

Негативные симптомы на инициальном этапе шизофрении в юношеском возрасте (современные аспекты дифференциально-диагностической оценки и терапии)

Омельченко М.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Резюме. Представленный литературный обзор посвящает проблему ранней диагностики шизофрении, с возможностью выявления специфических маркеров на инициальном этапе, до формирования развернутой клинической симптоматики. Одним из таких маркеров являются негативные симптомы, относящиеся к «ядерным» расстройствам при шизофрении. Они могут расцениваться как предикторы надвигающегося психоза или свидетельствовать о неблагоприятном исходе заболевания со значительным снижением уровня функционирования. Представлены современные концепции патогенеза негативных симптомов, проанализированы методы диагностической оценки и отражены перспективные направления терапии.

Ключевые слова: Инициальный этап шизофрении, негативные симптомы, юношеский возраст

Negative symptoms at the prodromal stage of schizophrenia at a young age (current problems of diagnostics and treatment)

Omelchenko M.A.

Mental Health Research Centre, Moscow

Summary. The review highlights the problem of early diagnostics of schizophrenia, trying to identify specific markers at the prodromal stage, before the appearance of full clinical symptoms. One of these markers may be negative symptoms, the core symptoms of schizophrenia. On the one hand, they can be considered as predictors of psychosis, and on the other hand, may indicate poor outcomes with a significant decrease of functioning. The report reflects the current concepts of the pathogenesis of negative symptoms, methods of diagnostics and promising directions of therapy.

Keywords: Prodrome of schizophrenia, negative symptoms, young age

Исследователи едины во мнении, что в большинстве случаев манифестации психоза предшествует инициальный этап, представленный аффективными, когнитивными и негативными расстройствами [4; 5; 2; 67]. Изучение ранних этапов шизофрении с выделением группы риска дает надежду на возможность разработки мер первичной профилактики для отсрочки или предотвращения развития психотического приступа и влияния на дальнейшее течение заболевания [66]. До последнего времени для анализа инициальных этапов эндогенных психозов применялся ретроспективный метод, который давал лишь общее представление о формировании психопатологических расстройств. В этой связи проспективный метод представляется более точным, так, по данным сплошного катamnестического исследования 1037 человек с момента их рождения и на протяжении 40 лет жизни [51], оказалось, что фактическая частота встречаемости различных психопатологических расстройств значительно выше, чем об этом сообщают пациенты. Уже через год после перенесенного патологического эпизода обследованные при расспросе не давали о нем сведений. Таким образом, проспективный метод может дать более полное представление о психопатологических феноменах, возникающих на

доманифестных этапах шизофрении и не выявляющихся ретроспективно. Использование этого метода облегчается пониманием возрастных интервалов, когда могут быть выявлены пациенты из группы риска шизофрении.

Известно, что манифестация расстройств шизофренического спектра относится в первую очередь к юношескому возрасту [8; 30], пик ее достигает в возрасте 20-29 лет [63]. Имеются некоторые гендерные различия, так, по данным метаанализа, мужчины на год раньше, чем женщины впервые попадают в поле зрения психиатра, и все этапы болезни, включая инициальный этап, появление первых негативных и первых позитивных психотических симптомов, развиваются у них в среднем на 3-4 года раньше [25]. Таким образом, основной мишенью для изучения инициального этапа является юношеский возраст.

Продолжительность инициального этапа составляет от нескольких недель до нескольких лет (в среднем $185,1 \pm 100,1$ нед) [13] и при обращении пациентов за специализированной помощью может диагностироваться в рамках других, отличных от шизофрении нозологий: депрессивный эпизод (10-66,7%), биполярное аффективное расстройство (0-8,7%), тревожное расстройство (2,8-50,9%), в т.ч. социальная фобия (5,0-19,4%), обсессивно-

компульсивное расстройство 2,0-12,3%, расстройство пищевого поведения (1,0-4,0%) [12]. Таким образом, тщательное изучение инициального этапа с выявлением специфических «ключевых» симптомов позволит своевременно установить риск развития шизофрении [6; 67].

Негативные симптомы как во времена Bleuler E. и Kraepelin E., так и в последнем издании DSM [24] считаются ядерными, т.е. «ключевыми» для шизофрении и обнаружение их с высокой степенью вероятности позволяет предположить наличие эндогенного процесса.

К негативным симптомам принято относить следующие феноменологические проявления: притупленный аффект (уменьшение внешнего выражения эмоций, в виде лицевой экспрессии, модуляции голоса, жестикуляции), алогия (количественный признак уменьшения речевой продукции и спонтанности речи), абулия (снижение инициативности и устойчивой целенаправленной активности), ангедония (снижение интенсивности позитивных эмоций и/или снижение частоты вовлеченности в активность, доставляющую удовольствие), асоциальность (обеднение социальных взаимоотношений и потребности к близким неформальным отношениям) [36; 42].

