

## К ВОПРОСУ О ГЕТЕРОГЕННОСТИ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Н.Н. Петрова

*Санкт-Петербургский государственный университет,  
кафедра психиатрии и наркологии*

Проблема диагностической оценки психических расстройств, имеющей определяющее значение для выбора терапии, остается одной из наиболее актуальных в современной психиатрии и обусловлена, в частности, различиями в трактовке психопатологических состояний и содержательной стороны терминов, что в том числе относится к понятию негативных расстройств при шизофрении. Такие термины, как «негативные расстройства», «дефект», «дефицитарные состояния» нередко используют как синонимичные [7, 11, 12]. Представления о дефицитарной и негативной симптоматике варьировали в широких рамках от рассмотрения ее с позиции неспецифических симптомов при различных состояниях до выделения синдрома дефицита как главного признака эндогенного шизофренического процесса [1, 11, 35, 49]. В отечественной психиатрии было предложено выделять два типа дефекта: «фершробен», сопровождающийся «патологической аутистической активностью», и простой дефицит с явлениями «астенического аутизма» [9], а для верификации дефицитарных нарушений использовать хронодинамический критерий, который подразумевает стойкость симптоматики в период ремиссии шизофрении. В то же время, по мнению С.Н. Мосолова, критерии стойкости и необратимости дефицитарных расстройств, а также специфичности исходных состояний не являются сегодня общепринятыми и под дефицитарной симптоматикой следует понимать относительно стойкие специфические нарушения, сохраняющиеся на протяжении всего заболевания от преморбиды до ремиссии и демонстрирующие резистентность к терапии [2]. Подчеркивая важность дифференциации негативной симптоматики и резидуальных проявлений болезни, в качестве резидуальных расстройств рассматривали относительно стойкие состояния, представляющие собой сосуществование остаточной продуктивной психопатологической симптоматики и процессуально измененной личности, претерпевающей динамику в виде шизофренических реакций, фаз и постпроцессуальных развитий [8].

В 1980-х годах Т.Сrow [24] предложил дихотомический подход к классификации шизофрении, выделив

тип 1, для которого было характерно наличие позитивных симптомов (галлюцинации и бред), благоприятное реагирование на медикаментозное антипсихотическое лечение, сохранение хорошего когнитивного функционирования и повышение активности дофаминовых рецепторов D<sub>2</sub>; и тип 2, где отмечалась негативная симптоматика (притупленный аффект, бедность речи и потеря контроля), для которого характерна слабая реакция на антипсихотики, когнитивные нарушения и нейроанатомические патологии. Однако дихотомический подход ограничен диагностической нестабильностью и низким прогностическим значением, несовместимостью с факторным анализом психопатологии шизофрении, который стабильно демонстрирует более чем два фактора [50].

В настоящее время достигнут консенсус о включении в понятие негативной симптоматики пяти составляющих: уплощенный аффект, обеднение речи (алогию), ослабление социальных контактов (асоциальность), ангедонию и абулию [41]. Эта переструктуризация учитывает феноменологический перекрест негативных симптомов с когнитивными, депрессивными симптомами и симптомами дезорганизации.

Негативные симптомы встречаются у пациентов с расстройствами шизофренического спектра с такой же частотой, как галлюцинации (60%) [18]. Высокий удельный вес быстро прогрессирующих форм с формированием негативных изменений среди лиц молодого возраста уже после первых приступов [44]. Негативные симптомы ассоциированы со снижением социального функционирования и качества жизни [27], со снижением позитивного эмоционального ответа на общение и ухудшением навыков социального взаимодействия независимо от наличия депрессии или позитивных симптомов (особенно симптомы, связанные с мотивацией и чувством удовольствия) [17, 51].

Целесообразно разделять негативные симптомы на первичные и вторичные [21, 22, 35, 36]. Первичные негативные симптомы – проявления собственно шизофренического процесса, присутствующие длительно или постоянно. Они могут возникать еще до начала терапии, в раннем допсихотическом периоде, а с наступлением стабилизации состояния

после манифестации психоза сохраняются и становятся составляющей ремиссии. Первичные негативные симптомы оцениваются большими и их близкими в большей степени как изменения характера, а не признаки болезни; проявляются преимущественно снижением мотивации, инициативности, способности принимать решения, планировать; обнаруживают слабый ответ на лечение, торпидность или резистентность к антипсихотической терапии.

Первичные негативные симптомы характеризуются устойчивой структурой, которая сохраняется не менее года при исключении таких расстройств, как депрессия, тревога, бред и галлюцинации или побочные эффекты лечения [21]. Однако необратимая симптоматика, соответствующая классическим представлениям о шизофреническом дефекте как о необратимом «рубце», обнаруживается лишь у небольшой части больных.

