

# Сравнительная валидность моделей первичных и персистирующих негативных симптомов при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией

Э.Э. Цукарзи

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены современные подходы к систематике и диагностике негативной симптоматики при шизофрении. Основное внимание уделено дифференциации первичных и вторичных негативных симптомов, а также спецификации выявляемых негативных симптомов при обострении психотической симптоматики и в стабильном состоянии пациентов. В качестве отдельного вопроса рассмотрены критерии эффективности терапии преобладающей негативной симптоматики и количественные показатели минимального клинического улучшения. Представлен анализ результатов объединенных баз данных исследований карипразина у больных шизофренией с персистирующей негативной симптоматикой. Показано, что для оценки преобладающей негативной симптоматики предпочтительно использовать домен негативных симптомов шкалы PANSS с возможностью дополнения их оценкой по шкалам BNSS и CAINS. Минимальное клиническое улучшение у пациентов с преобладающей негативной симптоматикой регистрируется при редукции суммарного балла по подшкале негативных симптомов в диапазоне от 7,3 до 18,5 %.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** шизофрения, негативные симптомы, карипразин, шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS), критерии эффективности терапии негативной симптоматики, минимальное клиническое улучшение

**КОНТАКТ:** Цукарзи Эдуард Эдуардович, tsukarzi.e@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-5443-3405

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Э.Э. Цукарзи Сравнительная валидность моделей первичных и персистирующих негативных симптомов при проведении антипсихотической терапии у больных шизофренией // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 4. – С. 11–15. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.88.32.002

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

---

## Negative Symptoms in Schizophrenia: Assessment Approaches

E.E. Tsukarzi

Moscow Research Institute of Psychiatry – Branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## SUMMARY

The review article presents modern approaches to the systematics and diagnosis of negative symptoms in schizophrenia. Special attention is paid to the differentiation of primary and secondary negative symptoms, as well as the specification of negative symptoms detected during exacerbation of psychotic symptoms and with a predominance of negative symptoms. As a separate issue, criteria for the effectiveness of therapy for predominantly negative symptoms and quantitative indicators of minimal clinical improvement are considered. An analysis of the results of two studies conducted on the pooled database of studies of cariprazine in patients with schizophrenia with persistent negative symptoms is presented. Assessment of the predominantly negative symptoms is preferable to use the domain of negative symptoms of the PANSS scale, with the possibility of supplementing them with the BNSS and CAINS scales. Minimal clinical improvement in patients with predominantly negative symptoms is recorded with a reduction in the total score on the subscale of negative symptoms in the range from 7.3 to 18.5 %.

**KEY WORDS:** schizophrenia, negative symptoms, cariprazine, Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), minimum clinically important change of negative symptoms

**CONTACT:** Tsukarzi E.E., tsukarzi.e@serbsky.ru, ORCID: 0000-0002-5443-3405

**CITATION:** Tsukarzi E.E. Negative Symptoms in Schizophrenia: Assessment Approaches // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 4. – Pp. 11–15. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.88.32.002 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** author declare no conflict of interest.

Негативные симптомы (НС) являются неотъемлемой частью клинических проявлений шизофрении. Для них характерен более длительный период формирования, как правило, с развитием еще на этапе продрома. Появление НС сопровождается высоким риском развития шизофрении. Именно НС в большей степени ответственны за снижение уровня социального функционирования пациентов и другие негативные проявления бремени шизофрении, включающие низкую трудоспособность и нарушение социальных связей [1–3]. Кроме того, у пациентов с выраженными НС наблюдается менее благоприятное течение заболевания с более редкими и менее качественными ремиссиями [1, 2]. Наконец, проявления НС, в отличие от психотических симптомов, не могут спонтанно редуцироваться в течение болезни и слабо реагируют на терапию. Пациенты с преобладающими в клинической картине негативными симптомами обычно самостоятельно не обращаются за медицинской помощью, а при этом сами врачи-психиатры далеко не всегда пытаются лечить НС, считая терапию малоперспективной [4].