На инициальном этапе негативные симптомы малозаметны, однако в психологически значимых для больного условиях способны проявляться более отчетливо, что дало возможность определять их как транзиторные или аттенуированные негативные симптомы [22; 20]. Шизофрения, начавшаяся в юношеском возрасте, характеризуется большей представленностью негативных расстройств, в том числе и на инициальном этапе [14], что особенно характерно для мужчин [43]. Кроме того, установлено, что инициальные проявления болезни на этом этапе, как правило, исчерпываются субклиническими негативными симптомами и лишь по мере нарастания прогрессивности происходит усложнение клинической картины [10; 11]. Таким образом, негативные симптомы могут быть не только самым ранним, но и единственным маркером начала эндогенного процесса.

Среди негативных симптомов на инициальных этапах чаще всего встречаются социальное избегание/социальная изоляция (62%) [14], истощаемость энергетического потенциала (40,24%), снижение продуктивности волевой деятельности, сочетающаяся с признаками эмоционального обеднения (23,17%) и отдельными недифференцированными негативными симптомами (18,29%) [3].

Распространенный среди западных исследователей дименсиональный подход привел к расширению понятия «негативные симптомы». Помимо шизофрении, их стали выявлять при расстройствах шизофренического спектра, включая шизоаффективное, шизотипическое расстройство, шизоидное и паранойальное расстройство личности, при других заболеваниях нешизофренического спектра (биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство) [61], в 32-80% слу-

чаях [26] при различных неврологических заболеваниях, включая рассеянный склероз, первые проявления которого нередко относятся к юношескому возрасту, и последствия травматических поражений головного мозга [61], а также в общей «неклинической» популяции [38]. И если, как сообщали исследователи, для описания негативных симптомов при шизофрении используются такие понятия, как притупленный аффект, ангедония, абулия, асоциальность и алогия, то те же самые феноменологические явления, возникающие при других психических и неврологических заболеваниях, лишь терминологически определяются иначе.

Таким образом, на инициальных этапах шизофрении представляется особенно важной дифференциация первичных, собственно негативных симптомов, привнесенных начавшимся эндогенным процессом, и вторичных негативных симптомов, в первую очередь ассоциированных с депрессивными и тревожными расстройствами, характерными для юношеского возраста [4; 67].

Созданное на модели хронической шизофрении понятие первичного дефицита имеет четкие диагностические критерии: 1) наличие, по крайней мере, двух из шести негативных симптомов: притупленный аффект (по сравнению с имеющимся ранее у данного индивидуума), уменьшение спектра эмоциональных реакций, (т.е. уменьшение спектра субъективно переживаемых пациентом эмоций), обеднение речи, уменьшение интересов, снижение мотивации, снижение социальной активности; 2) различные комбинации двух и более из вышеперечисленных симптомов, которые существуют на протяжении 12 месяцев и всегда присутствуют в период клинической стабильности; 3) эти симптомы первичны или идиопатичны, т.е. не являются следствием других факторов; 4) пациенты подходят под диагностические критерии шизофрении [37].

Однако это определение, имеющее несомненную ценность в случаях сформировавшегося шизофренического процесса, становится несостоятельным на его инициальном этапе. В связи с относительной подвижностью психопатологических образований в этом периоде болезни, подверженных риску аутохтонных сдвигов и эксацербаций, негативные симптомы, в том или ином виде выявляющиеся на доманифестных этапах, отражают медленное поступательное движение эндогенного процесса, и постепенно начинают занимать доминирующее положение [10; 11; 5]. Возможно, именно гиподиагностикой негативных симптомов на инициальных этапах и можно объяснить полученные B.Kirkpatrick данные, что лишь небольшое количество пациентов с шизофренией (15-25%) имеют первичные персистирующие негативные симптомы [44].

Современные эмпирические исследования определили, что негативные симптомы патогенетически отличаются от других психопатологических доменов (психотического, дезорганизации и пр.) [42] и ассоциированы с такими со-

