

Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза)

© А.Б. СМУЛЕВИЧ^{1, 2}, Т.П. КЛЮШНИК¹, В.М. ЛОБАНОВА¹, Е.И. ВОРОНОВА^{1, 2}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Резюме

В статье рассматриваются история, современные и собственные представления авторов о связи лежащих в основе шизофрении патологических процессов, реализующихся негативными и позитивными расстройствами. Показано, что по мере развития научной психиатрии модус оценки соотношения позитивных и негативных симптомов кардинально изменялся: от выступающих в клиническом единстве рядоположенных психопатологических образований до гетерогенных по клинико-патогенетической значимости дименсиональных структур. Сделан вывод, что позитивные и негативные расстройства выступают в клиническом пространстве шизофрении в качестве двух психопатологически и патогенетически самостоятельных образований. Считают, что новая парадигма взаимосвязи позитивных и негативных расстройств: взаимодействие позитивных и дефицитарных образований, осуществляемое в клиническом пространстве шизофрении, выявляет дифференцированные для каждой из дименсиональных структур психопатологические функции. Негативные расстройства выступают в качестве «трансформеров», видоизменяющих характеристики первоначально транснозологических позитивных расстройств до уровня предпочтительных для шизофрении психопатологических образований; позитивные симптомокомплексы в свою очередь обнаруживают свойства «модераторов», усиливающих, амплифицирующих проявления дефицитарных дименсий. Представленный в настоящем исследовании психопатологический конструкт связи дименсиональных структур создает условия для разработки новой концепции психофармакотерапии шизофренического дефицита: в качестве «целевых симптомов» медикаментозного воздействия рассматриваются совместно как негативные, так и амплифицирующие их позитивные расстройства.

Ключевые слова: шизофрения, негативные расстройства, позитивные расстройства, терапия.

Информация об авторах:

Смулевич А.Б. — <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

Ключник Т.П. — <http://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Лобанова В.М. — <https://orcid.org/0000-0002-7183-1536>

Воронова Е.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>; e-mail: voronova_e@mail.ru*

* — автор, ответственный за переписку

Как цитировать:

Смулевич А.Б., Ключник Т.П., Лобанова В.М., Воронова Е.И. Негативные и позитивные расстройства при шизофрении (аспекты созависимости, психопатологии, патогенеза). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(6 вып. 2):13–22.
<https://doi.org/10.17116/jnevro202012006213>

Negative and positive disorders of schizophrenia (issues of co-dependence, psychopathology and pathogenesis)

© A.B. SMULEVICH^{1, 2}, T.P. KLUSCHNIK¹, V.M. LOBANOVA¹, E.I. VORONOVA^{1, 2}

¹Mental health research center, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

The authors consider current and own conceptions about correlations of the processes underlying the pathogenesis of schizophrenia presented by negative and positive disorders. With growth of academic psychiatry, evaluation of a correlation between positive and negative dimensions has changed dramatically: on the one hand presenting in clinical unity — simultaneous psychopathologic structures, and on the other hand being clinically and pathogenetically heterogenic in dimensional structure. According to our clinical and biological findings and an analysis of fundamental neurobiological studies, positive and negative disorders present in the clinical picture of schizophrenia as two separate psychopathological and pathogenetic structures. A new paradigm of the correlation between positive and negative structures — the interaction between positive and deficit symptoms — reveals psychopathological functions differentiated for each of dimensional structures. Negative disorders act as «transformers» modifying characteristics of primary transnosological positive disorders to the level of psychopathological structures preferable for schizophrenia; positive disorders, in their turn, act as «moderators» augmenting, amplifying manifestations of negative symptoms. This

psychopathological construct of the correlation between dimensional structures paves a way for the development of a new concept of psychopharmacological treatment of schizophrenic deficit: both negative symptoms and amplifying positive symptoms are considered as «target symptoms» for pharmacological interventions.

Key words: schizophrenia, negative symptoms, positive symptoms, therapy.

Information about authors:

Smulevich A.B. — <https://orcid.org/0000-0003-2737-3432>

Kluschnik T.P. — <http://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

Lobanova V.M. — <https://orcid.org/0000-0002-7183-1536>

Voronova E.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6605-4851>; e-mail: voronova_e@mail.ru*

* — corresponding author

To cite this article:

Smulevich AB, Kluschnik TP, Lobanova VM, Voronova EI. Negative and positive disorders of schizophrenia (issues of co-dependence, psychopathology and pathogenesis). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120 (6 vyp 2):13–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006213>

Начало разработке систематики негативных и позитивных симптомокомплексов в течении шизофренического процесса было положено в исследованиях, относящихся к донозологическому периоду, в первую очередь в работах W. Griesinger [1]. В донозологическую эру анализ негативных изменений проводился преимущественно в границах представлений о вторичном помешательстве, относительно изолированно от позитивных расстройств.

На нозологическом этапе развития клинической психиатрии объект исследования при изучении дефицитарных расстройств и их корреляции с позитивными симптомокомплексами коренным образом изменился. Исследования, осуществляемые в рамках концепции Dementia praecox (и в последующем шизофрении), стали реализовываться на базе другого клинического конструкта, охватывающего все этапы развития болезненного процесса, которые включал не только негативные, но и позитивные расстройства. В это время у истоков исследований шизофренического дефекта стояли E. Kraepelin [2] и E. Bleuler [3]. Несмотря на то что исходные позиции обоих авторов в отношении квалификации негативных расстройств как первичных, определяющих клинику и прогноз заболевания психопатологических феноменов, в общем виде совпадают, разрабатываемые в дальнейшем их последователями концепции шизофренического дефекта и соотношения негативных расстройств с позитивными кардинальным образом расходятся.

