

Кошкин Егор Анатольевич

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

3.1.17. – «Психиатрия и наркология» (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук**

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на кафедре психиатрии и медицинской психологии

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук **Данилин Иван Евгеньевич**

Официальные оппоненты:

Винникова Мария Алексеевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского. Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Никифоров Игорь Анатольевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Академии постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 22 октября 2026 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета 0300.031 по защите диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (адрес 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6) и на сайте университета: https://www.rudn.ru/science/dissovet/dissertacionnye_sovety/pds-0300031

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Данилин Иван Евгеньевич

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Шизофрения является одним из самых тяжелых психических заболеваний, сочетающееся с серьезным нарушением качества жизни больных и снижением её продолжительности примерно на 20 лет по сравнению с общей популяцией (Laursen et al., 2013; Nazaroff and Weschler, 2020), а также обуславливает 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, шизоаффективный психоз) 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, Филиппова 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 социальной дезадаптации, конфликтов в микросоциальном окружении, трудностей в установлении комплаенса с медицинским персоналом (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 фенотипическое перекрытие (аттракция) симптоматики, 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. Отмечается относительно небольшое количество научных работ по данной тематике.

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 клинко-нейропсихологических, клинко-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 аддитивных 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, аддитивных 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, аддитивным 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 клинико-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 преемственного 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 клинко-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 и списка литературы. Библиографический указатель включает 326 наименований (из них 45 отечественных и 281 иностранный источник). Текст иллюстрирован 49 таблицами и 1 рисунком.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования:

В соответствии с целями и задачами исследования пациенты были разделены на две группы основную и группу сравнения. В основную группу вошли 55 пациентов с сочетанной патологией («двойным диагнозом»), у которых на основании клинико-анамнестических данных и результатов скрининг-теста AUDIT (17 баллов и выше для мужчин, 11 баллов и выше для женщин) был верифицирован синдром зависимости от алкоголя. Группу сравнения составили 60 пациентов с подтвержденным диагнозом «Параноидная шизофрения (F20.0)»

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

Критериями не включения 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; положительные серологические маркеры сифилиса (RW) и ВИЧ-инфекции (HIV).

В основную группу респондентов с «двойным диагнозом» (SchA1) вошли 35 мужчин и 20 женщин. Их средний возраст составил 39 лет, 15 респондентов на момент исследования имели общее среднее образование, 17 - среднее профессиональное, 6 -

неоконченное высшее и 17 - высшее профессиональное образование. Средний возраст начала эндогенного заболевания в данной группе составил 24 года. Стойкая утрата трудоспособности (инвалидность в связи с психическим заболеванием) была оформлена у 30 больных данной когорты.

В группу сравнения пациентов с шизофренией (Sch) без сопутствующего синдрома алкогольной зависимости вошли 35 мужчин и 25 женщин. Средний возраст второй группы составил 39 лет, 12 респондентов на момент исследования имели общее среднее образование, 21 - среднее профессиональное, 4 - неоконченное высшее и 23 - высшее профессиональное образование. Средний возраст начала эндогенного заболевания в данной группе составил 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 ($\chi^2 = 0,002$; $p = 0,961$).

Результаты работы и их обсуждение

Исследование выявило глубокие и устойчивые различия в когнитивных профилях между группами. Уже на первом визите пациенты с коморбидным течением шизофрении и алкогольной зависимости продемонстрировали статистически достоверно более низкие показатели во всех без исключения доменах по шкале BACS (Табл. 1).

В домене слухоречевой памяти группа с коморбидностью показала медианный балл 35,0 против 38,0 в группе с шизофренией, при высоком уровне значимости различий ($p=0,004$). Качественный анализ дополнительно выявил у коморбидных пациентов большую истощаемость и необходимость в повторных предъявлениях материала, в то время как пациенты с шизофренией без сопутствующей алкогольной зависимости чаще допускали конфабуляции. Рабочая память также была значимо нарушена в основной группе: медианный балл составил 16,0 против 17,5 в группе сравнения, при уровне значимости $p<0,001$. Пациентам с «двойным диагнозом» объективно было сложнее концентрироваться, они чаще нарушали последовательность цифр и демонстрировали раздражительность. Скорость обработки информации оказалась последовательно и значимо ниже в группе с коморбидностью. Различия были достоверны для двигательного теста с фишками (медиана 48,0 против 54,5; $p=0,005$), теста «Шифровка» (медиана 41,0 против 47,0; $p<0,001$) и теста «Речевая беглость» (медиана 39,0 против 41,5; $p=0,005$). Клинически это проявлялось в затрудненном понимании инструкций и повышенной утомляемости.

Исполнительные функции также страдали в большей степени при коморбидности: пациенты этой группы набрали в среднем 14,0 баллов против 15,0 в группе сравнения ($p=0,011$), демонстрируя увеличение времени на решение, инертность психических процессов и трудности переключения и удержания внутренней программы действий. В совокупности это привело к достоверно более низкому общему композитному баллу BACS у пациентов с алкогольной зависимостью: медиана 194,0 против 213,0 в группе с шизофренией ($p<0,001$), что указывает на генерализованный характер дефицита.

Таблица 1. Исходные показатели краткой оценки когнитивных функций у обследованных больных (шкала BACS) при первичном обследовании

	Sch (n = 60)			SchAI (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); SchAI — 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 — стандартизованный показатель соответствующего субтеста; в строке «Общая оценка BACS» — композитный z-балл; p — уровень достоверности критерия Манна-Уитни

Повторная оценка через 6 месяцев полностью подтвердила стабильность выявленных различий (Табл. 2). Все показатели в коморбидной группе оставались статистически значимо ниже. Уровень значимости сохранился для слухоречевой памяти ($p=0,036$), рабочей памяти ($p < 0,001$), скорости обработки информации (по всем трем субтестам $p < 0,05$) и исполнительных функций ($p=0,011$). Общий балл BACS оставался ниже (медиана 201,0 против 219,0; $p < 0,001$), демонстрируя устойчивость когнитивного разрыва.

Таблица 2. 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

Применение линейных смешанных моделей подтвердило, что фактор сопутствующей алкогольной зависимости оказывает высоко значимое независимое влияние на траекторию когнитивного функционирования больных (p < 0,001). (Рис. 1). Важно отметить, что фактор времени (6 месяцев) и эффект его взаимодействия с коморбидностью не достигали статистической значимости (p > 0,05), что согласуется со стабильностью межгрупповых различий на протяжении периода наблюдения.

