

Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении

С.Н. Мосолов, П.А. Ялтонская

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ:

Негативные симптомы шизофрении включают в себя волевые (мотивационные) (абулия, ангедония и социальная отгороженность) и эмоциональные (алогия и аффективная уплощенность) нарушения. Негативные симптомы ухудшают качество жизни и уровень функционирования пациентов. С диагностической точки зрения важно разграничивать первичные негативные симптомы как неотъемлемую часть шизофрении и вторичные негативные симптомы как следствие позитивных симптомов, коморбидной депрессии, побочных эффектов антипсихотиков, употребления психоактивных веществ или социальной изоляции. Различные траектории развития первичных и вторичных негативных симптомов в течении заболевания предлагается использовать в качестве важного дополнительного фактора их дифференциальной диагностики. Обзор посвящен прежде всего клиническим аспектам негативной симптоматики при шизофрении, их дефиниции, феноменологии, факторной структуре и классификации. Представлены исторические и современные концепции парадигмы позитивных и негативных расстройств при шизофрении и вероятные патофизиологические механизмы развития негативной симптоматики. В сравнительном аспекте детально рассмотрены инструменты регистрации и психометрической оценки негативных симптомов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: шизофрения, негативная симптоматика, клиническая концепция

КОНТАКТ: profmosolov@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ: Мосолов С.Н., Ялтонская П.А. Развитие концепции, классификация и клиническая дифференциация негативных симптомов при шизофрении // Современная терапия психических расстройств. – 2020. – №1. – С. 2–14. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.15.30.001

Негативные симптомы (НС) являются неотъемлемой частью шизофрении. Более половины пациентов с хронической шизофренией имеют как минимум один негативный симптом [1], а распространенность персистирующих НС после первого психотического эпизода составляет 11–37 % [2]. По данным многоцентрового ретроспективного исследования ($n = 1452$), большинство (57,6 %) пациентов с расстройствами шизофренического спектра имели как минимум один или несколько НС, в то время как первичные НС были зарегистрированы у 12,9 % пациентов; по данным другого исследования ($n = 7678$) у 41 % пациентов наблюдалось минимум два НС [3]. В 15-летнем проспективном исследовании пациентов с шизофренией, шизоаффективным и аффективными расстройствами распространенность НС была высокой: 75, 68 и 44 % соответственно [4]. НС в процессе заболевания возникают очень рано, часто в продромальной фазе, и связаны с высокой вероятностью перехода к шизофрении [5]. При ретроспективном изучении дебютов шизофрении у 4707 больных на этапе обращения за психиатрической помощью НС наблюдались у 95 % обследованных, при этом на доманифестном этапе заболевания у 32,7 % обследованных отмечалась аутизация с постепенно нарастающей самоизоляцией, у 25,8 % – астено-невротическая и астено-депрессивная симптоматика и только у 7 % – апато-абулические нарушения [6]. Помимо снижения качества жизни НС ассоциируются с низким уровнем повседневного функционирования, социальных отношений и профессиональной деятельности пациентов [7–9], а также более редкими и худшего

качества ремиссиями при дальнейшем течении заболевания [10, 11]. По сравнению с позитивными симптомами НС не имеют тенденции к спонтанному улучшению в течение болезни и плохо реагируют на терапию современными антипсихотиками [12, 13].

Развитие концепции негативных симптомов в историческом аспекте

Первые теории относительно НС шизофрении относятся к началу XIX в., когда британский врач J. Haslam описал у молодых людей психическое заболевание, характеризующееся длительно существующей «притупленной чувствительностью и эмоциональной индифферентностью» [14]. Однако первое концептуальное обоснование различий между позитивными и негативными симптомами принадлежит британскому неврологу J.R. Reynolds, который предложил выделять плюс-симптомы, связанные с искажением или избыточностью естественных функций (бред, галлюцинации, судороги, патологические движения и др.), и минус-симптомы, связанные с выпадением или недостатком (дефицитом) естественных функций или поведения прежде всего в отношении мотивации и интереса, хотя указывалась возможность выпадения любых функций (памяти, чувствительности, моторики и др.) [15]. При этом негативные и позитивные симптомы не противопоставлялись и могли сосуществовать. Другой британский невролог J.H. Jackson рассматривал НС как устойчивое выпадение высших корковых функций,

в то время как эпизодическая продуктивная (позитивная) симптоматика оценивалась как феномен избыточного функционирования [16]. Он рассматривал взаимоотношение позитивной и негативной симптоматики в рамках эволюционной стратификационной теории поражения психики («диссолюция нервной системы») и считал, что ослабление контроля высших корковых функций (НС) приводит к расторможению активности филогенетически более древних и примитивных подкорковых структур (низших уровней), проявляющейся в патологических формах реагирования (позитивные, прежде всего аффективные и психотические симптомы), которые фактически являются вторичными компенсаторными феноменами.

Немецкий психиатр Emil Kraepelin (Э. Крепелин) впервые указал на значимость НС (эмоционально-волевое снижение, когнитивные нарушения и социальную отгороженность) у больных с ранним слабоумием (*dementia praecox*) и противопоставил ее продуктивной (галлюцинаторно-бредовой и кататонно-гебефренной) симптоматике [17]. При этом, если последнюю он считал обратимой (рецидивирующей), то негативную симптоматику оценивал как необратимую, прогрессирующую и ведущую к слабоумию, т. е. как резидуальный дефект.

В отличие от Крепелина, который, несмотря на включение в последующем простой формы, все же не считал негативную симптоматику облигатной для раннего слабоумия, Е. Bleuler, вводя в 1911 г. сам термин шизофрении, отражающий «схизис» или «расщепление антагонистических функций», сразу попытался определить ее основные (базисные) проявления, при описании которых делал акцент именно на НС. К ним он относил ослабление ассоциативного процесса, неадекватность или уплощение аффективных реакций, нарушения волевой сферы, включая амбивалентность, и аутизм [18]. Предполагалась неравномерность развития и известная обратимость как основных (негативных), так и первичных (соматических) симптомов. Любопытно, что нарушения речи и письма, нарушения памяти и изменения личности автор также, как и аффективные, кататонические и психотические симптомы, относил к вторичным дополнительным или аксессуарным симптомам. Его больше интересовали психологические и даже психодинамические механизмы развития заболевания, включая ассоциативные нарушения мышления, чем его течение и прогноз. Такое понимание с опорой на выявление облигатных НС (базисных) привело к значительному расширению диагностических рамок шизофрении за счет включения неразвернутых, мягких и латентных форм с незначительной выраженностью или даже полным отсутствием каких-либо продуктивных психопатологических расстройств.

В 1970-е годы немецкий психиатр J. Strauss подтвердил первичную и хроническую природу НС, рассматривая позитивные симптомы как неспецифическую реакцию на стресс [19]. Другой его соотечественник G. Huber и его ученики разработали концепцию «базисных нарушений» при шизофрении, под которыми подразумевались первичные

субъективные переживания больных, непосредственно связанные с патологическим мозговым процессом и являющиеся основой для развития сложного комплекса вторичных симптомов [20, 21]. В этой связи базисные симптомы рассматривались как дефицитарная симптоматика, которая субъективно оценивается больными как недостаточность или изъясна, так называемых, базисных стадий заболевания, т. е. в предпсихотических (продромальных), обратимых постпсихотических или при необратимых состояниях «чистого» дефекта. В свою очередь, продуктивная психотическая симптоматика представлялась как психореактивные, адаптационные и личностно опосредованные «шизофренические эпифеномены». Все базисные стадии могут претерпевать обратную динамику, и потому прогрессивность заболевания не ведет к неизбежному формированию дефекта. Необратимо только неспецифическое снижение общепсихического энергетического уровня (так называемый, чистый астенический дефект), если оно длится более двух лет.

Двадцатилетнее катамнестическое проследование больных шизофренией показало, что стойкие базисные стадии встречались чаще, чем характерные процессуальные изменения личности. Эта позиция выдвигания на первый план в качестве дефицитарных неспецифических астенических и псевдоорганических (соматических) расстройств и нивелирования значимости своеобразных (специфических) личностных, когнитивных и эмоциональных нарушений при шизофрении в значительной степени отличает концепцию G. Huber от доминирующих воззрений в отечественной психиатрии. В соответствии с представлениями W. Janzarik [22], автор использует таксономическую многоуровневую модель существования базисных симптомов и выделяет: 1) «субстратактивные» нарушения с гиперфункцией дофаминергических структур, когда негативная симптоматика является следствием активного процесса торможения функций (например, неспособность к концентрации внимания, дезавтоматизация моторных актов, апато-адинамические расстройства, бедность речевой продукции и др.); 2) «субстратнегативные» – с истощением и гиподинамией дофаминергических структур, когда развивается стойкое, торпидное к традиционной антипсихотической терапии снижение аффективного и энергетического уровня; 3) «субстратдефицитарные» нарушения, связанные с финальными структурными изменениями в мозге и выпадением функций (например, стойкая астеническая симптоматика – «чистый дефект») [23].

Важную роль в развитии концепции негативных (дефицитарных) нарушений при шизофрении сыграла отечественная школа психиатрии во главе с А.В. Снежневским, который много внимания уделял специфическим аутистическим изменениям личности и описал целый спектр (континуум) таких дефицитарных проявлений от едва заметных для ближайшего окружения больного аутизации с преобладанием хрупкости и чрезмерной ранимости до выраженного падения энергетического потенциала, безынициативности, эмоционального

оскудения вплоть до грубого апато-абулического слабоумия с регрессом наиболее рано приобретенных, автоматизированных навыков повседневной деятельности [24]. Оригинальность клинического подхода А.В. Снежневского заключалась прежде всего в анализе динамики течения отдельных проявлений болезни, в рамках которого прогрессирование негативной симптоматики рассматривалось в тесной связи с синдромокинезом продуктивных психотических расстройств.