циальными показателями, как уровень инвалидизации, качество жизни, субъективное самочувствие и определяют качество ремиссии в целом [2; 58]. Существует небольшое количество исследований негативных расстройств на континууме от риска развития шизофрении до первого приступа и хронического процесса со множественными рецидивами [18]. Однако уже получены данные, что негативные симптомы на ранних этапах шизофрении служат маркерами риска манифестации психоза и худшего функционального исхода [58; 67]. Регрессионный анализ негативных симптомов по шкале SOPS показал, что «эмоциональный фактор» (возникновение эмоций, эмоциональная экспрессия, социальная ангедония) ассоциирован с худшим социальным исходом, а «волевой фактор» (нарушение контроля целенаправленной деятельности и мотивации к профессиональной деятельности) — с худшим ролевым функционированием и депрессией [29]. Также имеющаяся корреляция между степенью преморбидного снижения и наличия негативных симптомов не только не зависит от наличия позитивных симптомов, выраженности депрессии или употребления ПАВ, но и проявляется лишь в раннем юношеском возрасте, т.е. на инициальных этапах шизофрении [67]. Также при множественном регрессионном анализе были показаны достоверные корреляции между функцией самообслуживания, абулией и алогией, между межперсональным взаимодействием и ангедонией, между асоциальностью и алогией [42].

Необходимость диагностической оценки негативных симптомов вынуждают исследователей искать патогенетические механизмы их развития с помощью моделей дименсионального ранжирования. Современная модель негативных симптомов при шизофрении постулирует их разделение на два домена: (1) эмпирические дименсии, состоящие из абулии, ангедонии и асоциальности и (2) снижение экспрессивности, включающую уплощение эффекта и алогию [60]. Валидность такой модели подтверждена высокой ее воспроизводимостью с помощью различных диагностических инструментов, различным ответом на терапию и сродством к определенным фазам болезни [42], и позволяет предположить существование разных нейробиологических основ происхождения выделенных доменов.

Однако, последние исследования показали, что предпочтительнее использовать не двух-, а пятифакторную модель, включающую ангедонию, абулию, асоциальность, притупление аффекта и алогию [62]. Транскультуральная валидизация пятифакторной модели негативных симптомов при шизофрении [62] подтверждает возможность ее применения для диагностики и оценки эффективности лечения негативных симптомов. Два аспекта в ней являются доминирующими: снижение эмоциональной экспрессии и снижение мотивации [29]. Также предложено выделение шестого домена — недостаточность «нормального дистресса» [62].

В свете новых подходов определения негативных симптомов применявшиеся ранее шкалы для их оценки представляются устаревшими [1; 42]. Так, известные психометрические инструменты оценки негативных симптомов (SANS, PANSS и BPRS) продемонстрировали ряд существенных недостатков, они не определяют различия между первичными и вторичными негативными симптомами, сфокусированы на анализе поведенческих реакций, включают оценку когнитивных функций, не являющихся негативными симптомами. Шкала оценки негативных симптомов SANS (The Scale of the Assessment of Negative Symptoms) включает такие аспекты как нарушение концентрации внимания, обеднение содержания речи, задержка ответов, обрывы мыслей, неадекватный аффект, недостаточный уход за собой и несоблюдение личной гигиены, которые уже не относят к негативным симптомам шизофрении [42]. Негативная субшкала PANSS оценивает трудности абстрактного мышления и стереотипное мышление, отношение которых к негативным симптомам также вызывает сомнение [42; 39], и не определяет такой негативный симптом как ангедония. Второй фактор шкалы BPRS (The Brief Psychiatric Rating Scale), часто используемый для оценки негативных симптомов, включает эмоциональное избегание, которое может быть следствием иных психопатологических расстройств, т.е. являться вторичным.

В настоящее время большинством экспертов [19; 39] рекомендованы для применения шкалы оценки негативных симптомов BNSS (The Brief Negative Symptom Scale) и CAINS (Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms). Обе шкалы удобны в применении, охватывают весь спектр негативных симптомов, позволяют провести как объективную, так и субъективную их оценку. Они переведены на несколько языков и апробированы в ряде многоцентровых клинических испытаний, показавших высокую степень воспроизводимости результатов, что представляет собой существенный вклад в стандартизацию оценки негативных симптомов.

В научном сообществе также растет интерес к таким инструментам, как самоопросники, которые не требуют значительных затрат времени и усилий со стороны клиницистов и, возможно, в большей степени отражают субъективное состояние пациента. К ним относится самоопросник мотивации и удовольствия (Motivation and Pleasure Scale-Self-Report — MAPS-SR), который, однако, не оценивает все 5 доменов негативных симптомов. Самоопросник негативных симптомов (Self-assessment of Negative Symptoms — SNS) [23], включает оценку социальной изоляции, снижения эмоциональности, абулии, ангедонии, алогии и имеет по данным разработчика высокую чувствительность (92,7%) и специфичность (85,9%). Тем не менее, надежность и валидность этих диагностических инструментов в масштабных исследованиях пока еще остается неопределенной.

Необходимость таргетной терапии негативных симптомов при шизофрении подтверждается дан-

ными, что именно они достоверно коррелируют с худшим функциональным исходом, в то время как собственно психотические симптомы имеют малое сродство к реальному уровню социального функционирования [2; 29]. Кроме того, персистирующие негативные симптомы влияют на приверженность терапии, на мотивацию больного к продолжению лечения [28].