При том, что E. Kraepelin в своих фундаментальных работах изначально ставит негативные изменения в приоритетное положение¹, ему принадлежит идея объединения негативных расстройств с феноменами позитивного ряда. Именно такой «альянс», по мнению автора, и обеспечивает вариативность форм (кататоническая, гебефреническая, параноидная) Dementia praecox (категори-

альная модель психопатологического пространства Dementia praecox).

В ряде исследований², принадлежащих последователям Крепелиновской парадигмы [4, 5], сохранялась идея «ядерного» дефицитарного синдрома (*по существу первичного шизокарного негативного расстройства*; курсив авт.), который, объединяясь с дифференцированной по формам (кататоническая, гебефреническая, параноидная) позитивной симптоматикой, выступает в качестве облигатной составляющей, «общего знаменателя», в клиническом пространстве каждого из выделяемых вариантов шизофрении.

На следующем этапе исследований, выполняемых на базе категориальной модели, приоритетное положение отводится концепции «рядоположенности», т.е. паритетного участия позитивных и негативных расстройств в формировании клинического пространства каждой из выделяемых форм шизофрении [6, 7].

Модель «рядоположенности» позитивных и негативных психопатологических образований реализуется и в разработках типологии дефицитарных расстройств — негативные образования систематизируются на синдромальной основе по принципу классификации позитивных расстройств. При этом выделяемые типы негативных синдромов даже терминологически идентифицируются с позитивными симптомокомплексами (а также расстройствами личности): психопатии — психопатоподобный дефект [8, 9]; олигофрении — олигофреноподобный дефект [10, 11] или диссоциативно-олигофреноподобный дефект [12]; органическая патология — псевдоорганический дефект [8, 13]; брадифрениа — псевдобрадифренический дефект; астения — астенический дефект [14, 15].

С начала XX века параллельно с развитием категориального подхода формировалось альтернативное клинкопатогенетическое направление, базирующееся на дименси-

¹E. Kraepelin в качестве облигатного признака Dementia praecox рассматривает прогрессивно нарастающий дефект — «ядерные» эмоционально-волевые нарушения (явления душевной тупости, эмоциональной жестокости, утрата самостоятельных побуждений и целей, повышенная внушаемость воли) и исход в слабоумие («Verblodung»). В пользу правомочности такого утверждения может свидетельствовать следующая цитата из «Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte» [2]: «несмотря на то что на первом плане в структуре психических эпизодов находятся галлюцинаторно-бредовые нарушения, в основе болезненного процесса всегда лежит первичный психический дефект».

²Наиболее четко эта позиция представлена в рамках получившей широкую известность «дефектологической модели шизофрении», сформулированной в работе J. Klosterkotter «Schizophrenia simplex» [5]. Автор вслед за E. Kraepelin рассматривает в качестве эталона шизофренического дефекта синдром комплексного психического дефицита, включающий «ядерные» (по E. Kraepelin) когнитивные, аффективные и волевые расстройства. Этот синдром определяет нозологическую специфичность всей группы расстройств, объединяемых понятием «шизофрения».

ональной модели³ психопатологии шизофрении. В первой половине XXI века это направление стало занимать лидирующее положение в изучении шизофренического дефекта. Негативные расстройства в рамках этой парадигмы рассматриваются в качестве самостоятельного, первичного по отношению к другим феноменам в клиническом пространстве шизофрении образования.

Основоположником клинико-патогенетического подхода к изучению шизофренического дефекта принято считать Е. Bleuler [3]. Согласно концепции автора, проявления шизофрении гетерогенны и подразделяются на «базисные» («Grundsymptomen»)⁴ и «акцессорные» («Akzessorischen Erscheinungen») феномены. Базисные симптомы, согласно Е. Bleuler, являются непосредственным, основным проявлением ядерного биологического процесса при шизофрении, в то время как «акцессорные» феномены играют лишь второстепенную роль. При этом очевидна клиническая обоснованность устанавливаемой Е. Bleuler клинико-патогенетической значимости негативных расстройств, что нашло подтверждение в большинстве последующих исследований, посвященных этой проблеме [16—18].

Первостепенное значение при анализе шизофренического дефекта в рамках клинико-патогенетического направления приобретает тот факт, что выделяемые Е. Bleuler базисные симптомы определяют структуру свойственных шизофрении дефицитарных изменений. Фактически базисные симптомы являются прообразом выделяемого на современном этапе конструкта негативных расстройств («persistent negative symptoms» W. Carpenter и соавт. [24]): так, апатия/абулия соответствует блейлеровской амбивалентности; уплощенный аффект — аффективной бедности, асоциальность — аутизму, алогия — ассоциативному распаду.

Несмотря на то что в начале XXI века в концептуализации природы негативных расстройств был достигнут своего рода консенсус [25], место позитивных расстройств в пространстве клинико-патогенетического конструкта шизофрении остается неопределенным. Блейлеровская парадигма в отношении анализа соподчиненности позитивных и негативных феноменов не имеет четкой структуры и далеко не всегда (как это будет показано ниже) соответствует со-

³В основе дименсиональной модели шизофрении лежит представление о самостоятельности психопатологических феноменов, определяющих клиническую картину эндогенного процесса. Симптоматические дименсии в пространстве шизофрении представляют собой обособленные психопатологические единицы с автономным патогенетическим механизмом.

⁴Концепция базисных симптомов Е. Bleuler позднее была заимствована J. Berge [19] при разработке конструкта «основного расстройства» («Grundsstörungen»). Модель «основного расстройства» положила начало целому направлению энергетических теорий шизофренического дефекта [20], психофизиологических [21] и клинико-патогенетических [22] исследований шизофренического дефицита. Особое место в ряду исследований патогенетического направления занимает модель шизофренического дефекта, принадлежащая Т.И. Юдину [23]. Автор выдвигает концепцию «первичного дефект-синдрома», непосредственно связанного с эндогенным процессом (в отличие от приведенных выше, по существу психологических исследований, эта концепция носит клинический характер). Первичный дефект-синдром определяет по Т.И. Юдину клинику, течение и структуру исхода шизофренического процесса, обнаруживается задолго до острой манифестации болезненного процесса в виде «первичного надлома», «неожиданного изменения жизненной кривой в сторону уплощения аффективности, обеднения активности», «нарастает глубокими глухими тонами» по мере течения болезни и сопровождается утратой трудоспособности, обеднением стремлений и воли, нарастанием черт прагматичности и эмоциональной безучастности. Принадлежащая Т.И. Юдину концепция первичного дефект-синдрома легла в основу ряда клинических исследований.

временным клиническим и биологическим данным о статике и динамике этих психопатологических образований.

Представления о клинической значимости позитивных расстройств и соответственно их связи с дефицитарными образованиями неоднократно изменялись: от выступающих в клиническом единстве, рядоположенных и предположительно сходных по генезу негативным расстройствам и даже превалирующим по клиническому и диагностическому потенциалу [26, 27] до вторичных, лишенных нозологической специфичности и диагностической достоверности, спровоцированных психогенно либо отражающих различные функциональные воздействия (реакцию личности на психическое заболевание и пр.).

Остановимся на трех основных сформированных к настоящему времени клинико-патогенетических концепциях совмещенных патологических процессов, реализующихся негативными и позитивными расстройствами.

В качестве первой выступает теория «диссолюции» J. Jackson [28], согласно которой негативная симптоматика определяется «выпадением» функций вследствие разрушения высших уровней нервной системы, а позитивная является результатом «высвобождения активности» эволюционно более древних низших зон коры. На современном уровне развития клинической и биологической психиатрии эта концепция не получила достаточной доказательной базы [17, 29].

Второе место отводится концепции «нетождественных», совмещенных в клиническом пространстве шизофрении патологических процессов А.В. Снежневского [30]. В соответствии с конструктом, разработанным автором, в рамках психопатологического синдрома функционируют «как бы на разных уровнях» два ряда клинических образований: позитивные расстройства — верхний уровень, негативные расстройства — нижний уровень⁵.

Третье место занимает модель гетерогенных как в плане патогенеза, так и клинической значимости процессов J. Strauss и соавт. [16]. В рамках разработанного авторами клинико-патогенетического конструкта (концепция негативной шизофрении) выделяются: 1) «ядерный» анатомо-деструктивный процесс, характерный исключительно для шизофрении⁶; в клинике представлен негативными расстройствами; 2) неспецифический процесс — реакции, обусловленные самыми различными патогенетическими факторами, а не одним длительным заболеванием; в клинике реализуется позитивными симптомокомплексами.

Концепция авторов модели негативной шизофрении применительно к природе позитивных расстройств, по сути дублирующая взгляды Е. Bleuler, не полностью соответствует (как это будет показано ниже) современным клиническим и биологическим данным о статике и динамике этих психопатологических образований.

Материалы фундаментальных исследований в области нейробиологии, а также данные собственных клинико-биологических разработок [31—36] позволяют выдвинуть

⁵Необходимо отметить, что принадлежащая А.В. Снежневскому идея интерпретации негативных и позитивных расстройств как двух рядоположенных патологических образований предшествовала (что неоднократно подчеркивается в зарубежных работах [16, 17]) формированию представлений о двух гетерогенных патологических процессах, ставших основой психопатологической модели негативной шизофрении.

⁶Этот деструктивный процесс, согласно J. Strauss и соавт. [16], обуславливает тот особый психический исход, который был обозначен как «слабоумие» и позволил Е. Кгаерпелю разработать конструкт Dementia praecox.

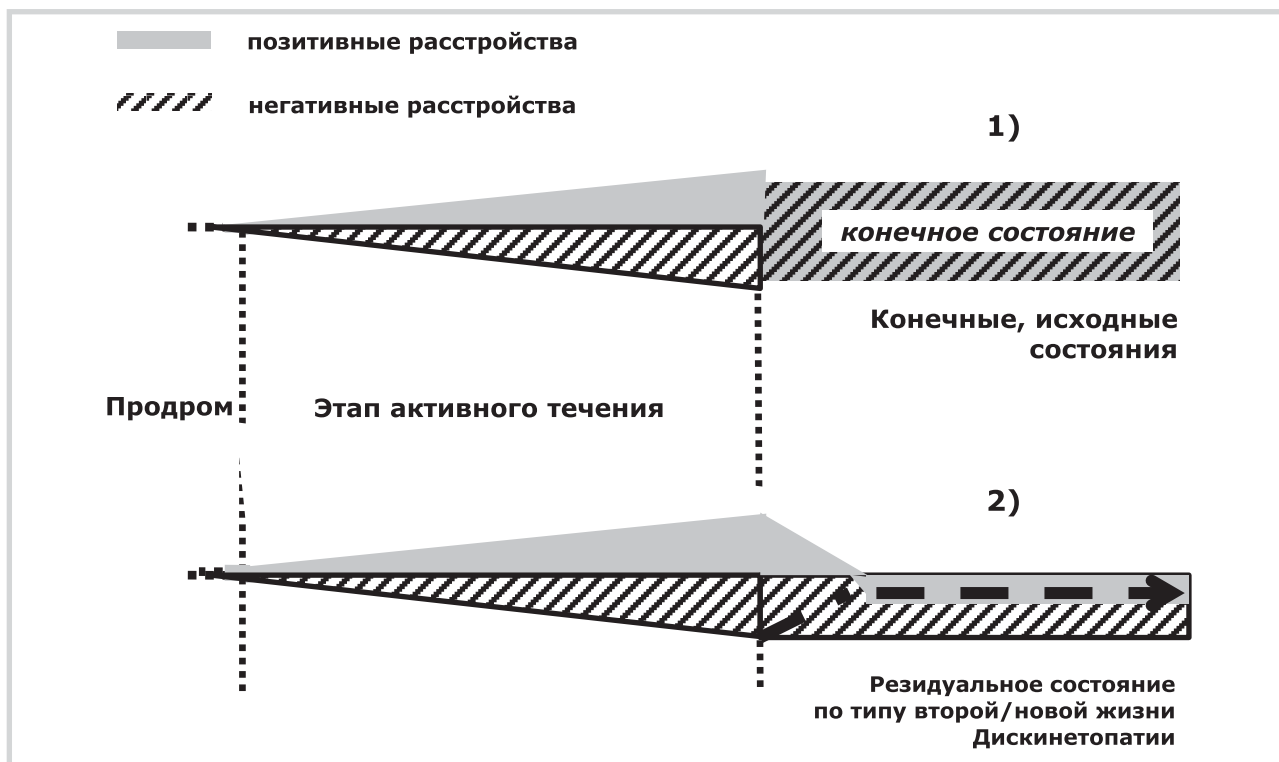


Рис. 1. Симультанно-прогредиентное течение негативных/положительных расстройств в виде конечных/исходных (1) либо постпроцессуальных резидуальных состояний (2).

Fig. 1. Simultaneously progressive course of positive/negative symptoms in terminal (1) or residual states (2).

нуть следующее положение: формирование как позитивной, так и негативной симптоматики, выступающей в клиническом пространстве шизофрении, происходит в рамках единого процесса — нейровоспаления.

Вместе с тем развитие этих патологических дименсий (позитивные/негативные расстройства) ассоциировано с двумя различными, хотя и взаимосвязанными молекулярными механизмами. В основе первого из них, определяющего развитие обратимых позитивных симптомокомплексов, лежит дисбаланс в нейротрансмиссии, формирующийся вследствие влияния провоспалительных цитокинов, синтезируемых активированной микроглией, на катаболизм триптофана и смещения его в сторону кинуренового пути [37, 38]. В основе второго механизма, определяющего развитие прогрессирующих и относительно необратимых негативных изменений, лежит процесс нейродегенерации, связанный с синтезом активированной микроглией большого количества нейротоксических метаболитов: активных форм кислорода, азота, глутамата, аспартата и др., что ведет к повреждению нейронов и глии, потере функционирующих синапсов и нарушению функционирования нейронных сетей [39, 40]. Нейротоксические метаболиты образуются также в ходе кинуренового пути метаболизма триптофана, усугубляя нейродегенеративные изменения.

Как видно из приведенных материалов, представлении о «вторичности» по отношению к негативным позитивных расстройств и соответственно их патогенетической «незначимости» (см. модели двух патологических процессов, представленные в исследованиях E. Bleuler, J. Strauss и соавт.) противостоит иной концепт — патогенетически самостоятельного ряда психопатологических образований [17].

Таким образом, благодаря приведенным биологическим исследованиям создаются условия для построения модели патогенеза шизофрении, в соответствии с которой предполагается функционирование двух относительно независимых патологических процессов. На клиническом уровне эти процессы могут быть представлены двумя рядами болезненных образований: протопсихопатологическими (негативные расстройства) и психопатологическими (позитивные расстройства) симптомокомплексами.

Сформированному на базе клинко-биологических исследований представлению о негативных и позитивных расстройствах как о двух патогенетически самостоятельных образованиях должна соответствовать и новая парадигма их связи (ниже будут представлены психопатологические характеристики этой связи).

В соответствии с проведенным лонгитудинальным анализом клинического материала рассматриваемые дименсиональные структуры (негативные и позитивные образования) действительно имеют собственные относительно независимые траектории развития. При этом эти траектории не разъединены в рамках отдельных форм (негативная, позитивная шизофрения), как это представлено в моделях J. Strauss и соавт. [16] и T. Crow [17], но образуют сложную систему взаимодействия.

Как свидетельствуют собственные наблюдения и данные ряда исследований, траектория развития негативных психопатологических симптомокомплексов, определяемая J. Strauss и соавт. [16] как самостоятельная форма эндогенного заболевания — «негативная шизофрения», представляет собой лишь один из вариантов многообразных, наблю-

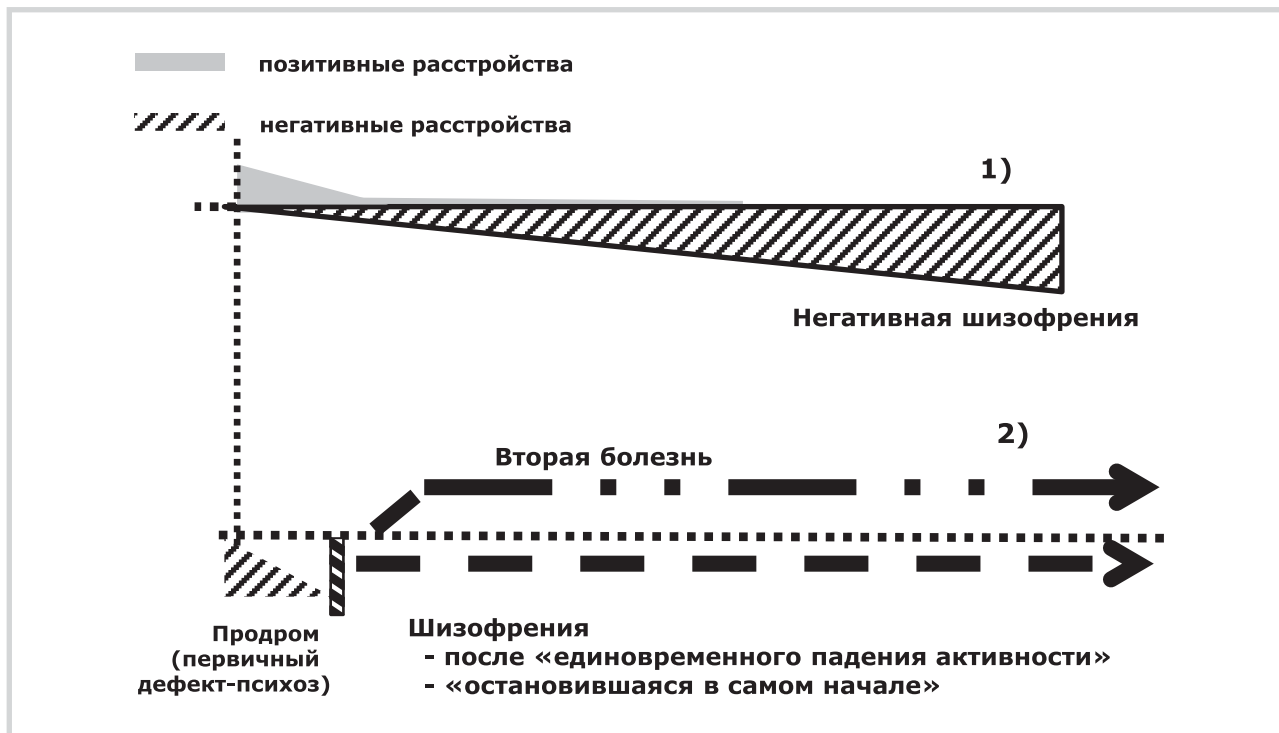


Рис. 2. Разнонаправленное (полярные векторы) течение негативных/позитивных расстройств при (1) негативной шизофрении и (2) шизофрении «после единовременного падения активности» W. Mayer-Gross [44], «остановившейся в самом начале» G. Huber [22].
 Fig. 2. Oppositely directed (polar vectors) course of positive/negative symptoms in (1) negative schizophrenia and (2) schizophrenia, after «one-time activity loss» W. Mayer-Gross, «stopped at the very beginning» G. Huber.

дающихся при заболеваниях эндогенного круга коморбидных соотношений негативных расстройств с позитивными.

Выделено 3 варианта перекрытия траекторий развития негативной/позитивной симптоматики, реализующихся в процессе течения эндогенного заболевания: 1) симультанно-прогредиентный; 2) разнонаправленный (полярные векторы); 3) симультанно-фазный (фазный дефект по R. Tandon и соавт. [41]).

1. При симультанно-прогредиентной динамике негативные и позитивные расстройства нарастают содружественно (этап активного течения эндогенного заболевания). В последующем на этапе стабилизации болезненного процесса при их соучастии формируются либо конечные/исходные состояния (перекрытие симптомокомплексов дефекта и субпсихотической симптоматики позитивного круга) [13, 42, 43], либо постпроцессуальные резидуальные состояния «по типу второй/новой жизни» [44,45], «дискинетопатии» [9,46], (рис. 1).

2. Разнонаправленная динамика психопатологических симптомокомплексов представлена траекториями негативных/позитивных расстройств, имеющих полярные векторы развития. При этом выделяются варианты динамики с доминированием на всем протяжении течения заболевания либо негативных расстройств (негативная шизофрения — см. выше), либо позитивной симптоматики. При негативной шизофрении формирование позитивных расстройств завершается на инициальных этапах процесса, а все клиническое пространство заболевания принадлежит дефицитарным симптомокомплексам. При полярном варианте разнонаправленного развития психопатологических расстройств на инициальных этапах завершается формирование не позитивной симптоматики, но дефекта («шизофрения, оста-

новившаяся «после единовременного падения активности» [44], «в самом начале» [22]). Клинические проявления при этом варианте разнонаправленного развития формируются по типу «второй болезни» [47], дальнейшая динамика которой на всем протяжении заболевания реализуется за счет позитивных расстройств. Это могут быть неврастенические, истерические, ипохондрические симптомокомплексы с явлениями телесного аутизма (рис. 2).

3. При симультанно-фазной динамике траектория негативных расстройств совпадает с рекуррентно протекающими аффективными фазами (самостоятельно формирующаяся позитивная дименсия). Дефицитарные изменения, находящиеся на уровне субсиндромальных образований, перекрываясь с депрессивной симптоматикой, достигают уровня завершенных клинических образований (фазный дефект [45]), а затем, после завершения аффективной фазы, редуцируются (рис. 3).