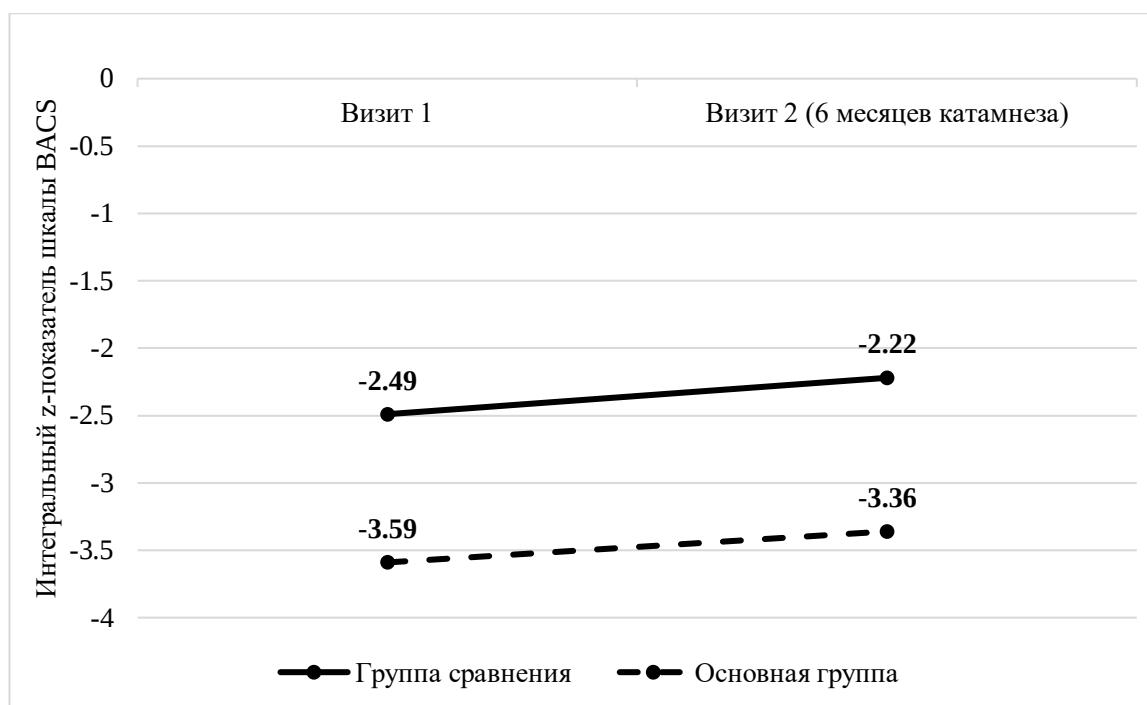


Рисунок 1. Динамика интегрального z-показателя выполнения шкалы BACS у обследованных больных в зависимости от наличия коморбидного синдрома зависимости от алкоголя.

Примечание: Сплошная линия — группа сравнения (параноидная шизофрения, $n = 60$); Пунктирная линия — основная группа (сочетанная патология, $n = 55$). Цифрами указаны расчетные средние значения (M).

Величина эффекта коморбидности, выраженная в стандартизованных z-баллах, варьировала от среднего до большого. Наибольшее негативное влияние алкогольная зависимость оказывала на скорость обработки информации в двигательном тесте, где величина эффекта составила $\beta = -0,83$ (большой эффект), и на общий балл BACS с $\beta = -1,14$ (большой эффект). Влияние на слухоречевую память ($\beta = -0,54$), рабочую память ($\beta = -0,58$) и исполнительные функции ($\beta = -0,64$) также было статистически значимым, достигая уровня среднего эффекта.

Таким образом, было обнаружено, что коморбидный синдром зависимости от алкоголя ассоциирован с генерализованным, статистически значимым и клинически выраженным дополнительным снижением когнитивных функций, которое носит устойчивый характер в течение как минимум шести месяцев и затрагивает все ключевые когнитивные домены.

Для выявления предикторов тяжести когнитивного дефицита у пациентов с коморбидным течением был проведен двухэтапный анализ. Сначала с помощью простой линейной регрессии из 19 потенциальных социально-демографических и клинических

факторов были отобраны 8, показавших значимую индивидуальную связь с общим баллом BACS (скорректированный $R^2 > 0$ и $p < 0,05$). В этот перечень вошли наличие инвалидности, уровень образования, возраст манифестации эндогенного процесса, возраст первой госпитализации и количество госпитализаций в психиатрический стационар, а также возраст первой и количество госпитализаций в наркологический стационар и минимальная длительность ремиссии алкогольной зависимости.

На втором этапе для исключения мультиколлинеарности был проведен корреляционный анализ между отобранными факторами. Была обнаружена высокая корреляция (более 0,7) между возрастом манифестации шизофрении и возрастом первой госпитализации в психиатрический стационар ($r = 0,964$), а также между этими показателями и уровнем образования ($r \sim 0,74$). Ввиду ограниченного размера выборки в итоговую модель множественной линейной регрессии были включены три фактора с наибольшей прогностической силой: количество госпитализаций в психиатрический стационар, количество госпитализаций в наркологический стационар и наличие инвалидности.

Построенная модель значимо предсказывала общий балл BACS и объясняла 52.2% его дисперсии (скорректированный $R^2 = 0,522$, $p < 0,001$) (Рис. 2). Количество госпитализаций в психиатрический стационар оказалось наиболее мощным предиктором, независимо объясняя 26.1% дисперсии когнитивного дефицита ($\beta = -0,194$, $p < 0,001$), где каждая дополнительная госпитализация была связана со снижением общего балла BACS. Количество госпитализаций в наркологический стационар также вносило статистически достоверный, хотя и меньший, независимый вклад, объясняя 13.3% дисперсии ($\beta = -0,127$, $p = 0,007$). Фактор наличия инвалидности в этой модели значимого влияния не оказал ($p > 0,05$).

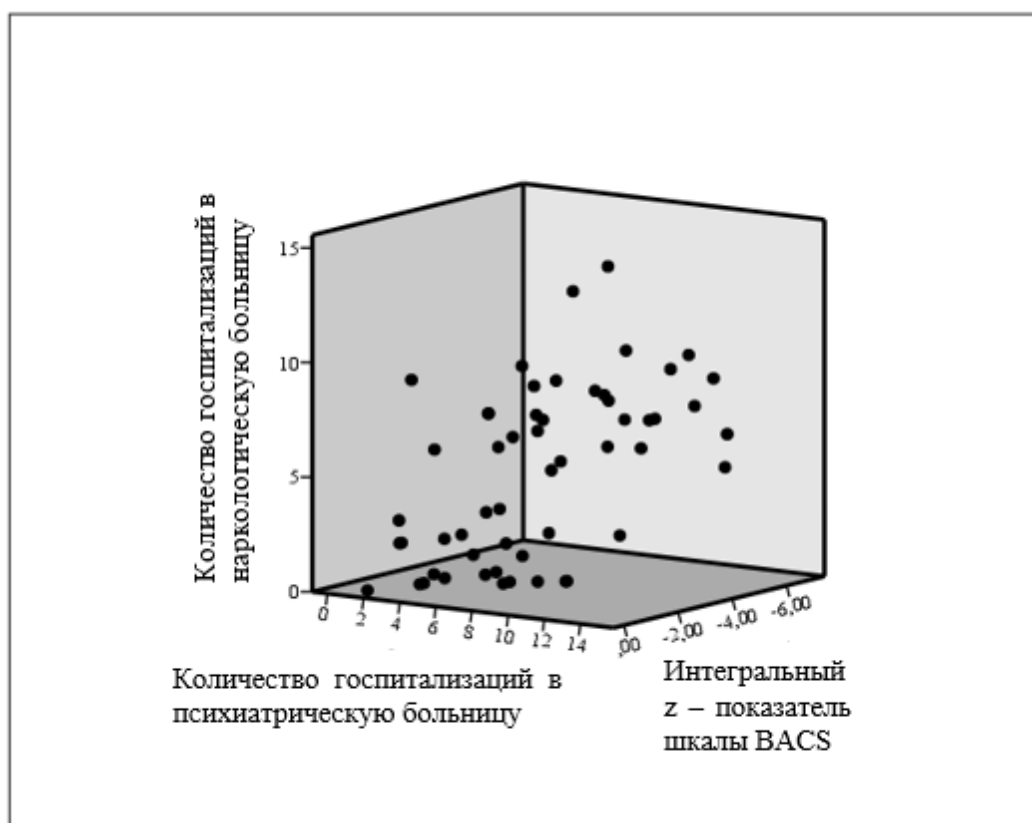


Рисунок 2. Трехмерная диаграмма рассеяния, отражающая совместное влияние частоты психиатрических и наркологических госпитализаций на интегральный когнитивный показатель (шкала BACS) у пациентов с сочетанной патологией (n = 55).

Сумма уникальных вкладов двух значимых предикторов, составившая 39.4%, была меньше общей объясненной дисперсии модели (52.2%). Это указывает на наличие области перекрытия в 12.8% их прогностической силы, что клинически обоснованно и отражает тесную взаимосвязь тяжести течения шизофрении и тяжести алкогольной зависимости у данной категории пациентов. Верификация регрессионной модели полностью подтвердила её математическую адекватность: остатки демонстрировали гомоскедастичность и нормальное распределение, а между предикторами не было критической мультиколлинеарности ($VIF = 1,263$).