В настоящее время зарегистрировано порядка 40 медикаментов для лечения шизофрении, однако ни одно из них официально не предписано для лечения собственно негативных симптомов [27]. Недостаточная эффективность существующих терапевтических тактик объясняется в первую очередь тем, что нет четкого понимания этиопатогенетических механизмов развития негативных симптомов [52]. Актуальная и в настоящее время концепция J.Jackson (1958) расценивает негативные симптомы как производное утраты или выпадения корковых функции, т.е. связывает их со структурными изменениями ЦНС, что и объясняет слабый ответ на терапию.

Первоначальное представление, что фармакотерапия может влиять на негативные симптомы, возникло в 1980-х годах, когда были получены обнадеживающие данные об эффективности клозапина в лечении резистентной шизофрении. Создание атипичных антипсихотиков в первую очередь рассматривались как перспектива воздействия на негативные симптомы [40]. «Атипичность» их действия связывалась с иными механизмами, отличными от известного дофаминоблокирующего, что привело к созданию сначала антипсихотиков второго поколения, обладающих избирательной антагонистической активностью на рецепторы серотонина 5-HT₂/дофамина D₂, а затем и третьего поколения с частичным агонистическим эффектом на дофаминовые рецепторы (арипипразол, карипразин) [52]. В то время как исследователи продолжают сравнивать антипсихотики разных генераций, полученные данные, в целом, не подтверждают различия между ними в лечении негативных расстройств [9; 56; 33]. Имеющиеся на сегодняшний день результаты, включая несколько последних мета-анализов [27; 33], постулируют, что (1) все антипсихотики показывают сходную эффективность в лечении негативных расстройств и (2) эта эффективность в любом случае является незначительной [52].

Дальнейший поиск терапевтических мишеней в отношении негативных симптомов привел к исследованию препаратов других фармакологических классов. Данные об эффективности антидепрессантов в этой связи противоречивы, что, возможно, объясняется методологией исследования, были ли объектом изучения первичные или вторичные негативные симптомы [16]. Например, 12-недельное плацебо-контролируемое исследование ребоксетина, ингибитора обратного захвата норадреналина, показало его высокую клиническую эффективность в отношении вторичных негативных симптомов на когорте больных, страдающих хронической шизофренией и получавших

в качестве основной терапии галоперидол [57]. А с другой стороны, недавний мета-анализ клинического применения миртазапина, норадренергического и серотонинергического антидепрессанта, показал значительную его эффективность в лечении первичных негативных расстройств [64]. Еще одним перспективным направлением является применение серотонинергических препаратов, антагонистов 5-HT₂ рецепторов (ритансерин, пимавансерин) [35; 47].

Растущее внимание к терапии негативных симптомов возобновило интерес к такому фармакологическому классу, как стимуляторы ЦПС, которые традиционно не применялись у больных шизофренией из-за риска обострения психотических симптомов. Однако, анализ последних работ продемонстрировал преимущества этих средств в лечении негативных симптомов в когорте клинически стабильных больных [40]. По данным обзора свою эффективность показали лекарства, обычно используемые для лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) (например, метилфенидат, D-амфетамин), а также препараты, применяемые для лечения гиперсомнии (модафинил, армодафинил) [41].

Средства, воздействующие на NMDA-рецепторы, эффективны не только в отношении негативных, но также позитивных и когнитивных симптомов [31]. Так, показана клиническая перспективность ряда препаратов, имеющих сродство к NMDA-рецепторам (d-серин, саркозин, N-ацетилцистеин, d-циклосерин) [15]. Также, получены данные об эффективности мемантина в отношении редукции негативных расстройств [7; 53].

Из других фармакологических классов определенным потенциалом в терапии негативных симптомов обладают ингибиторы холинэстеразы, традиционно применяемые для лечения когнитивных нарушений при шизофрении (ривастигмин, донепезил, галантамин) [21; 54], половые гормоны, в частности дегидроэпиандростерон [65], а также окситоцин [49].

В свете современного представления об определяющей роли воспаления и изменения иммунного ответа в патогенезе шизофрении [45] предполагается, что противовоспалительные средства могут применяться для редукции негативных симптомов. Так, при изучении миноциклина, антибиотика широкого спектра, производного тетрациклина, обладающего нейропротекторными свойствами, опосредованным противовоспалительным, антиапоптотическим и антиоксидантным эффектами, была установлена его эффективность в отношении негативных симптомов [48]. Внимание уделяется и нелекарственным методам лечения. Так, установлена определенная эффективность транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) с разной степенью выраженности, зависящей от продолжительности и глубины воздействия, а также частоты стимулов [17; 55]. Изучается возможность применения транскраниальной электро-стимуляции [32] и электросудорожной терапии

(ЭСТ) для редукции негативных симптомов [50]. Существует ряд исследований повторной стимуляции блуждающего нерва и ее влияния на выраженность негативных симптомов [34].