В 80-х годах прошлого века британский исследователь Т. Crow сформулировал дихотомическую гипотезу шизофрении, выделив два независимых патологических процесса: 1) шизофрения I типа с преобладанием НС и 2) шизофрения II типа с доминированием позитивных симптомов. При позитивной шизофрении были отмечены приближающийся к норме преморбидный период, относительно острое начало заболевания, преобладание продуктивной симптоматики (галлюцинации, бред, нарушения мышления и поведения), отчетливая приступообразность течения (экзацербации и послабления симптоматики), относительно хорошая социальная и трудовая адаптация, а также близкое к норме выполнение когнитивных тестов и отсутствие структурных изменений при различных методах сканирования головного мозга. Негативная шизофрения характеризовалась наличием когнитивных и негативных нарушений в преморбиде, низким уровнем образования, постепенным или скрытым началом заболевания, преобладанием НС (эмоциональное уплощение, бедность речи, ангедония, дефицит внимания, недостаток мотивации и волевых импульсов), хроническим или злокачественным течением, социальной и трудовой дезадаптацией, а также нарушениями при выполнении когнитивных тестов и различными структурными нарушениями мозга, включая признаки церебральной атрофии. Подтипы различались также по реакции на дофаминблокирующую нейролептическую терапию: при негативной шизофрении в отличие от позитивной наблюдалась низкая эффективность терапевтических доз инцизивных антипсихотиков. В постморальных и нейровизуализационных исследованиях было обнаружено, что при позитивной шизофрении в различных структурах мозга преобладают дофаминергическая активность и увеличение плотности (гиперчувствительности) D_2 -постсинаптических рецепторов, а при негативной шизофрении преобладали гиподофаминергическая активность (преимущественно в префронтальной коре), нормальная или пониженная плотность D_2 -рецепторов, снижение уровня метаболизма глюкозы, потеря нейронов и уменьшение их функциональной активности (снижение объема серого вещества и числа «шипиков» в лобных областях коры). При проведении факторного анализа психопатологической симптоматики Т. Crow обнаружил отсутствие какой бы то ни было связи между позитивными и негативными симптомами, но негативная симптоматика коррелировала с когнитивным дефицитом, низким уровнем социального функционирования и резидуальной неврологической симптоматикой [25].

Взгляды американских исследователей

В конце 70-х годов прошлого века американские исследователи подвергли критике существующие критерии диагностики шизофрении, основанные на симптомах первого ранга К. Schneider и ассоциативных нарушениях мышления Е. Bleuler в силу их недостаточной специфичности [19, 26, 27] и, опираясь на старую концепцию разделения позитивных и негативных симптомов J. R. Reynolds и J.H. Jackson, предложили выделять при шизофрении два основных патологических синдрома – позитивный и негативный. Особая заслуга в описании и квантификации симптоматологии этих синдромов принадлежит психологу из штата Айова Nancy Andreasen, которая разработала специальные шкалы психометрической оценки позитивных (SAPS) и негативных (SANS) симптомов. Шкала SANS включала в себя следующие пять доменов:

1) аффективное уплощение или тупость: застывшее выражение лица, амимия, снижение спонтанных движений, бедность экспрессивных жестов, бедность зрительного контакта, эмоциональная безответность, неадекватный аффект, недостаточность речевых интонаций (монотонность голоса);

2) алогия (бедность речевой продукции): бедность объема речи, бедность содержания речи, остановки, блокировки, обрывы мыслей, задержки ответов;

3) абулия – апатия: неопрятность в одежде, недостаточность гигиенических навыков (несоблюдение личной гигиены), недостаток настойчивости в труде и учебе, физическая анергия;

4) ангедония – асоциальность: снижение интересов и активности при проведении досуга, снижение сексуальных интересов и активности, неспособность к интимным чувствам и близости, трудности в отношениях с друзьями и коллегами;

5) нарушения внимания: нарушения внимания при социальной активности, нарушения внимания при тестировании.

В итоге N. Andreasen пришла к выводу о существовании двух принципиально различающихся форм шизофрении – с преобладанием позитивной симптоматики и с преобладанием НС, но в отличие от Т. Crow она допускала существование континуума промежуточных форм со смешанной симптоматикой [28]. Больные с преобладанием НС характеризовались более низким уровнем преморбидной адаптации и социального функционирования, более выраженными когнитивными нарушениями и признаками церебральной атрофии.

Факторный анализ симптоматики по шкале SANS выявил три основных фактора: 1) аффективное уплощение (снижение экспрессивности, выразительности); 2) нарушения внимания – алогия (обеднение речи); 3) снижение социальной мотивации (абулия, апатия, ангедония, асоциальность). При этом наиболее часто наблюдались симптомы снижения социальной мотивации и несколько реже – симптомы

снижения эмоциональной экспрессивности (табл. 1).

Эти и другие новые исследования, проведенные на протяжении последнего десятилетия, показали необходимость исключения НС, не связанных прямо с эмоциональным и мотивационным дефицитом (например, нарушения внимания, бедность речевого содержания, увеличение времени ответа, неадекватный аффект и др.), а также перекрывающихся с другими дименсиями шизофрении, такими как дезорганизация мышления, когнитивные нарушения и депрессивные симптомы. Был достигнут консенсус о включении в понятие НС при шизофрении пяти основных факторов [32]:

1) ангедония — неспособность испытывать удовольствие;

2) абулия (апатия) — недостаток энергии и инициативы, снижение интереса к обычной активности;

3) социальная отгороженность — нарушение (избегание) социальной активности и межличностных контактов;

4) алогия — негативное нарушение мышления, сужение объема и обеднение содержания речевой продукции;

5) эмоциональное (аффективное) уплощение или тупость — снижение эмоциональной реакции на стимулы.

Абулия определяется снижением мотивации и целенаправленного поведения. Волевые нарушения, по-видимому, могут быть основным негативным нарушением при шизофрении, так как при шизофрении нарушена система вознаграждения и целеполагания. Больные могут испытывать удовольствие от конкретного момента в настоящее время, но не экстраполируют его в будущее — это так называемая парадоксальная ангедония [33]. Ангедония включает в себя снижение интенсивности и частоты наслаждения от получения награды (потребительская ангедония), а также снижение удовольствия от предвкушения получения награды (антиципационная ангедония) [27]. Абулия, апатия, ангедония и социальная отгороженность, по-видимому, обусловлены единым механизмом, в основе которого лежит нарушение мотивационной сферы, включая снижение мотивации к социальной активности. Другой компонент связан с нарушением сферы эмоциональной экспрессии и включает в себя бедность речевой продукции (алогия), в том числе сокращение спонтанной речи, и аффективное уплощение (снижение мимической выразительности, голосовых интонаций и жестикуляции).

Двухфакторная структура НС (мотивационно-волевые и эмоционально-экспрессивные нарушения) была подтверждена в нескольких исследованиях [32, 34, 35]. Кроме того, такое деление подтверждается и траекторией их развития на протяжении заболевания, включая их длительную стабильность и связь с функциональными исходами [10]. Не исключено, что они имеют различные нейрофизиологические и нейрохимические механизмы и разную реакцию на лекарственные средства [36]. Однако последние когортные исследования вновь показали ряд преимуществ и валидность пятифакторной модели негативных нарушений при шизофрении [37, 38].

Таблица 1. Распространенность основных факторов негативной симптоматики при шизофрении, %

Негативные симптомы	Peralta and Cuesta [29]	Selten et al. [30]	Lyne et al. [31]
Снижение социальной мотивации	50–78	75–100	20–63
Снижение экспрессивности	42–55	40–63	10–30
Нарушение внимания – алогия	22–60	19–42	9–15

Другой клинический подход изучения больных шизофренией с преобладанием НС предложил W. Carpenter, который выделил «синдром дефицита» при шизофрении и особый подтип заболевания — «дефицитарную шизофрению» [39, 40]. Авторами были предложены следующие диагностические критерии этого подтипа:

1) необходимо наличие по крайней мере двух из следующих НС:

- ограниченность аффекта;
- снижение объема и разнообразия эмоциональных реакций;
- обеднение речи;
- ограниченность интересов;
- снижение объема целенаправленной деятельности;
- снижение социальной активности;

2) симптомы наблюдаются в течение последних 12 месяцев и в периоды клинической стабильности;

3) симптомы являются первичными по отношению к заболеванию.

«Синдром дефицита» встречается примерно у 15 % больных с первым эпизодом [41], у 20–25 % стационарных больных и в 15–20 % среди всех случаев шизофрении [32], а также обнаруживается на протяжении длительного наблюдения и является стабильным во всем периоде заболевания [42, 43]. В отличие от всех других вариантов больные с «дефицитарной шизофренией» устойчиво показывали худший терапевтический и социальный прогноз [44]. В частности, сравнение эффективности галоперидола и клозапина в небольшом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) не выявило различий в действии препаратов по отношению к НС, хотя клозапин в большей степени редуцировал позитивные симптомы [45]. Несмотря на несколько исследований, которые подчеркивают клиническое своеобразие дефицитарной шизофрении [46, 47], ее выделение в отдельную форму может быть затруднено прежде всего из-за практических сложностей разграничения первичных и вторичных НС.

В РКИ при изучении воздействия новых лекарственных средств на НС с целью более быстрой идентификации однородной группы пациентов с преобладающими НС широкое распространение получили более прагматические концепции доминирующих и персистирующих НС.