Исследование показывает, что выраженность когнитивных нарушений при сочетанном расстройстве в существенной мере зависит от частоты обострений обеих составляющих патологии — психиатрической и наркологической. Ведущим маркером глубины когнитивного дефицита служит количество госпитализаций в психиатрический стационар. Частота госпитализаций в наркологический стационар также вносит независимый и статистически подтверждённый вклад, что указывает на значимость тяжёлого, рецидивирующего течения алкогольной зависимости как самостоятельного фактора когнитивного снижения.

Сравнение психопатологического статуса по шкале PANSS верифицировало клинико-психопатологический профиль с более высокими показателями тяжести у пациентов с «двойным диагнозом» по сравнению с пациентами, страдающими только шизофренией.

При первичном обследовании группа с коморбидностью имела достоверно более высокие показатели по подшкале продуктивной симптоматики: медианный балл составил 13,0 против 9,0 в группе с параноидной шизофренией без сопутствующей патологии ($p < 0,001$). Клинически это выражалось в более частых слуховых вербальных галлюцинациях и феномене самолечения (self-medication), направленного на искусственную редукцию тревожно-бредовой и галлюцинаторной симптоматики. Также были выявлены более высокие баллы по подшкале общей психопатологии: медиана 25,0 против 21,5 ($p < 0,001$), что отражало большую выраженность аффективных и поведенческих нарушений. Различия по подшкале негативной симптоматики статистической значимости не достигли ($p = 0,069$). Общий балл PANSS был значимо выше в коморбидной группе (медиана 52,0 против 42,0, $p < 0,001$) (Табл. 3).

Таблица 3. 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

При повторной оценке через 6 месяцев катamnестического наблюдения межгрупповые различия полностью сохранили свою статистическую достоверность (Табл. 4). По подшкале продуктивной симптоматики (PANSS-P) медианный балл в основной

группе (SchAl) составил 12,0 против 9,0 в группе сравнения (Sch) ($p < 0,001$). По подшкале общей психопатологии (PANSS-O) показатели также оставались достоверно выше у коморбидных больных: $Me = 24,0$ против $21,0$ ($p = 0,005$). Общий балл PANSS по-прежнему значимо превышал показатели пациентов с параноидной шизофренией без второго диагноза: $Me = 46,0$ в группе SchAl против $43,0$ в группе Sch ($p = 0,005$).

Были зафиксированы значимые качественные различия в структуре психического статуса: если пациенты группы сравнения чаще обнаруживали апато-абулические проявления, пассивность и эмоциональное обеднение, то коморбидные больные отличались выраженной амбивалентностью, эмоциональной неустойчивостью, раздражительностью и сниженной толерантностью к процедуре патопсихологического обследования.

Таблица 4. 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 ($\pm$ SD)	Me (Q1; Q3)	M ($\pm$ SD)	
PANSS (P)	9,0 (8; 12)	10,0 ($\pm 2,5$)	12,0 (11; 13)	11,8 ($\pm 2,1$)	$p < 0,001$
PANSS (N)	12,0 (9; 16)	12,8 ($\pm 4,2$)	13,0 (11; 15)	13,5 ($\pm 3,5$)	$p = 0,179$
PANSS (O)	21,0 (19; 23)	21,5 ($\pm 3,4$)	24,0 (20; 27)	23,8 ($\pm 4,4$)	$p = 0,005$
PANSS	43,0 (37; 49)	44,2 ($\pm 8,7$)	46,0 (42; 55)	48,8 ($\pm 8,8$)	$p = 0,005$

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

Математико-статистический анализ с применением линейных смешанных моделей (Linear Mixed Models) подтвердил и детализировал характер выявленных изменений (Рис. 3). На выраженность продуктивной симптоматики высокосignимое изолированное влияние оказывал фактор коморбидности ($F = 55,32$; $p < 0,001$; $\beta = -1,69$). Взаимодействие факторов «коморбидность $\times$ время» ($p = 0,052$) не достигло уровня статистической значимости.

Влияние коморбидного аддиктивного процесса на тяжесть негативной симптоматики было минимальным и находилось на уровне статистической тенденции ($F = 3,83$; $p = 0,051$; $\eta^2 = 0,016$). В отношении общей психопатологии зафиксирован значимый основной эффект фактора коморбидности ($F = 27,81$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,115$, $\beta = -2,26$), а также

независимый значимый эффект фактора времени ($F = 3,95$; $p = 0,048$; $\eta^2 = 0,018$, $\beta = - 2,03$), отражающий общий регресс психопатологических проявлений в обеих когортах за полугодовой период. Выраженное независимое влияние коморбидного аддиктивного статуса было окончательно подтверждено и для интегрального показателя шкалы PANSS ($F = 25,55$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,103$; $\beta = - 4,55$).

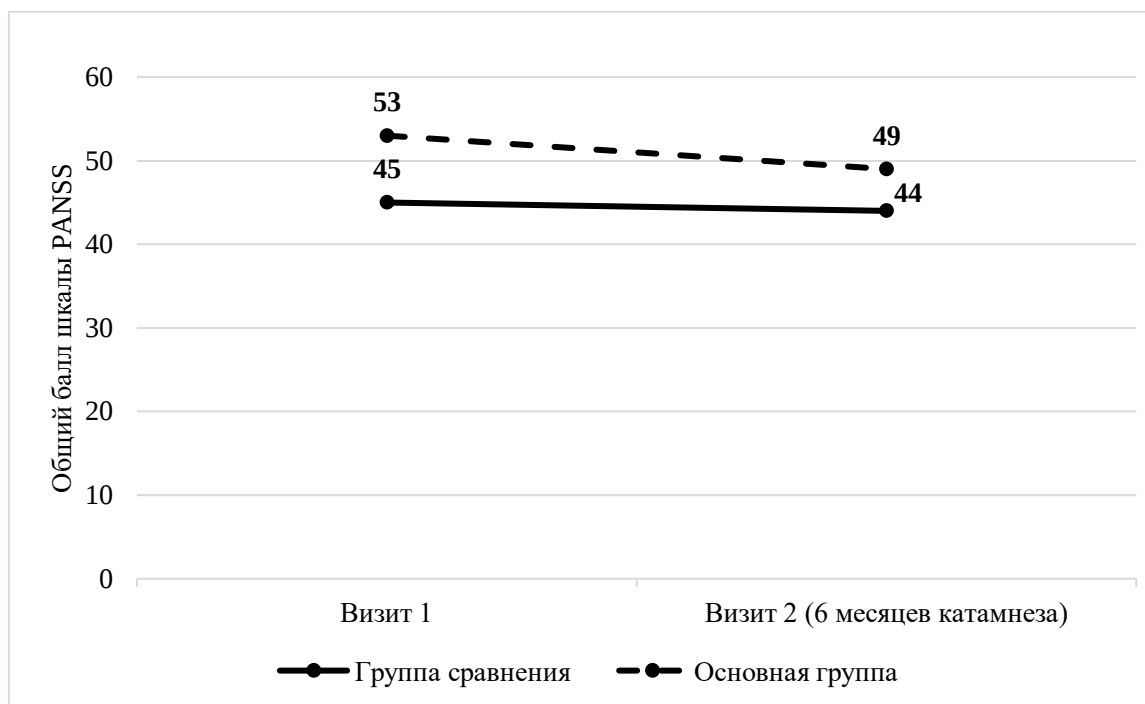


Рисунок 3. Динамика общего балла PANSS у пациентов с шизофренией в зависимости от наличия коморбидного синдрома зависимости от алкоголя.

Примечание: Сплошная линия — группа сравнения (параноидная шизофрения, $n = 60$); Пунктирная линия — основная группа (сочетанная патология, $n = 55$). Цифрами указаны расчетные средние значения (M).

Полученные результаты демонстрируют, что присоединение алкогольной зависимости к течению шизофрении ассоциировано с более высокой психопатологической нагрузкой. Это повышение выражено в первую очередь в сфере продуктивных расстройств и общей психопатологии, тогда как вклад в негативную симптоматику остается статистически незначимым. Наблюдаемая динамика также указывает на то, что состояние пациентов с коморбидностью характеризуется специфической траекторией клинικο-психопатологической динамики, отчасти обусловленной изменениями в их вовлеченности в терапевтический процесс.