Обсуждается возможность применения психосоциальных методик для влияния на негативные симптомы. Так, тренинг социальных навыков может уменьшить функциональные нарушения и повысить социальную компетентность в таких сферах, как самообслуживание, трудовая занятость, досуг и межличностные взаимоотношения [59]. В некоторых клинических руководствах рекомендуется применение таких нелекарственных методов, как например, музыкотерапия, особенно в тех случаях, когда антипсихотики не эффективны [46].

В целом, для выбора терапевтической тактики в отношении негативных расстройств показателями являются данные сравнительной оценки эффективности различных психотерапевтических средств с указанием степени редукции не-

гативных симптомов по результатам метаанализа 168 плацебо-контролируемых исследований [27]. Так, в порядке убывания наибольшей эффективности обладают антипсихотики 2-го поколения (-0.579), комбинации фармакологических средств (-0.518), психотерапия (-0.396); монотерапия антидепрессантами (-0.349), глутаматергические препараты (-0.289). По данным метаанализа не показали отличий от плацебо нейрорептики 1-го поколения и психостимуляторы.

Негативные симптомы на инициальном этапе шизофрении являются малоизученной областью психиатрии, и в то же время обладающей большим исследовательским потенциалом в отношении понимания патогенетических механизмов эндогенного процесса, его раннего распознавания, терапевтического воздействия и влияния на течение болезни и ее исходы с возможностью снижения степени прогрессивности и улучшения качества как симптоматической, так и функциональной ремиссии.

Литература / References

1. Ассанович М.В. Клинические шкалы оценки негативного синдрома при шизофрении. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; 1:27-31. [Assanovich MV. Clinical evaluation scale of negative syndrome of schizophrenia. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017; 1:27-23. (In Russ.).]
2. Бархатова А.Н. Прогностическое значение психопатологической структуры ремиссии на начальном этапе шизофрении. Журн неврол и психиатр им. С.С.Корсакова. 2019; 3:5-11. [Barkhatova AN. Prognostic importance of the psychopathological remission structure at the initial stage of schizophrenia. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 3:5-11. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro20191190315.
3. Демчева Н.К., Кузнецов С.В., Михайлов В.И. Формирование, клиника и динамика негативной симптоматики на инициальном этапе шизофрении. Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2015; 10:13-20. [Demcheyeva NK, Kazakhovtzev BA, Mikhailov VI. Formation, clinic and dynamic of negative symptomatic of the initial stage of schizophrenia. Vestnik Nevrologii, Psichiatrii i Neurohirurgii. 2015; 10:13-20. (In Russ.).]
4. Каледва В.Г., Омелченко М.А., Румянцев А.О. Психотический риск в юношеском возрасте. Психиатрия и психофармакотерапия. 2017; 19(2):27-33. [Kaleda VG, Omelchenko MA, Rumyantsev AO. Psychotic risk in a young age. Psichiatriya i psihofarmakoterapiya. 2017; 19(2):27-33. (In Russ.).]
5. Коцюбинский А.П., Еричев А.Н., Клайман В.О., Шмонина О.Д. Биопсихосоциальная модель шизофрении и ранние неадаптивные схемы. Часть 1. Уязвимость-диатез-стресс. Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. 2016; 2:3-7. [Kotsubinsky AP, Erichev AN, Klaiman VO, Shmonina OD. Biopsychosocial model of schizophrenia and early maladaptive schemas Part 1. Vulnerability-diathesis-stress. Obzrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2016; 2:3-7. (In Russ.).]
6. Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е. Нозоспецифические и половозрастные особенности депрессий у подростков. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2018; 2:18-23. [Mazaeva NA, Kravchenko NE. The nosospecific and age-sex dependent peculiarities of adolescent depressions. Sovremennaya terapiya v psichiatrii i nevrologii. 2018; 2:18-23. (In Russ.).]
7. Осадший Ю.Ю., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А., Вобленко Р.А. Рандомизированное простое слепое плацебо-контролируемое исследование мемантина как дополнительного средства для лечения негативных симптомов при параноидной шизофрении. Современная терапия психических расстройств. 2015; 3:2-7. [Osadshiy YuYu, Archakov DS, Tarakanova EA, Voblenko RA. A randomized single-blind placebo controlled trial of memantine, as adjunctive therapy for treatment of negative symptoms of paranoid schizophrenia. Sovremennaya terapiya psichicheskikh rasstroistv. 2015; 3:2-7. (In Russ.).]
8. Ротштейн В.Г. Шизофрения: возраст больных к периоду начала заболевания. Журн неврол и психиатр им. С.С.Корсакова. 2014; 12:23-30. [Rotshtein VG. Schizophrenia: age at disease onset. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 3:5-11. (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro201411412123-30.
9. Сиволан Ю.П. Типичные и атипичные антипсихотики: насколько существенны различия? Журн неврол и психиатр им. С.С.Корсакова. 2018; 118(11):125-129. [Sivolap YuP. Typical and atypical antipsychotics: how significant are the