В качестве психопатологического образования, позволяющего анализировать конstellации этих двух дименсиональных структур в едином клиническом пространстве, с точки зрения авторов настоящей работы, может быть выделена структура синдрома. Только в пределах синдромальной структуры, в соответствии с концепцией А.В. Снежневского [30], получившей подтверждение и в современных исследованиях [48], реализуются существование и клинический смысл наблюдаемых у пациента симптомов⁷.

⁷Синдромальная характеристика, отражающая психопатологическую структуру дефекта, традиционна как для большинства отечественных исследований [8—11, 13, 30, 42, 49], так и некоторых зарубежных [50—53] авторов.

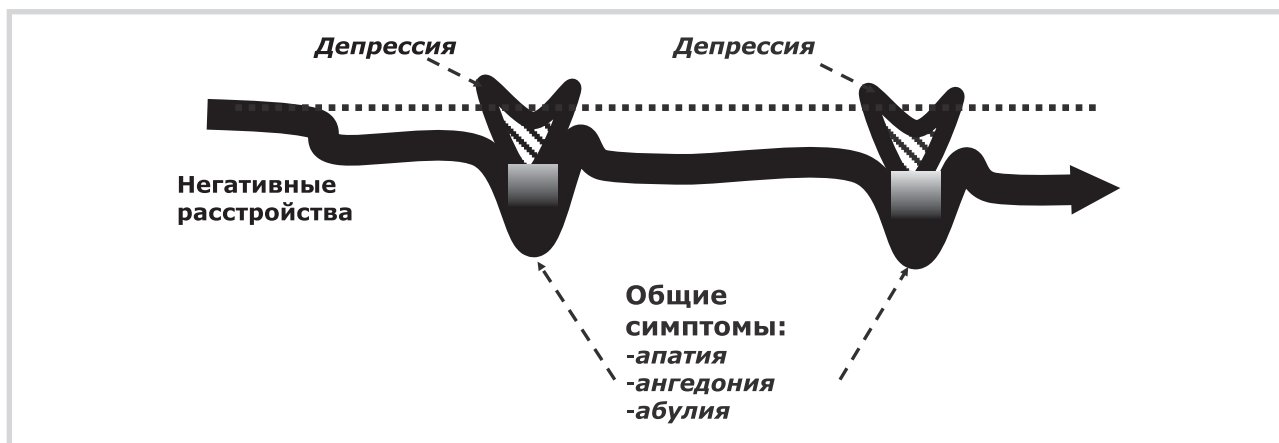


Рис. 3. Симультанно-фазное течение негативных/позитивных расстройств (перекрытие на уровне общих синдромов).
Fig. 3. Simultaneously phasic course of positive/negative symptoms (overlap on the level of common syndromes).

Бинарное распределение общих синдромов на основании данных шкалы SANS
Binar division of common syndromes, based on SANS scale data

Подшкала SANS	Общие синдромы с преобладанием эмоциональных изменений (экспансивный полюс)	Общие синдромы с преобладанием апато-абулических изменений (дефензивный полюс)	<i>p</i>
Апатия-абулия	3,6±0,3	4,3±0,7	<0,05
Ангедония-асоциальность	4,3±0,2	3,6±0,2	<0,01

«Общие» синдромы ранжируются в соответствии с дихотомией негативных расстройств (преобладание апато-абулических изменений либо эмоционального дефицита), на базе которых они формируются (см. таблицу).

При этом анализ внутренних корреляций независимых многомерных образований, проведенный в настоящем исследовании (находящийся в согласии с данными ряда авторов [54–58]), показал, что негативные и позитивные образования в рамках взаимодействия в пространстве общих синдромов обнаруживают дифференцированные психопатологические функции.

Негативные расстройства выступают в качестве «базисных» [3], непосредственно связанных с эндогенным процессом образований. По данным исследования G. van Rooijen и соавт. [54], проведенного с применением сетевого анализа, который позволил на статистически достоверном уровне обнаружить внутренние корреляции («сети») между психопатологическими феноменами и определить степень их клинической значимости, негативные расстройства относятся к «центральному»⁸, наиболее патогномичным и этиогенетически опосредованным симптомокомплексам шизофрении.

В аспекте взаимодействия с позитивными симптомокомплексами негативные образования выступают в качестве «трансформеров» — видоизменяющих характеристики первоначально нозологически нейтральных расстройств (кататония, обсессивно-компульсивные расстройства и др.) до уровня предпочтительных для шизофрении психопатологических дименсий. Коморбидность с негативными рас-

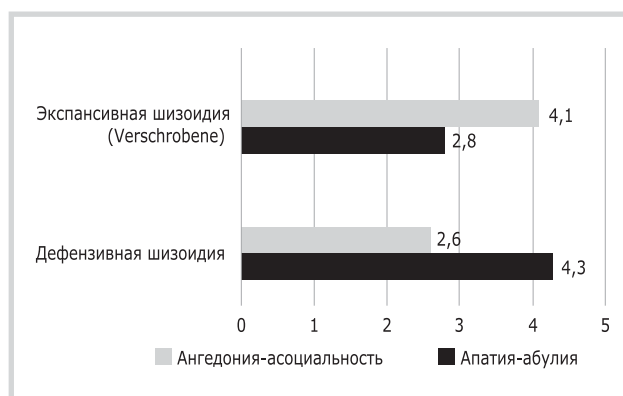


Рис. 4. Сравнение показателей негативной симптоматики в границах синдромов экспансивной/дефензивной шизоидии по данным шкалы SANS.

Fig. 4. Comparison of negative symptoms measures within expansive/defensive schizoid syndromes according to SANS scale.

стройствами обеспечивает, как это будет показано ниже, нозологическую предпочтительность (специфичность) патохарактерологических дименсий и позитивных психопатологических образований, выступающих в клиническом пространстве общих синдромов.

На продромальных этапах заболевания негативные расстройства ассоциируются с патохарактерологическими дименсиями. При этом структура расстройств личности (РЛ) видоизменяется, принимая форму психопатологических проявлений шизофренического круга. Трансформация конституциональных аномалий происходит путем либо видоизменения уже сложившихся патохарактерологических свойств, либо генерализации ранее латентных,

⁸Центральные симптомы на статистическом уровне — психопатологические образования, непременно обнаруживающиеся в клиническом пространстве конкретного нозологического конструкта, не изменяющиеся под воздействием вторичных переменных и имеющие наибольшее количество интеркорреляционных связей с иными симптоматическими доменами.

не определяющих личностный профиль дименсий («минус-радикалы» Н. Sjöbring [55]).

В соответствии с дихотомией негативных расстройств (рис. 4) выделяются «общие» синдромы по типу дефензивной шизоидии (патохарактерологические изменения с преобладанием пассивности с аутистическим уходом от действительности, совмещенные с явлениями волевой несостоятельности, «avolution», безинициативности, симбиотической зависимости) либо экспансивной шизоидии (патохарактерологические изменения типа фершробен, перекрывающиеся с явлениями эмоционального дефицита).

На этапах стабилизации заболевания (резидуальные состояния) негативные расстройства, выступающие в рамках общих синдромов, объединяются с позитивными симптомокомплексами. При этом структура позитивных психопатологических дименсий трансформируется из первоначально транснозологических (манифестирующие в рамках различных нозологий образования) в предпочтительные для шизофрении клинические проявления (отсюда вытекает их диагностическая значимость).

Гипопаранойяльный синдром с явлениями эмоционального дефицита⁹, определяющий клиническую картину резидуальных состояний, приобретает, формируясь на базе негативных изменений («общий» синдром), свойства поздних ремиссий типа «новой жизни» [44, 45, 59].

Образовавшийся в этих случаях в процессе предшествующего бредового психоза эмоциональный дефект (рис. 5) с полным, достигающим уровня отчуждения родственных и дружеских связей изменением самосознания личности приобретает свойства трансформера, способствуя видоизменению резидуального бреда с явлениями диспсихофобии в паранойяльную систему шизокарного типа, определяющуюся отказом от родительских обязанностей и прежних социальных ценностей, и, как следствие, тенденцией к началу «новой, протекающей на сниженном уровне (А.С.) жизни» — образованию новой семьи, смене профессии и даже религии.

Выступающие в рамках синдрома дискинетопатии с явлениями волевого дефицита (рис. 6) симптомокомплексы мягкой кататонии (брадикинезия, брадифрения, стереотипии, персеверации) по мере нарастания негативных изменений апатоабулического типа (с инертностью, падением интеллектуальной активности и инициативы, сопровождающимся ограничением диапазона самостоятельных, не регламентированных извне решений и требующих альтернативных подходов действий) трансформируются в синдром монотонной активности — расстройства, свойственного резидуальным состояниям шизофрении [9]. При этом раз и навсегда установленному стереотипу подчинены не только режим труда, но также общий уклад жизни, досуг и быт.

Обратимся к проблеме клинического значения (функций) позитивных расстройств, скаладающихся в рамках общих с негативными дименсиями синдромов.

В соответствии с полученными в настоящем исследовании данными, нашедшими подтверждение в ряде публикаций, позитивные симптомокомплексы выступают в ро-

ли «модераторов», усиливающих [54], амплифицирующих (как будет показано ниже на модели моральной ипохондрии) проявления негативных дименсий в клиническом пространстве общих синдромов [60].

В качестве амплификатора негативных расстройств (явления эмоционального дефицита), формирующихся в клиническом пространстве синдрома нейрокognитивной [61], моральной [62, 63] ипохондрии, выступают позитивные (тревожно-ипохондрические) расстройства — симптомокомплекс обостренной рефлексии и стойкой фиксации на процессах аутопсихической сферы, совмещенный с явлениями отчуж-

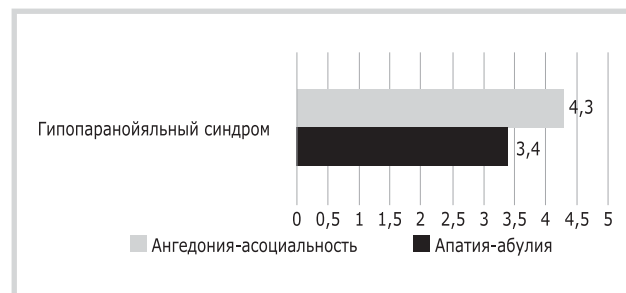


Рис. 5. Показатели негативной симптоматики в границах гипопаранойяльного синдрома с явлениями эмоционального дефицита по данным шкалы SANS.

Здесь и на рис 6, 7 баллы.

Fig. 5. Negative symptoms measures within hypoparanoic syndrome with emotional deficit according to SANS scale.

Here and in fig 6, 7 points.