Персистирующие негативные симптомы (ПНС) включают выраженные НС, которые непрерывно

наблюдаются на протяжении по крайней мере шести месяцев в отсутствие и/или при минимальной выраженности депрессивных симптомов и псевдопаркинсонизма; персистируют в периоде клинической стабильности (ремиссии) при низкой выраженности или отсутствии позитивных симптомов и препятствуют выполнению естественных ролевых функций и социальной активности. 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 НС PANSS [48]; 3) слабая выраженность (менее 4 баллов) симптомов «психомоторное возбуждение», «гиперактивность», «враждебность», подозрительность, негативизм и снижение контроля побуждений шкалы PANSS. ПНС являются более широкой концепцией по сравнению с синдромом дефицита. Несмотря на отсутствие четких различий между первичными и вторичными НС, критерии ПНС были использованы в нескольких РКИ [46]. Распространенность ПНС в зависимости от тяжести позитивных симптомов и длительности наблюдения составляет 3,8–31,5 %. У 23,7 % больных с первым эпизодом наблюдались стабильные ПНС в течение трех лет [1, 45–52]. ПНС чаще встречаются у мужчин, безработных, у лиц с более длительным периодом нелеченного психоза, более низким уровнем критики и более значительным по сравнению с другими формами шизофрении снижением в преморбидном периоде успеваемости в учебе, социального и когнитивного функционирования [2], хотя по сравнению с «дефицитарной шизофренией» преморбидный дефицит и когнитивные нарушения у них, как правило, выражены меньше.

Несмотря на необходимость достижения консенсуса в отношении определения НС в РКИ, критерии включения в них больных с НС [32, 53] существенно различаются. Помимо ПНС выделяют также доминирующие негативные симптомы (ДНС) и выраженные или преобладающие НС. Последними обычно обладают больные с отрицательным композитным индексом по шкале PANSS, т. е. те, у которых сумма баллов по негативной подшкале преобладает над суммой баллов по позитивной подшкале. Однако при проведении РКИ эти критерии часто модифицируются и добавляются дополнительные условия, например, выраженность по трем НС не менее 4 баллов или по двум НС не менее 5 баллов при низкой (менее 4 баллов) выраженности двух или более позитивных симптомов [54, 55]. Согласно Riedel и соавт., критерии ДНС включают в себя: 1) обязательное наличие трех негативных симптомов умеренной степени выраженности (не менее 4 баллов) или двух тяжелых (не менее 5 баллов); 2) суммарный балл по шкале негативных симптомов PANSS больше по крайней мере на 6 баллов, чем по шкале позитивных симптомов (отрицательный композитный индекс); 3) суммарный балл по шкале негативных симптомов PANSS равен или больше 21 [56], 4) выраженность симптомов, описанных в пунктах 1 и 2, определяется по сумме баллов по шкале позитивных симптомов PANSS и составляет не более 19 баллов [57].

Различия в определении выраженных и доминирующих НС частично связаны с наличием разногласий между регулируемыми органами для использования их в РКИ. Американская администрация по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (Food and Drug Administration) требует, чтобы НС, которые относятся к группе «выраженных», использовались только в отношении пациентов с высокой степенью выраженности НС, в то время как Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency) вводит дополнительный критерий – «почти полного отсутствия позитивных симптомов» (no-to-little), что сближает их с понятием ДНС [58]. В широкомасштабном исследовании CATIE, включавшем 1447 больных шизофренией, две трети пациентов имели клинически значимые НС, у 18,9 % больных они были доминирующими [59].

Диагностика и психометрическая оценка негативных симптомов

Клиническая диагностика НС является достаточно сложной задачей. Значительно легче выявить и оценить позитивные симптомы в силу их яркости и прямого ответа на антипсихотическую терапию. Для диагностики НС необходимо получение объективной информации и тщательное наблюдение за поведением больного, включая его способность к выражению эмоций, мотивированность в различных сферах личной и социальной активности и заинтересованность в лечении. Существуют специально разработанные шкалы для дифференцированной оценки НС, такие как шкалы SANS [28] и PANSS [48], в том числе валидизированные русскоязычные версии [47]. Хотя шкала PANSS включает подшкалу из семи НС, последующий факторный анализ с независимой оценкой показал, что с ней связаны также четыре симптома из общей психопатологической подшкалы (манерность и позы, моторная заторможенность, волевые нарушения, активная социальная устранимость). Этот новый кластер из 11 симптомов образует так называемый фактор Мардера (S. Marder) [60], который в последнее время преимущественно используется для оценки негативной дименсии шизофрении по шкале PANSS. Интересно, что в независимом от фармкомпаний исследовании CATIE по сравнительной оценке атипичных антипсихотиков (1447 больных шизофренией) фактор Мардера оказался самым сильным предиктором глобального функционирования больных по сравнению с любыми другими факторами или симптомами PANSS, причем как по фоновым показателям, так и через 18 месяцев любой терапии. Новые шкалы и структурированные интервью для оценки НС включают в себя Шкалу оценки негативных симптомов (NSA-16 и NSA-4) [61, 62], Краткую шкалу негативных симптомов (BNSS) [63] и Интервью по клинической оценке негативных симптомов (CAINS) [35]. Две последние шкалы содержат 13 пунктов, требуют около 15–30 мин для оценки и позволяют провести различия между эмоциональными и мотивационными кластерами НС.

В дополнение к врачебным оценочным шкалам существуют опросники для самооценки НС (SNS и MAP-SR), которые являются перспективными инструментами для рутинного клинического скрининга [64, 65]. Важным подспорьем в диагностике, особенно в сложных случаях, где нужно дифференцировать депрессивную и негативную симптоматику, является применение специальных психометрических шкал, таких как CDSS (Шкала депрессии при шизофрении Калгари), которая позволяет оценить степень выраженности депрессивных расстройств у больных шизофренией [66], MTSD (Maryland Trait and State Depression), которая позволяет выделить депрессивную симптоматику в клинической картине шизофрении [67].

Подробный анализ преимуществ и недостатков различных шкал для оценки негативных симптомов был недавно дан Lincoln и соавт. [68]. В дополнение к клиническому наблюдению и структурированным интервью по выявлению НС новые методы регистрации, такие как актиография или обследования с помощью смартфона, дают возможность выявить симптомы и повысить уровень активности пациентов в их естественном окружении [69].

Дифференциальная диагностика первичных и вторичных негативных симптомов

Различие между первичными и вторичными НС имеет важное диагностическое и терапевтическое значение. Первичные НС являются неотъемлемой частью шизофрении и характеризуются большей продолжительностью проявления в течение болезни [12]. Вторичные НС могут быть следствием позитивных симптомов (например, социальная изоляция, основанная на подозрительности при персекуторном бреде), коморбидной депрессии, побочных эффектов антипсихотиков, употребления психоактивных веществ (например, в результате употребления каннабиса) или вследствие социальной депривации в результате длительных госпитализаций и потери близких родственников.

Некоторые психоневрологические расстройства, особенно депрессия и паркинсонизм, имеют феноменологическое сходство с НС при шизофрении (табл. 2) [47]. Поэтому в практике бывает

очень сложно отличить эмоциональное уплощение от депрессивных ангедонии, анестезии (чувство бесчувствия) и психического безразличия, также как от психической индифферентности и амимии при паркинсонизме. За апато-абулические нарушения (снижение психоэнергетического потенциала) можно легко принять депрессивную моторную заторможенность и паркинсоническую акинегию, а за когнитивные нарушения и бедность ассоциативного мышления – идеаторную депрессивную заторможенность, нередко сопровождающуюся трудностями в сосредоточении внимания, или брадипсихизм, когнитивные нарушения и затруднение речевой продукции при паркинсонизме. Шизофренический аутизм бывает сложно отличить от социальной самоизоляции при депрессии или вынужденного ограничения социальных контактов при паркинсонизме. На трудности диагностики этих расстройств обращали внимание многие зарубежные и отечественные авторы [47, 70–72].

Для диагностики вторичных НС могут быть рассмотрены следующие дифференциально-диагностические соображения, даже если окончательное разграничение часто невозможно.

1. Общими психопатологическими аспектами НС и депрессии являются ангедония, апатия, угнетение аффективной сферы, социальная изоляция и астения. При депрессии чаще наблюдаются подавленное настроение и нарушения сна. Кроме того, при депрессии ведущими симптомами являются сниженная самооценка, чувство безнадежности и присутствие патологической вины, а также часто встречаются вегетативные симптомы, нарушения циркадианного ритма и суицидальные идеи [73]. В специальном исследовании [74] наиболее важными дифференцирующими признаками при смешанной симптоматике для депрессии были снижение настроения, пессимистические и суицидальные мысли, а для негативного синдрома – алогия, уплощение аффекта и социальная отгороженность (табл. 3).

2. Позитивные симптомы часто сопровождаются ограничениями в привычном образе жизни, например, бред преследования или галлюцинации могут привести к социальной изоляции и ангедонии [73]. Выраженность таких НС уменьшается по мере редукции галлюцинаторно-бредовых нарушений при проведении антипсихотической терапии [75].

Таблица 2. Дифференциальная диагностика негативной симптоматики [47]

Негативные нарушения	Депрессия	Паркинсонизм
Эмоциональное уплощение	Ангедония, психическое безразличие, анестезия	Психическая индифферентность, амимия
Апато-абулические нарушения (снижение психоэнергетического потенциала)	Моторная заторможенность	Акинезия, повышение мышечного тонуса
Когнитивные нарушения, бедность речи и ассоциативного мышления	Идеаторная заторможенность, трудности в сосредоточении внимания	Брадипсихизм, когнитивные расстройства, снижение бдительности, нарушение концентрации внимания, затруднение речевой продукции
Аутизм	Социальная самоизоляция	Вынужденное ограничение социальных контактов

Таблица 3. Дифференциальная диагностика депрессии и негативных симптомов [74]

Симптомы	Симптомы депрессии	Симптомы депрессии и негативные симптомы	Негативные симптомы
Ангедония	–	+	–
Эмоциональная сглаженность	–	+	–
Анергия	–	+	–
Снижение мотивации	–	+	–
Снижение социального функционирования	–	+	–
Абулия	–	+	–
Снижение настроения	+	–	–
Пессимистические мысли	+	–	–
Суицидальные мысли	+	–	–
Подавленность	–	–	+
Алогия	–	–	+
Нарушение концентрации внимания	–	–	+
Уплотнение аффекта	–	–	+
Социальная отгороженность	–	–	+

3. Другой причиной вторичных НС может быть неадекватное применение нейролептической терапии. Чрезмерный седативный эффект или экстрапирамидные симптомы (ЭПС) могут привести к уплотнению аффекта и нарушению моторики [76]. Дифференциальная диагностика в этом случае помогает установление связи между появлением симптомов и началом нейролептической терапии или добавлением нового препарата в схему лечения.