- differences? *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(11):125-129 (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro2018118111125.
10. Смуглевич А.Б. Неманифестные этапы шизофрении — психопатология и терапия. *Журн неврол и психиатр им. С.С.Корсакова*. 2005;105(5):4-10. [Smulevich AB. Non-manifested stages of schizophrenia: psychopathology and therapy. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2005; 105(5):4-10. (In Russ.).]
 11. Смуглевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Лобанова В.М., Воронова Е.И., Жулин В.О., Колыцкая Е.В., Самойлова Е.Д., Сорокина О.Ю. Расстройства личности и шизофренический дефект (проблема коморбидности). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 11:4-14. [Smulevich AB, Dubnitskaya EB, Lobanova VM, Voronova EI, Zhylin VO, Kolyutskaya EV, Samoilova ED, Sorokina Yu. Personality disorders and schizophrenic defect (problem of comorbidity). *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 11:4-14 (In Russ.).] doi: 10.17116/jnevro201811811114.
 12. Albert N., Madsen T., Nordentoft M. Early Intervention Service for Young People With Psychosis: Saving Young Lives. *JAMA Psychiatry* 2018; 75(5):427-428. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0662.
 13. Albert U., Tomassi S., Maina G., Tosato S. Prevalence of non-psychotic disorders in ultra-high risk individuals and transition to psychosis: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2018; 270:1-12. doi: 10.1016/j.psychres.2018.09.028.
 14. Armando M., Pontillo M., Vicari S. Psychosocial interventions for very early and early-onset schizophrenia: a review of treatment efficacy. *Curr Opin Psychiatry* 2015; 28:312-323. doi: 10.1097/YCO.0000000000000165.
 15. Balu D. The NMDA receptor and schizophrenia: From pathology to treatment. *Adv Pharmacol* 2016; 76:351-382. doi: 10.1016/bs.apha.2016.01.006.
 16. Barnes T., Leeson V., Paton C., Costelloe C., Simon J., Kiss N. et al. Antidepressant Controlled Trial For Negative Symptoms In Schizophrenia (ACTIONS): a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial. *Health Technol Assess*. 2016; 20(29):1-46. doi: 10.3310/hta20290.
 17. Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, Mazzarini L, Khan N, Antonacci G, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review. *Eur Psychiatry*. 2013; 28(1):30-39. doi: 10.1016/j.eurpsy.2012.02.006.
 18. Brucato G, Masucci MD, Arndt LY et al. Baseline demographics, clinical features and predictors of conversion among 200 individuals in a longitudinal prospective psychosis-risk cohort. *Psychol Med*. 2017:1-13. doi: 10.1017/S0033291717000319.
 19. Carpenter W., Blanchard J., Kirkpatrick B. New Standards for Negative Symptom Assessment. *Schizophr Bull*. 2016; 42(1): 1-3. doi: 10.1093/schbul/sbv160.
 20. Carrion R., Demmin D., Author A., McLaughlin D., Olsen R., Lencz T., Correll C., Cornblatt B. Duration of attenuated positive and negative symptoms in individuals at clinical high risk: Associations with risk of conversion to psychosis and functional outcome. *J Psychiatr Res*. 2016; 81:95-101. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.06.021
 21. Choi KH, Wykes T, Kurtz MM. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry*. 2013; 203(3):172-178. doi: 10.1192/bjp.bp.111.107359.
 22. Cornblatt B., Lencz T., Obuchowski M. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives *Schizophr Res*. 2002; 1;54(1-2):177-186.
 23. Dollfus S., Mach C., Morello R. Self-Evaluation of Negative Symptoms: A Novel Tool to Assess Negative Symptoms. *Schizophr Bull*. 2016; 42(3):571-578. doi: 10.1093/schbul/sbv161.
 24. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association; American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 2013.
 25. Eranti SV, MacCabe JH, Bundy H, Murray RM. Gender difference in age at onset of schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2013; 43:155-167. doi: 10.1017/S003329171200089X.
 26. Foussias G, Agid O, Fervaha G, Remington G. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24:693-709. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.10.017.
 27. Fusar-Poli P, Papanastasiou E, Stahl D, Rocchetti M, Carpenter W, Shergill S, et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophr Bull*. 2015; 41(4):892-899. doi: 10.1093/schbul/sbu170.
 28. Galderisi S, Rossi A., Rocca P, Bertolino A., Mucci A., Bucci P. et al. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*. 2014; 13(3):275-287. doi: 10.1002/wps.20167.
 29. Galderisi S., Mucci A., Buchanan R., Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018; 5(8):664-677. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30050-6.
 30. Girolamo G., McGorry P., Sartorius N. Age of onset of mental disorders. Etiopathogenetic and Treatment Implications. Springer International Publishing AG, Switzerland. 2019; 55-74.
 31. Goff D. Drug development in schizophrenia: are glutamatergic targets still worth aiming at? *Curr Opin Psychiatry*. 2015; 28(3):207-215. doi: 10.1097/YCO.0000000000000152.
 32. Gomes J., Shiozawa P., Dias A., Valverde D., Akiba H., Trevizol A. et al. Left dorsolateral prefrontal cortex anodal tDCS effects on negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul*. 2015; 8(5):989-991. doi: 10.1016/j.brs.2015.07.033.
 33. Harvey RC, James AC, Shields GE. A systematic review and network meta-analysis to assess the