Вторичная негативная симптоматика не является частью собственно шизофренического процесса, а позиционируется как следствие лечения или вторичный эффект заболевания; может быть следствием остаточных продуктивных симптомов, депрессии, побочных эффектов антипсихотиков (экстрапирамидные расстройства), госпитализма и нарушения социальных контактов. Характерно снижение скорости эмоциональных реакций, моторная заторможенность, замедленная речь, социальная отгороженность. Эти симптомы транзиторные, могут исчезать при нивелировании вызвавших их факторов, проведении адекватной терапии. Например, негативные симптомы, вторичные по отношению к позитивной симптоматике могут ответить на эффективную антипсихотическую терапию.

H.Moller [54], N.Andreasen [11, 12] к первичным негативным симптомам относили стойкие изменения в виде необратимой дезинтеграции различных областей психической деятельности: аффективно-побудительной, когнитивной, эмоционально-волевой, личностной; к вторичным — подвижные, транзиторные расстройства, такие как тимопатии и нарушения, обусловленные влиянием психофармакотерапии и социальной депривацией больных.

Для того чтобы определить, являются ли негативные симптомы первичными, клиницисты должны исключить 4 наиболее частые причины вторичных негативных симптомов: (1) депрессия, (2) психотические симптомы, (3) побочные эффекты фармакотерапии (4) злоупотребление психоактивными веществами [4, 43].

Дифференциальная диагностика негативных, когнитивных, депрессивных и паркинсонических симптомов — ключевая задача научной и практической психиатрии [3]. Следует учитывать, что на этапе ремиссии такие психопатологические проявления, как аутистическое поведение, эмоциональная сглаженность, снижение инициативности и пр. могут служить выражением позитивных расстройств, в

частности, депрессии, тревоги, акинезии, бреда [20]. В МКБ-11 указано, что негативные симптомы, такие как эмоциональное уплощение, обеднение речи, абулия, социальная отгороженность или ангедония, могут быть диагностированы, если очевидно, что симптомы не связаны с аффективным расстройством, применением психоактивных веществ или лекарственных средств. По нашим данным, имеется взаимосвязь уровня протеина S100B и постшизофренической депрессии ( $r=0,047$ ,  $p<0,001$ ) [6], что согласуется с данными литературы о повышении концентрации протеина S100B при аффективных расстройствах различной степени тяжести [10, 26]. При этом не обнаружено связи между уровнем протеина S100B и выраженностью негативной симптоматики, что позволяет расценивать повышение уровня протеина S100B как один из параметров дифференциальной диагностики негативной симптоматики и депрессии в структуре шизофрении [6].

Первичные и вторичные негативные симптомы имеют общие внешние признаки (скудность речи, обедненность мимики), что затрудняет их дифференцировку в клинической практике. С точки зрения W. Carpenter, способность к обратимости — основной дискриминирующий фактор первичных и вторичных негативных расстройств [20].

Согласно исследованию V.Vambole и соавт. [15], негативные симптомы выявляются у 87,5% пациентов (по результатам SANS), в том числе первичные — у 47%, и вторичные — у 40%. Наиболее распространенным симптомом оказалось эмоциональное притупление (72% случаев). У пациентов с негативными симптомами был отмечен низкий уровень социального функционирования и значительный уровень депрессии.

По нашим данным, первичные негативные симптомы разной степени выраженности отмечались более чем за год до манифестного приступа у 52% пациентов и преобладали у пациентов мужского пола с первым эпизодом шизофрении [5].

Первичные и вторичные негативные симптомы могут быть постоянными и транзиторными, хотя отличить первичные и транзиторные негативные симптомы от вторичных негативных симптомов не всегда возможно. Первичные постоянные негативные симптомы в зарубежной литературе называются дефицитарными симптомами и рассматриваются как составляющая синдрома дефицита, на основе чего выделяются дефицитарная и недефицитарная подгруппы шизофрении, различающиеся по клинической картине, нейровизуализационным, нейропсихологическим и неврологическим характеристикам, факторам риска и профилям фармакологического ответа [13, 21]. Основываясь на разделении первичных/вторичных негативных симптомов, Carpenter с соавт. [21] ввели понятие дефицитарной шизофрении для определения относительно однородной подгруппы пациентов, которым было свой-

ственно наличие первичных и стойких негативных симптомов с начала болезни, плохое преморбидное функционирование и слабый ответ на лечение. Согласно концепции W.T.Carpenter, синдром дефицита включает следующие симптомы: уплощенный аффект, ограничение диапазона эмоциональных реакций, бедность речи, утрата интересов, сниженное целеполагание, ограничение социального взаимодействия. Последующие исследования подтвердили гипотезу, что дефицитарная шизофрения является особой формой болезни [50].