В последние годы повсеместно используется термин «персистирующие негативные симптомы» (ПНС) по отношению к клиническим вариантам течения шизофрении с преобладанием негативных расстройств. Согласно определению, персистирующей считается негативная симптоматика со средней либо высокой степенью ее тяжести на протяжении шести месяцев и более при отсутствии или минимальной выраженности позитивных и депрессивных симптомов, а также псевдопаркинсонизма [1, 2]. Кроме того, необходимым диагностическим условием является существенное нарушение социального функционирования пациента именно за счет тяжести негативных симптомов при одновременной стабильности либо отсутствии психотических расстройств. Диагностика ПНС основывается на трех критериях: 1) наличие клинически стабильного негативного синдрома в течение минимум трех месяцев до психиатрической оценки; 2) выраженность НС более 24 баллов по подшкале негативных симптомов PANSS; 3) слабая выраженность (менее 4 баллов) по пунктам шкалы PANSS симптомов «психомоторное возбуждение», «гиперактивность», «враждебность», «подозрительность», «негативизм» и «снижение контроля побуждений» [1, 5].

Кроме того, в качестве отдельных категорий выделяют выраженные или преобладающие НС и доминирующие негативные симптомы (ДНС). Как преобладающие НС расцениваются в случаях, когда при оценке по шкале PANSS регистрируется отрицательный композитный индекс с преобладанием суммарного балла по негативной шкале над суммарным баллом позитивной. Критерии ДНС являются более сложными и включают в себя обязательное наличие трех негативных симптомов умеренной степени выраженности (не менее 4 баллов) или двух тяжелых (не менее 5 баллов) также при отрицательном композитном индексе при оценке по шкале PANSS. К другим необходимым критериям относятся следующие условия: суммарный балл по подшкале нега-

тивных симптомов PANSS должен быть не менее 21, а аналогичный показатель по подшкале позитивных симптомов PANSS – не более 19 баллов [1, 3].

Негативные симптомы присутствуют более чем у половины пациентов с шизофренией, а распространенность ПНС после первого психотического эпизода составляет 11–37 % [6, 7].

Негативные симптомы могут являться как первичными симптомами болезни, так и вторичными. В последнем случае их развитие обусловлено рядом различных факторов: бредовыми переживаниями, депрессией, побочными явлениями нейролептической терапии (прежде всего, акинезией и седацией), а также средовыми воздействиями (длительная госпитализация и другие психосоциальные факторы). Очевидно, что дифференциация первичных и вторичных негативных симптомов принципиальна для назначения обоснованной терапии. Вместе с тем на практике выяснить это с применением только клинического метода не всегда возможно. В актуальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению шизофрении в качестве дополнительного диагностического инструмента в данных случаях предлагается использовать шкалы [8]. Клиническую оценку рекомендуется дополнять применением шкалы Калгари для оценки депрессии при шизофрении и шкалы SAS для оценки экстрапирамидных побочных эффектов [6–8]. Кроме того, для диагностики НС предлагается использовать шкалу оценки позитивных и негативных синдромов PANSS и шкалу оценки негативных симптомов BNSS [9, 10].

Применение в современных клинических рекомендациях одновременно двух инструментов оценки, основанных на различающихся концептуальных подходах к структурированию НС при шизофрении, отражает известную сложность их феноменологической спецификации. Существующие различные модели НС подтверждают их структурную обособленность от других симптомов шизофрении и многомерность [1]. Тем не менее в многомерной структуре НС выделяют два основных фактора. Они обозначены как экспрессивный и мотивационный. Экспрессивный фактор включает в себя такие симптомы, как эмоциональное уплощение и обеднение речи, тогда как к мотивационному фактору относятся апатия, абулия и ангедония [1]. Предполагается, что данные факторы имеют «привязку» к отдельным нейробиологическим субстратам и, соответственно, оказывают различное влияние на повседневную жизнь пациента [13]. Так, экспрессивный фактор в большей степени определяет повседневное нейropsychологическое функционирование, в то время как мотивационный фактор оказывает прямое влияние на функциональные исходы при шизофрении [13, 14].