4. Хроническое злоупотребление психоактивными веществами (ПАВ), например, каннабисом, связано с так называемым амотивационным синдромом, который клинически может накладываться на НС, имитируя их [77]. Дифференциальный диагноз в данной ситуации помогут установить подробные анамнестические сведения об употреблении ПАВ, проведение лабораторных анализов на наличие ПАВ в крови или моче и наблюдение за развитием симптомов в период воздержания.

5. Реже развитие вторичных НС связано с условиями окружающей среды, например, социальной депривацией в условиях длительной госпитализации. В данном случае вопрос дифференциальной диагностики решается с помощью получения детальных анамнестических сведений и наблюдения за симптомами при смене видов деятельности или места пребывания [75].

Перечисленные вторичные НС являются наиболее частыми, однако их возможные варианты значительно более разнообразны и обусловлены более широким спектром причин (неврологические, соматические, социальные, средовые) (рис. 1). Тем не менее их тщательное выявление и выяснение причин имеет огромное практическое значение, поскольку определяет последующую терапевтическую тактику. К сожалению, в нашей стране больные с выраженными стабильными НС редко обращаются за помощью к психиатру, и они обычно резистентны к терапии, а врачи редко различают первичные и вторичные НС и редко пытаются лечить НС, считая их необратимыми. Отчасти такой терапевтический нигилизм связан широким распространением у нас концепции дефекта Е. Краепелин и А.В. Снежневского. В недавно проведенном онлайн-опросе около тысячи членов Российского общества психиатров (РОП) только 51 % врачей специально выясняли наличие НС в диагностических целях, и 58 % из них анализировали, являются ли эти симптомы первичными или вторичными [78].

Еще одним важнейшим параметром для дифференциации первичной и вторичной негативной

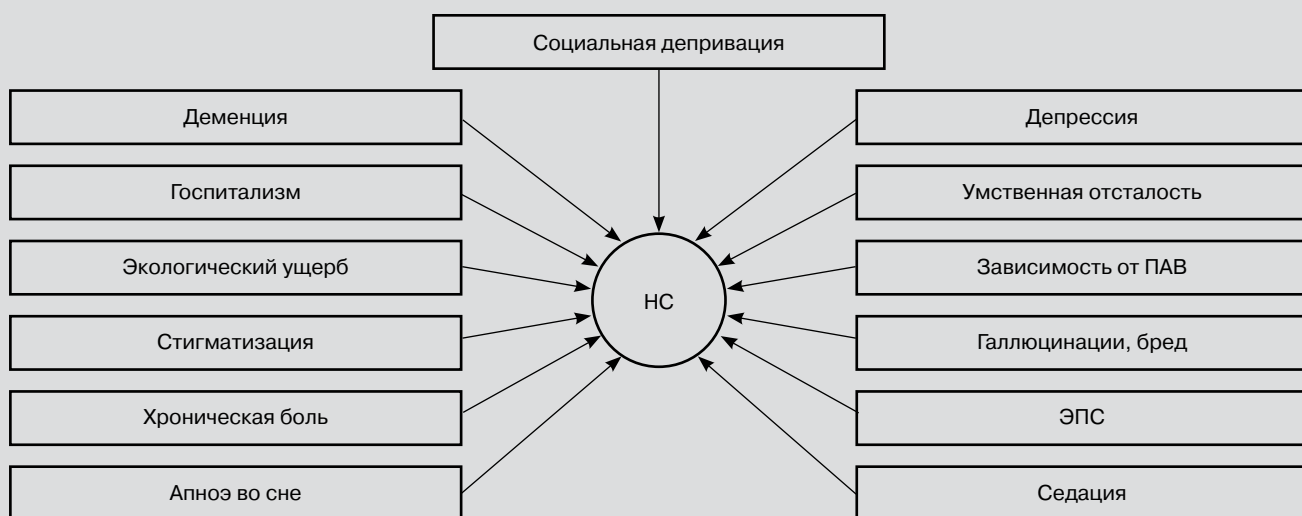


Рисунок 1. Вторичные негативные симптомы при шизофрении

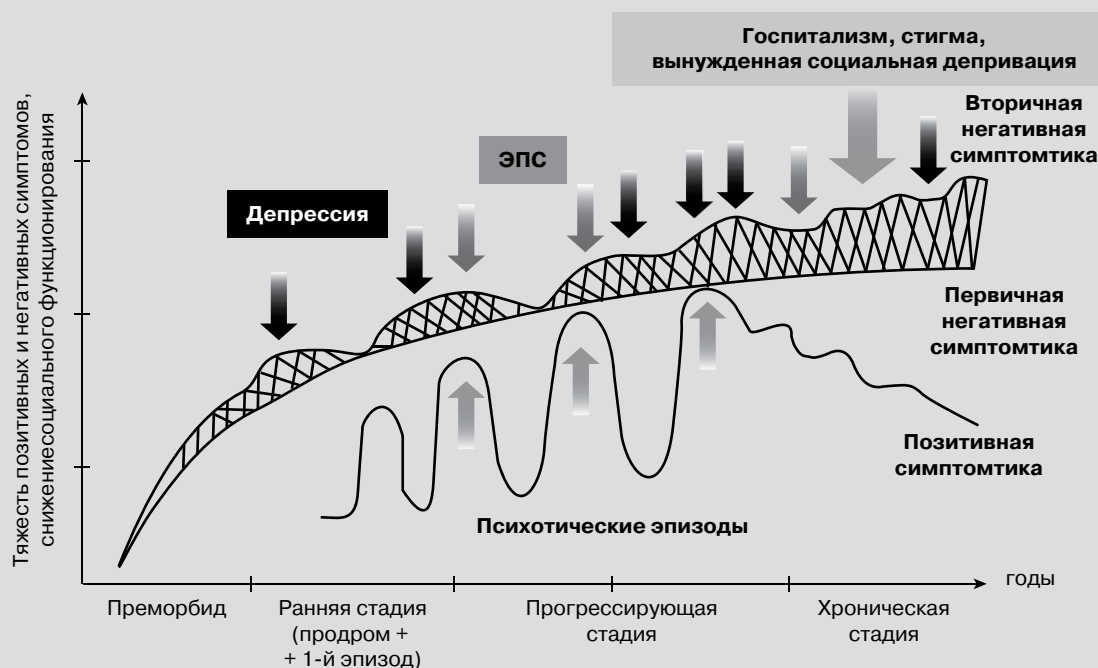


Рисунок 2. Траектория развития первичных и вторичных НС при шизофрении

симптоматики является динамика или траектория развития НС (рис. 2). Дело в том, что первичные или дефицитарные НС достаточно стабильны, мало меняются с течением заболевания и часто обнаруживаются уже на его преморбидном этапе. Причем их структура, в частности, соотношение мотивационно-волевых нарушений и эмоциональной экспрессии, как правило, остается неизменной, а их тяжесть либо усиливается, либо не меняется и прямо коррелирует с уровнем функциональной и социальной дезадаптации пациента, в то время как выраженность вторичной негативной симптоматики постоянно ундулирует в зависимости от состояния больного, например, вследствие развития депрессии, нейрорепсии (ЭПС) или психотической симптоматики. При этом вторичные НС наслаиваются на первичные НС и может создаваться ложное клиническое впечатление об утяжелении дефицитарной симптоматики («дефекта») и прогрессировании заболевания, что нередко ведет к выбору ошибочной терапевтической стратегии по интенсификации антипсихотической терапии.

Патофизиология и механизмы развития первичной негативной симптоматики

Если механизмы развития вторичных НС связаны с описанными выше причинами их возникновения, то патофизиологические механизмы развития первичных НС являются предметом интенсивных исследований. Считается, что первичные НС вызваны нарушением обработки стимулов вознаграждения и снижением процессов закрепления сигнальных импульсов в этой системе [76, 77]. Снижение актив-

ности в вентральном стриатуме было продемонстрировано с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [79] и в исследованиях структурной визуализации [80]. Начиная с данных, полученных Т. Crow [81], нейровизуализационные исследования регулярно выявляли множество структурных и функциональных изменений, связанных с НС. Снижение объема префронтальной (особенно орбитофронтальной), корковой области, передней поясной извилины, островковой доли, левой височной коры и расширение желудочков [82] связано с выраженностью первичных НС. Эти изменения в головном мозге обнаруживаются еще до появления психотической симптоматики. Аналогичным образом было показано, что снижение перфузии в лобной, префронтальной, задней поясной извилине, таламусе, некоторых теменных и стриальных областях коррелирует с выраженностью НС [83]. При исследовании пациентов с помощью высокоразрешающей МРТ и воксельной морфометрии было выявлено, что апатия имела отрицательную корреляцию с несколькими зонами серого вещества во фронтальных областях, включая внутреннюю часть покрышки и левую дорсальную переднюю поясную извилину. С эмоциональным уплощением была связана нижняя височная доля [84]. С развитием нейрофункциональных и электроэнцефалографических методик было обнаружено, что первичные НС коррелируют со снижением альфа-активности и повышением дельта-активности в лобной, височной и центральных областях, увеличением лобной тета- и бета-активности [85]. Исследование дельта-активности с использованием электромагнитной томографии низкого разрешения позволяет предположить, что изменения в префронтальной коре могут быть ответственны за возникновение первичных НС [86].

Развитие НС также связывают с дисбалансом нейромедиаторных систем. Более низкий уровень гомованилиновой кислоты в плазме крови предсказывал более высокую выраженность НС [87]. На основании этого наблюдения была выдвинута дофаминергическая гипотеза первичных НС, объясняющая их развитие сниженной дофаминергической активностью в корковых областях (мезокортикальный путь) [88]. Центральная роль при этом отводится префронтальной коре, в которой также отмечается снижение модулирующей активности N-метил-D-аспартат (NMDA) рецепторов на глутаматергическую нейротрансдукцию [80, 89]. Еще одной гипотезой развития НС является дефицит норадренергической передачи, что отчасти подтверждается эффектом имипрамина [90], а также снижением уровня норадреналина в спинномозговой жидкости и уровня 3-метокси-4-гидрофенилгликоля (метаболита норадреналина) в моче [91]. Вероятно, что в патогенезе развития НС принимает участие и серотонинергическая система. Косвенно это подтверждается эффективностью применения атипичных антипсихотиков, воздействующих на серотониновые рецепторы. По-видимому, в генезе НС при шизофрении имеет место нарушение взаимодействия дофаминергической и серотонинергической систем во фронто-стриато-лимбической цепи [92–94].

На основании обнаружения у больных шизофренией повышенного уровня С-реактивного белка [95] и инфицированности вирусом простого герпеса [96] была выдвинута гипотеза, что нейровоспаление во взрослом возрасте может приводить к возникновению НС [97]. В исследованиях Yoshimura и соавт. [91] было обнаружено снижение сывороточного нейротрофического фактора мозга (BDNF). Точно так же гиподисфункция NMDA-рецепторов может быть вовлечена в генез НС. В пользу данного предположения свидетельствует улучшение НС при приеме агонистов NMDA-рецепторов, например, D-циклосерина [98].

Обнаружены также несколько генетических факторов риска развития НС [92, 99]. В мета-анализе посвященных этой проблеме исследований было обнаружено увеличение выраженности НС у лиц с отягощенным семейным анамнезом [100]. Эти результаты также указывают на многофакторную этиологию и аддитивное влияние небольших генетических изменений в нескольких локусах, а не на участие какого-либо одного гена [98]. В качестве наиболее вероятных кандидатов были предложены гены, связанные с дофаминергической (подтипы дофаминовых рецепторов, DA-транспортер и катехол-О-метилтрансфераза – COMT и его гаплотип гена rs4633-rs4680), глутаматергической (NMDA-рецепторы, субъединицы NR1, метаботропные рецепторы) системами, DISC1, дисбиндин, FGFR1, GSK3 β и neuregulin1. Дефицит фолата у пациентов с НС позволил исследователям найти генетические изменения в его метаболизме, что привело к идентификации MTHFR 677T, MTR 2756 A, FOLH1

484C и COMT 675A, которые могут быть маркерами выраженности первичных НС [102, 103].

Таким образом, патофизиологические, генетические и нейрохимические механизмы возникновения первичных НС еще не полностью ясны и нуждаются в дополнительном изучении. Обращает на себя внимание большая роль дофаминергической, норадренергической и глутаматергической систем в генезе НС. Благодаря современным нейровизуализационным методам исследований удалось выявить множество структурных изменений головного мозга у пациентов с первичными НС. Если удастся достичь существенного прогресса в понимании механизмов возникновения первичной негативной симптоматики, то это позволит разработать новые методы лечения и тем самым улучшить функционирование пациентов.

Заключение

НС приводят к значительному бремени и ухудшению качества жизни больных шизофренией. В повседневной клинической практике их не всегда легко распознать. Это требует целенаправленного исследования и применения специальных шкал. Кроме того, важно выделение ДНС. Понимание генетических и патофизиологических механизмов первичных НС поможет усовершенствовать фармакотерапию и, возможно, приблизиться к пониманию патогенеза шизофрении в целом. Требуются дополнительные полногеномные исследования ассоциаций, которые помогут обнаружить гены и биологические механизмы, являющиеся этиологическими факторами развития НС при шизофрении. В настоящее время большая роль в генезе первичных НС отводится нескольким нейромедиаторным системам (дофаминергической, серотонинергической, норадренергической, глутаматергической) и структурным изменениям головного мозга.

Для определения терапевтической тактики важно дифференцировать первичные и вторичные НС. Если вторичные НС присутствуют, то рекомендуется коррекция причины, которая их вызвала, прежде всего коморбидной депрессивной симптоматики и экстрапирамидных нарушений. В случае первичных НС в качестве терапевтических вариантов следует рассматривать изменение схемы лечения с применением некоторых атипичных антипсихотиков с доказанным антинегативным эффектом, специфическую психотерапию и, возможно, другие альтернативные методы лечения. Обсуждая вопрос перспективных исследований в данной области, стоит выделить разработку и валидизацию новых высокочувствительных психометрических шкал, выявление генетических и нейрохимических маркеров, установление этиопатогенеза негативной симптоматики и разработку более эффективной таргетной терапии НС.

ЛИТЕРАТУРА

- Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M. et al. 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*. – 2009. – Vol. 71, No. 3. – P. 280–286.
- Galdieri 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. – Vol. 23, No. 3. – P. 196–204.
- Patel R., Jayatilake N., Broadbent M., et al. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5, No. 9. – P. e007619.
- Möller H.J., Jager M., Riedel M. et al. The Munich 15-year follow-up study (MUFSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: Assessing courses, types and time stability of diagnostic classification // *Eur Psychiatry*. – 2010. – Vol. 26. – P. 231–243.
- 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. – P. 783–790.
- Незнанов Н.Г., Шмуклер А.Б., Костюк Г.П. и др. Первый психотический эпизод: эпидемиологические аспекты организации помощи // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 5–11.
- Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Т.Б. Дмитриевой, В.Н. Краснова, Н.Г. Незнанова, В.Я. Семке, А.С. Тиганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 624 с. – С. 290–308.
- Джонс П.Б., Бакли П.Ф. Шизофрения. Клиническое руководство / пер. с англ. под общ. ред. С. Н. Мосолова. М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 192 с.
- Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110, № 6. – С. 4–11.
- Galdieri 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, No. 1. – P. 157–162.
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – P. 3–7.
- Austin S.F., Mors O., Budtz-J. rgensen 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.
- Мосолов С.Н., Цукерман Э.Э. Психотерапия шизофрении // *Психиатрия: национальное руководство* / под ред. Н.Г. Незнанова, Ю.А. Александровского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 624 с. – С. 299–328.
- Haslam J. Observations on madness and melancholy. – London: J. Callow, 1809. – 345 p.
- Pearce J.M. Positive and negative cerebral symptoms: the roles of Russell Reynolds and Hughlings Jackson // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, No. 8. – P. 1148.
- Jackson J.H. On temporary mental disorders after epileptic paroxysms // *West Riding Lunatic Asylum Med Rep*. – 1885 – Vol. 5. – P. 105–129.
- Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins // *Für Gesamte Neurol Psychiatr*. – 1920. – Vol. 62. – P. 1–29.
- Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. – Leipzig: Deuticke, 1911.
- Strauss J.S., Carpenter W.T. Jr., Bartko J.J. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs // *Schizophr Bull*. – 1974. – Vol. 11. – P. 61–69.
- Huber G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen // *Fortschr Neurol Psychiatr*. – 1966. – Vol. 34. – P. 409–415.
- Ebel H., Gross G., Klosterkötter J. et al. Basic symptoms in schizophrenic and affective psychoses // *Psychopathology*. – 1989. – Vol. 22, No. 4. – P. 224–232.
- Janzarik W. Schizophrenie Verlaufe. Eine strukturdynamische Interpretation. – Berlin: Springer, 1968.
- Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung fuer Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen // *Nervenarzt*. – 1983. – Vol. 54. – P. 23–32.
- Шизофрения (мультидисциплинарное исследование). – М.: Медицина, 1972. – С. 5–15.
- Crow T.J. Molecular pathology of schizophrenia: More than one dimension of pathology? // *British Medical Journal*. – 1980. – Vol. 280. – P. 66–68.
- Andreasen N.C. Thought, language, and communication disorders I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability // *Arch Gen Psychiatry*. – 1979. – Vol. 36, No. 12. – P. 1315–1321.
- Klein D. Endogenous depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1974. – Vol. 31, No. 4. – P. 447–454.
- Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability // *Arch Gen Psychiatry*. – 1982. – Vol. 39, No. 7. – P. 784–788.
- Peralta V., Cuesta M.J. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders // *Schizophr Res*. – 1999. – Vol. 38, No. 1. – P. 13–26.