Анализ наркологического анамнеза внутри группы SchAl выявил ее клиническую неоднородность. В зависимости от опыта стационарного наркологического лечения были выделены две подгруппы: SchAl(1) — имевшие такой опыт ($n=43$), и SchAl(2) — не

лечившиеся стационарно (n=12). Группы не различались по возрасту первого употребления (инициации) алкоголя (~16-17 лет) и возрасту формирования зависимости (~22-23 года).

Ключевым дифференцирующим показателем оказалась толерантность к алкоголю. У больных подгруппы SchAl(1) среднесуточное потребление алкоголя в пересчете на абсолютный этанол составило 231 ± 108 мл чистого этанола в сутки, что достоверно больше, чем у пациентов SchAl(2), которые потребляли 137 ± 39 мл ($p = 0,007$). Это указывает на более тяжелую и прогрессирующую форму зависимости в первой подгруппе.

Оценка по опроснику AUDIT подтвердила большую тяжесть синдрома зависимости у пациентов из подгруппы SchAl(1) как на первом визите, где медианный балл составил 25,0 против 23,5 в подгруппы SchAl(2) ($p=0,021$), так и на втором визите через 6 месяцев, с медианой 25,0 против 22,0 ($p=0,017$). Аналогичная картина наблюдалась и по субъективной оценке влечения по визуально-аналоговой шкале: на первом визите медиана была 6,5 против 6,0 ($p=0,015$), а на втором — 6,0 против 5,0 ($p=0,006$) (Табл. 5).

Таблица 5. Сравнительный анализ тяжести алкогольной зависимости и интенсивности патологического влечения у больных сочетанной патологией (шкалы AUDIT, VAS)

	SchAl(1) (n = 43)		SchAl(2) (n = 12)		<i>p</i> (Критерий Манна-Уитни)
	Me (Q1; Q3)	M $\pm$ SD	Me (Q1; Q3)	M $\pm$ SD	
AUDIT (визит 1)	25,0 (22; 27)	$26,0 \pm 3,7$	23,5 (22; 26)	$23,1 \pm 2,3$	$p = 0,021$
AUDIT (визит 2)	25,0 (21; 26)	$25,5 \pm 3,3$	22,0 (20; 25)	$21,5 \pm 2,1$	$p = 0,017$
VAS (визит 1)	6,5 (5; 8)	$6,5 \pm 1,2$	6,0 (5; 6,5)	$5,7 \pm 0,6$	$p = 0,015$
VAS (визит 2)	6,0 (5; 7)	$6,3 \pm 1,4$	5,0 (4; 6)	$5,0 \pm 0,8$	$p = 0,006$

Примечание: SchAl(1) — подгруппа коморбидных больных с наличием госпитализаций в наркологический стационар в анамнезе; SchAl(2) — подгруппа коморбидных больных, получавших помощь исключительно в амбулаторных условиях; 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

Применение линейных смешанных моделей (Linear Mixed Models) зафиксировало стабильное и высокосignимое изолированное влияние фактора «наличие госпитализаций в наркологический стационар» на тяжесть аддиктивного процесса (Рис. 4). Для суммарного балла опросника AUDIT величина этого влияния составила $F = 13,673$; $p < 0,001$, с высоким

размером эффекта $\eta^2 = 0,120$. Для показателя интенсивности субъективного влечения к алкоголю (VAS) влияние указанного анамнестического фактора также оказалось высокосignимым: $F = 13,556$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,116$. При этом фактор времени (6 месяцев катмнеза) и эффект его взаимодействия с опытом стационарного лечения не достигли уровня статистической значимости ($p > 0,05$). Данный факт строго подчеркивает хронический, персистирующий характер течения алкогольной зависимости в исследуемой когорте больных на протяжении всего периода наблюдения.

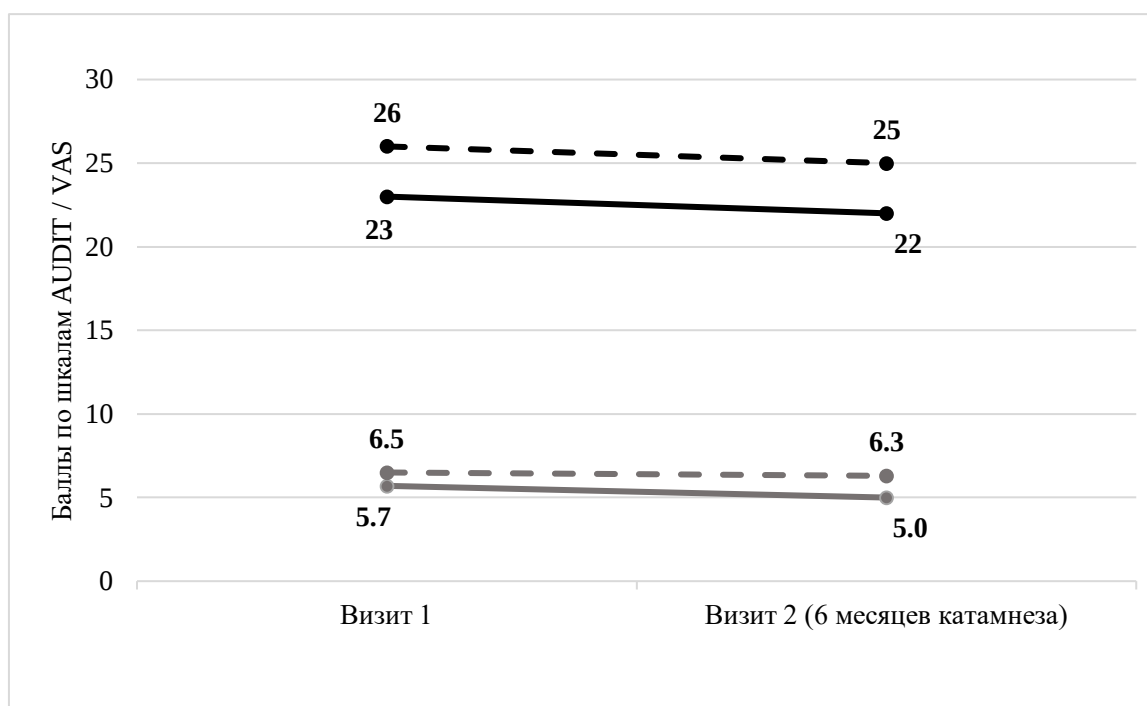


Рисунок 4. Динамика показателей тяжести алкогольной зависимости (шкала AUDIT) и интенсивности патологического влечения (шкала VAS) у больных сочетанной патологией в зависимости от характера наркологического анамнеза. *Примечание:* Черные линии — показатели шкалы AUDIT; Серые линии — показатели шкалы VAS. Сплошные линии — подгруппа SchAl(2) (без опыта стационарного наркологического лечения, $n = 12$); Пунктирные линии — подгруппа SchAl(1) (с опытом стационарного наркологического лечения, $n = 43$). Цифрами указаны расчетные средние значения (M).

Полученные данные позволяют заключить, что больные с сочетанной патологией, имеющие в анамнезе госпитализации в наркологический стационар, представляют собой группу с объективно более тяжелым течением алкогольной зависимости. Это проявляется в значительно более высокой индивидуальной толерантности, высоких баллах по стандартизированным шкалам и выраженной интенсивности патологического влечения. Таким образом, сам факт стационарного наркологического лечения в анамнезе служит

устойчивым клинико-анамнестическим предиктором тяжелого течения аддиктивного расстройства в структуре «двойного диагноза».

С целью оценки влияния проводимой фармакотерапии на ключевые клинико-функциональные домены (психопатологическую и аддиктивную симптоматику, когнитивные функции) пациенты основной группы ($n = 55$) были разделены на четыре терапевтические подгруппы в зависимости от класса назначенного антипсихотика:

- подгруппа G1 — больные, получавшие пролонгированные (депо) формы препаратов ($n = 13$);
- подгруппа G2 — пациенты, получавшие традиционные пероральные антипсихотики первого поколения (типичные нейролептики, $n = 15$);
- подгруппа G3 — больные, получавшие пероральные атипичные антипсихотики ($n = 19$);
- подгруппа G4 — пациенты, получавшие препараты с парциальной агонистической активностью к дофаминовым рецепторам ($n = 8$).

Выделенные группы были полностью сопоставимы по базовым социально-демографическим и клинико-анамнестическим характеристикам.

Многомерный анализ психопатологической симптоматики по шкале PANSS показал, что пациенты подгруппы G2 (типичные антипсихотики) на обоих этапах исследования демонстрировали наименее удовлетворительные результаты (Рис. 5). В отношении продуктивной симптоматики смешанная модель верифицировала высокосignимый изолированный эффект схемы терапии ($F = 5,944$; $p < 0,001$). При этом пациенты подгруппы G1 (пролонги) имели достоверно более низкие (благоприятные) баллы по сравнению с подгруппой G2 ($\beta = -2,38$; $p < 0,001$) и подгруппой G3 ($\beta = -1,56$; $p = 0,031$), что может отражать роль контролируемого высвобождения действующего вещества.

По уровню негативной симптоматики больные подгруппы G2 также продемонстрировали наибольшую тяжесть расстройств, статистически значимо отличаясь от всех остальных терапевтических режимов: от подгруппы G1 ($\beta = -3,59$; $p < 0,001$), подгруппы G3 ($\beta = -2,45$; $p = 0,026$) и подгруппы G4 ($\beta = -3,66$; $p = 0,005$). Линейная модель зафиксировала значимый общий эффект фактора терапии ($F = 6,519$; $p < 0,001$). Полностью аналогичная закономерность с наихудшими показателями клинического ответа в подгруппе традиционных нейролептиков (G2) была верифицирована для домена общей психопатологии и интегрального балла шкалы PANSS.

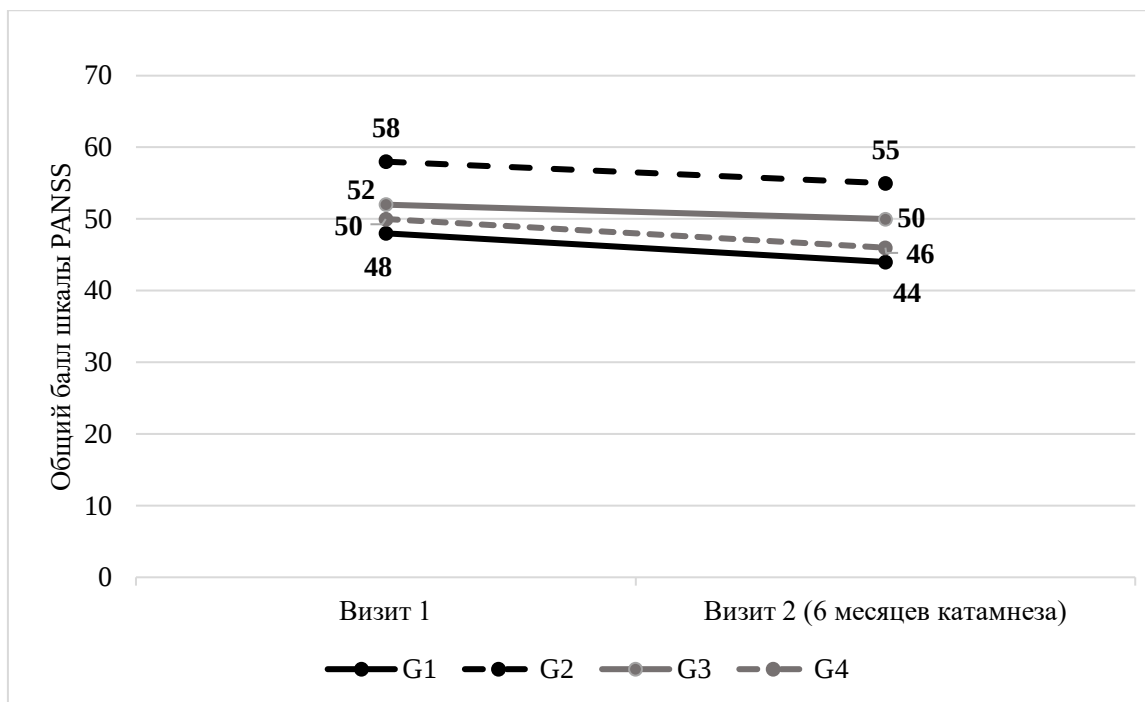


Рисунок 5. Динамика интегрального показателя шкалы PANSS у больных сочетанной патологией при различных режимах антипсихотической терапии (результаты линейного моделирования).

Примечание: Линия G1 (сплошная черная) — подгруппа пролонгов ($n = 13$); Линия G2 (крупный черный пунктир) — подгруппа традиционных пероральных антипсихотиков первого поколения ($n = 15$); Линия G3 (серый цвет) — подгруппа пероральных атипичных антипсихотиков ($n = 19$); Линия G4 (мелкий серый пунктир) — подгруппа препаратов с парциальным агонизмом к дофаминовым рецепторам ($n = 8$). Цифрами указаны расчетные средние значения (M).

Оценка тяжести алкогольной зависимости выявила стабильно и значимо более высокие показатели по опроснику AUDIT у пациентов подгруппы G2 по сравнению со всеми остальными режимами терапии ($p < 0,001$) (Рис. 6). Применение линейных смешанных моделей (Linear Mixed Models) подтвердило высокосignимый изолированный эффект фактора проводимой фармакотерапии ($F = 55,520$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,362$). При этом различие между подгруппой G2 и другими терапевтическими группами было статистически значимым в пользу последних (β от $-6,91$ до $-8,64$; $p < 0,001$). Фактор времени и эффект его взаимодействия со схемой лечения статистически значимого влияния на динамику показателя не оказали ($p > 0,05$).

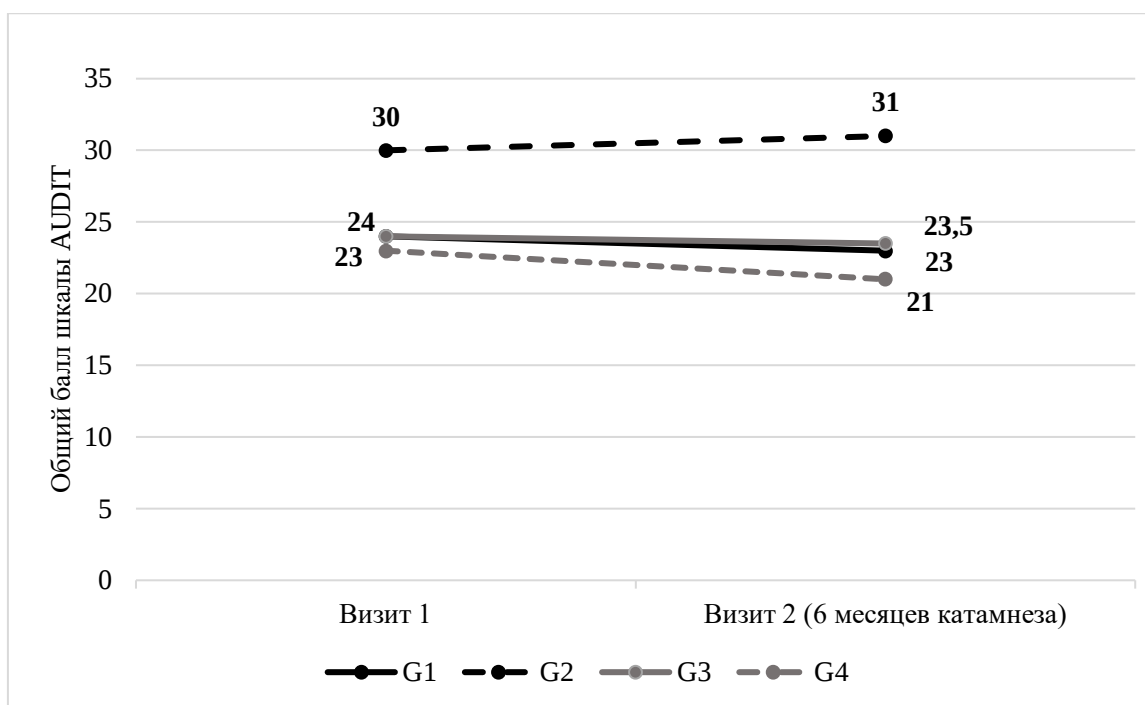


Рисунок 6. Динамика показателей тяжести алкогольной зависимости (опросник AUDIT) у больных сочетанной патологией при различных режимах антипсихотической терапии (результаты линейного моделирования). *Примечание:* Линия G1 (сплошная черная) — подгруппа пролонгов ($n = 13$); Линия G2 (крупный черный пунктир) — подгруппа традиционных пероральных антипсихотиков первого поколения ($n = 15$); Линия G3 (серый цвет) — подгруппа пероральных атипичных антипсихотиков ($n = 19$); Линия G4 (мелкий серый пунктир) — подгруппа препаратов с парциальным агонизмом к дофаминовым рецепторам ($n = 8$). Цифрами указаны расчетные средние значения (M).

Аналогичная динамика была зафиксирована при анализе интенсивности субъективного влечения к алкоголю по визуально-аналоговой шкале (VAS). Пациенты подгруппы G2 (традиционные нейролептики) на обоих этапах исследования стабильно оценивали выраженность патологического влечения значительно выше, чем больные остальных групп, в то время как наиболее низкие показатели влечения к алкоголю регистрировались в подгруппе G4 (препараты с парциальным дофаминергическим агонизмом).

Применение линейных смешанных моделей (Linear Mixed Models) подтвердило высокую статистическую значимость изолированного эффекта фактора проводимой фармакотерапии ($F = 26,952$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,211$) (Рис. 7). Влияние фактора времени и эффекта межфакторного взаимодействия «терапия $\times$ время» не достигло уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

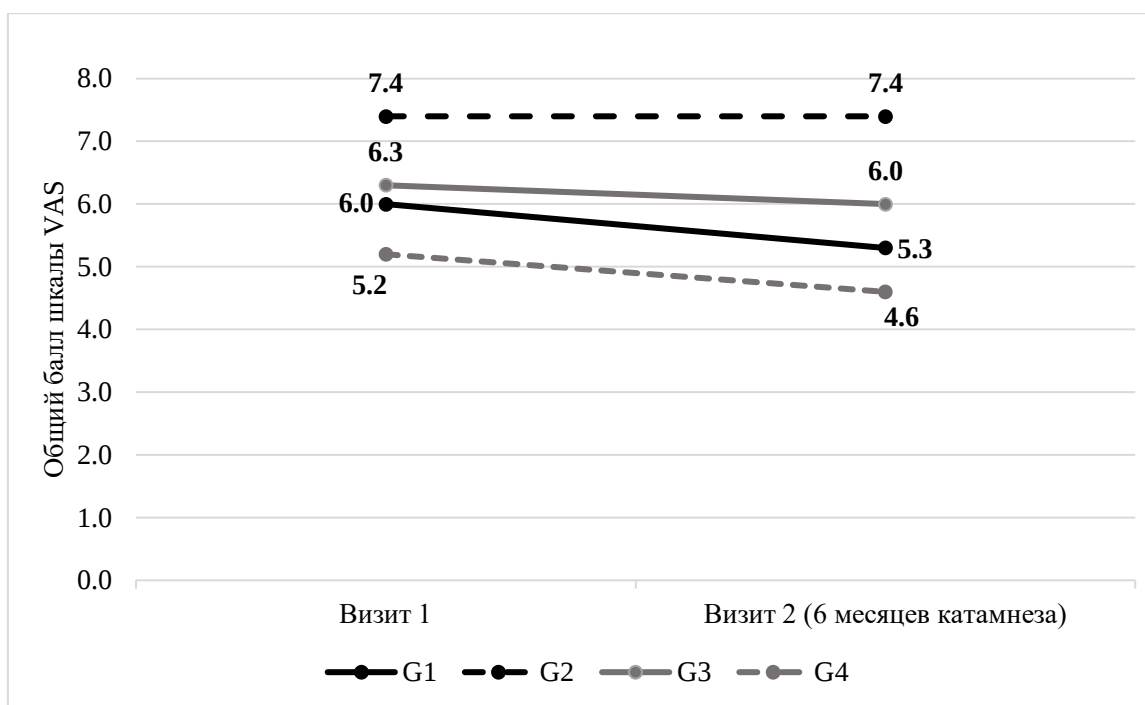


Рисунок 7. Динамика интенсивности патологического влечения к алкоголю (шкала VAS) у больных сочетанной патологией при различных режимах антипсихотической терапии (результаты линейного моделирования).

Примечание: Линия G1 (сплошная черная) — подгруппа пролонгов ($n = 13$); Линия G2 (крупный черный пунктир) — подгруппа традиционных пероральных антипсихотиков первого поколения ($n = 15$); Линия G3 (серый цвет) — подгруппа пероральных атипичных антипсихотиков ($n = 19$); Линия G4 (мелкий серый пунктир) — подгруппа препаратов с парциальным агонизмом к дофаминовым рецепторам ($n = 8$). Цифрами на графике указаны расчетные средние значения (M).

Исследование интегральных показателей когнитивного функционирования по шкалы BACS показало, что пациенты подгруппы G2 (традиционные нейролептики) на обоих этапах исследования демонстрировали достоверно более низкий общий балл по сравнению со всеми остальными режимами терапии (Рис. 8). Многомерный статистический анализ верифицировал высокосignимый независимый эффект фактора схемы терапии ($F = 12,778$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,111$). При этом наибольшие статистически значимые различия по отношению к подгруппе G2 были зарегистрированы в подгруппе G4 (препараты с парциальным дофаминергическим агонизмом) с коэффициентом $\beta = -2,02$ ($p < 0,001$), а минимальные, но клинически значимые — в подгруппе G3 (пероральные атипичные антипсихотики) с $\beta = -1,36$ ($p < 0,001$).

Многофакторный анализ отдельных нейрокогнитивных доменов выявил аналогичную патогенетическую закономерность. В сфере слухоречевой памяти, где изолированный эффект фактора фармакотерапии оказался наиболее мощным ($F = 35,381$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,262$), больные подгруппы G2 продемонстрировали наихудшие результаты, высокосignимо уступая всем остальным терапевтическим группам (β в диапазоне от $-1,32$

до -1,86; $p < 0,05$), в то время как оптимальный нейрокогнитивный профиль регистрировался у пациентов подгруппы G4.

В субтестах, направленных на объективизацию рабочей памяти и исполнительских функций, показатели эффективности были достоверно выше в подгруппах G1 (пролонги), G3 и G4 по сравнению с пероральной терапией первого поколения (G2). Для домена рабочей памяти изолированный эффект терапии достиг высокого уровня значимости ($F = 10,438$; $p < 0,001$; $\eta^2 = 0,093$), при этом пациенты подгруппы G2 существенно уступали больным сопоставляемых групп (β от -0,65 до -1,09; $p < 0,05$). В отношении исполнительских функций также верифицирован статистически значимый эффект фактора лечения ($F = 4,809$; $p = 0,004$) с максимальным межгрупповым разрывом между подгруппами G4 и G2 ($\beta = -1,51$; $p = 0,002$).

Скорость обработки информации оказалась достоверно ниже у больных подгруппы G2 по двум из трех оцениваемых субтестов шкалы BACS: влияние фактора терапии достигло уровня статистической значимости для двигательного теста с фишками ($F = 4,233$; $p = 0,007$) и теста «Шифровка» ($F = 2,891$; $p = 0,039$).

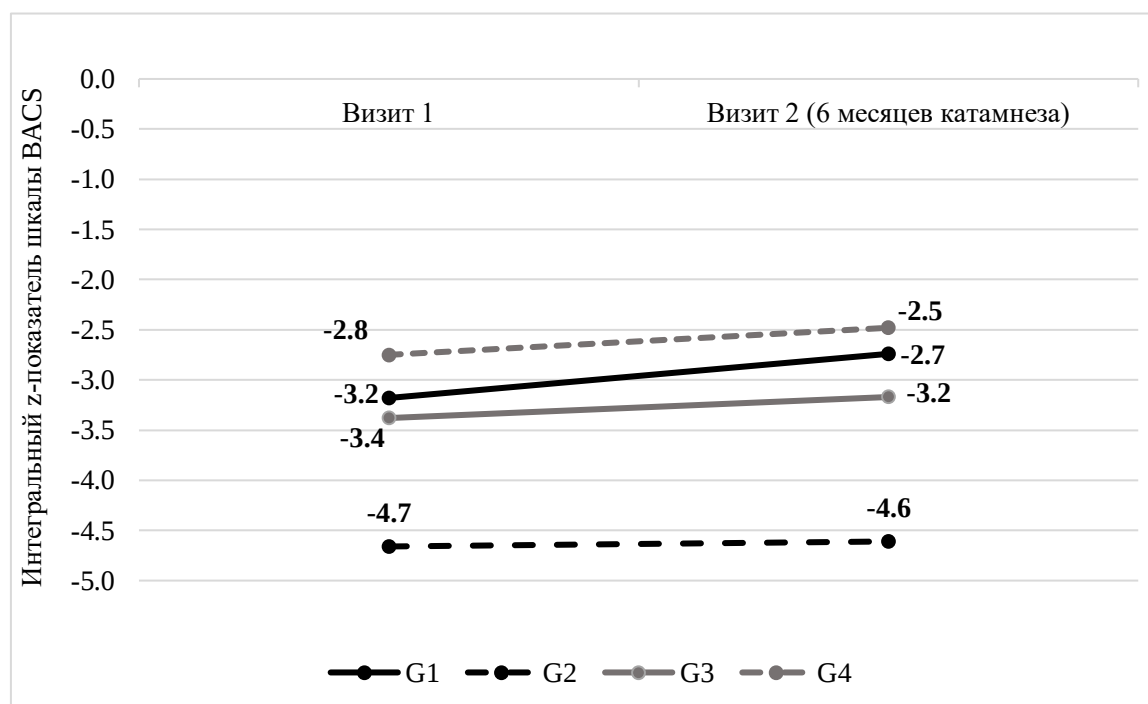


Рисунок 8. Динамика интегрального z-показателя выполнения шкалы BACS у больных сочетанной патологией при различных режимах антипсихотической терапии (результаты линейного моделирования).

Примечание: Линия G1 (сплошная черная) — подгруппа пролонгов ($n = 13$); Линия G2 (крупный черный пунктир) — подгруппа традиционных пероральных антипсихотиков первого поколения ($n = 15$); Линия G3 (серый цвет) — подгруппа пероральных атипичных антипсихотиков ($n = 19$); Линия G4 (мелкий серый пунктир) — подгруппа препаратов с

парциальным агонизмом к дофаминовым рецепторам ($n = 8$). Цифрами на графике указаны расчетные средние значения (M).

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что терапия антипсихотиками первого поколения в таблетированной форме у пациентов с «двойным диагнозом» была ассоциирована с менее благоприятными показателями по всем изученным параметрам. Эта схема лечения коррелирует с наибольшей выраженностью психопатологии, наиболее тяжелым течением алкогольной зависимости и наиболее глубоким когнитивным дефицитом. Пролонгированные формы антипсихотиков ассоциированы с большим контролем продуктивной симптоматики, в то время как препараты из группы парциальных агонистов связаны с наилучшими результатами в когнитивной сфере и снижении влечения к алкоголю. Пациенты, получавшие атипичные антипсихотики второго поколения, занимают промежуточное, но однозначно более благоприятное положение по сравнению с респондентами, принимающими АПП.

С целью оценки совокупного влияния ключевых анамнестических, клинических и терапевтических факторов на траекторию когнитивного функционирования больных была построена серия интегративных линейных смешанных моделей

Первая модель была рассчитана для общей выборки обследованных больных ($n=115$). В анализ вошли факторы наличия коморбидности, схемы терапии, количества госпитализаций в психиатрический и наркологический стационары, а также времени наблюдения. Схема терапии оказала значимое влияние ($F=11,567$, $p<0,001$, $\eta^2=0,060$), при этом наилучшие когнитивные показатели были в группе, получавшей парциальные агонисты, а наихудшие — у пациентов на терапии типичными антипсихотиками. Наличие коморбидной алкогольной зависимости подтвердило свою роль как значимого негативного фактора ($F = 29,392$, $p<0,001$, $\beta = - 1,03$, $\eta^2 = 0,090$). Наиболее мощным маркером когнитивного снижения выступило количество госпитализаций в психиатрический стационар ($F= 95,607$, $p < 0,001$, $\beta = - 0,14$), самостоятельно объяснившее 32.3% дисперсии баллов BACS. Количество госпитализаций в наркологический стационар также оказало значимое самостоятельное отрицательное влияние ($F = 16,990$, $p < 0,001$, $\beta = - 0,11$), объяснив 5.1% дисперсии.

Вторая модель была рассчитана исключительно для коморбидной группы ($n=55$). В этой модели, учитывающей только пациентов с «двойным диагнозом», ассоциации когнитивных показателей с принимаемой схемой терапии сохранили статистическую значимость, хотя величина эффекта снизилась ($F = 3,174$, $p = 0,027$, $\eta^2 = 0,030$). Количество

госпитализаций в психиатрический стационар осталось ключевым маркером ухудшенного когнитивного функционирования ($F = 34,193$, $p < 0,001$, $\beta = -0,18$), самостоятельно объяснив 25.1% дисперсии когнитивных показателей. При этом ассоциации с количеством госпитализаций в наркологический стационар не только сохранились, но и усилились по величине вклада ($F = 13,173$, $p < 0,001$, $\beta = -0,11$), объяснив 11.4% дисперсии (Рис. 9).

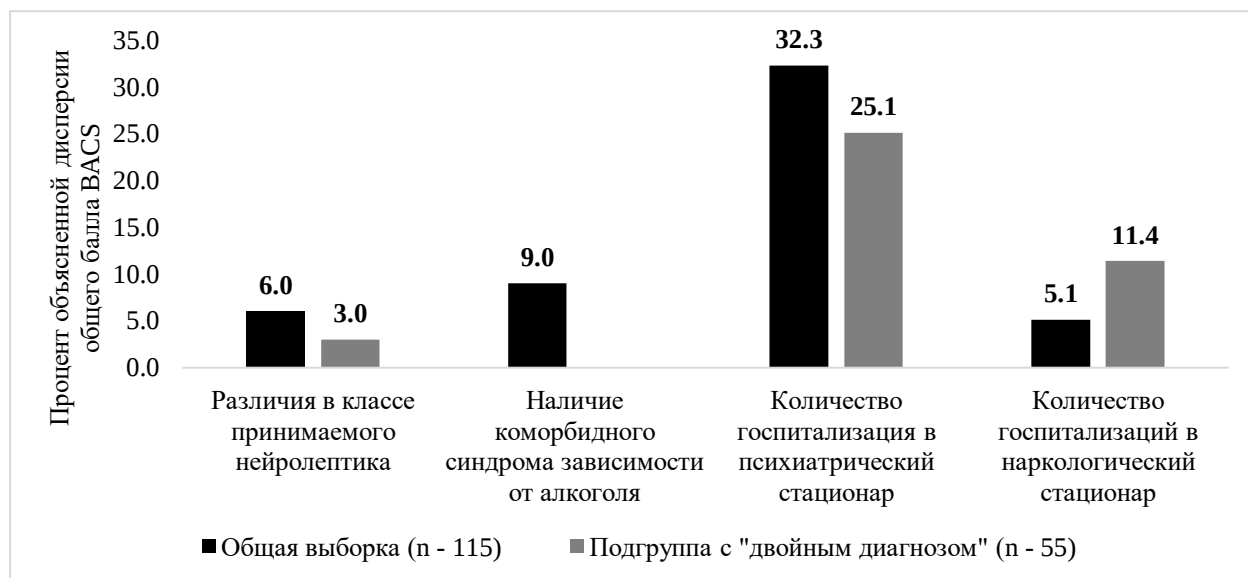


Рисунок 9. Доля объясненной дисперсии интегрального показателя когнитивного функционирования (шкала BACS) основными клинико-анамнестическими и терапевтическими факторами в исследуемых группах (результаты многофакторного линейного моделирования).

Примечание: черные столбцы — общая выборка больных (n = 115); серые столбцы — подгруппа пациентов с сочетанной патологией (n = 55).

Полученные результаты позволяют верифицировать сложную, многофакторную природу нейрокогнитивного дефицита у данного контингента больных. Глубина когнитивного снижения формируется под воздействием нескольких взаимосвязанных патогенетических и терапевтических факторов. На первый план выступает прогрессивность течения основного эндогенного заболевания, объективным анамнестическим предиктором которой служит частота госпитализаций в психиатрический стационар.

Присоединение синдрома зависимости от алкоголя вносит самостоятельный деструктивный вклад в ухудшение когнитивного прогноза, что наглядно подтверждается двукратным увеличением прогностической силы (доли объясненной дисперсии) наркологических госпитализаций внутри коморбидной группы больных.

При этом характер проводимой медикаментозной терапии выступает в качестве важнейшего модулирующего фактора: длительное применение традиционных пероральных нейролептиков первого поколения ассоциировано с менее благоприятными когнитивными показателями, тогда как дифференцированное назначение антипсихотиков пролонгированного действия и препаратов с парциальным дофаминергическим агонизмом было ассоциировано с более благоприятным клинико-функциональным профилем.

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 -1,01– -6,96; $p < 0,001$) и большей интенсивностью влечения к алкоголю по визуальной аналоговой шкале ($\beta = -1,24$; 95% ДИ -0,37– -2,10; $p < 0,001$). 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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Кошкин Е.А., Данилин И.Е., Мкртчян Т.А.М., Артемьева М.С., Евдокимова Т.Е. Когнитивный дефицит у пациентов с сочетанием шизофрении и синдрома зависимости от алкоголя. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2025. Т. 18. № 11 (190). С. 1425-1438
2. Кошкин Е.А., Данилин И.Е., Артемьева М.С. Факторы, оказывающие влияние на выраженность когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией и синдромом зависимости от алкоголя. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2026. Т. 19. № 2 (193). С. 264-272.
3. Кошкин Е.А., Данилин И.Е., Артемьева М.С. Сравнительный анализ клинико-психометрических показателей при различных стратегиях антипсихотической терапии у пациентов с коморбидной шизофренией и алкогольной зависимостью. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии 2026. Т 19 №2 (193). С. 296 – 305; DOI 10.33920/med-01-2602-12
4. Кошкин Е. А., Данилин И. Е. Особенности психопатологических расстройств и влечения к алкоголю у больных параноидной шизофренией с сопутствующей алкогольной зависимостью при разных вариантах антипсихотической терапии. Медицина 2026; 14(1): 120-130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПАВ – психоактивные вещества

РШС – расстройства шизофренического спектра

АТП – антипсихотики третьего поколения

АВП – антипсихотики второго поколения

АПП – антипсихотики первого поколения

AUDIT – тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (англ. The Alcohol Use Disorders Identification Test)

VAS – визуальная аналоговая шкала (англ. Visual Analog Scale)

PANSS – шкала позитивных и негативных симптомов при шизофрении (англ. Positive And Negative Schizophrenic Symptoms),

BACS – Шкала «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (англ. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)

RW – реакция Вассермана

HIV – вирус иммунодефицита человека, (англ. Human Immunodeficiency Virus)

SchAl – основная группа респондентов с «двойным диагнозом»

Sch – группа сравнения пациентов с шизофренией без сопутствующего диагноза

- G1 — пролонгированные (депо) формы
G2 — АПП
G3 — АВП
G4 — препараты с парциальным агонизмом

Кошкин Егор Анатольевич (Российская Федерация)

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

Целью данного исследования являлось изучение феномена когнитивного дефицита у пациентов с параноидной шизофренией, протекающим коморбидно с синдромом зависимости от алкоголя и поиск факторов, оказывающих влияние на его выраженность. Результаты свидетельствуют, что у пациентов с сочетанием шизофрении и алкогольной зависимости наблюдается стойкий и генерализованный когнитивный дефицит, который статистически значимо превосходит нарушения при шизофрении без сопутствующей алкогольной патологии. Тяжесть когнитивного дефицита наиболее тесно связана с количеством госпитализаций в психиатрический стационар, что отражает кумулятивный негативный эффект тяжести и резистентности течения шизофренического процесса. Этот фактор является мощнейшим независимым маркером когнитивного снижения. Частота госпитализаций в наркологический стационар независимо и значимо ассоциирована с углубленным когнитивным дефицитом у коморбидных пациентов. Коморбидное течение сопровождается более тяжёлой психопатологической картиной, прежде всего за счёт усиления продуктивной симптоматики (позитивные расстройства) и общей психопатологической нагрузки. Пациенты отличаются также большей эмоциональной лабильностью и поведенческой дезорганизацией.

У больных, получавших разные варианты антипсихотической терапии, показатели тяжести алкогольной зависимости, выраженности влечения к алкоголю и позитивной симптоматики были неодинаковыми. Наименее благоприятные показатели отмечались у пациентов, получавших антипсихотики первого поколения: у них были выше тяжесть алкогольной зависимости, сильнее текущее влечение к алкоголю и более выражена позитивная симптоматика. Наиболее низкие показатели алкогольной зависимости и влечения к алкоголю наблюдались в группе антипсихотиков третьего поколения. У больных, получавших пролонгированные формы и атипичные антипсихотики второго поколения, показатели занимали промежуточное положение

Egor Anatolyevich Koshkin (Russian Federation)

Clinical and pathopsychological features of the course of paranoid schizophrenia, comorbid with alcohol addiction

The purpose of this study was to study the phenomenon of cognitive deficits in patients with paranoid schizophrenia, comorbid with alcohol dependence syndrome, and to search for factors influencing its severity. The results indicate that patients with a combination of schizophrenia and alcohol dependence have persistent and generalized cognitive deficits, which are statistically significantly higher than those with isolated schizophrenia. The severity of cognitive deficits is most closely related to the number of psychiatric hospital admissions, reflecting the cumulative negative effect of the severity and resistance of the schizophrenic process. This factor is the most powerful independent marker of cognitive decline. The frequency of drug treatment hospital admissions is independently and significantly associated with advanced cognitive deficits in comorbid patients. The comorbid course is accompanied by a more severe psychopathological picture, primarily due to increased productive symptoms (positive disorders)

and general psychopathological stress. Patients are also characterized by greater emotional lability and behavioral disorganization.

The severity of alcohol dependence, the severity of alcohol cravings, and positive symptoms were not the same in patients receiving different antipsychotic therapy options. The least favorable indicators were observed in patients receiving first-generation antipsychotics: they had a higher severity of alcohol dependence, a stronger current craving for alcohol, and more pronounced positive symptoms. The lowest rates of alcohol dependence and craving for alcohol were observed in the group of third-generation antipsychotics. In patients receiving prolonged forms and atypical second-generation antipsychotics, the indicators occupied an intermediate position.