Развитие концепции НС явилось своеобразным триггером для проведения специальных исследований, в том числе направленных на уточнение чувствительности существующих диагностических и оценочных инструментов. Отметим, что одним из открытых вопросов является возможность оценки первичных НС при обострении психотической симптоматики.

В одном из недавних исследований был проведен отдельный сетевой анализ объединенных баз данных четырех клинических исследований карипразина у 2193 пациентов с обострением шизофрении и у 460 пациентов с ПНС [11–13]. Были проанализированы связи между отдельными пунктами шкалы PANSS и дана оценка того, насколько хорошо сетевой анализ поддерживает чувствительность и валидность пятифакторной модели шизофрении Мора [14] и двухфакторной модели негативных симптомов Хана [15], а также определены наиболее важные симптомы в двух популяциях.

Было выявлено, что негативные симптомы у пациентов с обострением шизофрении коррелируют с другими симптомами PANSS, тогда как эти же негативные симптомы не коррелируют с другими симптомами PANSS у пациентов с ПНС. Двумя наиболее центральными симптомами (с наибольшей силой связи) были бред и отказ от сотрудничества у пациентов с острой фазой, а также враждебность и бред у пациентов с ПНС.

Модель Хана, состоящая из мотивационных и экспрессивных факторов НС, показала менее четкие связи в отличие от пятифакторной модели Мора. В популяции пациентов с обострением психотической симптоматики мотивационные и экспрессивные факторы были визуально распознаны, хотя они не были четко разделены. В популяции ПНС экспрессивные и мотивационные факторы модели Хана не различались, поскольку все пункты негативной подшкалы PANSS, за исключением N5 (нарушения абстрактного мышления), скорее располагались как отдельные элементы, тогда как пункты «моторная заторможенность» (G7) и «активная социальная устранимость» (G16) были более тесно связаны с сетью. Моторная заторможенность (G7) была положительно связана с враждебностью (P7) и отрицательно связана с бредом (P1).

Очевидно, что применение фармакотерапии для лечения НС предполагает проведение оценки эффективности лечения, в том числе квантифицированной с использованием оценочных шкал. Как известно, минимальным клинически значимым улучшением (МКУ) по шкале PANSS является редукция суммарного балла на 20 % и более [4, 9]. В более позднем исследовании, проведенном на достаточно разнородной базе данных исследования CATIE, МКУ соответствовало редукции общего балла по шкале PANSS на 34 % [13]. Этот показатель был получен путем анализа и сопоставления показателей шкалы PANSS с улучшением на один шаг, оцениваемое по шкале Глобального клинического впечатления — статус (CGI-S) [13]. Однако изначально значение МКУ было выделено для оценки больных с психотическими обострениями и не может быть автоматически экстраполировано на пациентов с ПНС. В проведенном позднее анализе Leucht at al. у пациентов с преобладающими НС было выявлено, что МКУ при оценке по фактору НС PANSS соответствует редукции на 27 % для шкалы CGI-I (улучшение) и на 41 % для CGI-S (статус) [13]. С клинических позиций эти данные вызывают закономерные вопросы по причине известной устойчивости первичной негативной

симптоматики по отношению к терапевтическим вмешательствам.

В другом недавно проведенном исследовании были получены более низкие показатели МКУ. Было выявлено, что изменение общего балла подшкалы НС PANSS в диапазоне от 7,3 до 18,5 % соответствует определению МКУ у больных шизофренией с ПНС [19].

Интересно, что оба упомянутых исследования были проведены в разное время на одном и том же клиническом материале [13]. Им стала исследовательская база данных 26-недельного двойного слепого сравнительного исследования карипразина (4,5 мг/сут) и рисперидона (4 мг/сут), в которое было включено 454 пациента [14]. Дизайн исследования предполагал тщательное выявление возможных вторичных негативных симптомов путем оценки на всем протяжении симптомов депрессии (шкала депрессии Калгари для шизофрении), неврологических побочных эффектов (шкала Симпсона – Ангуса, шкала аномальных непроизвольных движений и шкала оценки акатизии Барнса) и позитивных симптомов (фактор PANSS для позитивных симптомов PANSS).

Отличительный принцип проведенного анализа Czobor P. et al. заключался в первоочередном определении самого раннего случая клинического улучшения и его оценки по фактору НС PANSS. Также отдельно определяли разницу между изменением PANSS, связанным с первым случаем улучшения, и последующими изменениями PANSS. Таким образом, вторая оценка представляла собой метод среднего балла Редельмайера и Лорига, который показывает разницу в баллах группы «немного лучше» минус балл «примерно такой же» группы и также выражается в исходных единицах шкалы [14]. С помощью метода максимального индекса Юдена было определено, что снижение на 3 пункта и более суммарного балла подшкалы НС PANSS по сравнению с фоновыми показателями является пороговым значением, отделяющим минимальное улучшение от неизменного состояния.

## Обсуждение

Представленные данные исследований подтверждают известные сложности верификации и оценки первичной негативной симптоматики у пациентов с шизофренией на разных этапах течения и при различных клинических вариантах заболевания. Эти трудности определяют потребность в дополнении клинического метода психометрическими инструментами. Ими в данном случае являются шкалы оценки, позволяющие привести более точную спецификацию НС. Очевидно, что в настоящее время мы не имеем в арсенале универсального инструмента для оценки НС, в отличие, например, от шкалы Калгари для депрессии при шизофрении и шкал для неврологических побочных эффектов. Шкала PANSS и ее пятифакторная модель в большей степени реализуется у пациентов с психотическими обострениями. Анализ оцениваемых НС по шкале PANSS при обострении шизофрении выявляет связи

с другими симптомами и таким образом позволяет расценивать их в основном как вторичные [13]. Эти данные в значительной мере согласуются с клиническими реалиями.

Анализ использования шкалы PANSS в группе ПНС показывает, что выявляемые НС не связаны с другими симптомами шизофрении [13]. Также анализ не обнаруживает устойчивых внутренних связей и между ними. Все это позволяет рассматривать их в качестве первичных НС и подтверждает их многомерность. В целом анализ последних исследований показывает преимущество пятифакторной модели НС по сравнению с двухфакторной моделью. Однако сетевой анализ PANSS в меньшей степени показал ее валидность в популяции пациентов с ПНС.

Таким образом, анализ результатов последних исследований показывает, что для более точной оценки первичных НС, а также их динамики предпочтительно одновременно использовать базовую и дополнительную шкалы. Базовым инструментом может служить фактор НС шкалы PANSS с возможностью дополнения их оценкой по шкалам BNSS и CAINS [10, 16]. Двухфакторная модель, реализованная в первую очередь в шкале BNSS, может быть применена для проведения дифференциации первичных и вторичных НС [13, 17].

Оценка эффективности лечения НС сопряжена с выявлением МКУ. В настоящее время вопрос о сроках проведения оценки эффективности лечения НС и о его количественных показателях остается открытым. До недавнего времени эта оценка в принципе не входила в число показателей оценки качества терапии. Полученные в последнем исследовании показатели МКУ для больных шизофренией с ПНС распределяются в диапазоне от 7,3 до 18,5 % снижения суммарного балла по негативной подшкале PANSS. Данные показатели, выделенные на основании проведенного анализа, оказались ниже аналогичных, полученных ранее [13]. Отметим, что в эти исследования включались неоднородные группы пациентов, а фактор времени терапии также не принимался во внимание. Несомненно, полученные показатели в большей степени соотносятся с клиническими реалиями, поскольку первичные НС являются достаточно трудной мишенью и медленно реагируют на терапевтические вмешательства.

Известным ограничением анализируемых данных являются меньшие размеры групп пациентов с ПНС по сравнению с аналогичными мультицентровыми исследованиями больных шизофренией с другими клиническими проявлениями. Конечно, это связано с более редкой встречаемостью таких случаев в популяции больных шизофренией. К другим ограничениям следует отнести то, что в части

представленных исследований для оценки НС использовали только одну шкалу PANSS. Известно, что в шкале PANSS нет пункта, позволяющего оценить ангедонию, один из ключевых НС [17–20]. Наконец, для анализа в одном из исследований была выбрана пятифакторная модель Мора шкалы PANSS, являющаяся одной из нескольких существующих моделей (пятифакторная модель Мардера, стены и др.). Большинство моделей поддерживаются пятифакторной структурой PANSS, выделяющей домены позитивных, негативных симптомов, когнитивных, аффективных нарушений и враждебности/агрессии. Отличительной особенностью модели Мора служит принцип проведения кластерного анализа симптомов внутри домена и между отдельными факторами, позволяющий, по мнению авторов, прогнозировать один из восьми вариантов исходов заболевания [14]. Еще одним возможным ограничением является то, что во всех исследованиях непосредственную оценку состояния проводил психиатр, тогда как самооценка пациентом своего состояния не предусматривалась.

## Заключение

Одним из важных аспектов работы психиатра постепенно становится применение клинических психометрических шкал в повседневной работе. Это позволяет перевести некоторые описательные категории в количественные показатели и более точно оценивать терапевтическую динамику симптоматики. В ряде случаев клинические шкалы служат дополнительным и важным диагностическим инструментом. Это в полной мере относится к спецификации первичной и вторичной НС на различных этапах заболевания. Представленный анализ баз данных исследований у пациентов с преобладающими НС показал очевидные сложности разграничения первичных и вторичных НС, особенно у пациентов с обострением психотической симптоматики. Для более точной квалифицированной оценки НС целесообразно использовать одновременно несколько инструментов оценки. Такими инструментами являются негативный домен пятифакторной модели PANSS, а также шкалы BNSS или CAINS. Наконец, важной особенностью проанализированных исследований является то, что они были проведены на обширной базе данных по применению у пациентов с ПНС карипразина – препарата, хорошо изученного и показывающего высокую эффективность у этой группы пациентов. Представленные исследования помогут сформировать более точное представление об оптимальной тактике клинической оценки и ведения больных шизофренией с ПНС.

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

- 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. – Vol. 147 (1). – Pp. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
- 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 (6). – Pp. 783–790. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>
- Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
- Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15 (7). – Pp. 485–515. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (suppl. 1). – Pp. 3–7. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.01>
- Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – Pp. 19–28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.014>
- Еричев А.Н., Лутова Н.Б., Масленников Н.В., Мосолов С.Н., Оленева Е.В., Пасуев О.О., Цукарзи Э.Э., Шмуклер А.Б. Шизофрения Клинические рекомендации. Взрослые. Электронное издание / Минздрав РФ. – М., 2021. – 134 с. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2)
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Bucci P., Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms // *Curr Opin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 30 (3). – Pp. 201–208. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000322>
- Falkai P., Dombi Z.B., Acsai K. et al. The efficacy and safety of cariprazine in the early and late stage of schizophrenia: a post-hoc analysis of 3 randomised, placebo-controlled trials // *CNS Spectrums.* – 2021. – Dec. 10. – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852921000997>
- Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
- Demyttenaere K., Leenaerts N., Correll C.U. et al. Disentangling the symptoms of schizophrenia: Network analysis in acute phase patients and in patients with predominant negative symptoms // *Eur Psychiatry.* – 2021. – Vol. 65 (1). – Pp. 1–27. – DOI: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2241>
- Mohr P., Cheng C., Claxton K. et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71 (1). – Pp. 83–95. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.11.008>
- Khan A., Liharska L., Harvey P. et al. Negative symptom dimensions of the positive and negative syndrome scale across geographical regions: implications for social, linguistic, and cultural consistency // *Innov Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 14 (11–2). – Pp. 30–40. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby016.387>
- Kring A., Gur R., Blanchard J. et al. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (2). – Pp. 165–172. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109>
- Blanchard J., Cohen A. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment // *Schizophrenia Bulletin.* – 2006. – Vol. 32 (2). – Pp. 238–245. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj013>
- Mucci A., Vignapiano A., Bitter I. et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 947–959.85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.05.006>
- Czobor P., Sebe B., Leucht S. et al. What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post hoc analyses of a phase III clinical trial // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 816339. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.816339>
- Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Алгоритм терапии первичной негативной симптоматики при шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* – 2020. – № 2. – С. 2–10. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001>
- 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. – Vol. 147 (1). – Pp. 157–162. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.03.020>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Primary and Secondary Negative Symptoms in Schizophrenia // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 12. – Art. 766692. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.766692>
- 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 (6). – Pp. 783–790. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.015>
- Mosolov S.N. Shkaly psikhometricheskoi otsenki simptomatiki shizofrenii i kontseptsiya pozitivnykh i negativnykh rasstroistv. – M.: Novyi tsvet, 2001. – 238 s.
- Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15 (7). – Pp. 485–515. – DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry.* – 2014. – Vol. 75 (suppl. 1). – Pp. 3–7. – DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.13049su1c.01>
- Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – Pp. 19–28. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.05.014>
- Erichev A.N., Lutova N.B., Maslennikov N.V., Mosolov S.N., Oleneva E.V., Papsuev O.O., Tsukarzi E.E., Shmukler A.B. Shizofreniya Klinicheskie rekomendatsii. Vzroslye. Elektronnoe izdanie / Minzdrav RF. – M., 2021. – 134 s. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/451_2)
- Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13 (2). – Pp. 261–276. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Bucci P., Galderisi S. Categorizing and assessing negative symptoms // *Curr Opin Psychiatry.* – 2017. – Vol. 30 (3). – Pp. 201–208. – DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000322>
- Falkai P., Dombi Z.B., Acsai K. et al. The efficacy and safety of cariprazine in the early and late stage of schizophrenia: a post-hoc analysis of 3 randomised, placebo-controlled trials // *CNS Spectrums.* – 2021. – Dec. 10. – Pp. 1–8. – DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852921000997>
- Németh G., Laszlovszky I., Czobor P. et al. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389 (10074). – Pp. 1103–1113. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
- Demyttenaere K., Leenaerts N., Correll C.U. et al. Disentangling the symptoms of schizophrenia: Network analysis in acute phase patients and in patients with predominant negative symptoms // *Eur Psychiatry.* – 2021. – Vol. 65 (1). – Pp. 1–27. – DOI: <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2241>
- Mohr P., Cheng C., Claxton K. et al. The heterogeneity of schizophrenia in disease states // *Schizophr Res.* – 2004. – Vol. 71 (1). – Pp. 83–95. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.11.008>
- Khan A., Liharska L., Harvey P. et al. Negative symptom dimensions of the positive and negative syndrome scale across geographical regions: implications for social, linguistic, and cultural consistency // *Innov Clin Neurosci.* – 2017. – Vol. 14 (11–2). – Pp. 30–40. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby016.387>
- Kring A., Gur R., Blanchard J. et al. The clinical assessment interview for negative symptoms (CAINS): final development and validation // *Am J Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170 (2). – Pp. 165–172. – DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010109>
- Blanchard J., Cohen A. The Structure of Negative Symptoms Within Schizophrenia: Implications for Assessment // *Schizophrenia Bulletin.* – 2006. – Vol. 32 (2). – Pp. 238–245. – DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj013>
- Mucci A., Vignapiano A., Bitter I. et al. A large European, multicenter, multinational validation study of the Brief Negative Symptom Scale // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2019. – Vol. 29 (8). – Pp. 947–959.85. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.05.006>
- Czobor P., Sebe B., Leucht S. et al. What is the minimum clinically important change in negative symptoms of schizophrenia? PANSS based post hoc analyses of a phase III clinical trial // *Front Psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – Art. 816339. – DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.816339>
- Mosolov S.N., Yaltonskaya P.A. Algoritm terapii pervichnoi negativnoi simptomatiki pri shizofrenii // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv.* – 2020. – № 2. – С. 2–10. – DOI: <https://doi.org/10.21265/PSYPH.2020.26.17.001>