REFERENCES

- Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M. et al. 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*. – 2009. – Vol. 71, No. 3. – P. 280–286.
- Galdieri 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. – Vol. 23, No. 3. – P. 196–204.
- Patel R., Jayatilake N., Broadbent M., et al. Negative symptoms in schizophrenia: a study in a large clinical sample of patients using a novel automated method // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5, No. 9. – P. e007619.
- Möller H.J., Jager M., Riedel M. et al. The Munich 15-year follow-up study (MUFSSAD) on first-hospitalized patients with schizophrenic or affective disorders: Assessing courses, types and time stability of diagnostic classification // *Eur Psychiatry*. – 2010. – Vol. 26. – P. 231–243.
- 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. – P. 783–790.
- Neznanov N.G., Shmukler A.B., Kostyuk G.P. i dr. Pervyj psixoticheskiy e'pizod: e'pidemiologicheskie aspekty` organizacii pomoshhi // *Social`naya i klinicheskaya psixiatriya*. – 2018. – T. 28, № 3. – S. 5–11.
- Psixiatriya. Nacional`noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / pod red. T.B. Dmitriyevoy, V.N. Krasnova, N.G. Neznanova, V.Ya. Semke, A.S. Tiganova. – M.: GE`OTAR-Media, 2012. – 624 s. – S. 290–308.
- Dzhons P.B., Bakli P.F. Shizofreniya. Klinicheskoe rukovodstvo / per. s angl. pod obshh. red. S. N. Mosolova. M.: MEDpress-inform, 2008. – 192 s.
- Mosolov S.N. Nekotory`e aktual`ny`e teoreticheskie problemy` diagnostiki, klassifikacii, neirobiologii i terapii shizofrenii: sravnenie zarubezhnogo i otechestvennogo podkhodov // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. – 2010. – T. 110, № 6. – S. 4–11.
- Galdieri 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, No. 1. – P. 157–162.
- Kirkpatrick B. Developing Concepts in Negative Symptoms: Primary vs Secondary and Apathy vs Expression // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – P. 3–7.
- Austin S.F., Mors O., Budtz-J. rgensen 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.
- Mosolov S.N., Cukarzi E`E`. Psixofarmakoterapiya shizofrenii // *Psixiatriya: nacional`noe rukovodstvo* / pod red. N.G. Neznanova, Yu.A. Aleksandrovskogo. – M.: GE`OTAR-Media, 2018. – 624 s. – S. 299–328.
- Haslam J. Observations on madness and melancholy. – London: J. Callow, 1809. – 345 p.
- Pearce J.M. Positive and negative cerebral symptoms: the roles of Russell Reynolds and Hughlings Jackson // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2004. – Vol. 75, No. 8. – P. 1148.
- Jackson J.H. On temporary mental disorders after epileptic paroxysms // *West Riding Lunatic Asylum Med Rep*. – 1885 – Vol. 5. – P. 105–129.
- Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins // *Für Gesamte Neurol Psychiatr*. – 1920. – Vol. 62. – P. 1–29.
- Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. – Leipzig: Deuticke, 1911.
- Strauss J.S., Carpenter W.T. Jr., Bartko J.J. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs // *Schizophr Bull*. – 1974. – Vol. 11. – P. 61–69.
- Huber G. Reine Defektsyndrome und Basisstadien endogener Psychosen // *Fortschr Neurol Psychiatr*. – 1966. – Vol. 34. – P. 409–415.
- Ebel H., Gross G., Klosterkötter J. et al. Basic symptoms in schizophrenic and affective psychoses // *Psychopathology*. – 1989. – Vol. 22, No. 4. – P. 224–232.
- Janzarik W. Schizophrenie Verlaufe. Eine strukturdynamische Interpretation. – Berlin: Springer, 1968.
- Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung fuer Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen // *Nervenarzt*. – 1983. – Vol. 54. – P. 23–32.
- Shizofreniya (mul`tidisciplinarnoe issledovanie). – M.: Medicina, 1972. – S. 5–15.
- Crow T.J. Molecular pathology of schizophrenia: More than one dimension of pathology? // *British Medical Journal*. – 1980. – Vol. 280. – P. 66–68.
- Andreasen N.C. Thought, language, and communication disorders I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability // *Arch Gen Psychiatry*. – 1979. – Vol. 36, No. 12. – P. 1315–1321.
- Klein D. Endogenous depression // *Arch Gen Psychiatry*. – 1974. – Vol. 31, No. 4. – P. 447–454.
- Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability // *Arch Gen Psychiatry*. – 1982. – Vol. 39, No. 7. – P. 784–788.
- Peralta V., Cuesta M.J. Dimensional structure of psychotic symptoms: an item-level analysis of SAPS and SANS symptoms in psychotic disorders // *Schizophr Res*. – 1999. – Vol. 38, No. 1. – P. 13–26.

30. Selten J.P., Wiersma D., van den Bosch R.J. Discrepancy between subjective and objective ratings for negative symptoms // *J Psychiatr Res.* – 2000. – Vol. 34, No. 1. – P. 11–13.
31. Lyne J.P., Turner N., Clarke M. Treat negative symptoms of schizophrenia early on // *BMJ.* – 2012. – Vol. 27. – P. 344.
32. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T. Jr. et al. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms // *Schizophr Bull.* – 2006. – Vol. 32, No. 2. – P. 214–219.
33. Pizzagalli D.A. The "anhedonia paradox" in schizophrenia: insights from affective neuroscience // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, No. 10. – P. 899–901.
34. Blanchard J.J., Cohen A.S. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment // *Schizophr Bull.* – 2006. – Vol. 32. – P. 238–245.
35. Horan W.P., Kring A.M., Gur R.E. et al. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 132. – P. 140–145.
36. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W. et al. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions // *Lancet Psychiatry.* – 2018. – Vol. 5, No. 8. – P. 664–677.
37. 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. – No. 8. – P. 947–959.
38. Strauss G.P., Esfahlani F.Z., Galderisi S. et al. Network analysis reveals the latent structure of negative symptoms in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2018. – Vol. 29. – P. 133.
39. Carpenter W.T. Jr., Heinrichs D.W., Wagman A.M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept // *Am J Psychiatry.* – 1988. – Vol. 145, No. 5. – P. 578–583.
40. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., McKenney P.D. et al. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia // *J Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 30, No. 2. – P. 119–123.
41. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Ross D.E. et al. WTA separate disease within the syndrome of schizophrenia // *Jr Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58, No. 2. – P. 165–171.
42. Amador X.F., Flaum M., Andreasen N.C. et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders // *Jr Arch Gen Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 826–836.
43. Marder S., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16. – P. 14–24.
44. Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L. et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37, No. 2. – P. 300–305.
45. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, No. 7. – P. 625–639.
46. Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15. – P. 485–515.
47. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. – М.: Новый цвет, 2001. – 238 с.
48. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13, No. 2. – P. 261–276.
49. Buchanan R.W., Panagides J., Zhao J., et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32, No. 1. – P. 36–45.
50. Mayerhoff A.D., Loebel A.D., Alvir J.M.J. et al. The deficit state in first-episode schizophrenia. // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1417–1429.
51. Edwards S.J., Braunholtz D.A., Lilford R.J. et al. Ethical issues in the design and conduct of cluster randomised controlled trials // *BMJ.* – 1999. – Vol. 318, No. 7195. – P. 1407–1409.
52. Malla A., Norman R., McLean T. et al. A Canadian programme for early intervention in non-Canadian programme for early intervention in nonaffective psychotic disorders // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* – 2003. – Vol. 37. – P. 407–413.
53. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1013–1022.
54. Stauffer V.L., Song G., Kinon B.J. et al. Responses to antipsychotic therapy among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and either predominant or prominent negative symptoms // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 195–201.
55. Alphs L., Panagides J., Lancaster S. Asenapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: clinical trial design and rationale // *Psychopharmacol Bull.* – 2007. – Vol. 40. – P. 41–53.
56. Riedel M., Muller N., Strassnig M. et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – Vol. 255, No. 6. – P. 432–437.
57. Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – P. 19–28.
58. Marder S.R., Alphs L., Angheliescu I-G. et al. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 150, No. 2–3. – P. 328–333.
59. Rabinowitz J., Berardo C.G., Bugarski-Kirola D. et al. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 150. – P. 339–342.
30. Selten J.P., Wiersma D., van den Bosch R.J. Discrepancy between subjective and objective ratings for negative symptoms // *J Psychiatr Res.* – 2000. – Vol. 34, No. 1. – P. 11–13.
31. Lyne J.P., Turner N., Clarke M. Treat negative symptoms of schizophrenia early on // *BMJ.* – 2012. – Vol. 27. – P. 344.
32. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T. Jr. et al. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms // *Schizophr Bull.* – 2006. – Vol. 32, No. 2. – P. 214–219.
33. Pizzagalli D.A. The "anhedonia paradox" in schizophrenia: insights from affective neuroscience // *Biol Psychiatry.* – 2010. – Vol. 67, No. 10. – P. 899–901.
34. Blanchard J.J., Cohen A.S. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment // *Schizophr Bull.* – 2006. – Vol. 32. – P. 238–245.
35. Horan W.P., Kring A.M., Gur R.E. et al. Development and psychometric validation of the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS) // *Schizophr Res.* – 2011. – Vol. 132. – P. 140–145.
36. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R.W. et al. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions // *Lancet Psychiatry.* – 2018. – Vol. 5, No. 8. – P. 664–677.
37. 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. – No. 8. – P. 947–959.
38. Strauss G.P., Esfahlani F.Z., Galderisi S. et al. Network analysis reveals the latent structure of negative symptoms in schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 2018. – Vol. 29. – P. 133.
39. Carpenter W.T. Jr., Heinrichs D.W., Wagman A.M. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept // *Am J Psychiatry.* – 1988. – Vol. 145, No. 5. – P. 578–583.
40. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., McKenney P.D. et al. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia // *J Psychiatry Res.* – 1989. – Vol. 30, No. 2. – P. 119–123.
41. Kirkpatrick B., Buchanan R.W., Ross D.E. et al. WTA separate disease within the syndrome of schizophrenia // *Jr Arch Gen Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58, No. 2. – P. 165–171.
42. Amador X.F., Flaum M., Andreasen N.C. et al. Awareness of illness in schizophrenia and schizoaffective and mood disorders // *Jr Arch Gen Psychiatry.* – 1994. – Vol. 51. – P. 826–836.
43. Marder S., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia // *World Psychiatry.* – 2017. – Vol. 16. – P. 14–24.
44. Kirkpatrick B., Strauss G.P., Nguyen L. et al. The brief negative symptom scale: psychometric properties // *Schizophr Bull.* – 2011. – Vol. 37, No. 2. – P. 300–305.
45. Krause M., Zhu Y., Huhn M. et al. Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: a systematic review and meta-analysis // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – 2018. – Vol. 268, No. 7. – P. 625–639.
46. Millan M.J., Andrieux A., Bartzokis G. et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15. – P. 485–515.
47. Mosolov S.N. Shkaly` psixometricheskoy` ocenki simptomatiki shizofrenii i koncepciya pozitivny` x i negativny` x rasstrojstv. – M.: Novy` j` cvet, 2001. – 238 s.
48. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr Bull.* – 1987. – Vol. 13, No. 2. – P. 261–276.
49. Buchanan R.W., Panagides J., Zhao J., et al. Asenapine versus olanzapine in people with persistent negative symptoms of schizophrenia // *J Clin Psychopharmacol.* – 2012. – Vol. 32, No. 1. – P. 36–45.
50. Mayerhoff A.D., Loebel A.D., Alvir J.M.J. et al. The deficit state in first-episode schizophrenia. // *Am J Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1417–1429.
51. Edwards S.J., Braunholtz D.A., Lilford R.J. et al. Ethical issues in the design and conduct of cluster randomised controlled trials // *BMJ.* – 1999. – Vol. 318, No. 7195. – P. 1407–1409.
52. Malla A., Norman R., McLean T. et al. A Canadian programme for early intervention in non-Canadian programme for early intervention in nonaffective psychotic disorders // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* – 2003. – Vol. 37. – P. 407–413.
53. Buchanan R.W. Persistent negative symptoms in schizophrenia: an overview // *Schizophr Bull.* – 2007. – Vol. 33. – P. 1013–1022.
54. Stauffer V.L., Song G., Kinon B.J. et al. Responses to antipsychotic therapy among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and either predominant or prominent negative symptoms // *Schizophr Res.* – 2012. – Vol. 134. – P. 195–201.
55. Alphs L., Panagides J., Lancaster S. Asenapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: clinical trial design and rationale // *Psychopharmacol Bull.* – 2007. – Vol. 40. – P. 41–53.
56. Riedel M., Muller N., Strassnig M. et al. Quetiapine has equivalent efficacy and superior tolerability to risperidone in the treatment of schizophrenia with predominantly negative symptoms // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* – Vol. 255, No. 6. – P. 432–437.
57. Mucci A., Merlotti E., Uçok A. et al. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases // *Schizophr Res.* – 2017. – Vol. 186. – P. 19–28.
58. Marder S.R., Alphs L., Angheliescu I-G. et al. Issues and perspectives in designing clinical trials for negative symptoms in schizophrenia // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 150, No. 2–3. – P. 328–333.
59. Rabinowitz J., Berardo C.G., Bugarski-Kirola D. et al. Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: a CATIE analysis // *Schizophr Res.* – 2013. – Vol. 150. – P. 339–342.

60. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // J Clin Psychiatry. – 1997. – Vol. 58, No. 12. – P. 538–546.
61. Axlerod B.N., Goldman R.S., Alphas L.D. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment // J Psychiatr Res. – 1993. – Vol. 27, No. 3. – P. 253–258.
62. Alphas L., Morlock R., Coon C. et al. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument: A Simple Tool for Evaluating Negative Symptoms in Schizophrenia Following Brief Training // Psychiatry (Edmont). – 2010. – Vol. 7, No. 7. – P. 26–32.
63. Mucci A., Galderisi S., Merlotti E. et al. 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.
64. Dollfus S., Mach C., Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms // Schizophr Bull. – 2016. – Vol. 42. – P. 571–578.
65. Llerena K., Park S.G., McCarthy J.M. et al. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms // Compr Psychiatry. – 2013. – Vol. 54, No. 5. – P. 568–574.
66. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // Schizophr Res. – 1990. – Vol. 3, No. 4. – P. 247–251.
67. Chiappelli J., Nugent K.L., Thangavelu K. et al. Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia // Schizophr Bull. – 2014. – Vol. 40, No. 1. – P. 132–142.
68. Lincoln T.M., Dollfus S., Lyne J. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms // Schizophr Res. – 2017. – Vol. 186. – P. 8–18.
69. Barch D.M., Gold J.M., Kring A.M. Paradigms for Assessing Hedonic Processing and Motivation in Humans: Relevance to Understanding Negative Symptoms in Psychopathology // Schizophr Bull. – 2017. – Vol. 43. – P. 701–705.
70. Barnes T.R.E. Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects. Academic Press. – 2013. – P. 89–101.
71. Жислин С.Г. Очерки клинической психиатрии. – М.: Медицина, 1965. – 320 с.
72. Нисс А.И. О некоторых клинических особенностях и социальном статусе больных вялотекущей шизофренией, состоящих на диспансерном учете // Новые методы терапии и реабилитации психически больных во внебольничных условиях. – М., 1979. – С. 123–125.
73. Bischof M., Kaiser S. Negativsymptome – Diagnostik und Therapie // InFo Neurol Psychiatr. – 2016. – Vol. 14.
74. Krynicki C.R., Upthegrove R., Deakin J.F.W. et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review // Acta Psychiatr Scand. – 2018. – Vol. 137, No. 5. – P. 380–390.
75. Chen L., Johnston J.A., Kinon B.J. et al. The longitudinal interplay between negative and positive symptom trajectories in patients under antipsychotic treatment: a post hoc analysis of data from a randomized, 1-year pragmatic trial // BMC Psychiatry. – 2013. – Vol. 13. – P. 320.
76. Oshima I., Mino Y., Inomata Y. Effects of environmental deprivation on negative symptoms of schizophrenia: A nationwide survey in Japan's psychiatric hospitals // Psychiatry Res. – 2005. – Vol. 136. – P. 163–171.
77. Schmits E., Quertemont E. So called "soft" drugs: Cannabis and the amotivational syndrome // Rev Médicale Liège. – 2013. – Vol. 68. – P. 281–286.
78. Незнанов Н.Г., Мартынихин Н.Г., Мосолов С.Н. Диагностика шизофрении в России: результаты онлайн-опроса врачей-психиатров Часть 1. Использование МКБ-10 // Современная терапия психических расстройств. – 2019. – № 1. – С. 2–19.
79. Kirschner M., Hager O.M., Bischof M. et al. Ventral striatal hypoactivation is associated with apathy but not diminished expression in patients with schizophrenia // J Psychiatry Neurosci JPN. – 2016. – Vol. 41. – P. 152–161.
80. Galderisi S., Merlotti E., Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2015. – Vol. 265. – P. 543–558.
81. Crow T.J. The two-syndrome concept: origins and current status // Schizophr Bull. – 1985. – Vol. 11, No. 3. – P. 471–486.
82. Hovington C.L., Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia // Expert Rev Neurother. – 2012. – Vol. 12, No.1. – P. 53–69.
83. International Review of Neurobiology. – 2019. – Vol. 144. – P. 95–141.
84. Caravaggio F., Fervaha G., Menon M. et al. The neural correlates of apathy in schizophrenia: An exploratory investigation // Neuropsychologia. – 2018. – Vol. 118, No. Pt B. – P. 34–39.
85. John J.P., Rangaswamy M., Thennarasu K. et al. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naïve schizophrenia patients // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2009. – Spring. – Vol. 21, No. 2. – P. 160–172.
86. Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y. et al. LORETA analysis of three-dimensional distribution of δ band activity in schizophrenia: relation to negative symptoms // Neurosci Res. – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 442–448.
87. Ribeyre J.M., Lesieur P., Varoquaux O. et al. A comparison of plasma homovanillic acid in the deficit and nondeficit subtypes of schizophrenia // Biol Psychiatry. – 1994. – Vol. 36, No. 4. – P. 230–236.
88. Toda M., Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all // Curr Psychiatry Rep. – 2007. – Vol. 9, No. 4. – P. 329–336.
89. Карлсон А., Лекрубье И. Дофаминовая теория патогенеза шизофрении. Руководство для врачей / под ред. Мосолова С.Н. – Лондон, 2004. – 167 с.
60. Marder S.R., Davis J.M., Chouinard G. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials // J Clin Psychiatry. – 1997. – Vol. 58, No. 12. – P. 538–546.
61. Axlerod B.N., Goldman R.S., Alphas L.D. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment // J Psychiatr Res. – 1993. – Vol. 27, No. 3. – P. 253–258.
62. Alphas L., Morlock R., Coon C. et al. The 4-Item Negative Symptom Assessment (NSA-4) Instrument: A Simple Tool for Evaluating Negative Symptoms in Schizophrenia Following Brief Training // Psychiatry (Edmont). – 2010. – Vol. 7, No. 7. – P. 26–32.
63. Mucci A., Galderisi S., Merlotti E. et al. 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.
64. Dollfus S., Mach C., Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms // Schizophr Bull. – 2016. – Vol. 42. – P. 571–578.
65. Llerena K., Park S.G., McCarthy J.M. et al. The Motivation and Pleasure Scale-Self-Report (MAP-SR): reliability and validity of a self-report measure of negative symptoms // Compr Psychiatry. – 2013. – Vol. 54, No. 5. – P. 568–574.
66. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // Schizophr Res. – 1990. – Vol. 3, No. 4. – P. 247–251.
67. Chiappelli J., Nugent K.L., Thangavelu K. et al. Assessment of trait and state aspects of depression in schizophrenia // Schizophr Bull. – 2014. – Vol. 40, No. 1. – P. 132–142.
68. Lincoln T.M., Dollfus S., Lyne J. Current developments and challenges in the assessment of negative symptoms // Schizophr Res. – 2017. – Vol. 186. – P. 8–18.
69. Barch D.M., Gold J.M., Kring A.M. Paradigms for Assessing Hedonic Processing and Motivation in Humans: Relevance to Understanding Negative Symptoms in Psychopathology // Schizophr Bull. – 2017. – Vol. 43. – P. 701–705.
70. Barnes T.R.E. Antipsychotic Drugs and Their Side-Effects. Academic Press. – 2013. – P. 89–101.
71. Zhislin S.G. Ocherki klinicheskoy psixiatrii. – M.: Medicina, 1965. – 320 s.
72. Niss A.I. O nekotoryx klinicheskix osobennostyax i social'nom statuse bol'nyx vyatelokushhej shizofreniej, sostoyashix na dispanserom uchete // Novy'e metody terapii i reabilitacii psixicheskix bol'nyx vo vnebol'nicnyx usloviyax. – M., 1979. – S. 123–125.
73. Bischof M., Kaiser S. Negativsymptome – Diagnostik und Therapie // InFo Neurol Psychiatr. – 2016. – Vol. 14.
74. Krynicki C.R., Upthegrove R., Deakin J.F.W. et al. The relationship between negative symptoms and depression in schizophrenia: a systematic review // Acta Psychiatr Scand. – 2018. – Vol. 137, No. 5. – P. 380–390.
75. Chen L., Johnston J.A., Kinon B.J. et al. The longitudinal interplay between negative and positive symptom trajectories in patients under antipsychotic treatment: a post hoc analysis of data from a randomized, 1-year pragmatic trial // BMC Psychiatry. – 2013. – Vol. 13. – P. 320.
76. Oshima I., Mino Y., Inomata Y. Effects of environmental deprivation on negative symptoms of schizophrenia: A nationwide survey in Japan's psychiatric hospitals // Psychiatry Res. – 2005. – Vol. 136. – P. 163–171.
77. Schmits E., Quertemont E. So called "soft" drugs: Cannabis and the amotivational syndrome // Rev Médicale Liège. – 2013. – Vol. 68. – P. 281–286.
78. Neznarov N.G., Martynix N.G., Mosolov S.N. Diagnostika shizofrenii v Rossii: rezul'taty onlajn-oprosa vrachej-psixiatrov Chast' 1. Ispol'zovanie MKB-10 // Sovremennaya terapiya psixicheskix rasstrojstv. – 2019. – № 1. – S. 2–19.
79. Kirschner M., Hager O.M., Bischof M. et al. Ventral striatal hypoactivation is associated with apathy but not diminished expression in patients with schizophrenia // J Psychiatry Neurosci JPN. – 2016. – Vol. 41. – P. 152–161.
80. Galderisi S., Merlotti E., Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2015. – Vol. 265. – P. 543–558.
81. Crow T.J. The two-syndrome concept: origins and current status // Schizophr Bull. – 1985. – Vol. 11, No. 3. – P. 471–486.
82. Hovington C.L., Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia // Expert Rev Neurother. – 2012. – Vol. 12, No.1. – P. 53–69.
83. International Review of Neurobiology. – 2019. – Vol. 144. – P. 95–141.
84. Caravaggio F., Fervaha G., Menon M. et al. The neural correlates of apathy in schizophrenia: An exploratory investigation // Neuropsychologia. – 2018. – Vol. 118, No. Pt B. – P. 34–39.
85. John J.P., Rangaswamy M., Thennarasu K. et al. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naïve schizophrenia patients // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. – 2009. – Spring. – Vol. 21, No. 2. – P. 160–172.
86. Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y. et al. LORETA analysis of three-dimensional distribution of δ band activity in schizophrenia: relation to negative symptoms // Neurosci Res. – 2011. – Vol. 70, No. 4. – P. 442–448.
87. Ribeyre J.M., Lesieur P., Varoquaux O. et al. A comparison of plasma homovanillic acid in the deficit and nondeficit subtypes of schizophrenia // Biol Psychiatry. – 1994. – Vol. 36, No. 4. – P. 230–236.
88. Toda M., Abi-Dargham A. Dopamine hypothesis of schizophrenia: making sense of it all // Curr Psychiatry Rep. – 2007. – Vol. 9, No. 4. – P. 329–336.
89. Karlson A., Lekrub' e I. Dofaminovaya teoriya patogenezha shizofrenii. Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. Mosolova S.N. – London, 2004. – 167 s.

90. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Gonzalez A. et al. The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients // *Psychopharmacol Bull.* – 1991. – Vol. 27, No. 3. – P. 331–335.
91. Yoshimura R., Hori H., Katsuki A. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in chronic schizophrenia // *Ann Gen Psychiatry.* – 2016. – Vol. 15. – P. 1.
92. Winograd-Gurvich C., Fitzgerald P.B., Georgiou-Karistianis N. et al. Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease // *Brain Res Bull.* – 2006. – Vol. 70, No. 4–6. – P. 312–321.
93. Möller H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options // *CNS Drugs.* – 2003. – Vol. 17, No. 11. – P. 793–823.
94. Goff D.C., Evins A.E. Negative symptoms in schizophrenia: neurobiological models and treatment response // *Harv Rev Psychiatry.* – 1998. – Vol. 6, No. 2. – P. 59–77.
95. Fawzi M.H., Fawzi M.M., Said N.S. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 190, No. 1. – P. 91–97.
96. Prasad K.M., Eack S.M., Goradia D. et al. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study // *Am J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168, No. 8. – P. 822–830.
97. Мосолов С.Н. Достижения, проблемы и перспективы фармакотерапии психических расстройств. // *Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества.* Т. 1. – М.: КДУ, 2019. – 484 с. – С. 21–32.
98. Goff D.C. D-cycloserine in Schizophrenia: New Strategies for Improving Clinical Outcomes by Enhancing Plasticity // *Curr Neuropharmacol.* – 2017. – Vol. 15, No. 1. – P. 21–34.
99. Van Os J., Rutten B.P., Poulton R. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Review of Epidemiological Findings and Future Directions // *Schizophr Bull.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1066–1082.
100. Esterberg M.L., Trotman H.D., Holtzman C. et al. The impact of a family history of psychosis on age-at-onset and positive and negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 120, No. 1–3. – P. 121–130.
101. Potkin S.G., Macciardi F., Guffanti G. et al. Identifying gene regulatory networks in schizophrenia // *Neuroimage.* – 2010. – Vol. 53, No. 3. – P. 839–847.
102. Zai G., Robbins T.W., Sahakian B.J. et al. A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2017. – Vol. 72. – P. 50–67.
103. Green M.J., Cairns M.J., Wu J. et al. Australian Schizophrenia Research Bank. Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia // *Mol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18, No. 7. – P. 774–780.
90. Siris S.G., Bermanzohn P.C., Gonzalez A. et al. The use of antidepressants for negative symptoms in a subset of schizophrenic patients // *Psychopharmacol Bull.* – 1991. – Vol. 27, No. 3. – P. 331–335.
91. Yoshimura R., Hori H., Katsuki A. et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), proBDNF and plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels in chronic schizophrenia // *Ann Gen Psychiatry.* – 2016. – Vol. 15. – P. 1.
92. Winograd-Gurvich C., Fitzgerald P.B., Georgiou-Karistianis N. et al. Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease // *Brain Res Bull.* – 2006. – Vol. 70, No. 4–6. – P. 312–321.
93. Möller H.J. Management of the negative symptoms of schizophrenia: new treatment options // *CNS Drugs.* – 2003. – Vol. 17, No. 11. – P. 793–823.
94. Goff D.C., Evins A.E. Negative symptoms in schizophrenia: neurobiological models and treatment response // *Harv Rev Psychiatry.* – 1998. – Vol. 6, No. 2. – P. 59–77.
95. Fawzi M.H., Fawzi M.M., Said N.S. C-reactive protein serum level in drug-free male Egyptian patients with schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2011. – Vol. 190, No. 1. – P. 91–97.
96. Prasad K.M., Eack S.M., Goradia D. et al. Progressive gray matter loss and changes in cognitive functioning associated with exposure to herpes simplex virus 1 in schizophrenia: a longitudinal study // *Am J Psychiatry.* – 2011. – Vol. 168, No. 8. – P. 822–830.
97. Мосолов С.Н. Достижения, проблемы и перспективы фармакотерапии психических расстройств. // *Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества.* Т. 1. – М.: КДУ, 2019. – 484 с. – С. 21–32.
98. Goff D.C. D-cycloserine in Schizophrenia: New Strategies for Improving Clinical Outcomes by Enhancing Plasticity // *Curr Neuropharmacol.* – 2017. – Vol. 15, No. 1. – P. 21–34.
99. Van Os J., Rutten B.P., Poulton R. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Review of Epidemiological Findings and Future Directions // *Schizophr Bull.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1066–1082.
100. Esterberg M.L., Trotman H.D., Holtzman C. et al. The impact of a family history of psychosis on age-at-onset and positive and negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis // *Schizophr Res.* – 2010. – Vol. 120, No. 1–3. – P. 121–130.
101. Potkin S.G., Macciardi F., Guffanti G. et al. Identifying gene regulatory networks in schizophrenia // *Neuroimage.* – 2010. – Vol. 53, No. 3. – P. 839–847.
102. Zai G., Robbins T.W., Sahakian B.J. et al. A review of molecular genetic studies of neurocognitive deficits in schizophrenia // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2017. – Vol. 72. – P. 50–67.
103. Green M.J., Cairns M.J., Wu J. et al. Australian Schizophrenia Research Bank. Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia // *Mol Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18, No. 7. – P. 774–780.

Concept, Classification and Clinical Differentiation of Negative Symptoms in Schizophrenia

S.N. Mosolov, P.A. Yaltonskaya

Moscow Research Institute of Psychiatry – a branch of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Addiction named after V.P. Serbani" Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY:

The negative symptoms of schizophrenia include volitional (motivational) (avolition, anhedonia and social isolation) and emotional (alogia and blunted affect) disorders. Negative symptoms worsen patient quality of life and functioning. From a diagnostic point of view, it is important to distinguish between primary as an integral part of schizophrenia and secondary negative symptoms as a result of positive symptoms, comorbid depression, side effects of antipsychotics, substance abuse or social isolation. The different trajectories of primary and secondary negative symptoms during the course of schizophrenia are proposed as an important discriminating factor. Clinical aspects of negative symptoms in schizophrenia, their definition, phenomenology, factor structure and classification are discussed. The historical and modern concepts of the paradigm of positive and negative disorders in schizophrenia and the likely pathophysiological mechanisms of negative symptoms are presented. In a comparative aspect, registration tools and psychometric assessment of negative symptoms are described in detail.

KEY WORDS: schizophrenia, negative symptoms, clinical concept

CONTACT: profmosolov@mail.ru

CITATION: S.N. Mosolov, P.A. Yaltonskaya. Concept, classification and clinical differentiation of negative symptoms in schizophrenia // *Sovrem. ter. psih. rasstrojstv.* – 2020. – Vol. 1. – P. 2–14. – DOI: 10.21265/PSYPH.2020.15.30.001