Понятия негативных симптомов, первичных негативных симптомов, вторичных негативных симптомов, дефицитарных негативных симптомов и синдрома дефицита можно рассмотреть с позиции специфичности и ранжировать от более общего (негативные симптомы) к более специфическому (синдром дефицита). В целом, негативные симптомы представляют собой редукцию разнообразных поведенческих характеристик, включая выразительность мимических реакций, речь, деятельность, направленную на получение удовольствия, целенаправленную активность. Термин «негативные симптомы» не подразумевает механизмов развития симптомов. На следующем уровне негативные симптомы разделяются на первичные и вторичные. Следующий уровень специфичности достигается путем разделения первичных стабильных во времени в течение минимум 1 года и первичных непостоянных негативных симптомов. Первичные постоянные симптомы являются дефицитарными симптомами. Дальнейшая спецификация дефицитарных симптомов представляет собой синдром дефицита, который включает два или более из шести симптомов (по Schedule for the Deficit Syndrome, SDS) [40]. Иллюстрацией различий между дефицитарными симптомами и синдромом дефицита может служить следующий пример: пациент с шизофренией, демонстрирующий первичный постоянный уплощенный аффект и обедненность социальных контактов, входящие в SDS, отвечает критериям синдрома дефицита. Однако пациент с шизофренией, обнаруживающий первичные постоянные симптомы двигательной заторможенности и эмоциональной отгороженности, не входящие в состав SDS, не будет соответствовать критериям синдрома дефицита, хотя эти симптомы и являются дефицитарными. Исследования синдрома дефицита обычно сравнивают пациентов, отвечающих критериям SDS и не соответствующих критериям синдрома дефицита. Больных, не отвечающих критериям SDS, обозначают как недефицитарных пациентов, при этом группа может включать пациентов без негативных симптомов, со вторичными и первичными постоянными негативными симптомами [20]. В настоящее время большинство исследований негативных симптомов сосредоточены или на изучении на наиболее общем уровне специфичности (негативные симптомы), или на уровне синдрома дефицита.

Попытки идентифицировать пациентов с постоянными первичными или вторичными негативными симптомами для изучения патофизиологических основ терапии негативной симптоматики шизофрении привели к созданию дополнительных концептуальных моделей негативных симптомов, наиболее важными из которых являются концепции преобладающих и персистирующих симптомов [31, 57]. Оба конструкта вели к выделению популяции пациентов с шизофренией с инвалидизирующими (disabling) негативными симптомами, которая заметно больше, чем популяция пациентов с дефицитарной шизофренией. Пациенты с преобладанием негативных симптомов характеризовались умеренными или тяжелыми негативными симптомами, более выраженными по сравнению с сосуществующими позитивными симптомами, но не ограничивающими абсолютную тяжесть доменов позитивных или других симптомов. Напротив, пациенты с персистирующими негативными симптомами также характеризовались умеренными или тяжелыми негативными симптомами, но их верхние границы определяются выраженностью позитивных, аффективных и экстрапирамидных симптомов [19].

С помощью клинико-шкальной оценки случаи с преобладающими негативными симптомами определяются по следующим критериям:

1. Исходный уровень  $\geq 4$  или как минимум 3 или  $\geq 5$  по меньшей мере 2 из 7 пунктов негативной подшкалы PANSS и позитивный показатель PANSS  $< 19$ ;
2. PANSS негативный балл  $\geq 6$  баллов по сравнению с позитивным баллом PANSS;
3. Негативный балл PANSS как минимум 21 и по меньшей мере на 1 балл выше позитивного показателя PANSS;
4. Балл по негативной субшкале выше, чем по позитивной субшкале PANSS.

Персистирующие негативные симптомы по PANSS определяются как наличие по меньшей мере одного негативного симптома умеренной и значительной выраженности, не обусловленного депрессией или паркинсонизмом, исходно или спустя 1 год лечения. Отдельно выделены клинико-шкальные критерии для выраженных (Prominent) негативных симптомов, которые определяются по следующим критериям:

1. Исходный уровень  $\geq 4$  как минимум по 3, или  $\geq 5$  как минимум по 2 пунктам негативной подшкалы PANSS;
2. Показатель по негативной подшкале PANSS  $> 3$  по пунктам 1 и 6 и как минимум один третий показатель  $> 3$  баллов и максимум два пункта  $> 3$  баллов по позитивной субшкале [16].

Опрос 206 канадских психиатров, которые занимались в своей рутинной практике лечением психозов, установил, что 83% считают, что распространенность персистирующих негативных симптомов, которые не отвечают на терапию, высока. 76% психиатров высказали мнение, что в клинической практике можно отличать проявления негативных симптомов,

депрессии и ЭПС. Подавляющее большинство специалистов (96,5%) уверены, что негативные симптомы амплифицируют функциональный прогноз и наносят ущерб семье. 43% опрошенных считают важной формализованную оценку постоянных негативных симптомов, и около трети указали, что это является составляющей их обычной практики. Половина психиатров убеждены, что главной мишенью терапии являются позитивные симптомы, а их выраженность и отсутствие лечения непосредственно связаны с формированием негативных симптомов. Результаты исследования продемонстрировали актуальность и сложность терапии персистирующих негативных симптомов шизофрении в клинической практике [48].

С учетом гетерогенности негативной симптоматики к ней может быть применен и категориальный, и дименсиональный подход. Обсуждается вопрос, является ли негативная симптоматика при шизофрении монолитным конструктом или мультидименсиональной структурой [31]. Уточнение понимания негативных симптомов в большей степени как дименсии или категории позволит глубже оценить их взаимосвязь с другими клиническими и поведенческими параметрами, включая ответ на антипсихотики и сниженное эмоциональное реагирование [25]. Современная концептуализация негативной симптоматики при шизофрении предполагает выделение в структуре негативной симптоматики двух факторов, или двух доменов (дименсий), состоящих из симптомов, связанных со сниженной мотивацией, и симптомов, связанных со сниженной экспрессией [38, 50, 58, 60]. К сниженной экспрессии относят уплощенный аффект и алогию, а мотивационная дименсия [46, 63], или амотивация/ангедония включает ангедонию, абулию, асоциальность [30, 34, 62]. Предполагают разные патофизиологические механизмы этих дименсий негативных симптомов [29, 41, 53, 56].

Ряд работ подтверждают справедливость факторной концепции негативной симптоматики. Результаты исследования S.Galderisi и соавт. [32] свидетельствуют в пользу выделения в структуре негативных симптомов двух доменов: абулии («Avolition») и бедной эмоциональной экспрессии («Poor Emotional Expression»), которые обнаруживают различную взаимосвязь с функционированием больных: именно абулия является предиктором реального функционирования пациентов с шизофренией независимо от когнитивного функционирования, включая социальные когнитивные функции.

В 5-летнем исследовании было показано, что пациенты с дефицитарной шизофренией демонстрируют более выраженные негативные симптомы и социальную дисфункцию, чем с недефицитарной. В шкале оценки дефицитарного синдрома (The Schedule for the Deficit Syndrome, SDS) лидировали два фактора – недостаток эмоциональной выразительности и абулия, которые были ассоциированы с

повседневным функционированием и социальными исходами, соответственно. Психосоциальные исходы детерминировались факторами SDS, но не зависели от наличия дефицитарной/недефицитарной шизофрении, что говорит о преимуществах дименсионального подхода по сравнению с категориальным [29].

В рамках исследования гетерогенности негативных симптомов G.P.Strauss и соавт. [61] были изучены 2 группы пациентов: 199 пациентов со стандартно оцениваемыми негативными симптомами и 169 – соответствовавшие критериям дефицитарной шизофрении (т.е. наличие первичных постоянных негативных симптомов), выявленные с помощью специального инструментария для дефицитарных симптомов. С помощью кластерного анализа определяли возможность дифференциации пациентов с различным профилем негативных симптомов. Были выделены две подгруппы больных: с доминирующими симптомами абулии/апатии (Avolition-Apathy, AA) и уплощенным аффектом (Diminished Expression, DE). Дискриминантный анализ подтвердил валидность этих профилей, выделенные группы различались по клиническим проявлениям (включая параметры функционального исхода и преморбидную адаптацию) течению заболевания, симптомам дезорганизации, социальной когниции, половым и этническим характеристикам. Было показано, что подгруппа AA была ассоциирована с худшими исходами, чем DE, что предполагает большую тяжесть заболевания в этих случаях [61]. В национальном исследовании первичных и постоянных негативных симптомов у хронических стабилизированных больных шизофренией было выявлено, что абулия и уплощенный аффект, оцененные с помощью шкалы дефицитарных симптомов (Schedule for the Deficit Syndrome), по-разному влияют на функциональный исход заболевания: именно абулия значительно снижает социальные показатели, в то время как уплощенный аффект лишь частично ограничивает домашнюю активность. В большом многоцентровом итальянском исследовании психозов оценивали влияние на функциональный исход таких психопатологических дименсий, как депрессия, когнитивная дисфункция, личностный потенциал и средовые факторы. Для оценки двух дименсий негативной симптоматики была применена краткая шкала негативных симптомов. На примере 921 пациента с шизофренией, проживающих в сообществе, было продемонстрировано, что абулия, но не уплощенный аффект, ассоциирована с функционированием больных. Таким образом, было показано, что абулия имеет более высокий предиктивный потенциал в отношении функционального исхода у хронических стабилизированных пациентов с шизофренией, чем уплощенный аффект [33, 55].

Этиологическая модель негативных симптомов была разработана для хронической шизофрении и возможность ее трансоэологического применения не рассматривалась. Однако то, что различные меха-

низмы могут приводить к одинаковым клиническим (поведенческим) проявлениям в рамках расстройств шизофренического спектра и других заболеваний, позволяет говорить об эквивалентности негативных расстройств [34]. Негативные симптомы часто наблюдаются при разных диагностических категориях и в настоящее время не считаются патогномичными для шизофрении, они могут быть частью диагностических критериев для других расстройств шизофренического спектра, расстройств с коморбидными психозами, расстройств, не относящихся к шизофреническому спектру, встречаются в здоровой популяции. Они наблюдаются в рамках шизоаффективного и шизотипического, биполярного аффективного расстройства, рекуррентной депрессии, нейрокогнитивных расстройств с коморбидным психозом и др. Отдельные расстройства могут различаться по признаку постоянных/транзиторных или первичных/вторичных негативных симптомов. При этом существует необходимость разделения дименсий волевых и эмоциональных симптомов.

Трансдиагностическая модель негативных симптомов, основанная на изучении механизмов, лежащих в основе эмоциональной и волевой патологии, рассматривается как основа для разработки принципиально новых препаратов, для прогресса в лечении шизофрении. Эта новая этиологическая модель базируется на концепции исследовательских критериев (Research Domain Criteria, RDoC). Имеются убедительные доказательства, что гедонистический (первичная чувствительность к вознаграждению – опиоидная и/или ГАМК-ергическая система в базальных ганглиях) и когнитивный (дефицит когнитивного контроля – префронтальная кора) механизмы в равной степени могут приводить как к волевой, так и экспрессивной патологии. При расстройствах, в которых превалирует гедонистический дефицит (например, депрессия), нарушение первичной чувствительности к вознаграждению выходит на первый план клинической картины, что приводит к уменьшению выразительности эмоций. В противоположность этому, при расстройствах, в которых превалирует когнитивный дефицит, патология эмоциональной сферы может быть результатом сложной координации многих когнитивных процессов, необходимых для создания контекст-зависимой вербальной и невербальной коммуникации. Аналогичным образом, нарушения мотивации могут возникать из-за дефицита когнитивного контроля, что влияет на способность образовывать, обновлять и поддерживать представления о ценности того или иного предмета, необходимые для оценки усилий и формирования плана действий. Для повышения эффективности лечения негативных симптомов будущие трансдиагностические исследования должны подробно изучить механизмы формирования волевой и экспрессивной патологии [59].

Низкий уровень социального функционирования, симптомы дезорганизации и диагноз шизофрении

являются основными факторами, которые можно использовать для выявления пациентов с первым эпизодом, у которых есть риск развития негативных симптомов [14]. Риск развития негативной симптоматики также повышается при длительном нелеченом психозе [30], поэтому предполагается, что программы, направленные на сокращение нелеченого психоза, могут снизить преобладание негативных симптомов и улучшить прогноз первого эпизода психоза [52].

Результаты метаанализа свидетельствуют, что первым шагом к предупреждению или уменьшению первичных негативных симптомов является ранняя идентификация и терапия психозов. С учетом того, что высокие дозировки антипсихотиков могут обусловить развитие вторичных негативных симптомов, важно применять минимальные эффективные дозы антипсихотиков и предупредить явления нейролептического паркинсонизма [64].

Специализированная ранняя интервенция на начальном этапе заболевания эффективна в отношении редукции негативных симптомов, траектория развития которых обуславливает необходимость систематического ведения. Результаты рандомизированного контролируемого исследования продемонстрировали, что негативные симптомы значительно улучшаются в первые 2 года раннего вмешательства, преимущественно за счет экспрессивности, при этом продленное раннее вмешательство не обнаружило преимуществ по сравнению с регулярной терапией [47].

Превалирование позитивных или негативных симптомов не является значимым фактором, определяющим выбор депо-препаратов, однако именно инъекционные антипсихотики второй генерации пролонгированного действия рекомендованы в качестве варианта терапии для случаев шизофрении с преобладанием негативных симптомов [46]. Последние исследования свидетельствуют, что эти препараты могут быть эффективны в терапии пациентов на ранней стадии шизофрении. В исследовании, направленном на оценку клинических и психосоциальных исходов у недавно диагностированных и длительно болеющих амбулаторных пациентов с шизофренией на фоне терапии инъекционными антипсихотиками-пролонгами второй генерации в течение 12 месяцев, недавно диагностированные пациенты продемонстрировали более выраженное улучшение по сравнению с болеющими более 5 лет по показателям функционирования (GAF), негативным и депрессивным симптомам по PANSS, выраженности и интенсивности суицидальных мыслей. Полученные результаты поддерживают гипотезу, что инъекционные антипсихотики-пролонги второй генерации могут положительно влиять на течение заболевания, включая негативную симптоматику, при применении на начальном этапе заболевания [23].

Идет поиск новых средств, влияющих на негативную симптоматику. Например, добавление к схеме терапии галантамина, ингибитора ацетилхо-

линэстеразы, приводит к улучшению показателей алогии, измеренных по SANS. Частичный агонист  $\alpha 7$ -никотиновых рецепторов 3-2,4-диметоксибензилиден анабазеин (3-2,4-dimethoxybenzylidene anabaseine, DMXB-A) существенно улучшал общую оценку негативной симптоматики по SANS за счет подшквал алогии и ангедонии [39].

Большие надежды связывают с применением небиологических методов терапии негативных симптомов (когнитивно-поведенческой терапии, тренинга социальных навыков, музыкотерапии) [28, 37, 50, 63].

Негативные симптомы представляют собой гетерогенную группу симптомов, различающихся по клиническим проявлениям, причинам, лонгитудинальному течению и терапии [21]. Основываясь на этой гетерогенности, можно достичь прогресса в изучении нейробиологического субстрата и лечении первичных негативных симптомов. Улучшение диагностики и рутинной терапии негативных симптомов является инструментом для правильного ведения вторичных негативных симптомов, доступных коррекции [31, 42]. В то же время без дальнейшей, более четкой формулировки понятия негативной симптоматики,

попытка разработать эффективные мероприятия, скорее всего, будут требовать приложения огромных усилий с минимальной отдачей [50]. С изучением негативных симптомов связано решение проблемы течения и прогноза шизофрении в психиатрической науке, которая приобрела особую актуальность с появлением антипсихотиков нового поколения. В своем выступлении на XXI Конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (ЕПА) (Ницца, 6–9 апреля 2013 г.) «Улучшение исхода при шизофрении» профессор S. Galderisi отметила, что при оценке долгосрочной динамики целесообразно в первую очередь уделить внимание улучшению повседневного функционирования и подчеркнула, что «Прежнее, весьма расплывчатое представление о шизофрении как о хроническом и прогрессирующем заболевании с крайне неблагоприятным исходом, основывавшееся на наблюдениях таких авторов, как Морель и Крепелин, претерпело значительные изменения в течение последнего десятилетия. Старое представление меняется. Не только исследователи, но и многие клиницисты, следящие за современными тенденциями, придерживаются более оптимистичной позиции» [4].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. СПб., 2008. 288 с.
2. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Ушаков Ю.В. и соавт. Стандартизованные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: разработка и валидизация // Психиатрия и психофармакотерапия Журн. им. П.Б.Ганнушкина. 2012. Т. 14, № 2. С. 9–19.
3. Овсепян А.А., Алфимов П.В., Сюняков Т.С. Современные проблемы диагностики и терапии негативных и когнитивных симптомов и исходные состояния при шизофрении Обзор материалов XXI Конгресса Европейской психиатрической ассоциации (6–9 апреля, Ницца, Франция) // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. 2013. № 4. С. 87–91.
4. Павличенко А.В. Негативные симптомы шизофрении; современные зарубежные концепции и патофизиологические механизмы. Ч.1 // психиатрия. 2018. № 1. С. 86–96.
5. Петрова Н.Н., Воинкова Е.Е., Дорофейкова М.В. Половые особенности первого эпизода шизофрении // Психическое здоровье. 2018. № 5. С. 43–50.
6. Петрова Н.Н., Дорофейков В.В., Воинкова Е.Е. Динамика биохимических показателей у пациентов с первым психотическим эпизодом // Современная терапия психических расстройств. 2017. № 3. С. 2–6.
7. Смулевич А.Б., Андрищенко А.В., Бескова Д.А. Проблема ремиссий при шизофрении: клинико-эпидемиологическое исследование // Журн. неврол. и психиат. им. С.С.Корсакова. 2007. Т. 107, № 5. С. 4–15.
8. Смулевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. М.: МЕД пресс-информ, 2011. 720 с.
9. Тиганов А.С. Руководство по психиатрии: в 2 т. М: МИА, 2014.
10. Ambree O., Bergink V., Grosse L. et al. S100B serum levels predict treatment response in patients with melancholic depression // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2015. doi: 10.1093/ijnp/pyv103
11. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability // Arch. Gen. Psychiatry. 1982. Vol. 39. P. 784–789.
12. Andreasen N.C., Olsen S. Negative and positive schizophrenia. Definition and validation // Arch. Gen. Psychiatry. 1990. Vol. 47. P. 615–621.
13. Arango C., Buchanan R.W., Kirkpatrick B., Carpenter W.T. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms // Eur. Psychiatry. 2004. N 19. Vol. 1. P. 21–26.
14. Austin S.F., Mors O., Budtz-Jorgensen E. et al. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: a 10 year follow-up study in the OPUS cohort // Schizophr. Res. 2015. Vol. 168. P. 84–91.
15. Bambole V. et al. Study of negatives symptoms in first episode schizophrenia // Open J. Psychiatry. 2013. N 3. P. 323–328.
16. Barabassy A., Szatmári B., Laszlovszky I., Németh G. Negative Symptoms of Schizophrenia: Constructs, Burden, and Management. DOI: 10.5772/intechopen.73300
17. Blanchard J.J., Park S.G., Catalano L., Bennett M.E. Social affiliation and negative symptoms in schizophrenia: Examining the role of behavioral skills and subjective responding // Schizophr. Res. 2015. Vol. 168, N 1–2. P. 491–497.
18. Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M., Rejas J. and CLAMORS Study Collaborative Group. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study // J. Clin. Psychiatry. 2010. N 71. P. 280–286.
19. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview // Schizophr. Bull. 2007. N 33. P. 1013–1022.
20. Carpenter W.T., Schodler N., Wise S. et al. Treatment service and environmental factors // Schizophr. Bull. 1988. N 3. P. 427–438.
21. Carpenter W.T., Heinrichs D.W., Wagman A.M.I. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: The concept // Am. J. Psychiatry. 1988. Vol. 145. P. 578–583.
22. Carpenter W.T., Arango C., Buchanan R.W., Kirkpatrick B. Deficit psychopathology and a paradigm shift in schizophrenia research // Biol. Psychiatry. 1999. P. 545–548.
23. Corigliano V., Comparelli A., Mancinelli I. et al. Long-Acting Injectable Second-Generation Antipsychotics Improve Negative Symptoms and Suicidal Ideation in Recent Diagnosed Schizophrenia Patients: A 1-Year Follow-up Pilot Study // Schizophrenia Research and Treatment. Vol. 2018, Article ID 4834135, 7 pages <https://doi.org/10.1155/2018/4834135>
24. Crow T.J. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? // BMJ. 1980. Vol. 280. P. 66–68.
25. Earnst K.S., Kring A.M. Construct validity of negative symptoms: an empirical and conceptual review // Clin. Psychol. Rev. 1997. Vol. 17, N 2. P. 167–189.
26. Fang Y., Xiao S.F., Zhang S.Y. Increased Plasma S100 $\beta$  Level in Patients with Major Depressive Disorder // CNS Neurosci. Ther. 2016. Vol. 22, N 3. P. 248–250.
27. Fervaha G., Foussias G., Agid O., Remington, G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia // Eur. Psychiatry. 2014. N 29. P. 449–455.
28. Fusar-Poli P., Papanastasiou E., Stahl D. et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials // Schizophr. Bull. 2015. Vol. 41, N 4. P. 892–899.
29. Galderisi S., Bucci P., Mucci A. et al. Categorical and dimensional approaches to negative symptoms of schizophrenia: focus on long-term stability and functional outcome // Schizophr. Res. 2013. N 147. P. 157–162.
30. Galderisi S., Mucci A., Bitter I. et al. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European

- First Episode Schizophrenia Trial // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013. N 23. P. 196–204.
31. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions // *Lancet Psychiatry.* 2018. N 5. P. 664–677.
  32. Galderisi S., Mucci A., Rossi A. et al. Modeling Relationships Between Negative Symptoms, Neurocognition and Social Cognition // *Eur. Psychiatry.* 2015. Vol. 30, Suppl. 1. P. 28–140.
  33. Galderisi S., Rossi A., Rocca, P. et al. Italian Network for Research on Psychoses. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia // *J. World Psychiatr. Assoc.* 2014. WPA 13, 275–287. <http://dx.doi.org/10.1002/wps.20167>.
  34. Gerbaldo H., Helisch A., Schneider B. et al. Subtypes of negative symptoms: The primary subtype in schizophrenic and non-schizophrenic patients // *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1994. Vol. 18, Issue 2. P. 311–320.
  35. Goldberg S.C. Negative and deficit symptoms in schizophrenia do respond to neuroleptics // *Schizophr. Bull.* 1985. N 11. P. 453–456.
  36. Goldberg T.E. Course of schizophrenia: neuropsychological evidence for a static encephalopathy // *Schizophr. Bull.* 1993. Vol. 19. P. 497–804.
  37. Kaiser S., Lyne J., Agartz I. et al. Individual negative symptoms and domains—Relevance for assessment, pathomechanisms and treatment // *Schizophr. Res.* 2017. N 186. P. 39–45.
  38. Kirkpatrick B. Developing concepts in negative symptoms: primary vs secondary and apathy vs expression // *J. Clin. Psychiatry.* 2014. Vol. 75, Suppl. 1. P. 3–7.
  39. Kirkpatrick B. Recognizing Primary Vs Secondary Negative Symptoms and Apathy Vs Expression Domains // *J. Clin. Psychiatry.* 2020. Vol. 1, N 21.
  40. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., McKinney P.D., Alphas, L.D., Carpenter, W.T. The Schedule for the Deficit Syndrome: An instrument for research in schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1989. Vol. 30. P. 119–123.
  41. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T., Marder S.R. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms // *Schizophr. Bull.* 2006. N 32. P. 214–219.
  42. Kirkpatrick B., Mucci A., Galderisi S. Primary, Enduring Negative Symptoms: An Update on Research // *Schizophr Bull.* 2017 Vol. 43. P. 730–736.
  43. Kirschner M., Aleman A., Kaiser S. Secondary negative symptoms — A review of mechanisms, assessment and treatment // *Schizophr. Res.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.003>.
  44. Leeson V.C. The Relationship Between IQ, Memory, Executive Function, and Processing Speed in Recent -Onset Psychosis: 1-Year Stability and Clinical Outcome // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol.36, N 2. P. 400–409.
  45. Liemburg E., Castelein S., Stewart R. et al. Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) Investigators, 2013. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts // *J. Psychiatr. Res.* 2013. N 47. P. 718–725.
  46. Llorca P.M. et al. Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness // *BMC Psychiatry.* 2013. N 13. P. 340.
  47. Lutgens D., Joobor R., Iyer S. et al. Progress of negative symptoms over the initial 5 years of a first episode of psychosis // *Psychol Med.* 2019. Vol.49, N 1. P. 66–74.
  48. Lutgens D., Lepage M., Manchanda R., Malla A. Persistent negative symptoms in schizophrenia: survey of Canadian psychiatrists // *Int Psychiatry.* 2013. Vol. 10, N 3. P. 69–72.
  49. Lyne J., Joobor R., Schmitz N. et al. Duration of active psychosis and first-episode psychosis negative symptoms // *Early Interv. Psychiatry.* 2015. Vol. 13. P. 1–9.
  50. Marder S.R., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia // *World Psychiatry.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 14–24.
  51. McCarthy J.M., Bradshaw K.R., Catalano L.T. et al. Negative symptoms and the formation of social affiliative bonds in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2018. Vol. 193. P. 225–231.
  52. Melle I., Larsen T.K., Haahr U. et al. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. N 65. P. 634–640.
  53. Messinger J.W., Trémeau F., Antonius D. et al. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and schizophrenia research // *Clin. Psychol. Rev.* 2011. N 31. P. 161–168.
  54. Moller H. J. Neuroleptic treatment of negative symptoms in schizophrenic patients: efficacy problems and methodological difficulties // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1993. Vol. 3. P. 1–11
  55. Mucci A., Galderisi S., Rocca P. et al. Negative symptoms domains: pathways to functional outcome in schizophrenia. 29th ECNP Congress, Vienna, 2016. S.09.01.
  56. Mucci A., Galderisi S., Merlotti E. et al. Italian Network for Research on Psychoses. The Brief Negative Symptom Scale (BNSS): Independent validation in a large sample of Italian patients with schizophrenia // *Eur Psychiatry.* 2015. Vol. 30. P. 641–647.
  57. Mucci A., Merlotti E., Uçok A., Aleman A., Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr. Res.* 2017. N 186. P. 19–28.
  58. Richter J., Hesse K., Schreiber L. et al. Evidence for two distinct domains of negative symptoms: Confirming the factorial structure of the CAINS // *Psychiatry Res.* 2019. N 271. P. 693–701.
  59. Strauss G.P., Cohen A.S. A Transdiagnostic Review of Negative Symptom Phenomenology and Etiology // *Schizophr. Bull.* 2017. Vol. 43, N 4. P. 712–729.
  60. Strauss G.P., Hong L.E., Gold J. M. et al. Factor structure of the Brief Negative Symptom Scale // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 142. P. 96–98.
  61. Strauss G.P., Horan W.P., Kirkpatrick B. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome // *J. Psychiatr. Res.* 2013. Vol. 47, N 6. P. 783–790.
  62. Strauss G.P., Waltz J.A., Gold J.M. A review of reward processing and motivational impairment in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2014. N 40. P. 107–116.
  63. Turner D.T., McGlanaghy E., Cuijpers P. et al. A meta-analysis of social skills training and related interventions for psychosis // *Schizophr. Bull.* 2018. Vol. 44, N 3. P. 475–491.
  64. Veerman S. R. T., Schulte P.F.J., de Haan L. Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Comprehensive Review // *Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia.* Springer International Publishing AG. 2017. DOI 10.1007/s40265-017-0789-y

## К ВОПРОСУ О ГЕТЕРОГЕННОСТИ НЕГАТИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Н.Н. Петрова

В статье представлен обзор современных представлений о систематизации, диагностике и прогностическом значении негативной симптоматики при шизофрении. Рассматриваются понятия первичных и вторичных негативных симптомов, синдрома дефицита, преобладающих и персистирующих негативных симптомов. Приводятся данные

о выделении измерений негативных симптомов и дифференцированная оценка их роли для социального функционирования больных шизофренией. Описана трансдиагностическая модель негативных симптомов на основе Research Domain Criteria (RDoC).

**Ключевые слова:** шизофрения; негативные симптомы

## ON THE HETEROGENEITY OF NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA

N.N. Petrova

The article presents a review of current ideas about the systematization, diagnosis, and prognostic value of negative symptoms in schizophrenia. The concepts of primary and secondary negative symptoms, deficit syndrome, predominant and persistent negative symptoms are considered. Data on the allocation of dementia negative symptoms and a differentiated assessment

of their role for the social functioning of patients with schizophrenia are presented. A transdiagnostic model of negative symptoms based on scientific domain criteria (RDoC documentation) is described.

**Keywords:** schizophrenia, negative symptoms.

Петрова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»; e-mail: petrova\_nn@mail.ru