- relative efficacy of antipsychotics for the treatment of positive and negative symptoms in early-onset schizophrenia. *CNS Drugs*. 2016; 30(1):27–39. doi: 10.1007/s40263-015-0308-1.
34. Hasan A, Wolff-Menzler C, Pfeiffer S, Falkai P, Weidinger E, Jobst A, et al. Transcutaneous noninvasive vagus nerve stimulation (tVNS) in the treatment of schizophrenia: a bicentric randomized controlled pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 265(7):589–600. doi: 10.1007/s00406-015-0618-9.
 35. Khodaie-Ardakani MR, Seddighi S, Modabbernia A, Rezaei F, Salehi B, Ashrafi M, et al. Granisetron as an add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *J Psychiatr Res*. 2013; 47(4):472–478. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.01.011.
 36. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006; 32:214–219. doi: 10.1093/schbul/sbj053
 37. Kirkpatrick B., Mucci A., Galderisi S. Primary, enduring negative symptoms: An upgrade on research. *Schizophrenia Bulletin*. 2017; 43(4):730–736. doi:10.1093/schbul/sbx064.
 38. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms—a review of mechanisms, assessment and treatment *Schizophr Res*. 2017; 186:29–38. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.003.
 39. Kumari S., Malik M., Florival C., Manalai P., Sonje S. An assessment of five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used symptoms rating scales in schizophrenia and comparison to newer scales (CAINS, BNSS). *J Addict Res Ther*. 2017; 8(3):324. doi: 10.4172/2155-6105.1000324.
 40. Lieberman JA, Davis RE, Correll CU, Goff DC, Kane JM, Tamminga CA, Mates S, Vanover KE. ITI-007 for the treatment of schizophrenia: A 4-week randomized, double-blind, controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2016; 79(12):952–961. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.026.
 41. Lindenmayer JP, Nasrallah H, Pucci M, James S, Citrome L. A systematic review of psychostimulant treatment of negative symptoms of schizophrenia: challenges and therapeutic opportunities. *Schizophr Res*. 2013; 147(2–3):241–252. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.019.
 42. Marder S., Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*. 2017; 16(1):14–24. doi: 10.1002/wps.20385.
 43. Menghini-Müller S., Studerus E., Ittig S., Heitz U., Egloff L., Andreou C. Gender differences of patients at-risk for psychosis regarding symptomatology, drug use, comorbidity and functioning—Results from the EU-GEI study. *Eur Psychiatry*. 2019; 59:52–59. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.04.007
 44. Mucci A., Merlotti E., Ukok A., Aleman A., Galderisi S. Primary and persistent negative symptoms: Concepts, assessments and neurobiological bases. *Schizophrenia Research*. 2017; 186:19–28. doi: 10.1016/j.schres.2016.05.014.
 45. Muller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015; 9:372. doi: 10.3389/fnins.2015.00372
 46. NICE. Psychological therapy and psychological interventions in the treatment and management of schizophrenia: arts therapies. In: *Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care*. Vol National Clinical Guideline Number 82. Updated Edition ed. Leicester, London: The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists; 2010:251–257.
 47. Noroozian M, Hashmi S, Hosseini SM, Odobenid A, Khodaie-Ardakani MR, Mortifies O, et al. A placebo-controlled study of triplication added to risperidone for the treatment of negative symptoms in chronic and stable schizophrenia. *Psychopharmacol (Berl)* 2013; 228(4):595–602. doi: 10.1007/s00213-013-3064-2.
 48. Moya K, Kishi T, Iwata N. Efficacy and tolerability of minocycline augmentation therapy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29(5):483–491. doi:10.1002/hup.2426.
 49. Oya K, Matsuda Y, Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Efficacy and safety of oxytocin augmentation therapy for schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2016; 266(5):439–450. doi: 10.1007/s00406-015-0634-9.
 50. Park S, Lee MK. Successful electroconvulsive therapy and improvement of negative symptoms in refractory schizophrenia with clozapine-induced seizures: a case report. *Psychiatr Danub*. 2014; 26(4):360–362.
 51. Poulton R., Moffitt T., Silva P. The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study: overview of the first 40 years, with an eye to the future. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2015; 50(5):679–693. doi: 10.1007/s00127-015-1048-8.
 52. Remington G., Foussias G., Fervaha G., Agid O., Takeuchi h., Lee J., Hahn M. Treating negative symptoms in schizophrenia: an update. *Curr Treat Options Psychiatry*. 2016; 3:133–150. doi: 10.1007/s40501-016-0075-8.
 53. Rezaei F, Mohammad-Karimi M, Seddighi S, Modabbernia A, Ashrafi M, Salehi B, et al. Memantine add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013; 33(3):336–342. doi: 10.1097/JCP.0b013e31828b50a7.
 54. Shafiti S., Khoei A. Effectiveness of rivastigmine on positive, negative, and cognitive symptoms of schizophrenia: a double-blind clinical trial. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016; 6(5):308–316. doi: 10.1177/2045125316656334.
 55. Shi C, Yu X, Cheung EF, Shum DH, Chan RC. Revisiting the therapeutic effect of rtms on

- negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2014; 215(3):505–513. doi: 10.1016/j.psychres.2013.12.019.
56. Shoja Shafti S, Fallah JP. A comparative study between olanzapine and risperidone regarding drug-induced electrocardiographic changes. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2014; 2014:637016. doi: 10.1155/2014/637016.
 57. Shoja Shafti S, Jafarabad MS, Azizi R. Amelioration of deficit syndrome of schizophrenia by norepinephrine reuptake inhibitor. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2015; 5(5):263–70. doi: 10.1177/2045125315591953.
 58. Siegrist K., Millier A., Amri I., Aballea S., Toumi M. Association between social contact frequency and negative symptoms, psychosocial functioning and quality of life in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research.* 2015; 230(3):860–866. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.039.
 59. Staring A., Ter Huurne M., van der Gaag V. Cognitive behavioral therapy for negative symptoms (CBT-n) in psychotic disorders: a pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2013; 44(3):300–306. doi: 10.1016/j.jbtep.2013.01.004.
 60. Strauss G., Horan W., Kirkpatrick B., Fischer B., Keller W., Miski P. et al. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res.* 2013; 47(6):783–790. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.01.015.
 61. Strauss GP, Cohen AS. A Transdiagnostic Review of Negative Symptom Phenomenology and Etiology. *Schizophr Bull.* 2017; 43(4):712–719. doi: 10.1093/schbul/sbx066.
 62. Strauss G., Ahmed A., Young J., Kirkpatrick B. Reconsidering the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review of Evidence Supporting the 5 Consensus Domains. *Schizophr Bull.* 2018; 12. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/schbul/sby169
 63. van der Werf M., Hanssen M., Kahler S., Verkaaik M., Verhey F. et al. Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychol Med.* 2014; 44:9–16. doi: 10.1017/S0033291712002796.
 64. Vidal C, Reese C, Fischer BA, Chiapelli J, Himelhoch S. Meta-analysis of efficacy of mirtazapine as an adjunctive treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2015; 9(2):88–95. doi: 10.3371/CSRP.VIRE.030813.
 65. Vuksan-Cusa B., Sagud M., Rados I. The role of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in schizophrenia. *Psychiatria Danubina.* 2016; 28(1): 30–33.
 66. Woodberry K., Shapiro D., Bryant C., Seidman L. Progress and future directions in research on the psychosis prodrome: A review for clinicians. *Harvard Review of Psychiatry.* 2016; 24(2):87–103. doi: 10.1097/HRP.0000000000000109.
 67. Yung A., Nelson B., McGorry P., Wood S., Lin A. Persistent negative symptoms in individuals at Ultra High Risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2019; 206:355–361. doi: 10.1016/j.schres.2018.10.019. doi: 10.1016/j.schres.2018.10.019.

Сведения об авторе

Омельченко Мария Анатольевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела юношеской психиатрии ФГБНУ «Научного центра психического здоровья», Москва. E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru