекта не оказал ($p = 0,216$).

Ключевым маркером более глубокого когнитивного снижения в этой подгруппе осталось количество госпитализаций в психиатрический стационар. Данный фактор продемонстрировал выраженную отрицательную связь ($\beta = -0,18$; $F = 34,193$; $p < 0,001$), объясняя 25,1% вариабельности баллов BACS, что подчеркивает его центральную роль в прогнозе когнитивного неблагополучия.

При этом вклад наркологического анамнеза в данной модели стал более весомым. Количество госпитализаций в наркологический стационар статистически достоверно самостоятельно ассоциировано с худшими результатами BACS ($\beta = -0,11$; $F = 13,173$; $p < 0,001$), объясняя 11,4% дисперсии. Этот результат указывает на то, что в группе коморбидных пациентов тяжесть течения алкогольной зависимости,

измеряемая через частоту связанных с ней госпитализаций, является независимым и клинически значимым маркером, ассоциированным с большим когнитивным дефицитом (Табл. 49).

Эффекты взаимодействий между основными факторами оказались статистически не значимы ($p > 0,05$)

Таблица 49. Результаты интегративной линейной смешанной модели ассоциации исследованных факторов с общим баллов BACS у пациентов в основной группе

	β	95% ДИ	F	Знач.	η^2
Схема терапии:	-	-	3,174	$p = 0,027$	0,030
G1vsG2	-0,80	-1,55 – -0,04	-	$p < 0,032$	-
Время (Визит 1 vs Визит 2)	-	-	2,943	$p = 0,216$	-
Кол-во госпитализаций в ПБ	-0,18	-0,24 – -0,12	34,193	$p < 0,001$	0,251
Кол-во госпитализаций в НБ	-0,11	-0,17 – -0,05	13,173	$p < 0,001$	0,114

β – величина эффекта оценена в z-баллах по критериям Коэна (d : 0.2=малый, 0.5=средний, 0.8=большой); ДИ – доверительный интервал; F – критерий Фишера; η^2 - частичный эта квадрат.

Таким образом, на основании интегративного анализа с использованием смешанных линейных моделей были выявлены и количественно оценены ключевые клинические и терапевтические факторы, влияющие на выраженность когнитивного дефицита, измеряемого по шкале BACS, в общей выборке пациентов ($n=115$) и в подгруппе с коморбидным течением шизофрении и алкогольной зависимости ($n=55$).

В общей выборке установлено, что схема антипсихотической терапии оказывает статистически значимое, хотя и умеренное по силе влияние на когнитивные показатели ($\eta^2 = 0,060$). Наилучшие результаты продемонстрировала группа пациентов, получавшая парциальные агонисты D₂-рецепторов (G4), наихудшие — пациенты, получавшие антипсихотики первого поколения (G2).

Наличие коморбидной алкогольной зависимости («двойной диагноз») является значимым фактором, независимо ухудшающим когнитивное функционирование ($\beta = -1,03$; $\eta^2 = 0,090$).

Наиболее мощным предиктором когнитивного дефицита как в общей, так и в коморбидной группе, выступила частота госпитализаций в психиатрический стационар, показавшая сильную отрицательную связь с баллами BACS (в общей выборке: $\beta = -0,14$, $\eta^2 = 0,323$; в коморбидной группе: $\beta = -0,18$, $\eta^2 = 0,251$). Это указывает на то, что количество психиатрических госпитализаций служит ключевым маркером тяжести когнитивного снижения.

Количество госпитализаций в наркологический стационар также оказало достоверное негативное влияние, причем его вклад в дисперсию когнитивных показателей в группе коморбидных пациентов более чем удвоился (с 5,1% до 11,4%). Это подтверждает, что тяжесть течения алкогольной зависимости является самостоятельным и клинически значимым фактором, усугубляющим когнитивный дефицит у данной категории больных.

Временной фактор (интервал в 6 месяцев между визитами) не оказал статистически значимого влияния на динамику когнитивных показателей в рамках данного исследования. Эффекты взаимодействия между изученными факторами также не достигли уровня значимости.

Таким образом, в общей выборке наиболее устойчивые ассоциации с более низкими показателями BACS показали наличие коморбидной алкогольной зависимости и частота психиатрических госпитализаций. В группе SchAI дополнительную независимую ассоциацию продемонстрировала частота наркологических госпитализаций. Влияние варианта антипсихотической терапии на общий балл BACS было существенно слабее и должно интерпретироваться с осторожностью ввиду исходной неоднородности терапевтических подгрупп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Настоящее исследование было посвящено комплексному клинико-психопатологическому и нейропсихологическому изучению особенностей течения параноидной шизофрении, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя. Актуальность работы обусловлена высокой распространённостью сочетанной патологии, её тяжёлым прогнозом, выраженными социальными и экономическими последствиями, а также недостаточной разработанностью дифференцированных подходов к диагностике и терапии таких пациентов. Проведенное исследование показало, что у пациентов с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя, когнитивный дефицит и общая психопатологическая нагрузка выражены в большей степени, чем у пациентов без коморбидной алкогольной зависимости. Наиболее надёжно подтверждены межгрупповые различия по показателям BACS, а также по подшкалам PANSS-P и PANSS-O. Кроме того, выявлены клинико-анамнестические маркеры, ассоциированные с более выраженным когнитивным дефицитом, прежде всего частота психиатрических и наркологических госпитализаций. Реализация исследовательской программы была осуществлена на репрезентативной клинической выборке с использованием комплекса клинических и психодиагностических методов, обеспечивших объективность и глубину полученных данных.

Проведённый глубокий аналитический обзор литературы позволил систематизировать исторические и современные представления о проблеме коморбидности шизофрении и алкоголизма. Исторический экскурс показал эволюцию взглядов – от описаний П.А. Бутковского (1834 г.) и концепций В. Маньяна (1874 г.) об алкогольном делирии на фоне процессуального заболевания до работ К. Гретера (1909 г.) об «алкогольных дебютах шизофрении» и последующего утверждения в отечественной психиатрии термина «гретеровская шизофрения». Эволюция понимания привела к формированию в научном сообществе к началу XXI века трёх основных точек зрения на взаимодействие этих заболеваний. В обзоре были критически проанализированы эти гипотезы, и показано, что современные данные, включая исследования А.Г. Гофмана (2014), склоняются к позиции, согласно которой

алкоголизм присоединяется к относительно благоприятно текущим формам шизофрении (малопрогрессирующей, шубообразной) и часто редуцируется по мере нарастания дефицитарной симптоматики при неблагоприятных, «ядерных» вариантах течения. Особое внимание было уделено современным эпидемиологическим данным, которые подтверждают, что от 40% до 50% пациентов с шизофренией страдают расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, при этом алкоголь, наряду с каннабисом, является одним из самых частых (24,3% по данным Hunt G.E. et al., 2018). В свою очередь, шизофрения и расстройства шизофренического спектра диагностируются у 9,6% больных алкоголизмом в России (Чашина О.А., 2011), что многократно превышает популяционную распространённость. Обзор убедительно продемонстрировал, что коморбидное течение ассоциировано с более тяжёлым клиническим прогнозом: более высокой частотой рецидивов и госпитализаций (Kessler and Lev-Ran, 2019; Шулькин Л.М., 2008), большей выраженностью позитивных симптомов (Pencer and Addington, 2003), повышенным суицидальным риском и агрессией (Hawton et al., 2005; Fulwiler et al., 1997), а также меньшей приверженностью лечению (Janssen et al., 2006). Эти данные подчеркнули социальную и медицинскую значимость проблемы, требующей углублённого изучения.

Центральное место в теоретической части исследования занял анализ особенностей когнитивного дефицита при шизофрении без сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя и коморбидных состояниях. Было детально рассмотрено, что как шизофрения, так и хроническая алкогольная интоксикация независимо друг от друга приводят к значимым нарушениям в ключевых когнитивных доменах. При шизофрении, согласно модели MATRICS (Nuechterlein K.H. et al., 2004), наиболее фундаментально нарушаются рабочая память, внимание и, что особо подчёркивается в современных работах, скорость обработки информации (Dickinson D. et al., 2007). При алкоголизме страдают, в первую очередь, исполнительные функции, зрительно-пространственные способности, вербальное обучение и память (Bates M.E. et al., 2002). Особый акцент в обзоре был сделан на

противоречивости имеющихся в литературе данных о так называемом «аддитивном эффекте» – взаимном усилении когнитивных нарушений при коморбидном течении. Были проанализированы работы, как подтверждающие этот эффект (например, исследования Manning V. et al., 2007, 2009, выявившие большой дефицит отсроченной вербальной памяти и исполнительных функций; данные Колчева С.А., 2013, об ограничении памяти и скорости психических процессов), так и те, которые его не обнаруживают или даже указывают на лучшую сохранность отдельных функций, возможно, связанную с менее выраженной негативной симптоматикой (Potvin S. et al., 2007). Этот анализ позволил сформулировать одну из ключевых гипотез эмпирического исследования: наличие коморбидной алкогольной зависимости оказывает значимое негативное влияние на когнитивный профиль пациентов с параноидной шизофренией, причём это влияние может быть наиболее отчётливым в доменах, страдающих при обоих заболеваниях – скорости обработки информации и исполнительных функций. Было отмечено, что противоречивость результатов может быть связана с различиями в методологии, характеристиках выборки и используемом нейропсихологическом инструментарии.

Значительный раздел обзора был посвящён методам терапии. Проанализированы как подходы к лечению основной психической патологии с коморбидным аддитивным расстройством, так и методы коррекции собственно когнитивного дефицита. Критически оценены данные об эффективности типичных и атипичных антипсихотиков. Отмечено, что типичные нейролептики (например, галоперидол) с выраженным D2-антагонизмом могут быть ассоциированы с ростом злоупотребления (Meszaros Z.S. et al., 2011), в то время как некоторые атипичные препараты (кломепин, рисперидон, кветиапин) демонстрируют потенциал в его снижении (Zimmet S. et al., 2000; Potvin S. et al., 2006). Особое внимание было уделено арипипразолу, эффективность которого при полинаркомании отмечена в работе Ежковой Е.В. (2020). Отдельно рассмотрены возможности нефармакологических методов, в первую очередь, когнитивной ремедиации (КР). Приведены данные мета-анализа McGurk S.R. et al. (2007), подтверждающего улучшение по 6 из 7

когнитивных функций при использовании КР, и подчеркнута важность стратегических подходов в отличие от простого заучивания (Wykes T. et al., 2011). Также проанализированы перспективы использования транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) для коррекции негативной и когнитивной симптоматики (например, протоколы высокочастотной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры) и фармакологических подходов, воздействующих на глутаматергическую (мемантин, глицин) и холинергическую (агонисты $\alpha 7$ nAChR) системы. Этот анализ выявил дефицит исследований, посвящённых именно коморбидной популяции, и подчеркнул необходимость разработки комплексных и индивидуализированных терапевтических программ, сочетающих фармакотерапию с методами когнитивной реабилитации. Сделан вывод о том, что проблема оказания квалифицированной помощи таким пациентам остаётся актуальной и социально-экономически значимой.

Работа выполнена на базе ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы». Общий объём выборки составил 115 пациентов мужского и женского пола. Для обеспечения чистоты экспериментального дизайна были сформированы две тщательно уравненные группы. Основную группу (SchA1) составили 55 пациентов (35 мужчин, 20 женщин) с установленными диагнозами «Параноидная шизофрения» (F20.0 по МКБ-10) и «Синдром зависимости от алкоголя» (F10.2). Критически важным для формирования этой группы было использование объективного скринингового инструмента – теста AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test). Диагноз синдрома зависимости верифицировался при наличии в тесте AUDIT 17 и более баллов для мужчин и 11 и более баллов для женщин, что соответствует пороговому значению для диагностики синдрома зависимости. Группу сравнения (Sch) составили 60 пациентов (35 мужчин, 25 женщин) только с диагнозом «Параноидная шизофрения» (F20.0), не имевшие коморбидной алкогольной зависимости по данным анамнеза и результатам теста AUDIT (менее 8 баллов – зона безопасного употребления).

Для обеспечения сопоставимости групп и исключения влияния сторонних факторов был проведён тщательный статистический анализ их базовых характеристик. Средний возраст в обеих группах был идентичен и составил 39 лет ($F = 0,029$; $p = 0,866$). Распределение по полу также не имело статистически значимых различий: в основной группе мужчины составили 63,6% (35 чел.), в группе сравнения – 58,3% (35 чел.), критерий χ^2 показал значение 0,339 при $p = 0,573$. Группы были сопоставимы по уровню образования: доля лиц с общим средним образованием составила 27,3% (15 чел.) в группе SchA1 против 20,0% (12 чел.) в группе Sch; со средним профессиональным – 30,9% (17 чел.) против 35,0% (21 чел.); с неоконченным высшим – 10,9% (6 чел.) против 6,7% (4 чел.); с высшим – 30,9% (17 чел.) против 38,3% (23 чел.) соответственно, критерий χ^2 составил 1,840 при $p = 0,606$. Важным клиническим параметром – возрастом манифестации шизофрении – группы также не различались: средний показатель в обеих группах составил 24 года. Сопоставимой была и доля пациентов, имеющих инвалидность вследствие психического заболевания: 54,5% (30 чел.) в основной группе и 55,0% (33 чел.) в группе сравнения, критерий χ^2 составил 0,002 при $p = 0,961$. Такая тщательная балансировка групп по социально-демографическим и базовым клиническим показателям позволила в дальнейшем с большей достоверностью интерпретировать выявленные различия как следствие именно фактора коморбидной алкогольной зависимости, минимизировав влияние возможных confounding-факторов.

Дизайн исследования был продольным (лонгитюдинальным) и включал два ключевых визита с фиксированным шестимесячным интервалом, что позволило оценить не только кросс-секционные различия между группами, но и динамику состояния на фоне проводимой терапии. Первый визит (базовый) включал комплекс процедур: установление и подтверждение диагнозов, сбор исходных демографических и анамнестических данных, получение информированного согласия, а также первичное психометрическое обследование по всему набору методик. Второй визит, совершённый ровно через 6 месяцев, был посвящён повторной всесторонней оценке для анализа динамики клинико-

психопатологических, наркологических и нейрокогнитивных показателей. Такой подход обеспечил возможность оценки устойчивости выявленных особенностей и эффективности терапевтических вмешательств в рамках стандартного клинического процесса.

Для решения поставленных задач был использован комплекс современных, валидизированных и стандартизированных психодиагностических инструментов, обеспечивающих объективность и надёжность получаемых данных. Для диагностики и оценки алкогольной зависимости применялись два взаимодополняющих метода. Первым являлся тест AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test), разработанный экспертами ВОЗ. Этот опросник, состоящий из 10 пунктов, позволяет оценить характер потребления алкоголя, симптомы зависимости и связанные проблемы за последние 12 месяцев, обеспечивая количественный балл. Использование строгих пороговых значений (17 и более баллов для мужчин, 11 и более для женщин) для включения в основную группу обеспечило чёткое, воспроизводимое и объективное разделение выборки на коморбидных и не коморбидных пациентов. Вторым методом служила визуальная аналоговая шкала (VAS), применявшаяся для субъективной оценки актуальной, «здесь-и-сейчас» интенсивности патологического влечения к алкоголю. Пациенту предъявлялась горизонтальная линия длиной 100 миллиметров, где нулевая отметка соответствовала полному отсутствию влечения, а стобалльная – его максимально возможной силе. Пациент отмечал на линии точку, соответствующую своему состоянию, а исследователь измерял расстояние от нуля до этой точки, получая количественный показатель в диапазоне от 0 до 100. Эта методика, занимающая менее минуты, обеспечила высокую чувствительность к быстрым колебаниям тяги и возможность её мониторинга в динамике между визитами.

Для оценки психопатологической симптоматики шизофрении была использована шкала PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), являющаяся золотым стандартом в исследованиях психозов. Шкала состоит из 30 пунктов, сгруппированных в три подшкалы: шкала позитивных симптомов, включающая 7

пунктов, таких как бред, галлюцинации, расстройства мышления и возбуждение; шкала негативных симптомов, также из 7 пунктов, оценивающих притупление аффекта, эмоциональную отгороженность и алогию; и шкала общей психопатологии, включающая 16 пунктов для оценки тревоги, депрессии, напряжённости и других неспецифических расстройств. Каждый симптом оценивается по 7-балльной шкале, от 1 (отсутствие) до 7 (крайняя выраженность). Суммарные баллы позволяют количественно определить тяжесть состояния: диапазон 45-55 баллов соответствует средней выраженности, 56-65 – выше среднего, 66-70 – существенно выше среднего, а свыше 70 баллов свидетельствует о крайне высокой психопатологической отягощённости. Применение PANSS позволило не только констатировать тяжесть состояния на момент обследования, но и с высокой точностью измерять эффективность терапии по динамике снижения баллов по всем трём подшкалам в течение шестимесячного периода.

Ключевым инструментом для всесторонней оценки когнитивных функций была выбрана краткая шкала оценки когнитивных функций при шизофрении BACS (The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia). Выбор этой батареи был обусловлен её специфической валидностью для целевой популяции, комплексностью при относительно небольшом времени проведения (около 30 минут) и наличием альтернативных форм для повторного тестирования, что исключает эффект обучения. BACS оценивает пять ключевых когнитивных доменов, наиболее страдающих при шизофрении. Скорость обработки информации оценивалась с помощью трёх субтестов: речевой беглости, где пациент за 60 секунд называл слова определённой категории или на заданную букву; шифровки (кодирования символов), аналогичной субтесту из WAIS, где за 90 секунд нужно было сопоставить символы с цифрами по ключу; и двигательного теста с фишками, требующего максимально быстрого размещения 100 жетонов за 60 секунд. Рабочая память оценивалась субтестом «Числовой ряд», в котором пациент воспроизводил услышанные последовательности цифр, предварительно расположив их в порядке возрастания, с постепенным увеличением длины ряда до 8 цифр. Слухоречевая память исследовалась с помощью

субтеста «Заучивание слов», где один и тот же список из 15 слов предъявлялся на слух пять раз подряд с немедленным воспроизведением после каждого предъявления. Проблемно-решающее поведение, или исполнительные функции, оценивались с помощью компьютеризированной версии теста «Башня Лондона», где пациент определял минимальное количество ходов для решения пространственной головоломки, выполняя 20 проб возрастающей сложности. Результаты по всем субтестам могли быть стандартизированы и сведены в единый композитный балл, что обеспечило интегральную, количественную и многомерную оценку когнитивного дефицита и позволило точно отслеживать его динамику на протяжении полугода.

Терапия пациентов в ходе шестимесячного наблюдательного периода проводилась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и индивидуальными показаниями, без жёсткого экспериментального протокола, что повышает экологическую валидность исследования. Применялись различные классы психофармакологических препаратов, включая антипсихотики как типичного, так и атипичного ряда, антидепрессанты, нормотимики и корректоры побочных эффектов нейрорептиков. Конкретный выбор препаратов, их дозировки и комбинации осуществлялись лечащим врачом индивидуально для каждого пациента, исходя из структуры доминирующей симптоматики – будь то продуктивные психотические расстройства, негативная симптоматика, аффективные нарушения или их сочетание. Критерием эффективности терапии в рамках данного исследования служила не конкретная медикаментозная схема, а динамика объективных показателей по описанным выше стандартизированным шкалам (PANSS, BACS, AUDIT, VAS) между первым и вторым визитами. Такой подход позволил оценить влияние реальной, индивидуализированной клинической практики на состояние пациентов в обеих группах, а также выявить потенциальные различия в терапевтическом ответе у пациентов с шизофренией без сопутствующего синдрома алкогольной зависимости и коморбидной патологией.

Статистическая обработка данных включала использование критериев для сравнения групп на этапе формирования выборки, таких как критерий χ^2 для

качественных признаков (пол, образование, инвалидность) и F-критерий для количественных (возраст). Для анализа результатов, полученных в ходе основного исследования, применялись методы параметрической и непараметрической статистики в зависимости от характера распределения данных, корреляционный анализ для выявления значимых связей между клиническими, анамнестическими и когнитивными переменными, а также регрессионный анализ для определения факторов, оказывающих наибольшее влияние на выраженность когнитивного дефицита. Вся методологическая платформа, включая лонгитюдинальный дизайн, тщательно уравненные группы, комплекс валидизированных инструментов и продуманный план статистического анализа, была направлена на обеспечение максимальной достоверности, валидности и воспроизводимости получаемых результатов.

Проведенное комплексное исследование когнитивного функционирования с использованием Краткой шкалы оценки когнитивных функций при шизофрении (BACS) убедительно продемонстрировало наличие выраженного дополнительного когнитивного дефицита у пациентов с коморбидным течением шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя (группа SchAl) по сравнению с пациентами, страдающими только шизофренией (группа Sch). На первом визите статистически значимые различия были зафиксированы во всех исследованных доменах: слухоречевой памяти ($p=0,004$), рабочей памяти ($p<0,001$), скорости обработки информации (двигательный тест с фишками $p=0,005$, «Шифровка» $p<0,001$, «Речевая беглость» $p=0,005$) и исполнительных функций (тест «Башня Лондона» $p=0,011$). Общий композитный балл BACS также был достоверно ниже в группе SchAl ($Me=194,0$; $M=197,3$) по сравнению с группой Sch ($Me=213,0$; $M=217,2$; $p<0,001$). Эти различия не только носили статистический характер, но и проявлялись в качественных особенностях выполнения заданий: у пациентов с «двойным диагнозом» отмечалась большая истощаемость, аффективная неустойчивость, затруднения в понимании инструкций и увеличение времени выполнения тестов.

Повторная оценка через шесть месяцев подтвердила устойчивость выявленного дефицита. Аналогичные статистически значимые различия сохранились по всем доменам, что свидетельствует о стабильном, а не транзиторном характере когнитивного снижения у коморбидных пациентов.

Для количественной оценки величины эффекта коморбидности с учетом лонгитюдных данных был применен метод линейных смешанных моделей. Анализ подтвердил значимое независимое влияние фактора коморбидного алкогольного синдрома на все когнитивные домены при отсутствии значимого основного эффекта времени и взаимодействия «коморбидность × время». Это указывает на то, что выявленные межгрупповые различия являются постоянной характеристикой состояния пациентов и не усугубляются в течение полугодового периода наблюдения. Величина негативного эффекта коморбидности варьировала от среднего до сильного по критериям Коэна: в домене вербальной памяти $\beta = -0,54$, рабочей памяти $\beta = -0,58$, скорости обработки информации (наибольший эффект для двигательного теста $\beta = -0,83$), исполнительных функций $\beta = -0,64$. Совокупное негативное влияние на общий когнитивный статус оказалось сильным, с величиной эффекта $\beta = -1,14$. Таким образом, коморбидный алкогольный синдром ассоциирован со значительным и устойчивым дополнительным снижением когнитивных функций по всем основным доменам.

Был выполнен анализ социально-демографических и клинико-катамнестических факторов, влияющих на формирование когнитивного дефицита именно в группе пациентов с «двойным диагнозом». Путем поэтапного статистического отбора из 19 потенциальных предикторов были выделены наиболее значимые. Итоговая модель множественной линейной регрессии, включающая количество госпитализаций в психиатрический стационар (ПБ) и количество госпитализаций в наркологический стационар (НБ), значимо предсказывала композитный показатель BACS, объясняя 52,2% его дисперсии (скорректированный $R^2 = 0,522$; $p < 0,001$). Анализ независимого вклада показал, что количество госпитализаций в ПБ являлось наиболее мощным предиктором, независимо объясняя 26,1% дисперсии ($\beta = -0,194$; $p < 0,001$). Количество

госпитализаций в НБ вносило дополнительный, статистически достоверный, но меньший независимый вклад, объясняя 13,3% дисперсии ($\beta = -0,127$; $p = 0,007$). Сумма уникальных вкладов (39,4%) была меньше общей объясненной дисперсии, что указывает на наличие области перекрытия (12,8%) в прогностической силе этих двух взаимосвязанных факторов. Полученные данные позволяют предположить, что тяжесть когнитивного дефицита у пациентов с коморбидной патологией в наибольшей степени ассоциирована с тяжестью течения шизофрении (частота обострений, требующих госпитализации), а также, независимо, с тяжестью течения алкогольной зависимости.

Сравнительный анализ психопатологической симптоматики с помощью шкалы PANSS выявил, что пациенты с коморбидной алкогольной зависимостью (SchAl) имеют статистически достоверно более тяжелое психопатологическое состояние по сравнению с пациентами с шизофренией без сопутствующего синдрома зависимости от алкоголя (Sch). На первом визите значимые различия были отмечены по подшкале продуктивной симптоматики (PANSS-P: SchAl Me=13,0, Sch Me=9,0; $p < 0,001$), подшкале общей психопатологии (PANSS-O: SchAl Me=25,0, Sch Me=21,5; $p < 0,001$) и общему баллу PANSS (SchAl Me=52,0, Sch Me=42,0; $p < 0,001$). По подшкале негативной симптоматики (PANSS-N) различия не достигли статистической значимости ($p = 0,069$), хотя средние значения были выше в группе SchAl. Качественный анализ выявил характерные особенности: пациенты с «двойным диагнозом» чаще предъявляли жалобы на слуховые вербальные галлюцинации, нередко использовали алкоголь в качестве субъективного компенсаторного механизма, демонстрировали эмоциональную лабильность, повышенную тревожность и сниженную толерантность к процедурным нагрузкам. Через шесть месяцев картина оставалась сходной: сохранялось статистически значимое преобладание продуктивной симптоматики и общей психопатологической нагрузки в группе SchAl.

Линейные смешанные модели подтвердили и уточнили эти выводы. Установлено высоко значимое влияние коморбидности на продуктивную

симптоматику ($F=55,32$; $p<0,001$; $\beta= -1,69$; $\eta^2=0,196$) и общую психопатологию ($F=27,807$; $p<0,001$; $\beta= -2,26$; $\eta^2=0,115$). Влияние на негативную симптоматику было минимальным и не достигало порога значимости ($F=3,834$; $p=0,051$). Таким образом, психопатологический профиль коморбидных пациентов характеризуется избирательной тяжестью с наиболее выраженным влиянием алкогольной зависимости на продуктивную симптоматику и общую психопатологическую нагрузку.

Анализ особенностей течения наркологического заболевания внутри группы SchAl позволил выделить две подгруппы: пациенты, имевшие опыт стационарного наркологического лечения (SchAl(1), $n=43$), и пациенты без такого опыта (SchAl(2), $n=12$). Группы не различались по возрасту дебюта алкоголизации и формирования зависимости, но значимо различались по толерантности к алкоголю: у SchAl(1) она составила в среднем 231 ± 108 мл чистого этанола в сутки, у SchAl(2) – 137 ± 39 мл ($p=0,007$). Опыт стационарного лечения оказался устойчивым маркером большей клинической выраженности синдрома зависимости, оказывая значимое основное влияние как на баллы по опроснику AUDIT ($F=13,673$; $p<0,001$; $\beta= -4,0$; $\eta^2=0,120$), так и на субъективную оценку влечения по ВАШ ($F=13,556$; $p<0,001$; $\beta= -1,24$; $\eta^2=0,116$). Динамика показателей за шесть месяцев была незначимой, что подчеркивает хронический и стабильный характер течения алкогольной зависимости в исследуемой популяции.

Было проведено комплексное сравнение различных видов антипсихотиков (пролонгированные формы – G1, антипсихотики первого поколения (АПП) – G2, атипичные антипсихотики (АВП) – G3, антипсихотики с парциальной агонистической активностью (АТП) – G4) у пациентов с «двойным диагнозом» по трем ключевым аспектам: выраженности психопатологической симптоматики, тяжести алкогольной зависимости и когнитивным показателям.

Анализ выявил, что вид антипсихотика значимо ассоциирован со структурой психопатологии. Терапия типичными нейролептиками (АПП, G2) ассоциировалась с наихудшими показателями. Пациенты этой группы имели достоверно более высокие

баллы по подшкале продуктивной симптоматики PANSS-P по сравнению с группой на пролонгированных формах (G1) как на первом ($p=0,035$), так и на втором визите ($p=0,026$). Линейные смешанные модели подтвердили значимую связь пролонгированных форм с менее выраженной позитивной симптоматикой (G1vsG2: $\beta = -2,38$; $p<0,001$). Кроме того, группа АПП продемонстрировала наименее благоприятный профиль в отношении негативной симптоматики, значимо уступая всем другим схемам (G1, G3, G4; $p<0,05$), и имела наивысший общий балл PANSS. Пациенты, получающие атипичные антипсихотики (G3) и парциальные агонисты (G4), занимали промежуточное положение, превосходя группу АПП по показателям шкалы PANSS.

Достоверными оказались ассоциации вида антипсихотика с аддиктивными проявлениями. Пациенты группы G2 (АПП) демонстрировали статистически достоверно более высокие баллы по шкале AUDIT и визуальной аналоговой шкале (VAS) по сравнению со всеми другими группами на обоих визитах ($p<0,001$ для всех сравнений). Величина эффекта была клинически значимой: разница в баллах AUDIT достигала 7.1–8.6 пунктов. Респонденты, получавшие пролонгированные формы (G1), атипичные антипсихотики (G3) и парциальные агонисты (G4), не различались между собой по результатам AUDIT, при этом все они значимо превосходили группу пациентов на АПП. Наименьшие показатели влечения к алкоголю отмечались в группе АТП (G4). Линейные смешанные модели показали, что фактор «Схема терапии» объяснял 36,2% дисперсии показателей AUDIT и 21,1% дисперсии показателей VAS, что подчеркивает ключевую роль выбора антипсихотика в модуляции аддиктивного поведения.

Нейрокогнитивное тестирование с использованием BACS и лонгитюдный анализ выявили значимую связь разновидностей принимаемых антипсихотиков с когнитивными показателями. Терапия типичными нейролептиками (G2) ассоциировалась с наихудшими когнитивными показателями по всем основным доменам. Пациенты этой группы достоверно уступали другим группам в слухоречевой памяти (β эффекта от -1,32 до -1,86 при сравнении с G1, G3, G4;

$p < 0,001$), рабочей памяти (β от -0,65 до -1,09; $p < 0,01$) и скорости обработки информации (двигательный тест: β от -1,31 до -1,33; $p < 0,05$). Пациенты, получавшие пролонгированные формы (G1), атипичные антипсихотики (G3) и парциальные агонисты (G4), демонстрировали сопоставимый и более благоприятный когнитивный профиль, значимо превосходя группу АПП. Респонденты, принимающие препараты с парциальной агонистической активностью (G4), показали тенденцию к наилучшим результатам в отдельных когнитивных доменах, включая слухоречевую память, рабочую память и исполнительные функции. Фактор «Схема терапии» объяснял от 2,7% до 26,2% дисперсии результатов различных когнитивных тестов, достигая максимального вклада именно в домене слухоречевой памяти.

Терапевтический блок исследования носил натуралистический наблюдательный характер. В данной выборке пациенты, получавшие антипсихотики первого поколения, имели менее благоприятный психометрический профиль, тогда как у пациентов на пролонгированных формах, атипичных препаратах и препаратах с парциальной агонистической активностью отмечались более высокие показатели. Однако исходная неоднородность подгрупп, отсутствие рандомизации и неучтенная сопутствующая терапия не позволяют трактовать эти различия как однозначное доказательство превосходства одной схемы лечения над другой.

В заключение была проведена комплексная оценка влияния ключевых выявленных факторов на общий когнитивный статус в рамках единой статистической модели. Интегративная линейная смешанная модель, построенная для общей выборки ($n=115$), включила факторы наличия коморбидности, схемы терапии, количества госпитализаций в психиатрический (ПБ) и наркологический (НБ) стационары, а также временной интервал.

Анализ подтвердил значимость всех основных факторов, за исключением времени. Наличие коморбидной алкогольной зависимости независимо ассоциировано с ухудшенным когнитивным функционированием ($\beta = -1,03$; $p < 0,001$), объясняя 9,0%

дисперсии баллов BACS. Схема антипсихотической терапии оказалась значимо ассоциирована с когнитивными показателями ($\eta^2=0,060$), причем наилучшие результаты были у группы пациентов, принимающих парциальные агонисты (G4), наихудшие – у группы АПП (G2). Наиболее мощным маркером более глубокого когнитивного дефицита как в общей, так и в коморбидной группе выступила частота госпитализаций в психиатрический стационар, показавшая сильную отрицательную связь с баллами BACS (в общей выборке: $\beta = -0,14$, $\eta^2=0,323$; $p<0,001$). Количество госпитализаций в наркологический стационар также оказалось достоверно ассоциировано с когнитивным функционированием, причем его вклад в дисперсию показателей в группе коморбидных пациентов ($n=55$) возрос более чем вдвое (с 5,1% в общей выборке до 11,4%). Временной фактор и взаимодействия между факторами не достигли статистической значимости.

Таким образом, практическая ценность исследования состоит прежде всего в уточнении клинико-когнитивного профиля пациентов с «двойным диагнозом» и в выделении факторов риска более тяжелого когнитивного неблагополучия; терапевтические наблюдения следует рассматривать как предварительные и требующие дальнейшего подтверждения.

ВЫВОДЫ.

1. У пациентов с параноидной шизофренией, коморбидной с синдромом зависимости от алкоголя, выявлено более выраженное снижение когнитивных функций по сравнению с пациентами с шизофренией без коморбидной зависимости. Снижение носит генерализованный характер и охватывает слухоречевую память, рабочую память, скорость обработки информации и исполнительные функции. Величина эффекта в отдельных доменах составила от -0,24 до -0,83, по общему баллу BACS — -1,14, что соответствует большому эффекту по критериям Коэна.
2. Психопатологический профиль при коморбидности характеризуется избирательностью: коморбидный синдром зависимости от алкоголя ассоциирован с более выраженной продуктивной симптоматикой ($F = 55,32$; p

$< 0,001$) и более высокими показателями общей психопатологии ($F = 27,807$; $p < 0,001$) по шкале PANSS, тогда как различия по негативной симптоматике статистической значимости не достигают ($F = 3,834$; $p = 0,051$).

3. У пациентов с «двойным диагнозом» наличие опыта стационарного наркологического лечения ассоциировано с большей тяжестью синдрома зависимости по шкале AUDIT ($\beta = -4,0$; 95% ДИ $-6,96 - -1,01$; $p < 0,001$) и большей интенсивностью влечения к алкоголю по визуальной аналоговой шкале ($\beta = -1,24$; 95% ДИ $-2,10 - -0,37$; $p < 0,001$). Возраст первой пробы алкоголя и возраст формирования зависимости между сравниваемыми подгруппами значимо не различались.
4. Межгрупповые различия по когнитивным, психопатологическим и аддиктивным показателям сохранялись на протяжении шести месяцев наблюдения: во всех построенных моделях взаимодействие факторов «коморбидность $\times$ время» не достигало уровня статистической значимости. Это согласуется с представлением об устойчивом характере выявленных различий.
5. Наиболее выраженная ассоциация с когнитивными показателями во всей обследованной выборке установлена для количества госпитализаций в психиатрический стационар — 32,3% дисперсии общего балла BACS. У пациентов с «двойным диагнозом» дополнительный самостоятельный вклад вносило количество госпитализаций в наркологический стационар — 11,4% дисперсии.
6. В натуралистическом сравнении вариантов основной антипсихотической терапии пациенты, получавшие антипсихотики первого поколения, демонстрировали менее благоприятный профиль по психопатологическим, аддиктивным и когнитивным показателям; более благоприятный профиль отмечен у пациентов, получавших пролонгированные формы, атипичные антипсихотики и препараты с парциальной агонистической активностью. Выявленные различия отражают ассоциации, наблюдаемые в условиях реальной клинической практики, и не являются доказательством

сравнительной эффективности вариантов лечения: распределение пациентов по схемам терапии не было случайным и зависело от исходной тяжести состояния и приверженности лечению.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с параноидной шизофренией при наличии коморбидного синдрома зависимости от алкоголя целесообразно проводить отдельную оценку когнитивных функций с использованием стандартизированных инструментов при первичном обследовании и в динамике.
2. При планировании поддерживающей антипсихотической терапии у пациентов с «двойным диагнозом» целесообразно учитывать данные о более благоприятном психометрическом профиле, наблюдавшемся при применении пролонгированных форм, атипичных антипсихотиков и препаратов с парциальной агонистической активностью, — наряду с индивидуальной клинической оценкой, приверженностью терапии и переносимостью препаратов.
3. Пациентам с «двойным диагнозом», имеющим повторные госпитализации в наркологический стационар, целесообразно уделять дополнительное внимание при оценке когнитивного статуса и планировании реабилитационных мероприятий, а также обеспечивать преемственность ведения между психиатрической и наркологической службами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ.

1. Гофман А.Г. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение) / А.Г.Гофман, К.Д.Малков, И.В.Шлемина // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2008 - Т.10, № 3. - С. 23-27.
2. Полунина, А. Г. Висконсинский тест сортировки карточек как инструмент оценки когнитивных функций / А. Г. Полунина, Д. М. Давыдов. – Социальная психиатрия / под ред. Т. Б. Дмитриевой. – Москва : Издательство ГНЦ СПП им. В. П. Сербского, 2004. – С. 217–236.
3. Cantor-Graae, E. Substance abuse in schizophrenia: a review of the literature and a study of correlates in Sweden / E. Cantor-Graae, L. G. Nordström, T. F. McNeil. — // Schizophr Res. — 2001. — № 48(1). — С. 69-82.

4. Fowler, I. L. Patterns of current and lifetime substance use in schizophrenia / I. L. Fowler. — // *Schizophr Bull.* — 1998. — № 24(3). — С. 443-55.
5. Menezes, P. R. Drug and alcohol problems among individuals with severe mental illness in south London / P. R. Menezes, S. Johnson, G. Thornicroft, J. Marshall, D. Prosser, P. Bebbington, E. Kuipers. — *British Journal of Psychiatry.* — 1996. — Vol. 168. — P. 612–619.
6. Miles, H. Characteristics of subgroups of individuals with psychotic illness and a co-morbid substance use disorder / H. Miles, S. Johnson, S. Amponsha-Afuwape, E. Finch, M. Leese, G. Thornicroft. — *Psychiatric Services.* — 2003. — Vol. 54. — P. 554–561.
7. Weaver, T. The prevalence and management of co-morbid substance misuse and mental illness: results of a screening survey in substance misuse and mental health treatment population / T. Weaver, M. Hickman, D. Rutter, J. Ward, C. Stimson, A. Renton. — *Drug and Alcohol Review.* — 2001. — Vol. 20. — P. 407–416.
8. Wheatley, M. The prevalence and relevance of substance use in detained schizophrenic patients / M. Wheatley. — *Journal of Forensic Psychiatry.* — 1998. — Vol. 9. — P. 114–129.
9. Cantwell, R. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis / R. Cantwell, J. Brewin, C. Glazebrook, T. Dalkin, R. Fox, I. Medley, G. Harrison. — *British Journal of Psychiatry.* — 1999. — Vol. 174. — P. 150–153. — DOI: 10.1192/bjp.174.2.150.
10. Isherwood, S. Prevalence and severity of substance misuse among referrals to a local forensic service / S. Isherwood, D. Brooke. — *Journal of Forensic Psychiatry.* — 2001. — Vol. 12. — P. 446–454. — DOI: 10.1080/09585180110057154.
11. Li, X. The global burden of schizophrenia and the impact of urbanization during 1990–2019: An analysis of the global burden of disease study 2019 / X. Li, N. Wei, J. Song. — *Environmental Research.* — 2023. — Vol. 232. — Article 116305. — DOI: 10.1016/j.envres.2023.116305.
12. Чашина, О.А. Распространенность, клиническая динамика и профилактика синдрома зависимости от психоактивных веществ у лиц с коморбидными психическими расстройствами: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.45 — наркология 14.00.18 / [Место защиты НИИ психического здоровья СО РАМН]. — Томск, 2011— 285 с.
13. Kessler, The association between comorbid psychiatric diagnoses and hospitalization-related factors among individuals with schizophrenia / Kessler, Lev-Ran. — *Comprehensive Psychiatry.* — 2019. — Vol. 89. — P. 7–15. — DOI: 10.1016/j.comppsy.2018.12.004.
14. Pencer, A. Substance use and cognition in early psychosis / A. Pencer, J. Addington. — *Journal of Psychiatry & Neuroscience.* — 2003. — Vol. 28, No. 1. — P. 48–54. — PMID: PMC161725.
15. Hawton, K. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors / K. Hawton, L. Sutton, C. Haw, J. Sinclair, J. J. Deeks. — *British Journal of Psychiatry.* — 2005. — Vol. 187. — P. 9–20. — DOI: 10.1192/bjp.187.1.9.
16. Булейко, А. А. Суицидальная опасность при шизофрении и злоупотреблении алкоголем / А. А. Булейко, А. Я. Перехов, В. В. Мрыхин [и др.]. — Суицидальная опасность при шизофрении и злоупотреблении алкоголем : материалы

- русской научной конференции, г. Ростов-на-Дону, 2021 г. / ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. – Ростов-на-Дону, 2021. – 212 с. – [Электронный ресурс].
17. Fulwiler, C. Early-onset substance abuse and community violence by outpatients with chronic mental illness / C. Fulwiler, H. Grossman, C. Forbes, R. Ruthazer. – *Psychiatric Services*. – 1997. – Vol. 48, No. 9. – P. 1181–1185. – DOI: 10.1176/ps.48.9.1181.
 18. Janssen, B. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders / B. Janssen, W. Gaebel, M. Haerter, F. Komaharadi, B. Lindel, S. Weinmann. – *Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 187, No. 2. – P. 229–236. – DOI: 10.1007/s00213-006-0413-4.
 19. Barrowclough, C. Expressed emotion and attributions in relatives of schizophrenia patients with and without substance misuse / C. Barrowclough, J. Ward, A. Wearden, L. Gregg. – *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. – 2005. – Vol. 40, No. 11. – P. 884–891. – DOI: 10.1007/s00127-005-0976-x.
 20. Drake, R. E. Homelessness and dual diagnosis / R. E. Drake, F. C. Osher, M. A. Wallach. – *American Psychologist*. – 1991. – Vol. 46, No. 11. – P. 1149–1158. – DOI: 10.1037//0003-066x.46.11.1149.
 21. Никифоров, И. А. Хроническая алкогольная интоксикация и коморбидные расстройства кишечника (обзор литературы) / И. А. Никифоров, Л. А. Бурьгина, М. Ю. Белова, Г. П. Костюк. – *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2021. – № 5-2. – С. 145–150. – DOI: 10.37882/2223-2966.2021.05-2.19.
 22. Manning, V. Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder / V. Manning, S. Betteridge, S. Wanigaratne, D. Best, J. Strang, M. Gossop. – *Schizophrenia Research*. – 2009. – Vol. 114, Issues 1–3. – P. 98–104. – DOI: 10.1016/j.schres.2009.05.020.
 23. Carra, G. Psychosocial functioning, quality of life and clinical correlates of comorbid alcohol and drug dependence syndromes in people with schizophrenia across Europe / G. Carra et al. – *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 239. – P. 301–307. – DOI: 10.1016/j.psychres.2016.03.038.
 24. Филиппова, Н. В. Шизофрения и алкогольная зависимость: коморбидность клинических проявлений и терапевтические подходы / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник, М. О. Пименова, Т. В. Неловко. – *Наркология*. – 2019. – Т. 18, № 7. – С. 92–99. – DOI: 10.25557/1682-8313.2019.07.92-99.
 25. Петунова, С. А. Психологические особенности психически больных лиц, совершивших повторные общественно-опасные деяния / С. А. Петунова, Н. В. Григорьева, Е. М. Литвинова, Н. Л. Максимова, А. Н. Сиренева. – *International Journal of Medicine and Psychology*. – 2020. – Т. 3, № 3. – С. 51–56.
 26. Шулькин, Л.М. Алкогольная зависимость и параноидная шизофрения. Клинический и социальные аспекты: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.45 — наркология 14.00.18 - психиатрия / [Место защиты «Национальный научный центр наркологии Росздрава»]. – Москва, 2008. – 168 с.
 27. Колчев, С.А. Патогенетические закономерности формирования специфического дефекта при параноидной шизофрении, осложненной

- алкоголизмом: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.00.18 - психиатрия / [Место защиты: " МО РФФГКВОУ ВПО "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" МО РФ]. – Санкт Петербург, 2013. – 111 с.:
28. Чирко, В. В. О клинической типологии зависимости от психоактивных веществ у больных эндогенными психозами / В. В. Чирко, Э. С. Дроздов. – Вопросы наркологии. – 2001. – № 5. – С. 40–43.
29. Бузик О.Ж., Агибалова Т.В. Коморбидные расстройства у больных с зависимостью от алкоголя // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова – 2008. -Т.16. №3. - С. 79-86
30. Crome, I. B. Pharmacotherapy in dual diagnosis / I. B. Crome, T. Myton. – *Advances in Psychiatric Treatment*. – 2004. – Vol. 10, No. 6. – P. 413–424. – DOI: 10.1192/apt.10.6.413.
31. Благоев, Л. Н. О понятии коморбидности в клинической наркологии / Л. Н. Благоев, В. И. Кургак. – *Наркология*. – 2006. – Т. 5, № 5 (53). – С. 58–63.
32. Шабанов, П. Д. Наркология : руководство / П. Д. Шабанов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва, 2015. – С. 298–313. – (Серия «Библиотека врача-специалиста»). – ISBN 978-5-9704-3187-0.
33. Тиганов, А. С. Психиатрия : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. А. С. Тиганова. – Москва : Медицина. – Т. 1. – 2012. – С. 279–289. – ISBN 978-5-225-10016-2.
34. Гофман, А. Г. Психиатрия : справочник практического врача / под ред. проф. А. Г. Гофмана. – 2-е изд., перераб. – Москва : МЕДпресс-информ, 2010. – С. 118–125.
35. Бохан, Н. А. Коморбидность в наркологии / Н. А. Бохан, В. Я. Семке. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2009. – 510 с.
36. Семке, В. Я. Панические расстройства (клиника, факторы риска, лечение) / В. Я. Семке, И. А. Погосова, А. В. Погосов. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2003. – 191 с.
37. Иванец, Н. Н. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией / Н. Н. Иванец, М. А. Винникова, Е. В. Ежкова, М. С. Титков, Р. А. Булатова. – *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, № 4. – С. 63–69. – DOI: 10.17116/jnevro202112104163.
38. Ежкова, Е. В. Синдром зависимости от ПАВ у больных с коморбидной патологией шизофренического спектра: клинико-динамические особенности, терапевтические подходы: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.01.27 — наркология, 14.01.06 — психиатрия / [Место защиты: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2021. – 21 с.
39. Moggi, F. Epidemiology, etiology and treatment of patients with psychosis and comorbid substance use disorder / F. Moggi. – *Therapeutische Umschau*. – 2018. – Vol. 75, No. 1. – P. 37–43. – DOI: 10.1024/0040-5930/a000964.
40. Drake, R. E. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia / R. E. Drake, H. Xie, G. J. McHugo et al. – *Schizophrenia*

- Bulletin. – 2000. – Vol. 26. – P. 441–449. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033464.
41. Zimmet, S. V. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder / S. V. Zimmet, R. D. Strous, E. S. Burgess. – Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2000. – Vol. 20. – P. 94–98. – DOI: 10.1097/00004714-200002000-00016.
 42. McLean, D. Significant relationship between lifetime alcohol use disorders and suicide attempts in an Australian schizophrenia sample / D. McLean, B. Gladman, B. Mowry. – Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 2012. – Vol. 46, No. 2. – P. 132–140. – DOI: 10.1177/0004867411433211.
 43. Murthy, P. Treatment of dual diagnosis disorders / P. Murthy, P. Chand. – Current Opinion in Psychiatry. – 2012. – Vol. 25, No. 3. – P. 194–200. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e328351a3e0.
 44. Kerner, B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: A latent class approach / B. Kerner. – Psychiatry Research. – 2015. – Vol. 225, No. 3. – P. 395–401. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.12.006.
 45. Azorin, J.-M. Pharmacological treatment of schizophrenia with comorbid substance use disorder / J.-M. Azorin, N. Simon, M. Adida, R. Belzeaux. – Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2016. – Vol. 17, No. 2. – P. 231–253. – DOI: 10.1517/14656566.2016.1114101.
 46. Drake, R. E. Management of substance use disorder in schizophrenia patients: current guidelines / R. E. Drake. – CNS Spectrums. – 2007. – Vol. 12, No. 10, Suppl. 17. – P. 27–32. – DOI: 10.1017/s1092852900026316.
 47. Arranz, B. Clozapine use in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder: A systematic review / B. Arranz, M. Garriga, C. García-Rizo, L. San. – European Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 28, No. 2. – P. 227–242. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.12.006.
 48. Osoegawa, C. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: An updated systematic review and meta-analysis / C. Osoegawa et al. – Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 197. – P. 34–44. – DOI: 10.1016/j.schres.2018.01.010.
 49. Lorentzen, R. The efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) for negative symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis / R. Lorentzen et al. – Schizophrenia. – 2022. – Vol. 8, No. 1. – Article 35. – DOI: 10.1038/s41537-022-00248-6.
 50. Cole, J. C. Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Schizophrenia: A Review of the Literature to Date / J. C. Cole, C. Green Bernacki, A. Helmer, N. Pinninti, J. P. O'Reardon. – Innovations in Clinical Neuroscience. – 2015. – Vol. 12, No. 7-8. – P. 12–19.
 51. Ceccanti, M. Deep TMS on alcoholics: effects on cortisolemia and dopamine pathway modulation. A pilot study / M. Ceccanti, M. Inghilleri, M. L. Attilia, R. Racciah, M. Fiore, A. Zangen. – Canadian Journal of Physiology and Pharmacology. – 2015. – Vol. 93, No. 4. – P. 283–290. – DOI: 10.1139/cjpp-2014-0188.
 52. Addolorato, G. Deep Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Alcohol Use Disorder Patients: Effects on Dopamine Transporter

- Availability and Alcohol Intake / G. Addolorato, M. Antonelli, F. Cocciolillo, G. A. Vassallo, C. Tarli, L. Sestito, A. Mirijello, A. Ferrulli, D. Pizzuto, G. Camardese, A. Miceli, M. Diana, A. Giordano, A. Gasbarrini, D. Di Giuda. – *European Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 27, Issue 5. – P. 450–461. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2017.03.008.
53. Mishra, B. R. Comparison of Anticraving Efficacy of Right and Left Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Alcohol Dependence: A Randomized Double-Blind Study / B. R. Mishra, S. K. Praharaj, M. Z. U. H. Katshu, S. Sarkar, S. H. Nizamie. – *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2015. – Vol. 27, No. 1. – P. e54–e59. – DOI: 10.1176/appi.neuropsych.13010013.
 54. Girardi, P. Add-on deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) in patients with dysthymic disorder comorbid with alcohol use disorder: a comparison with standard treatment / P. Girardi, C. Rapinesi, F. Chiarotti, G. D. Kotzalidis, D. Piacentino, D. Serata, A. Del Casale, P. Scatena, F. Mascioli, R. N. Raccah, R. Brugnoli, V. Digiacomantonio, V. R. Ferri, S. Ferracuti, A. Zangen, G. Angeletti. – *World Journal of Biological Psychiatry*. – 2015. – Vol. 16, No. 1. – P. 66–73. – DOI: 10.3109/15622975.2014.925583.
 55. Rapinesi, C. Antidepressant effectiveness of deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) in patients with Major Depressive Disorder (MDD) with or without Alcohol Use Disorders (AUDs): a 6-month, open label, follow-up study / C. Rapinesi, M. Curto, G. D. Kotzalidis, A. Del Casale, D. Serata, V. R. Ferri, S. Di Pietro, P. Scatena, F. S. Bersani, R. N. Raccah, V. Digiacomantonio, S. Ferracuti, G. Bersani, A. Zangen, G. Angeletti, P. Girardi. – *Journal of Affective Disorders*. – 2015. – Vol. 174. – P. 57–63. – DOI: 10.1016/j.jad.2014.11.015.
 56. Babor, T. The alcohol use disorders identification test. Guidelines for Use in Primary Care / T. Babor, J. Higgins-Biddle, J. Saunders. – Geneva : World Health Organization Department of Mental Health and Substance Abuse, 2001. – 63 с.
 57. Ненастьева, А. Ю. Психометрические шкалы, используемые в клинической наркологии / А. Ю. Ненастьева. – *Наркология. Национальное руководство* / под ред. Н. Н. Иванца, И. П. Анохиной, М. А. Винниковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 905–921.
 58. Huskisson, E. C. Measurement of Pain / E. C. Huskisson. – *The Lancet*. – 1974. – Vol. 304, No. 7889. – P. 1127–1131. – DOI: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
 59. Саркисян, Г. Р. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) / Г. Р. Саркисян, И. Я. Гурович, Р. С. Киф. – *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 13–19.
 60. Keefe, R. S. E. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery / R. S. E. Keefe, T. E. Goldberg, P. D. Harvey, J. M. Gold, M. P. Poe, L. Coughenour. – *Schizophrenia Research*. – 2004. – Vol. 68. – P. 283–297. – DOI: 10.1016/j.schres.2003.09.011.
 61. Гофман, А. Г. Алкоголизм, сочетающийся с шизофренией и заболеваниями шизофренического спектра / А. Г. Гофман. – *Вопросы наркологии*. – 2014. – № 3. – С. 127–136.

62. Kerner, B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach / B. Kerner. – Psychiatry Research. – 2015. – Vol. 225, Issue 3. – P. 395–401. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.12.006.
63. Regier, D. A. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication / D. A. Regier, C. T. Kaelber, D. S. Rae et al. – Archives of General Psychiatry. – 2005. – Vol. 62. – P. 593–602. – DOI: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
64. Regier, D. A. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study / D. A. Regier, M. E. Farmer, D. S. Rae, B. Z. Locke, S. J. Kietk, L. L. Judd, F. K. Goodwin. – JAMA. – 1990. – Vol. 264. – P. 2511–2518.
65. Frisher, M. Assessing the impact of cannabis use on trends in diagnosed schizophrenia in the United Kingdom from 1996 to 2005 / M. Frisher et al. – Schizophrenia Research. – 2009. – DOI: 10.1016/j.schres.2009.05.031. – P. 6.
66. Суханов, С. А. Первичное слабоумие взрослых / С. А. Суханов. – Москва, 1906.
67. Graeter, K. Dementia praecox mit Alcoholismus chronicus / K. Graeter. – Leipzig, 1909.
68. Шумаков, В. М. Алкоголизм у больных шизофренией / В. М. Шумаков. – Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1970. – Т. 70, вып. 3. – С. 435–443.
69. Двирский, А. А. К уточнению термина «грейтеровская шизофрения» / А. А. Двирский. – Актуальные вопросы современной психиатрии и наркологии. – 2010. – Т. 5. – С. 10–17
70. Гофман, А. Г. Малопрогрессирующая шизофрения (шизотипическое расстройство), сочетающаяся с алкоголизмом / А. Г. Гофман и др. – Независимый психиатрический журнал. – 2009. – № 1. – С. 21–25.
71. Шлёмина И. В. Клиника шизотипического расстройства (малопрогрессирующей шизофрении), сочетающегося с алкоголизмом: автореф. дисс... канд. мед. наук: 14.00.18 - психиатрия / [Место защиты: ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава» - М. - 2009. – 277 с.
72. Шустов, Д. И. Вторичная алкогольная зависимость у пациентов с шизофренией и органическими поражениями головного мозга / Д. И. Шустов и др. – Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 117–125.
73. Портнов, А. А. Клиника алкоголизма / А. А. Портнов, И. Н. Пятницкая. – Москва : Рипол Классик, 2013. – 392 с.
74. Мирошниченко, Л. Д. Наркотики и наркомания. Энциклопедический словарь / Л. Д. Мирошниченко. – Москва : Перо, 2014. – 404 с.
75. Чирко, В. В. О клинической типологии зависимости от психоактивных веществ у больных эндогенными психозами / В. В. Чирко, Э. С. Дроздов. – Вопросы наркологии. – 2001. – № 5. – С. 40–43.
76. Buchy, L. Substance use in individuals at clinical high risk of psychosis / L. Buchy et al. – Psychological Medicine. – 2015. – Vol. 45, No. 11. – P. 2275–2284. – DOI: 10.1017/S0033291715000227.

77. Киселев Д. Н. Сочетание алкогольной зависимости с психическими расстройствами: клинические варианты, организационные аспекты. автореф.... дис. канд. мед. наук. [Место защиты «Национальный научный центр наркологии» Минздрава России - М. - 2014. - 278 с.
78. Baborik, A. L. Serious mental illness and medical comorbidities: Findings from an integrated health care system / A. L. Baborik et al. – Journal of Psychosomatic Research. – 2017. – No. 100. – P. 35–45. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.004.
79. Зиновьев, С. В. Проблема «двойного диагноза» в отечественной наркологии / С. В. Зиновьев. – Наркология. – 2010. – Т. 9, № 10. – С. 95–98.
80. Рябых, Н. В. Особенности течения шизофрении у больных с вторичным алкоголизмом / Н. В. Рябых, Е. В. Лысенко. – 2017.
81. Kerner, B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: a latent class approach / B. Kerner. – Psychiatry Research. – 2015. – Vol. 225, No. 3. – P. 395–401. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.12.006.
82. Психиатрия. Ростовская научно-педагогическая школа : учебник / под ред. В. А. Солдаткина. – Ростов-на-Дону : Профпресс, 2017. – 686 с.
83. Ерышев, О. Ф. Клинические характеристики коморбидных состояний при сочетании малопрогредиентной шизофрении и алкогольной зависимости / О. Ф. Ерышев, Т. Ю. Тульская, К. В. Рыбакова, С. П. Ерошин. – Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 32–39.
84. Carra, G. Psychopathology of dual diagnosis: new trumpets and old uncertainties / G. Carra et al. – Journal of Psychopathology. – 2015. – No. 21. – P. 390–399.
85. Padhy, S. K. Self-medication hypothesis in substance-abusing psychotic patients: Can it help some subjects? / S. K. Padhy et al. – Indian Journal of Social Psychiatry. – 2016. – Vol. 32, No. 4. – P. 325.
86. Potvin, S. Schizophrenia and addiction: an evaluation of the self-medication hypothesis / S. Potvin, E. Stip, J. Y. Roy. – L'Encephale. – 2003. – Vol. 29, No. 3, Pt. 1. – P. 193–203.
87. Awad, A. G. Revisiting the 'self-medication' hypothesis in light of the new data linking low striatal dopamine to comorbid addictive behavior / A. G. Awad, L. L. Voruganti. – Therapeutic Advances in Psychopharmacology. – 2015. – Vol. 5, No. 3. – P. 172–178. – DOI: 10.1177/2045125315583820.
88. Белкина А.А. Прилежащее ядро (nucleus accumbens) в российской научной литературе. [Электронный ресурс] / А. А. Белкина, А. А. Морозова, А. А. Якимов // Строение организма человека и животных в норме, патологии и эксперименте : сб. науч. работ, посвящ. 85-летию со дня рождения проф.
89. Chambers, R. A. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia / R. A. Chambers, J. H. Krystal, D. W. Self. – Biological Psychiatry. – 2001. – No. 50. – P. 71–83. – DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01134-9.
90. Кучер, Е. О. Ранняя социальная изоляция увеличивает предпочтение алкоголя в эксперименте / Е. О. Кучер, А. Ю. Егоров, Н. А. Черникова. – Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 4. – С. 52–57.

91. Jeanblanc, J. Light alcohol intake during adolescence induces alcohol addiction in a neurodevelopmental model of schizophrenia / J. Jeanblanc et al. – *Addiction Biology*. – 2015. – Vol. 20, No. 3. – P. 490–499. – DOI: 10.1111/adb.12146.
92. Ribbe, K. Prediction of the risk of comorbid alcoholism in schizophrenia by interaction of common genetic variants in the corticotropin-releasing factor system / K. Ribbe, V. Ackermann, J. Schwitulla et al. – *Archives of General Psychiatry*. – 2011. – No. 68. – P. 1247–1256. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.100.
93. Kraepelin, E. *Dementia praecox and paraphrenia* / E. Kraepelin. – Munich, 1919.
94. Shader, R. I. *Manual of Psychiatric Therapeutics* / R. I. Shader et al. – 3rd ed. – 2003.
95. Berman, K. F. A relationship between anatomical and physiological brain pathology in schizophrenia: lateral cerebral ventricular size predicts cortical blood flow / K. F. Berman, D. R. Weinberger, R. C. Shelton, R. F. Zec. – *American Journal of Psychiatry*. – 1987. – Vol. 144, No. 10. – P. 1277–1282. – DOI: 10.1176/ajp.144.10.1277.
96. Weinberger, D. R. Observations on the brain in schizophrenia / D. R. Weinberger, J. E. Kleinman. – *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*. – 1986. – Vol. 5. – P. 147–149.
97. Bell, M. D. Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments / M. D. Bell, A. L. Mishara. – *Schizophrenia Research*. – 2006. – Vol. 81, No. 1. – P. 17–27. – DOI: 10.1016/j.schres.2005.09.016.
98. Harvey, P. D. Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness / P. D. Harvey, M. F. Green, R. S. Keefe, D. I. Velligan. – *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2004. – Vol. 65, No. 3. – P. 361–372.
99. Harvey, P. D. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment / P. D. Harvey, R. S. Keefe. – *American Journal of Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, No. 2. – P. 176–184. – DOI: 10.1176/appi.ajp.158.2.176.
100. Ruiz, J. C. Intellectual functioning and memory deficits in schizophrenia / J. C. Ruiz, M. J. Soler, I. Fuentes, P. Tomas. – *Comprehensive Psychiatry*. – 2007. – Vol. 48, No. 3. – P. 276–282. – DOI: 10.1016/j.comppsy.2006.11.002.
101. Vaskinn, A. Neurocognitive Decrements are Present in Intellectually Superior Schizophrenia / A. Vaskinn, T. Ueland, I. Melle, I. Agartz, O. A. Andreassen, K. Sundet. – *Frontiers in Psychiatry*. – 2014. – Vol. 5. – Article 45. – DOI: 10.3389/fpsy.2014.00045.
102. Cannon, M. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort / M. Cannon, A. Caspi, T. E. Moffitt, H. L. Harrington, A. Taylor, R. M. Murray, R. Poulton. – *Archives of General Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, No. 5. – P. 449–456. – DOI: 10.1001/archpsyc.59.5.449.
103. Fusar-Poli, P. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis / P. Fusar-Poli, G. Deste, R. Smieskova, S. Barlati, A. R. Yung, O. Howes, R. D. Stieglitz, A. Vita, P. McGuire, S. Borgwardt. – *Archives of General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69. – P. 562–571.

104. Sheffield, J. M. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective / J. M. Sheffield, N. R. Karcher, D. M. Barch. – *Neuropsychology Review*. – 2018. – Vol. 28, No. 4. – P. 509–533. – DOI: 10.1007/s11065-018-9388-2.
105. Catalan, A. Annual Research Review: Prevention of psychosis in adolescents – systematic review and meta-analysis of advances in detection, prognosis and intervention / A. Catalan, G. Salazar de Pablo, J. Vaquerizo Serrano, P. Mosillo, H. Baldwin, A. Fernández-Rivas, C. Moreno, C. Arango, C. U. Correll, I. Bonoldi, P. Fusar-Poli. – *The Journal of Child Psychology and Psychiatry*. – 2021. – Vol. 62, Issue 5. – P. 657–673. – DOI: 10.1111/jcpp.13322.
106. Mayeli, A. A narrative review of treatment interventions to improve cognitive performance in schizophrenia, with an emphasis on at-risk and early course stages / A. Mayeli, K. J. Clancy, S. Sonnenschein, D. K. Sarpal, F. Ferrarelli. – *Psychiatry Research*. – 2022. – Vol. 317. – Article 114926. – DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114926.
107. Bora, E. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? / E. Bora, R. M. Murray. – *Schizophrenia Bulletin*. – 2014. – Vol. 40, No. 4. – P. 744–755. – DOI: 10.1093/schbul/sbt085.
108. Andreasen, N. C. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms / N. C. Andreasen, P. Nopoulos, D. S. O'Leary, D. D. Miller, T. Wassink, M. Flaum. – *Biological Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, No. 7. – P. 908–920. – DOI: 10.1016/s0006-3223(99)00152-3.
109. Blanchard, J. J. The neuropsychological signature of schizophrenia: generalized or differential deficit? / J. J. Blanchard, J. M. Neale. – *American Journal of Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151, No. 1. – P. 40–48.
110. Nuyen, J. Verbal memory in first-episode schizophrenia: heterogeneity in performance? / J. Nuyen, M. M. Sitskoorn, W. Cahn, R. S. Kahn. – *Journal of the International Neuropsychological Society*. – 2005. – Vol. 11, No. 2. – P. 152–162. – DOI: 10.1017/s1355617705050162.
111. Braw, Y. Cognition in young schizophrenia outpatients: comparison of first-episode with multiepisode patients / Y. Braw, Y. Bloch, S. Mendelovich, G. Ratzoni, G. Gal, H. Harari, A. Tripto, Y. Levkovitz. – *Schizophrenia Bulletin*. – 2008. – Vol. 34, No. 3. – P. 544–554. – DOI: 10.1093/schbul/sbm115.
112. Магомедова М.В. Соотношение социального функционирования и нейрокогнитивного дефицита у больных шизофренией и шизоаффективным расстройством на раннем и отдаленном этапе болезни: дис.... канд. мед. наук: 14.00.18. / [Место защиты: Московский научно-исследовательский институт психиатрии] - М. – 2003 – 165 с.
113. Nuechterlein, K. H. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia / K. H. Nuechterlein, D. M. Barch, J. M. Gold, T. E. Goldberg, M. F. Green, R. K. Heaton. – *Schizophrenia Research*. – 2004. – Vol. 72, No. 1. – P. 29–39. – DOI: 10.1016/j.schres.2004.09.007.
114. Dickinson, D. Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia / D. Dickinson,

- M. E. Ramsey, J. M. Gold. – Archives of General Psychiatry. – 2007. – Vol. 64, No. 5. – P. 532–542. – DOI: 10.1001/archpsyc.64.5.532.
115. Andersen, R. The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic naive schizophrenic patients / R. Andersen, B. Fagerlund, H. Rasmussen, B. H. Ebdrup, B. Aggernaes, A. Gade, B. Oranje, B. Glenthøj. – European Psychiatry. – 2013. – Vol. 28. – P. 332–339. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2012.06.003.
 116. Bechi, M. Intellectual and cognitive profiles in patients affected by schizophrenia / M. Bechi, M. Spangaro, G. Agostoni, F. Bosinelli, M. Buonocore, L. Bianchi et al. – Journal of Neuropsychology. – 2018. – Vol. 13, No. 3. – P. 589–602. – DOI: 10.1111/jnp.12161.
 117. Leeson, V. C. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome / V. C. Leeson, T. R. Barnes, M. Harrison, E. Matheson, I. Harrison, S. H. Mutsatsa, M. A. Ron, E. M. Joyce. – Schizophrenia Bulletin. – 2010. – Vol. 36, No. 2. – P. 400–409. – DOI: 10.1093/schbul/sbn100.
 118. Jahshan, C. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia / C. Jahshan, R. K. Heaton, S. Golshan, K. S. Cadenhead. – Neuropsychology. – 2010. – Vol. 24, No. 1. – P. 109–120. – DOI: 10.1037/a0016791.
 119. Appels, M. C. M. Cognitive dysfunctions in parents of schizophrenic patients parallel the deficits found in patients / M. C. M. Appels, M. M. Sitskoorn, P. Westers, E. Lems, R. S. Kahn. – Schizophrenia Research. – 2003. – Vol. 63, No. 3. – P. 285–293. – DOI: 10.1016/S0920-9964(02)00342-0.
 120. Ojeda, N. Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls? / N. Ojeda, P. Sanchez, J. Pena, E. Elizagarate, A. B. Yoller, J. Larumbe, M. Gutierrez, L. Casais, J. Ezcurra. – Journal of Nervous and Mental Disease. – 2010. – Vol. 198, No. 4. – P. 286–291. – DOI: 10.1097/NMD.0b013e3181d61748.
 121. Sanchez, P. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: the role of processing speed / P. Sanchez, N. Ojeda, J. Pena, E. Elizagarate, A. B. Yoller, M. Gutierrez, J. Ezcurra. – Journal of Clinical Psychiatry. – 2009. – Vol. 70, No. 6. – P. 888–896. – DOI: 10.4088/JCP.08m04294.
 122. Ojeda, N. An explanatory model of quality of life in schizophrenia: the role of processing speed and negative symptoms / N. Ojeda, P. Sanchez, J. Pena, E. Elizagarate, A. B. Yoller, M. Gutierrez-Fraile, J. Ezcurra, O. Napal. – Actas Españolas de Psiquiatría. – 2012. – Vol. 40, No. 1. – P. 10–18.
 123. Rodriguez-Sanchez, J. M. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis / J. M. Rodriguez-Sanchez, F. Crespo-Facorro, C. Gonzalez-Blanch, R. Perez-Iglesias, J. L. Vazquez-Barquero ; PAFIP Group Study. – British Journal of Psychiatry. Supplement. – 2007. – Vol. 51. – P. 107–110. – DOI: 10.1192/bjp.191.51.s107.
 124. Hartman, M. Working memory and schizophrenia: evidence for slowed encoding / M. Hartman, M. C. Steketee, S. Silva, K. Lanning, H. McCann. – Schizophrenia Research. – 2003. – Vol. 59, No. 2-3. – P. 99–113. – DOI: 10.1016/s0920-9964(01)00366-8.

125. Cummings, J. L. Frontal-subcortical circuits and human behavior / J. L. Cummings. – Archives of Neurology. – 1993. – Vol. 50, No. 8. – P. 873–880. – DOI: 10.1001/archneur.1993.00540080076020.
126. Sabia, S. Alcohol consumption and cognitive decline in early old age / S. Sabia, A. Elbaz, A. Britton, S. Bell, A. Dugravot, M. Shipley, M. Kivimaki, A. Singh-Manoux. – Neurology. – 2014. – Vol. 82, No. 4. – P. 332–339. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000000063.
127. Harding, A. J. Chronic alcohol consumption does not cause hippocampal neuron loss in humans / A. J. Harding, A. Wong, M. Svoboda, J. J. Kril, G. M. Halliday. – Hippocampus. – 1997. – Vol. 7, No. 1. – P. 78–87. – DOI: 10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:1<78::AID-HIPO8>3.0.CO;2-3.
128. Grant, I. Alcohol and the brain: Neuropsychological correlates / I. Grant. – Journal of Consulting and Clinical Psychology. – 1987. – Vol. 55, No. 3. – P. 310–324.
129. Bates, M. E. Neurocognitive impairment associated with alcohol use disorders: implications for treatment / M. E. Bates, S. C. Bowden, D. Barry. – Experimental and Clinical Psychopharmacology. – 2002. – Vol. 10, No. 3. – P. 193–212. – DOI: 10.1037//1064-1297.10.3.193.
130. Sullivan, E. V. Longitudinal changes in cognition, gait, and balance in abstinent and relapsed alcoholic men: relationships to changes in brain structure / E. V. Sullivan, M. J. Rosenbloom, K. O. Lim et al. – Neuropsychology. – 2000. – Vol. 14. – P. 178–188.
131. Дамулин, И. В. Неврологические расстройства при алкоголизме / И. В. Дамулин, Т. Е. Шмидт. – Неврологический журнал. – 2004. – № 2. – С. 4–10.
132. Сиволап, Ю. П. Алкоголизм и современные методы его лечения / Ю. П. Сиволап. – Психиатрия и психофармакотерапия. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 25–29.
133. Mann, K. Rapid recovery from cognitive deficits in abstinent alcoholics: a controlled test-retest study / K. Mann, A. Gunther, F. Stetter et al. – Alcohol and Alcoholism. – 1999. – Vol. 34. – P. 567–574.
134. Kim, J. W. Alcohol and cognition in the elderly: a review / J. W. Kim, D. Y. Lee, B. C. Lee. – Psychiatry Investigation. – 2012. – Vol. 9, No. 1. – P. 8–16. – DOI: 10.4306/pi.2012.9.1.8.
135. Liu, I-C. The effects of gender and a co-occurring depressive disorder on neurocognitive functioning in patients with alcohol dependence / I-C. Liu, C.-H. Chiu, T.-T. Yang. – Alcohol and Alcoholism. – 2010. – Vol. 45, No. 3. – P. 231–236. – DOI: 10.1093/alcalc/agq016.
136. Chanraud, S. Brain morphometry and cognitive performance in detoxified alcohol-dependents with preserved psychosocial functioning / S. Chanraud, C. Martelli, F. Delain et al. – Neuropsychopharmacology. – 2007. – Vol. 32. – P. 429–438. – DOI: 10.1038/sj.npp.1301219.
137. Loeber, S. Impairment of cognitive abilities and decision making after chronic use of alcohol: the impact of multiple detoxifications / S. Loeber, T. Duka, H. Welzel et al. – Alcohol and Alcoholism. – 2009. – Vol. 44. – P. 372–381. – DOI: 10.1093/alcalc/agp030.

138. Matsumoto, I. Proteomics approach in the study of the pathophysiology of alcohol-related brain damage / I. Matsumoto. – *Alcohol and Alcoholism*. – 2009. – Vol. 44, No. 2. – P. 171–176. – DOI: 10.1093/alcalc/agn104.
139. Brigham, J. Event-related potentials and alpha synchronization in preadolescent boys at risk for psychoactive substance use / J. Brigham, R. I. Herning, H. B. Moss. – *Biological Psychiatry*. – 1995. – Vol. 37. – P. 834–846. – DOI: 10.1016/0006-3223(94)00218-R.
140. Harden, P. W. Cognitive function, cardiovascular reactivity, and behavior in boys at high risk for alcoholism / P. W. Harden, R. O. Pihl. – *Journal of Abnormal Psychology*. – 1995. – Vol. 104, No. 1. – P. 94–103. – DOI: 10.1037//0021-843x.104.1.94.
141. Van der Stelt, O. P3 scalp topography to target and novel visual stimuli in children of alcoholics / O. Van der Stelt, R. Geesden, W. B. Gunning et al. – *Alcohol*. – 1998. – Vol. 15, No. 2. – P. 119–136. – DOI: 10.1016/s0741-8329(97)00106-7.
142. Hill, S. Y. Event-related potentials in alcoholic men, their high-risk male relatives and low-risk male controls / S. Y. Hill, S. Steinhauer, J. Locke. – *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 1995. – Vol. 19, No. 3. – P. 567–576. – DOI: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01550.x.
143. Berman, S. M. P3 in young boys as a predictor of adolescent substance use / S. M. Berman, S. C. Whipple, R. J. Fitch, E. P. Noble. – *Alcohol*. – 1993. – Vol. 10, No. 1. – P. 69–76.
144. Deckel, A. W. Antisocial personality disorder, childhood delinquency, and frontal brain functioning: EEG and neuropsychological findings / A. W. Deckel, V. Hesselbrock, L. Bauer. – *Journal of Clinical Psychology*. – 1996. – Vol. 52, No. 6. – P. 639–650. – DOI: 10.1002/(SICI)1097-4679(199611)52:6<639::AID-JCLP6>3.0.CO;2-F.
145. Snow, M. Cognitive imbalance and antisocial personality characteristics / M. Snow, S. Thurber. – *Journal of Clinical Psychology*. – 1997. – Vol. 53, No. 4. – P. 351–354. – DOI: 10.1002/(sici)1097-4679(199706)53:4<351::aid-jclp7>3.0.co;2-s.
146. Jaaskelainen, I. P. Effects of acute ethanol on auditory and visual event-related potentials: a review and reinterpretation / I. P. Jaaskelainen, R. Naatanen, P. Sillanaukee. – *Biological Psychiatry*. – 1996. – Vol. 40. – P. 284–291. – DOI: 10.1016/0006-3223(95)00385-1.
147. Grant, I. Neuropsychology of alcohol and drug abuse / I. Grant, R. Reed. – *Substance Abuse and Psychopathology* / ed. A. I. Alterman. – New York : Plenum Press, 1985. – P. 289–341.
148. Hill, S. Y. Computerized Transaxial Tomographic and Neuropsychological Evaluations in Chronic Alcoholics and Heroin Abusers / S. Y. Hill, M. A. Mikhael. – *American Journal of Psychiatry*. – 1979. – Vol. 136, No. 4B. – P. 598–602. – DOI: 10.1176/ajp.1979.136.4b.598.
149. Hochla, N. A. Brain-age quotients in recently detoxified alcoholic, recovered alcoholic and nonalcoholic women / N. A. Hochla, M. S. Fabian, O. A. Parsons. – *Journal of Clinical Psychology*. – 1982. – Vol. 38, No. 1. – P. 207–212. – DOI: 10.1002/1097-4679(198201)38:1<207::aid-jclp2270380135>3.0.co;2-t.

150. Hewett, L. J. Verbal fluency deficits in female alcoholics / L. J. Hewett, S. J. O. Nixon, S. W. Glenn, O. A. Parsons. – *Journal of Clinical Psychology*. – 1991. – Vol. 47, No. 5. – P. 716–720. – DOI: 10.1002/1097-4679(199109)47:5<716::aid-jclp2270470514>3.0.co;2-s.
151. Bechara, A. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers / A. Bechara, S. Dolan, N. Denburg et al. – *Neuropsychologia*. – 2001. – Vol. 39. – P. 376–389. – DOI: 10.1016/S0028-3932(00)00136-6.
152. Brokate, B. Frontal lobe dysfunctions in Korsakoff's syndrome and chronic alcoholism: continuity or discontinuity? / B. Brokate, H. Hildebrandt, P. Eling et al. – *Neuropsychology*. – 2003. – Vol. 17, No. 3. – P. 420–428.
153. Rogers, R. D. Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms / R. D. Rogers, B. J. Everitt, A. Baldacchino et al. – *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 20, No. 4. – P. 322–339. – DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00091-8.
154. Schuckit, M. A. Alcohol-use disorders / M. A. Schuckit. – *Lancet*. – 2009. – Vol. 373. – P. 492–501. – DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60009-X.
155. Noël, X. Neurocognitive Determinants of Novelty and Sensation-Seeking in Individuals with Alcoholism / X. Noël, D. Brevers, A. Bechara et al. – *Alcohol and Alcoholism*. – 2011. – Vol. 46, No. 4. – P. 407–415. – DOI: 10.1093/alcalc/agn048.
156. Crews, F. T. Mechanisms of Neurodegeneration and Regeneration in Alcoholism / F. T. Crews, K. Nixon. – *Alcohol and Alcoholism*. – 2009. – Vol. 44, No. 2. – P. 115–127. – DOI: 10.1093/alcalc/agn079.
157. Nixon, S. J. Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients / S. J. Nixon, H. G. Hallford, R. D. Tivis. – *Psychiatry Research*. – 1996. – Vol. 64, No. 1. – P. 35–45. – DOI: 10.1016/0165-1781(96)02911-3.
158. Rosenbloom, M. J. Improvement in memory and static balance with abstinence in alcoholic men and women: selective relations with change in brain structure / M. J. Rosenbloom, T. Rohlfing, A. W. O'Reilly et al. – *Psychiatry Research*. – 2007. – Vol. 155. – P. 91–102. – DOI: 10.1016/j.psychresns.2006.12.019.
159. Mlinarics, R. Cognitive impairment in patients with alcoholism after long-term abstinence / R. Mlinarics, O. Kelemen, T. Sefcsik et al. – *Neuropsychopharmacologia Hungarica*. – 2009. – Vol. 11. – P. 135–139.
160. Brandt, J. Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers / J. Brandt, N. Butters, C. Ryan et al. – *Archives of General Psychiatry*. – 1983. – Vol. 40. – P. 435–442. – DOI: 10.1001/archpsyc.1983.01790040089012.
161. Schandler, S. L. Visuospatial information processing in intoxicated, recently detoxified, and long-term abstinent alcoholics / S. L. Schandler, A. D. Clegg, C. S. Thomas et al. – *Journal of Substance Abuse*. – 1996. – Vol. 8. – P. 321–333. – DOI: 10.1016/S0899-3289(96)90179-0.
162. Kokavec, A. A comparison of cognitive performance in binge versus regular chronic alcohol misusers / A. Kokavec, S. F. Crowe. – *Alcohol and Alcoholism*. – 1999. – Vol. 34, No. 4. – P. 601–608. – DOI: 10.1093/alcalc/34.4.601.

163. Wilson, S. J. The Wiley Handbook on The Cognitive Neuroscience of Addiction / S. J. Wilson. – 2015.
164. Heinz, A. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability / A. Heinz, A. Beck, S. M. Grüsser, A. A. Grace, J. Wrase. – *Addiction Biology*. – 2009. – Vol. 14, No. 1. – P. 108–118. – DOI: 10.1111/j.1369-1600.2008.00136.x.
165. Li, C. S. R. Altered impulse control in alcohol dependence: neural measures of stop signal performance / C. S. R. Li, X. Luo, P. Yan, K. Bergquist, R. Sinha. – *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 2009. – Vol. 33, No. 4. – P. 740–750. – DOI: 10.1111/j.1530-0277.2008.00891.x.
166. Park, S. Q. Prefrontal cortex fails to learn from reward prediction errors in alcohol dependence / S. Q. Park, T. Kahnt, A. Beck, M. X. Cohen, R. J. Dolan, J. Wrase, A. Heinz. – *Journal of Neuroscience*. – 2010. – Vol. 30, No. 22. – P. 7749–7753. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5587-09.2010.
167. Nixon, S. J. Neurocognitive function in alcoholic, schizophrenic, and dually diagnosed patients / S. J. Nixon, H. G. Hallford, R. D. Tivis. – *Psychiatry Research*. – 1996. – Vol. 64. – P. 35–45. – DOI: 10.1016/0165-1781(96)02911-3.
168. Allen, D. N. Neurologic examination abnormalities in schizophrenia with and without a history of alcoholism / D. N. Allen, G. Goldstein, S. D. Forman, M. S. Keshavan, D. P. Van Kammen, R. D. Sanders. – *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*. – 2000. – Vol. 13. – P. 184–187.
169. Allen, D. N. Neurocognitive dysfunction in patients diagnosed with schizophrenia and alcoholism / D. N. Allen, G. Goldstein, F. Aldarondo. – *Neuropsychology*. – 1999. – Vol. 13. – P. 62–68. – DOI: 10.1037//0894-4105.13.1.62.
170. Bowie, C. R. Neurocognition, symptomatology, and functional skills in older alcohol-abusing schizophrenia patients / C. R. Bowie, M. R. Serper, S. Riggio, P. D. Harvey. – *Schizophrenia Bulletin*. – 2005. – Vol. 31. – P. 175–182. – DOI: 10.1093/jschbul/sbi001.
171. Mohamed, S. Neurocognitive functioning in dually diagnosed middle aged and elderly patients with alcoholism and schizophrenia / S. Mohamed, M. W. Bondi, J. W. Kasckow, S. Golshan, D. V. Jeste. – *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21. – P. 711–718. – DOI: 10.1002/gps.1528.
172. Manning, V. Screening for cognitive functioning in psychiatric outpatients with schizophrenia, alcohol dependence, and dual diagnosis / V. Manning, S. Wanigaratne, D. Best, G. Strathdee, I. Schrover, M. Gossop. – *Schizophrenia Research*. – 2007. – Vol. 91, Issues 1–3. – P. 151–158. – DOI: 10.1016/j.schres.2006.11.019.
173. Manning, V. Cognitive impairment in dual diagnosis inpatients with schizophrenia and alcohol use disorder / V. Manning, S. Betteridge, S. Wanigaratne, D. Best, J. Strang, M. Gossop. – *Schizophrenia Research*. – 2009. – Vol. 114, Issues 1–3. – P. 98–104. – DOI: 10.1016/j.schres.2009.05.020.
174. Mathalon, D. H. Compounded brain volume deficits in schizophrenia-alcoholism comorbidity / D. H. Mathalon, A. Pfefferbaum, K. O. Lim, M. J. Rosenbloom, E. V. Sullivan. – *Archives of General Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60, No. 3. – P. 245–252. – DOI: 10.1001/archpsyc.60.3.245.

175. Sullivan, E. V. Contribution of alcohol abuse to cerebellar volume deficits in men with schizophrenia / E. V. Sullivan, A. Deshmukh, J. E. Desmond, D. H. Mathalon, M. J. Rosenbloom, K. O. Lim, A. Pfefferbaum. – *Archives of General Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57, No. 9. – P. 894–902. – DOI: 10.1001/archpsyc.57.9.894.
176. Schiffer, B. Impulsivity-related brain volume deficits in schizophrenia-addiction comorbidity / B. Schiffer, B. W. Muller, N. Scherbaum, M. Forsting, J. Wiltfang, N. Leygraf, E. R. Gizewski. – *Brain*. – 2010. – Vol. 133. – P. 3093–3103. – DOI: 10.1093/brain/awq153.
177. Smith, M. J. Alcohol use disorders contribute to hippocampal and subcortical shape differences in schizophrenia / M. J. Smith, L. Wang, W. Cronenwett, M. B. Goldman, D. Mamah, D. M. Barch, J. Csernansky. – *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 131, No. 1. – P. 174–183. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.05.014.
178. Deshmukh, A. Regional striatal volume abnormalities in schizophrenia: Effects of comorbidity for alcoholism, recency of alcoholic drinking and antipsychotic medication type / A. Deshmukh, M. J. Rosenbloom, E. De Rosa, E. V. Sullivan, A. Pfefferbaum. – *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 79. – P. 189–200. – DOI: 10.1016/j.schres.2005.04.025.
179. Shostakovich, B. V. Characteristics of the course of sluggish psychopathoid schizophrenia complicated by alcoholism / B. V. Shostakovich, V. E. Pelipas, B. S. Shkubuliani. – *Soviet Neurology and Psychiatry*. – 1989. – Vol. 22. – P. 87–95.
180. Smith, C. M. Utility of the Self-Administered Alcoholism Screening Test (SAAST) in schizophrenic patients / C. M. Smith, C. A. Pristach. – *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. – 1990. – Vol. 14. – P. 690–694. – DOI: 10.1111/j.1530-0277.1990.tb01228.x.
181. Mueser, K. T. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: Demographic and clinical correlates / K. T. Mueser, P. R. Yarnold, D. F. Levinson, H. Singh, A. S. Bellack, K. Kee. – *Schizophrenia Bulletin*. – 1990. – Vol. 16. – P. 31–56.
182. Welch, K. A. The impact of substance use on brain structure in people at high risk of developing schizophrenia / K. A. Welch, A. M. McIntosh, D. E. Job et al. – *Schizophrenia Bulletin*. – 2011. – Vol. 37. – P. 1066–1076. – DOI: 10.1093/schbul/sbq013.
183. Potvin, S. Working memory and depressive symptoms in patients with schizophrenia and substance use disorders / S. Potvin, T. Pampoulova, O. Lipp, B. L. Ait, P. Lalonde, E. Stip. – *Cognitive Neuropsychiatry*. – 2008. – Vol. 13. – P. 357–366. – DOI: 10.1080/13546800802264330.
184. Moselhy, H. F. Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature / H. F. Moselhy, G. Georgiou, A. Kahn. – *Alcohol and Alcoholism*. – 2001. – Vol. 36. – P. 357–368. – DOI: 10.1093/alcalc/36.5.357.
185. Joyal, C. C. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia / C. C. Joyal, P. Halle, D. Lapierre, S. Hodgins. – *Schizophrenia Research*. – 2003. – Vol. 63. – P. 297–299. – DOI: 10.1016/s0920-9964(02)00387-0.
186. Mueser, K. T. Comorbidity of schizophrenia and substance abuse: implications for treatment / K. T. Mueser, A. S. Bellack, J. J. Blanchard. – *Journal of Consulting and*

- Clinical Psychology. – 1992. – Vol. 60. – P. 845–856. – DOI: 10.1037//0022-006x.60.6.845.
187. Addington, J. Substance abuse and cognitive functioning in schizophrenia / J. Addington, D. Addington. – Journal of Psychiatry and Neuroscience. – 1997. – Vol. 22. – P. 99–104.
188. Mancini-Marie, A. Neural correlates of the affect regulation model in schizophrenia patients with substance use history: A functional magnetic resonance imaging study / A. Mancini-Marie, S. Potvin, C. Fahim, M. Beauregard, B. Mensour, E. Stip. – Journal of Clinical Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 342–350. – DOI: 10.4088/jcp.v67n0302.
189. Potvin, S. Processing of social emotion in patients with schizophrenia and substance use disorder: An fMRI study / S. Potvin, A. Mancini-Marie, C. Fahim, B. Mensour, E. Stip. – Social Neuroscience. – 2007. – Vol. 2. – P. 106–116. – DOI: 10.1080/17470910701376787.
190. Potvin, S. Contradictory cognitive capacities among substance-abusing patients with schizophrenia: A meta-analysis / S. Potvin, C. C. Joyal, J. Pelletier, E. Stip. – Schizophrenia Research. – 2008. – Vol. 100. – P. 242–251. – DOI: 10.1016/j.schres.2007.04.022.
191. Thoma, R. J. Neuropsychological and sensory gating deficits related to remote alcohol abuse history in schizophrenia / R. J. Thoma, F. M. Hanlon, G. A. Miller et al. – Journal of the International Neuropsychological Society. – 2006. – Vol. 12. – P. 34–44. – DOI: 10.1017/S1355617706060097.
192. Nagel, B. J. Reduced hippocampal volume among adolescents with alcohol use disorders without psychiatric comorbidity / B. J. Nagel, A. D. Schweinsburg, V. Phan, S. F. Tapert. – Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2005. – Vol. 139. – P. 181–190. – DOI: 10.1016/j.pscychresns.2005.05.008.
193. Takahashi, H. Differential contributions of prefrontal and hippocampal dopamine D(1) and D(2) receptors in human cognitive functions / H. Takahashi, M. Kato, H. Takano et al. – Journal of Neuroscience. – 2008. – Vol. 28. – P. 12032–12038. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3446-08.2008.
194. Joyal, C. C. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia / C. C. Joyal, P. Hallé, D. Lapierre, S. Hodgins. – Schizophrenia Research. – 2003. – Vol. 63, No. 3. – P. 297–299. – DOI: 10.1016/s0920-9964(02)00387-0.
195. Рачкаускас, Г. С. Влияние каннабиноидной и алкогольной зависимости на вербальную память у пациентов с шизофренией / Г. С. Рачкаускас, О. В. Кондуфор, Д. А. Колесников, С. А. Туренко. – Актуальные вопросы современной медицины. – 2022. – С. 176–180.
196. Колесников, Д. А. Анализ влияния наркотической и алкогольной зависимости на управляющую функцию пациентов с шизофренией / Д. А. Колесников, С. А. Туренко, Е. С. Дегтярь, С. Ю. Ерошенко, О. В. Кондуфор. – Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 97.
197. Булейко, А. А. Влияет ли алкоголизация на когнитивные функции больных шизофренией? / А. А. Булейко, В. А. Солдаткин, И. В. Мурина, Д. А. Рубан, О.

- Я. Симак, П. Б. Крысенко, М. Н. Крючкова. – Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 7. – С. 14–19.
198. Булейко, А. А. Память, внимание, мышление больных шизофренией: связь с полом, алкоголизацией и полиморфизмом гена катехол-ортометилтрансферазы / А. А. Булейко, В. А. Солдаткин, Е. В. Машкина, В. В. Кущенко. – Медицинский вестник Юга России. – 2017. – Т. 8, № 3. – С. 23–32.
199. Volkow, N. D. Substance use disorders in schizophrenia – clinical implications of comorbidity / N. D. Volkow. – Schizophrenia Bulletin. – 2009. – Vol. 35. – P. 469–472. – DOI: 10.1093/schbul/sbp016.
200. Meszaros, Z. S. Predictors of smoking severity in patients with schizophrenia and alcohol use disorders / Z. S. Meszaros, J. A. Dimmock, R. J. Ploutz-Snyder et al. – American Journal on Addictions. – 2011. – Vol. 20. – P. 462–467. – DOI: 10.1111/j.1521-0391.2011.00150.x.
201. Green, A. I. Schizophrenia and co-occurring substance use disorder / A. I. Green, R. E. Drake, M. F. Brunette, D. L. Noordsy. – American Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 164. – P. 402–408. – DOI: 10.1176/ajp.2007.164.3.402.
202. Winterer, G. Why do patients with schizophrenia smoke? / G. Winterer. – Current Opinion in Psychiatry. – 2010. – Vol. 23. – P. 112–119. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e3283366643.
203. Ralevski, E. Effects of acamprosate on cognition in a treatment study of patients with schizophrenia spectrum disorders and comorbid alcohol dependence / E. Ralevski, E. O'Brien, J. S. Jane, E. Dean, R. Dwan, I. Petrakis. – Journal of Nervous and Mental Disease. – 2011. – Vol. 199. – P. 499–505. – DOI: 10.1097/NMD.0b013e3182214297.
204. Scheller-Gilkey, G. Relationship of clinical symptoms and substance use in schizophrenia patients on conventional versus atypical antipsychotics / G. Scheller-Gilkey, B. J. Woolwine, I. Cooper, G. Olumuyiwa, K. A. Moynes, A. H. Miller. – American Journal of Drug and Alcohol Abuse. – 2003. – Vol. 29. – P. 553–566. – DOI: 10.1081/ada-120023458.
205. Petrakis, I. L. Atypical antipsychotic medication and substance use-related outcomes in the treatment of schizophrenia / I. L. Petrakis, D. Leslie, J. W. Finney, R. Rosenheck. – American Journal on Addictions. – 2006. – Vol. 15, No. 1. – P. 44–49. – DOI: 10.1080/10550490500419052.
206. Stuyt, E. B. Differing Effects of Antipsychotic Medications on Substance Abuse Treatment Patients with Co-occurring Psychotic and Substance Abuse Disorders / E. B. Stuyt, T. A. Sajbel, M. H. Allen. – American Journal on Addictions. – 2006. – Vol. 15, No. 2. – P. 166–173. – DOI: 10.1080/10550490500528613.
207. Drake, R. E. The effects of clozapine on alcohol and drug use disorders among patients with schizophrenia / R. E. Drake, H. Xie, G. J. McHugo et al. – Schizophrenia Bulletin. – 2000. – Vol. 26. – P. 441–449.
208. Brunette, M. F. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders / M. F. Brunette, R. E. Drake, H. Xie, G. J. McHugo, A. I. Green. – Schizophrenia Bulletin. – 2006. – Vol. 32, No. 4. – P. 637–643. – DOI: 10.1093/schbul/sbl003.

209. Buckley, P. Substance use among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implication for clozapine therapy / P. Buckley, P. A. Thompson, L. Way, H. Y. Meltzer. – American Journal of Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 385–389. – DOI: 10.1176/ajp.151.3.385.
210. Zimmet, S. Effects of clozapine on substance use in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder / S. Zimmet, R. D. Strous, E. Burgess, S. Kohnstamm, A. I. Green. – Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2000. – Vol. 20. – P. 94–98. – DOI: 10.1097/00004714-200002000-00016.
211. Potvin, S. Quetiapine in patients with comorbid schizophrenia-spectrum and substance use disorders: an open-label trial / S. Potvin, E. Stip, O. Lipp, R. Elie, A. Mancini-Marie, M. F. Demers et al. – Current Medical Research and Opinion. – 2006. – Vol. 22, No. 7. – P. 1277–1285. – DOI: 10.1185/030079906X112561.
212. Weisman, R. L. Quetiapine in the successful treatment of schizophrenia with comorbid alcohol and drug dependence: a case report / R. L. Weisman. – International Journal of Psychiatry in Medicine. – 2003. – Vol. 33. – P. 85–89. – DOI: 10.2190/WM5V-D9Y2-2HYW-VGWX.
213. Rubio, G. Long-acting injectable risperidone compared with zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity / G. Rubio, I. Martinez, G. Ponce, M. A. Jimenez-Arriero, F. Lopez-Munoz, C. Alamo. – Canadian Journal of Psychiatry. – 2006. – Vol. 51, No. 8. – P. 531–539. – DOI: 10.1177/070674370605100808.
214. Green, A. I. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone / A. I. Green, E. S. Burgess, R. Dawson, S. V. Zimmet, R. D. Strous. – Schizophrenia Research. – 2003. – Vol. 60, No. 1. – P. 81–85. – DOI: 10.1016/s0920-9964(02)00231-1.
215. Толмачева, В. А. Особенности когнитивных нарушений у лиц с параноидной шизофренией в сочетании с синдромом зависимости от алкоголя / В. А. Толмачева, М. Г. Киселева, Н. В. Чернов, Г. П. Костюк. – Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 11. – С. 73–76. – DOI: 10.17116/jnevro202112111173.
216. Maxwell, S. Use of naltrexone in the treatment of alcohol use disorders in patients with concomitant major mental illness / S. Maxwell, M. S. Shinderman. – Journal of Addictive Diseases. – 2000. – Vol. 19. – P. 61–69. – DOI: 10.1300/J069v19n03_05.
217. Petrakis, I. L. Naltrexone augmentation of neuroleptic treatment in alcohol abusing patients with schizophrenia / I. L. Petrakis, S. O'Malley, B. Rounsaville, J. Poling, C. McHugh-Strong, J. H. Krystal et al. – Psychopharmacology. – 2004. – Vol. 172, No. 3. – P. 291–297. – DOI: 10.1007/s00213-003-1658-9.
218. Batki, S. L. Monitored naltrexone without counselling for alcohol abuse/dependence in schizophrenia spectrum disorders / S. L. Batki, J. A. Dimmock, M. Wade, P. W. Gately, M. Cornell, S. A. Maisto et al. – American Journal on Addictions. – 2007. – Vol. 16. – P. 253–259. – DOI: 10.1080/10550490701389732.
219. Mueser, K. T. Disulfiram treatment for alcoholism in severe mental illness / K. T. Mueser, D. L. Noordsy, L. Fox, R. Wolfe. – American Journal on Addictions. – 2003. – Vol. 12, No. 3. – P. 242–252.

220. Kalyoncu, A. Use of lamotrigine to augment clozapine in patients with resistant schizophrenia and comorbid alcohol dependence: a potent anti-craving effect? / A. Kalyoncu, H. Mirsal, O. Pektas, N. Unsalan, D. Tan, M. Beyazyurek. – *Journal of Psychopharmacology*. – 2005. – Vol. 19, No. 3. – P. 301–305. – DOI: 10.1177/0269881105051542.
221. Wobrock, T. Pharmacotherapy of schizophrenia with comorbid substance use disorder – reviewing the evidence and clinical recommendations / T. Wobrock, M. Soyka. – *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2008. – Vol. 32. – P. 1375–1385. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2008.02.008.
222. Barr, M. S. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation for smoking cessation: is going deeper better? (Commentary) / M. S. Barr, T. P. George. – *Biological Psychiatry*. – 2014. – Vol. 76. – P. 678–680.
223. Speer, A. M. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients / A. M. Speer, T. A. Kimbrell, E. M. Wassermann, J. D. Repella, M. W. Willis, P. Herscovitch, R. M. Post. – *Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 48, No. 12. – P. 1133–1141.
224. Shippenberg, T. S. Recent advances in animal models of drug addiction and alcoholism / T. S. Shippenberg, G. F. Koob. – *Neuropsychopharmacology: the 5th generation of progress* / ed. K. L. Davis, D. Charney, J. T. Coyle, C. Nemeroff. – Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2002. – P. 1381–1397.
225. Sullivan, E. V. Neurocircuitry in alcoholism: A substrate of disruption and repair / E. V. Sullivan, A. Pfefferbaum. – *Psychopharmacology*. – 2005. – Vol. 180. – P. 583–594. – DOI: 10.1007/s00213-005-2267-6.
226. Потапов, И. В. Применение транскраниальной магнитной стимуляции при резистентном вербальном галлюцинозе / И. В. Потапов, Э. Э. Цукарзи, С. Н. Мосолов. – *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. – 2014. – № 1. – С. 23–34.
227. Мосолов, С. Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы её преодоления / С. Н. Мосолов. – *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 132–136.
228. Lisanby, S. H. Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy / S. H. Lisanby. – *Journal of ECT*. – 2002. – Vol. 18. – P. 182–188. – DOI: 10.1097/00124509-200212000-00003.
229. Medalia, A. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? / A. Medalia, A. M. Saperstein. – *Current Opinion in Psychiatry*. – 2013. – Vol. 26. – P. 151–157. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835dcdbd4.
230. Wykes, T. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes / T. Wykes, V. Huddy, C. Cellard, S. R. McGurk, P. Czobor. – *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – P. 472–485. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10060855.
231. Keshavan, M. S. Cognitive training in mental disorders: update and future directions / M. S. Keshavan, S. Vinogradov, J. Rumsey, J. Sherrill, A. Wagner. – *American Journal of Psychiatry*. – 2014. – Vol. 171. – P. 510–522. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2013.13081075.

232. Vinogradov, S. Cognitive training for impaired neural systems in neuropsychiatric illness / S. Vinogradov, M. Fisher, E. de Villers-Sidani. – Neuropsychopharmacology. – 2012. – Vol. 37. – P. 43–76. – DOI: 10.1038/npp.2011.251.
233. Medalia, A. Cognitive Remediation for Psychological Disorders. Therapist Guide / A. Medalia, N. Revheim, T. Herlands. – New York : Oxford University Press, 2009. – DOI: 10.1093/med:psych/9780195383713.001.0001.
234. Bracy, O. CogReHab Software / O. Bracy. – Indianapolis, IN : Psychological Software Services, 1995.
235. Bell, M. Neurocognitive enhancement therapy with work therapy: effects on neuropsychological test performance / M. Bell, G. Bryson, T. Greig et al. – Archives of General Psychiatry. – 2001. – Vol. 58. – P. 763–768. – DOI: 10.1001/archpsyc.58.8.763.
236. Hogarty, G. E. Cognitive enhancement therapy for schizophrenia: effects of a 2-year randomized trial on cognition and behaviour / G. E. Hogarty, S. Flesher, R. Ulrich et al. – Archives of General Psychiatry. – 2004. – Vol. 61. – P. 866–876. – DOI: 10.1001/archpsyc.61.9.866.
237. McGurk, S. R. Work, recovery, and comorbidity in schizophrenia: a randomized controlled trial of cognitive remediation / S. R. McGurk, K. T. Mueser, T. J. DeRosa, R. Wolfe. – Schizophrenia Bulletin. – 2009. – Vol. 35. – P. 319–335. – DOI: 10.1093/schbul/sbn182.
238. Hansen, J. P. Cognitive adaptation training combined with assertive community treatment: A randomised longitudinal trial / J. P. Hansen, B. Ostergaard, M. Nordentoft, L. Hounsgaard. – Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 135, Issues 1–3. – P. 105–111. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.12.014.
239. McGurk, S. R. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia / S. R. McGurk, E. W. Twamley, D. I. Sitzer et al. – American Journal of Psychiatry. – 2007. – Vol. 164, No. 12. – P. 1791–1802. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.07060906.
240. Krabbendam, L. Meta-analyses of randomized controlled trials of social skills training and cognitive remediation / L. Krabbendam, A. Aleman. – Psychological Medicine. – 2003. – Vol. 33, No. 4. – P. 756–758. – PMID: 12785478.
241. D'Amato, T. A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia / T. D'Amato, R. Bation, A. Cochet et al. – Schizophrenia Research. – 2011. – Vol. 125, No. 2–3. – P. 284–290. – DOI: 10.1016/j.schres.2010.10.023.
242. Murthy, N. V. Computerized cognitive remediation training for schizophrenia: An open label, multi-site, multinational methodology study / N. V. Murthy, H. Mahnacke, B. E. Wexler et al. – Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 139. – P. 87–91. – DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.042.
243. Demily, C. Cognitive remediation: a promising tool for the treatment of schizophrenia / C. Demily, N. Franck. – Expert Review of Neurotherapeutics. – 2008. – Vol. 8, No. 7. – P. 1029–1036. – DOI: 10.1586/14737175.8.7.1029.
244. Penades, R. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study / R. Penades, N. Pujol, R. Catalan et al.

- Biological Psychiatry. – 2013. – Vol. 73. – P. 1015–1023. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.01.017.
- 245. Bechdolf, A. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states / A. Bechdolf, M. Wagner, S. Ruhrmann et al. – British Journal of Psychiatry. – 2012. – Vol. 200. – P. 22–29. – DOI: 10.1192/bjp.bp.109.066357.
- 246. Whyte, M. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls / M. Whyte, C. Brett, L. K. Harrison et al. – Biological Psychiatry. – 2006. – Vol. 59. – P. 730–739. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.08.028.
- 247. Shaw, C. A. The origin of synaptic neuroplasticity: crucial molecules or a dynamical cascade? / C. A. Shaw, R. A. Lanius, K. van den Doel. – Brain Research Reviews. – 1994. – Vol. 19. – P. 241–263. – DOI: 10.1016/0165-0173(94)90014-0.
- 248. Draganski, B. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training / B. Draganski, C. Gaser, V. Busch, G. Schuierer, U. Bogdahn, A. May. – Nature. – 2004. – Vol. 427. – P. 311–312. – DOI: 10.1038/427311a.
- 249. Wykes, T. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy: functional magnetic resonance imaging in schizophrenia / T. Wykes, M. Brammer, J. Mellers et al. – British Journal of Psychiatry. – 2002. – Vol. 181. – P. 144–152. – DOI: 10.1017/s0007125000161872.
- 250. Eack, S. M. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial / S. M. Eack, G. E. Hogarty, R. Y. Cho et al. – Archives of General Psychiatry. – 2010. – Vol. 67. – P. 674–682. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.63.
- 251. Edwards, B. G. Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control / B. G. Edwards, D. M. Barch, T. S. Braver. – Frontiers in Human Neuroscience. – 2010. – Vol. 4. – Article 32. – DOI: 10.3389/fnhum.2010.00032.
- 252. Haut, K. M. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity / K. M. Haut, K. O. Lim, A. MacDonald. – Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35. – P. 1850–1859. – DOI: 10.1038/npp.2010.52.
- 253. Subramaniam, K. Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia / K. Subramaniam, T. L. Luks, M. Fisher, G. V. Simpson, S. Nagarajan, S. Vinogradov. – Neuron. – 2012. – Vol. 73. – P. 842–853. – DOI: 10.1016/j.neuron.2011.12.024.
- 254. Hooker, C. I. Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia / C. I. Hooker, L. Bruce, M. Fisher, S. C. Verosky, A. Miyakawa, S. Vinogradov. – Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 139. – P. 53–59. – DOI: 10.1016/j.schres.2012.05.009.
- 255. Vianin, P. Increased activation in Broca's area after cognitive remediation in schizophrenia / P. Vianin, S. Urban, P. Magistretti, P. Marquet, E. Fornari, L. Jaugey. – Psychiatry Research: Neuroimaging. – 2014. – Vol. 221. – P. 204–209. – DOI: 10.1016/j.pscychresns.2014.01.004.

256. Harvey, P. D. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment / P. D. Harvey, R. S. Keefe. – American Journal of Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 176–184. – DOI: 10.1176/appi.ajp.158.2.176.
257. Jann, M. W. Implications for atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: neurocognition effects and a neuroprotective hypothesis / M. W. Jann. – Pharmacotherapy. – 2004. – Vol. 24. – P. 1759–1783. – DOI: 10.1592/phco.24.17.1759.52346.
258. Guo, X. Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: A naturalistic 12-month follow-up study / X. Guo, J. Zhai, Q. Wei, E. W. Twamley, H. Jin, M. Fang, M. Hu, J. Zhao. – Neuroscience Letters. – 2011. – DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.027.
259. Blyler, C. R. Cognitive effects of typical antipsychotic treatment: Another look in cognitive deficits in schizophrenia / C. R. Blyler, J. M. Gold. – Cognition in schizophrenia: Impairment, importance and treatment strategies / ed. T. Sharma, P. D. Harvey. – Oxford : University Press, 2000. – P. 241–265. – DOI: 10.1093/oso/9780192629937.003.0013.
260. Cassens, G. Neuroleptics: Effects on neuropsychological function in chronic schizophrenic patients / G. Cassens, A. K. Inglis, P. S. Appelbaum, T. G. Gutheil. – Schizophrenia Bulletin. – 1990. – Vol. 16. – P. 477–499. – DOI: 10.1093/schbul/16.3.477.
261. Keefe, R. S. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: A review and meta-analysis / R. S. Keefe, S. G. Silva, D. O. Perkins, J. A. Lieberman. – Schizophrenia Bulletin. – 1999. – Vol. 25. – P. 201–222. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033374.
262. Bilder, R. M. Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder / R. M. Bilder, R. S. Goldman, J. Volavka, P. Czobor, M. Hoptman, B. Sheitman et al. – American Journal of Psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 1018–1028. – DOI: 10.1176/appi.ajp.159.6.1018.
263. Purdon, S. E. Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol / S. E. Purdon, B. D. Jones, E. Stip, A. Labelle, D. Addington, S. R. David et al. – Archives of General Psychiatry. – 2000. – Vol. 57. – P. 249–258. – DOI: 10.1001/archpsyc.57.3.249.
264. Carpenter, W. T. Another view of therapy for cognition in schizophrenia / W. T. Carpenter, J. M. Gold. – Biological Psychiatry. – 2002. – Vol. 51. – P. 969–971. – DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01399-9.
265. Keefe, R. S. The brief assessment of cognition in schizophrenia: Reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery / R. S. Keefe, T. E. Goldberg, P. D. Harvey, J. M. Gold, M. P. Poe, L. Coughenour. – Schizophrenia Research. – 2004. – Vol. 68. – P. 283–297. – DOI: 10.1016/j.schres.2003.09.011.
266. Green, M. F. The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: A two-year comparison with risperidone / M. F. Green, S. R. Marder, S. M. Glynn, S. R. McGurk, W. C. Wirshing, D. A. Wirshing et al. – Biological Psychiatry. – 2002. – Vol. 51. – P. 972–978. – DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01370-7.

267. Remillard, S. The effect of neuroleptic treatments on executive function and symptomatology in schizophrenia: A 1-year follow up study / S. Remillard, E. Pourcher, H. Cohen. – *Schizophrenia Research*. – 2005. – Vol. 80. – P. 99–106. – DOI: 10.1016/j.schres.2005.07.026.
268. Keefe, R. S. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial / R. S. Keefe, R. M. Bilder, S. M. Davis, P. D. Harvey, B. W. Palmer, J. M. Gold et al. – *Archives of General Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64. – P. 633–647. – DOI: 10.1001/archpsyc.64.6.633.
269. Wittorf, A. Neurocognitive effects of atypical and conventional antipsychotic drugs in schizophrenia: A naturalistic 6-month follow-up study / A. Wittorf, S. Sickinger, G. Wiedemann, S. Klingberg. – *Archives of Clinical Neuropsychology*. – 2008. – Vol. 23, No. 3. – P. 271–282. – DOI: 10.1016/j.acn.2007.12.005.
270. Fountoulakis, K. N. Higher than recommended dosages of antipsychotics in male patients with schizophrenia are associated with increased depression but no major neurocognitive side effects: Results of a cross-sectional pilot naturalistic study / K. N. Fountoulakis, X. Gonda, M. Siamouli, K. Moutou, Z. Nitsa, B. E. Leonard, S. Kasper. – *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2017. – Vol. 75. – P. 113–119. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.01.013.
271. Ohi, K. Safety and Efficacy in Randomized Controlled Trials of Second-Generation Antipsychotics Versus Placebo for Cognitive Impairments in Schizophrenia: A Meta-Analysis / K. Ohi, Y. Muto, S. Sugiyama, T. Shioiri. – *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 42, No. 2. – P. 227–229. – DOI: 10.1097/JCP.0000000000001232.
272. Trampush, J. W. Relationship of Cognition to Clinical Response in First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders / J. W. Trampush, T. Lencz, P. DeRosse, M. John, J. A. Gallego. – *Schizophrenia Bulletin*. – 2015. – Vol. 41, No. 6. – P. 1237–1247. – DOI: 10.1093/schbul/sbv120.
273. Cutler, A. J. Efficacy of cariprazine in negative, cognitive, and social function symptoms in schizophrenia: post hoc analysis of a randomized, controlled trial / A. J. Cutler, S. Durgam, K. Lu, I. Laszlovszky, E. Szalai, J. Edwards, W. Earley. – *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26, Supplement 2. – P. S551–S552. – DOI: 10.1016/S0924-977X(16)31597-8.
274. Neill, J. C. Effects of cariprazine, a novel antipsychotic, on cognitive deficit and negative symptoms in a rodent model of schizophrenia symptomatology / J. C. Neill, B. Grayson, B. Kiss, I. Gyertyán, P. Ferguson, N. Adham. – *European Neuropsychopharmacology*. – 2016. – Vol. 26, Issue 1. – P. 3–14. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.11.016.
275. Moghaddam, B. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment / B. Moghaddam, D. J. Javitt. – *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37, No. 1. – P. 4–15. – DOI: 10.1038/npp.2011.181.
276. Heresco-Levy, U. Glutamatergic neurotransmission modulators as emerging new drugs for schizophrenia / U. Heresco-Levy. – *Expert Opinion on Emerging Drugs*. – 2005. – Vol. 10, No. 4. – P. 827–844. – DOI: 10.1517/14728214.10.4.827.

277. Hashimoto, K. Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders / K. Hashimoto, B. Malchow, P. Falkai, A. Schmitt. – *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2013. – Vol. 263, No. 5. – P. 367–377. – DOI: 10.1007/s00406-013-0399-y.
278. Gargiulo, P. Á. Glutamate and modeling of schizophrenia symptoms: review of our findings / P. Á. Gargiulo, A. I. L. J. De Gargiulo. – *Pharmacological Reports*. – 2014. – Vol. 66, No. 3. – P. 343–352. – DOI: 10.1016/j.pharep.2014.03.010.
279. Coyle, J. T. The NMDA receptor glycine modulatory site: a therapeutic target for improving cognition and reducing negative symptoms in schizophrenia / J. T. Coyle, G. Tsai. – *Psychopharmacology*. – 2004. – Vol. 174, No. 1. – P. 32–38. – DOI: 10.1007/s00213-003-1709-2.
280. Chang, C. H. Efficacy and cognitive effect of sarcosine (N-methylglycine) in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomised controlled trials / C. H. Chang, C. H. Lin, C. Y. Liu, S. J. Chen, H.-Y. Lane. – *Journal of Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 34, No. 5. – P. 495–505. – DOI: 10.1177/0269881120908016.
281. Umbricht, D. Effect of bitopertin, a glycine reuptake inhibitor, on negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, proof-of-concept study / D. Umbricht, D. Alberati, M. Martin-Facklam, E. Borroni, E. A. Youssef, M. Ostland, T. L. Wallace, F. Knoflach, E. Dorflinger, J. G. Wettstein. – *JAMA Psychiatry*. – 2014. – Vol. 71, No. 6. – P. 637–646. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.163.
282. Tsai, G. d-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia / G. Tsai, P. Yang, L. C. Chung, N. Lange, J. T. Coyle. – *Biological Psychiatry*. – 1998. – Vol. 44, No. 11. – P. 1081–1089. – DOI: 10.1016/s0006-3223(98)00279-0.
283. Kantrowitz, J. T. High dose d-serine in the treatment of schizophrenia / J. T. Kantrowitz, A. K. Malhotra, B. Cornblatt, G. Silipo, A. Balla, R. F. Suckow, C. D'Souza, J. Saksa, S. W. Woods, D. C. Javitt. – *Schizophrenia Research*. – 2010. – Vol. 121, No. 1–3. – P. 125–130. – DOI: 10.1016/j.schres.2010.05.012.
284. Heresco-Levy, U. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of glycine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia / U. Heresco-Levy, D. C. Javitt, M. Ermilov, C. Mordel, A. Horowitz, D. Kelly. – *British Journal of Psychiatry*. – 1996. – Vol. 169, No. 5. – P. 610–617. – DOI: 10.1192/bjp.169.5.610.
285. Heresco-Levy, U. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of d-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant schizophrenia / U. Heresco-Levy, D. C. Javitt, M. Ermilov, G. Silipo, J. Shimon. – *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 1998. – Vol. 1, No. 2. – P. 131–135. – DOI: 10.1017/S1461145798001242.
286. Goff, D. C. A placebo-controlled trial of d-cycloserine added to conventional neuroleptics in patients with schizophrenia / D. C. Goff, G. Tsai, J. Levitt, E. Amico, D. Manoach, D. A. Schoenfeld, D. L. Hayden, R. McCarley, J. T. Coyle. – *Archives of General Psychiatry*. – 1999. – Vol. 56, No. 1. – P. 21–27. – DOI: 10.1001/archpsyc.56.1.21.
287. Tsai, G. E. Strategies to enhance N-methyl-d-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis / G. E. Tsai,

- P. Y. Lin. – *Current Pharmaceutical Design*. – 2010. – Vol. 16, No. 5. – P. 522–537. – DOI: 10.2174/138161210790361452.
288. Chang, C. H. Effect of N-methyl-d-aspartate-receptor-enhancing agents on cognition in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomised controlled trials / C. H. Chang, H. Y. Lane, P. T. Tseng, S. J. Chen, C. Y. Liu, C. H. Lin. – *Journal of Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 33, No. 4. – P. 436–448. – DOI: 10.1177/0269881118822157.
 289. Iwata, Y. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials / Y. Iwata, S. Nakajima, T. Suzuki, R. Keefe, E. Plitman, J. Chung, F. Caravaggio, M. Mimura, A. Graff-Guerrero, H. Uchida. – *Molecular Psychiatry*. – 2015. – Vol. 20, No. 10. – P. 1151–1160. – DOI: 10.1038/mp.2015.68.
 290. Levkovitz, Y. A double-blind, randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia / Y. Levkovitz, S. Mendlovich, S. Riwkes, Y. Braw, H. Levkovitch-Verbin, G. Gal, S. Fennig, I. Treves, S. Kron. – *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, No. 2. – DOI: 10.4088/JCP.08m04666yel.
 291. Liu, F. Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial / F. Liu, X. Guo, R. Wu, J. Ou, Y. Zheng, B. Zhang, L. Xie, L. Zhang, L. Yang, S. Yang, J. Yang, Y. Ruan, Y. Zeng, X. Xu, J. Zhao. – *Schizophrenia Research*. – 2014. – Vol. 153, No. 1–3. – P. 169–176. – DOI: 10.1016/j.schres.2014.01.011.
 292. Parsons, C. G. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system – too little activation is bad, too much is even worse / C. G. Parsons, A. Stöffler, W. Danysz. – *Neuropharmacology*. – 2007. – Vol. 53, No. 6. – P. 699–723. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.07.013.
 293. Knight, R. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine in treating the cognitive symptoms of dementia / R. Knight, M. Khondoker, N. Magill, R. Stewart, S. Landau. – *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. – 2018. – Vol. 45, No. 3–4. – P. 131–151. – DOI: 10.1159/000486546.
 294. Matsunaga, S. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis / S. Matsunaga, T. Kishi, N. Iwata. – *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, No. 4. – e0123289. – DOI: 10.1371/journal.pone.0123289.
 295. Zheng, W. Adjunctive memantine for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials / W. Zheng, X. Li, X. Yang, D. Cai, G. Ungvari, C. Ng, S. Wang, Y. Wang, Y. Ning, Y. Xiang. – *Psychological Medicine*. – 2018. – Vol. 48, No. 1. – P. 72–81. – DOI: 10.1017/S0033291717001271.
 296. Veerman, S. Memantine augmentation in clozapine-refractory schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study / S. Veerman, P. Schulte, J. Smith, L. De Haan. – *Psychological Medicine*. – 2016. – Vol. 46, No. 9. – P. 1909–1921. – DOI: 10.1017/S0033291716000398.

297. Veerman, S. Adjunctive memantine in clozapine-treated refractory schizophrenia: an open-label 1-year extension study / S. Veerman, P. Schulte, J. Deijen, L. De Haan. – Psychological Medicine. – 2017. – Vol. 47, No. 2. – P. 363–375. – DOI: 10.1017/S0033291716002476.
298. De Lucena, D. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine / D. De Lucena, B. S. Fernandes, M. Berk, S. Dodd, D. W. Medeiros, M. Pedrini, M. Kunz, F. A. Gomes, L. F. Giglio, M. I. Lobato. – Journal of Clinical Psychiatry. – 2009. – Vol. 70, No. 10. – DOI: 10.4088/JCP.08m04935gry.
299. Wallace, T. L. Alpha7 neuronal nicotinic receptors as a drug target in schizophrenia / T. L. Wallace, D. Bertrand. – Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2013. – Vol. 17, No. 2. – P. 139–155. – DOI: 10.1517/14728222.2013.736498.
300. Tregellas, J. R. Alpha7 nicotinic receptors as therapeutic targets in schizophrenia / J. R. Tregellas, K. P. Wylie. – Nicotine and Tobacco Research. – 2019. – Vol. 21, No. 3. – P. 349–356. – DOI: 10.1093/ntr/nty034.
301. Dani, J. A. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system / J. A. Dani, D. Bertrand. – Annual Review of Pharmacology and Toxicology. – 2007. – Vol. 47. – P. 699–729. – DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105214.
302. Freedman, R. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia / R. Freedman, A. Olincy, R. W. Buchanan, J. G. Harris, J. M. Gold, L. Johnson, D. Allensworth, A. Guzman-Bonilla, B. Clement, M. P. Ball, J. Kutnick, V. Pender, L. F. Martin, K. E. Stevens, B. D. Wagner, G. O. Zerbe, F. Soti, W. R. Kem. – American Journal of Psychiatry. – 2008. – Vol. 165, No. 8. – P. 1040–1047. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07071135.
303. Shiina, A. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of tropisetron in patients with schizophrenia / A. Shiina, Y. Shirayama, T. Niitsu, T. Hashimoto, T. Yoshida, T. Hasegawa, T. Haraguchi, N. Kanahara, T. Shiraishi, M. Fujisaki, G. Fukami, M. Nakazato, M. Iyo, K. Hashimoto. – Annals of General Psychiatry. – 2010. – Vol. 9. – Article 27. – DOI: 10.1186/1744-859X-9-27.
304. Zhang, X. Y. Short-term tropisetron treatment and cognitive and P50 auditory gating deficits in schizophrenia / X. Y. Zhang, L. Liu, S. Liu, X. Hong, D. C. Chen, M. H. Xiu, F. D. Yang, Z. Zhang, X. Zhang, T. A. Kosten, T. R. Kosten. – American Journal of Psychiatry. – 2012. – Vol. 169, No. 9. – P. 974–981. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.11081289.
305. Haig, G. The $\alpha 7$ nicotinic agonist ABT-126 in the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia in nonsmokers: results from a randomized controlled phase 2b study / G. Haig, D. Wang, A. A. Othman, J. Zhao. – Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 41, No. 12. – P. 2893–2902. – DOI: 10.1038/npp.2016.101.
306. Haig, G. M. A randomized trial to assess the efficacy and safety of ABT-126, a selective $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, in the treatment of cognitive impairment in schizophrenia / G. M. Haig, E. E. Bain, W. Z. Robieson, J. D. Baker,

- A. A. Othman. – American Journal of Psychiatry. – 2016. – Vol. 173, No. 8. – P. 827–835. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.15010093.
307. Umbricht, D. A randomized, placebo-controlled study investigating the nicotinic $\alpha 7$ agonist, RG3487, for cognitive deficits in schizophrenia / D. Umbricht, R. S. Keefe, S. Murray, D. A. Lowe, R. Porter, G. Garibaldi, L. Santarelli. – Neuropsychopharmacology. – 2014. – Vol. 39, No. 7. – P. 1568–1577. – DOI: 10.1038/npp.2014.17.
308. Walling, D. Phase 2 trial of an alpha-7 nicotinic receptor agonist (TC-5619) in negative and cognitive symptoms of schizophrenia / D. Walling, S. R. Marder, J. Kane, W. W. Fleischhacker, R. S. Keefe, D. A. Hosford, C. Dvergsten, A. C. Segreti, J. S. Beaver, S. M. Toler. – Schizophrenia Bulletin. – 2016. – Vol. 42, No. 2. – P. 335–343. – DOI: 10.1093/schbul/sbv072.
309. Kem, W. R. Pharmacokinetic limitations on effects of an alpha7-nicotinic receptor agonist in schizophrenia: randomized trial with an extended-release formulation / W. R. Kem, A. Olincy, L. Johnson, J. Harris, B. D. Wagner, R. W. Buchanan, U. Christians, R. Freedman. – Neuropsychopharmacology. – 2018. – Vol. 43, No. 3. – P. 583–589. – DOI: 10.1038/npp.2017.182.
310. Abi-Dargham, A. Dopamine D1R receptor stimulation as a mechanistic pro-cognitive target for schizophrenia / A. Abi-Dargham, J. A. Javitch, M. Slifstein, A. Anticevic, M. E. Calkins, Y. T. Cho, C. Fonteneau, R. Gil, R. Girgis, R. E. Gur. – Schizophrenia Bulletin. – 2022. – Vol. 48, No. 1. – P. 199–210. – DOI: 10.1093/schbul/sbab095.
311. Minzenberg, M. J. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition / M. J. Minzenberg, C. S. Carter. – Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 33, No. 7. – P. 1477–1502. – DOI: 10.1038/sj.npp.1301534.
312. Ortiz-Orendain, J. Modafinil for people with schizophrenia or related disorders / J. Ortiz-Orendain, S. A. Covarrubias-Castillo, A. O. Vazquez-Alvarez, S. Castiello-de Obeso, G. E. A. Quiñones, M. Seegers, L. E. Colunga-Lozano. – Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – No. 12. – DOI: 10.1002/14651858.CD008661.pub2.
313. Scoriels, L. Effects of modafinil on cognitive functions in first episode psychosis / L. Scoriels, J. H. Barnett, P. K. Soma, B. J. Sahakian, P. B. Jones. – Psychopharmacology. – 2012. – Vol. 220, No. 2. – P. 249–258. – DOI: 10.1007/s00213-011-2472-4.
314. Kane, J. M. Armodafinil as adjunctive therapy in adults with cognitive deficits associated with schizophrenia: a 4-week, double-blind, placebo-controlled study / J. M. Kane, D. C. D'Souza, A. A. Patkar, J. M. Youakim, J. M. Tiller, R. Yang, R. S. Keefe. – Journal of Clinical Psychiatry. – 2010. – Vol. 71, No. 11. – P. 1475–1481. – DOI: 10.4088/JCP.09m05950gry.
315. Bobo, W. V. The effect of adjunctive armodafinil on cognitive performance and psychopathology in antipsychotic-treated patients with schizophrenia/schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / W. V. Bobo, N. D. Woodward, M. Y. Sim, K. Jayathilake, H. Y. Meltzer. – Schizophrenia Research. – 2011. – Vol. 130, No. 1–3. – P. 106–113. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.05.015.

316. Michalopoulou, P. G. Modafinil combined with cognitive training: pharmacological augmentation of cognitive training in schizophrenia / P. G. Michalopoulou, S. W. Lewis, R. J. Drake, A. Reichenberg, R. Emsley, A. K. Kalpakidou, J. Lees, T. Bobin, J. K. Gilleen, G. Pandina, E. Applegate, T. Wykes, S. Kapur. – *European Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 25, No. 8. – P. 1178–1189. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.03.009.
317. Lees, J. Modafinil and cognitive enhancement in schizophrenia and healthy volunteers: the effects of test battery in a randomised controlled trial / J. Lees, P. G. Michalopoulou, S. W. Lewis, S. Preston, C. Bamford, T. Collier, A. Kalpakidou, T. Wykes, R. Emsley, G. Pandina, S. Kapur, R. J. Drake. – *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 47, No. 13. – P. 2358–2368. – DOI: 10.1017/S0033291717000885.
318. Freudenreich, O. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial / O. Freudenreich, D. C. Henderson, E. A. Macklin, A. E. Evins, X. Fan, C. Cather, J. P. Walsh, D. C. Goff. – *Journal of Clinical Psychiatry*. – 2009. – Vol. 70, No. 12. – P. 1674–1680. – DOI: 10.4088/JCP.08m04683.
319. Yamada, Y. Social cognition deficits as a target of early intervention for psychoses: a systematic review / Y. Yamada, T. Inagawa, K. Sueyoshi, N. Sugawara, N. Ueda, Y. Omachi, N. Hirabayashi, M. Matsumoto, T. Sumiyoshi. – *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – Article 333. – DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00333.
320. Do, K. Q. Targeting oxidative stress and aberrant critical period plasticity in the developmental trajectory to schizophrenia / K. Q. Do, M. Cuenod, T. K. Hensch. – *Schizophrenia Bulletin*. – 2015. – Vol. 41, No. 4. – P. 835–846. – DOI: 10.1093/schbul/sbv065.
321. Cabungcal, J. H. Juvenile antioxidant treatment prevents adult deficits in a developmental model of schizophrenia / J. H. Cabungcal, D. S. Counotte, E. Lewis, H. A. Tejada, P. Piantadosi, C. Pollock, G. G. Calhoon, E. Sullivan, E. Presgraves, J. Kil, L. E. Hong, M. Cuenod, K. Q. Do, P. O'Donnell. – *Neuron*. – 2014. – Vol. 83, No. 5. – P. 1073–1084. – DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.028.
322. Gomes, F. V. Adolescence as a period of vulnerability and intervention in schizophrenia: insights from the MAM model / F. V. Gomes, M. Rincón-Cortés, A. A. Grace. – *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2016. – Vol. 70. – P. 260–270. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.030.
323. Maas, D. A. Antioxidant treatment ameliorates prefrontal hypomyelination and cognitive deficits in a rat model of schizophrenia / D. A. Maas, V. D. Eijssink, J. A. van Hulten, R. Panic, P. De Weerd, J. R. Homberg, A. Vallés, B. Nait-Oumesmar, G. J. M. Martens. – *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, No. 6. – P. 1161–1171. – DOI: 10.1038/s41386-021-00964-0.
324. Cabungcal, J. H. Juvenile antioxidant treatment prevents adult deficits in a developmental model of schizophrenia / J. H. Cabungcal, D. S. Counotte, E. Lewis, H. A. Tejada, P. Piantadosi, C. Pollock, G. G. Calhoon, E. Sullivan, E. Presgraves, J. Kil, L. E. Hong, M. Cuenod, K. Q. Do, P. O'Donnell. – *Neuron*. – 2014. – Vol. 83, No. 5. – P. 1073–1084. – DOI: 10.1016/j.neuron.2014.07.028.
325. Yolland, C. O. B. Meta-analysis of randomised controlled trials with N-acetylcysteine in the treatment of schizophrenia / C. O. B. Yolland, D. Hanratty, E.

- Neill, S. L. Rossell, M. Berk, O. M. Dean, D. J. Castle, E. J. Tan, A. Phillipou, A. W. F. Harris, A. R. Barreiros, A. Hansen, D. Siskind. – Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 2019. – Vol. 54, No. 5. – P. 453–466. – DOI: 10.1177/0004867419893439.
326. Babor, T. F. AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care / T. F. Babor, J. B. Saunders, J. Higgins-Biddle, M. G. Monteiro. – Second Edition. – Geneva : World Health Organization, 2001.