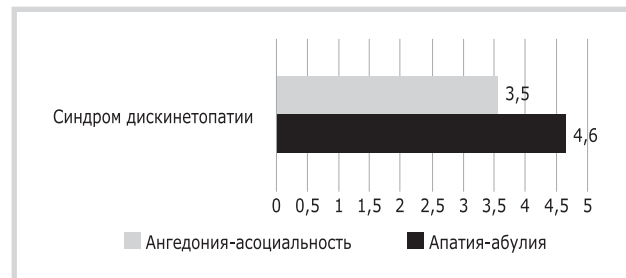


Рис. 6. Показатели негативной симптоматики в границах синдрома дискинетопатии с явлениями волевого дефицита по данным шкалы SANS.

Fig. 6. Negative symptoms measures within dyskinetopathic syndrome with volition deficit according to SANS scale.

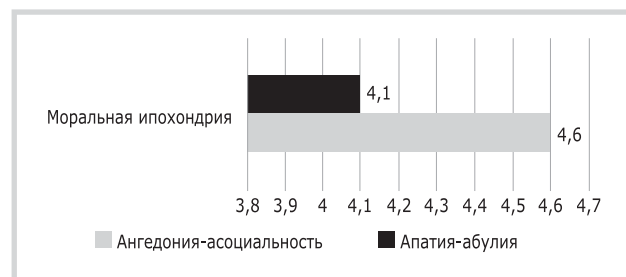


Рис. 7. Показатели негативной симптоматики в границах синдрома моральной ипохондрии по данным шкалы SANS.

Fig. 7. Negative symptoms measures within moral hypochondriasis syndrome according to SANS scale.

⁹Психометрическая оценка негативных расстройств в структуре гипопаранойяльного синдрома и синдрома дискинетопатии проводилась ретроспективно на основании комплексной статистической оценки архивных данных историй болезни (анамнестические данные, клинические разборы с участием академика РАН А.Б. Смуглевича) и т.д. Допустимость ретроспективной оценки выраженности негативной симптоматики шкалой SANS на основании данных анамнеза подтверждена рядом зарубежных исследований [56—58].

дения психических функций в форме болезненной анестезии (рис. 7).

На первых этапах формирования моральной ипохондрии феномен деперсонализации с явлениями болезненной анестезии отражает «парадоксальную» двойственность эмоций [64], т.е. дисбаланс эмоциональной сферы на уровне позитивных расстройств. По мере персистирования ипохондрической симптоматики симптомокомплекс психического отчуждения с явлениями эмоционального дисбаланса (болезненной анестезии) модифицируется за счет нарастающих явлений тотального аффективного отчуждения (феномен «де-аффектуализации») [65]. Клинические проявления «болезненной анестезии», лишаясь в процессе «де-аффектуализации» паттерна аффективного резонанса («страдания», душевного дискомфорта), приобретают форму дефектной деперсонализации с полным отчуждением паттернов эмоциональной сферы [66]. По существу именно процесс де-аффектуализации, на клиническом уровне проявляющийся симптомокомплексами дефектной деперсонализации, означает переход («переходный синдром» G. Gross [67]) позитивных расстройств в дефицитарные, т.е. амплификацию негативных изменений: углубление основных стигматов эмоционального дефицита — угасания привязанностей, чувств к близким, эмпатии [68, 69].

Новая, представленная в настоящей публикации парадигма взаимодействия негативных и позитивных расстройств позволяет уточнить и дополнить некоторые общие положения, относящиеся к фармакотерапии шизофрении. Основываясь на модели шизофрении, включающей две самостоятельные дименсиональные структуры, представляется неэвристичным рассматривать в качестве объекта фармакогенного воздействия исключительно дефицитарные либо позитивные расстройства. Учитывая амплифицирующее влияние позитивной симптоматики, усугубляющее выраженность негативных расстройств, необходимо определять в качестве целевых симптомов («симптомы-мишени» F. Freyhan [70]) одновременно как негативные, так и позитивные расстройства.

В соответствии с современными представлениями о патогенезе шизофрении и спектрах фармакологической активности доступных антипсихотиков [71] решение поставленной задачи возможно в рамках двух взаимодополняющих направлений.

Первое из этих направлений — аугментация антипсихотиков 1-го и 2-го поколений психотропными средствами других психофармакологических классов, а также иммуномодуляторами, гормональными средствами, глутаматергическими препаратами, нейропротекторами.

Второе направление — дальнейшее совершенствование антипсихотиков на базе новейших препаратов так называемого 3-го поколения. Перспективность этого направления подтверждается результатами применения недавно введенного в клиническую практику антипсихотика карипразина. В контексте представленной выше новой парадигмы взаимодействия дименсиональных структур в психопатологическом пространстве шизофрении карипразин обеспечивает требуемое многомерное воздействие. В едином диапазоне зарегистрированных дозировок препарат обеспечивает более высокую относительно препаратов 2-го поколения (рисперидон) [72–75] эффективность в купировании негативных симптомов и когнитивных расстройств, умеренную эффективность при купировании позитивных симптомов, хотя если рассматривать суммарную эффективность в отношении всех перечисленных симптомов, то в целом она получается более высокой. Важно отметить, что карипразин обнаруживает способность редуцировать психопатологическую симптоматику при минимальном уровне экстрапирамидных расстройств [76, 77].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-07-01119.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

- Griesinger W. *Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten*. Stuttgart; 1845.
- Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig: I.A. Barth; 1899.
- Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In: von Aschaffenburg G. (ed.). *Handbuch der Psychiatrie*. Leipzig, Germany; Vienna, Austria: Deuticke; 1911.
- Bilikiewicz T. *Psychiatria Kliniczna*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1969.
- Klosterkötter J. Schizophrenia simplex: geht es das? *Neuermarz*. 1983;54:340-346.
- Эй А. (Еу Н.). *Шизофрения*. Очерки клиники и психопатологии. Пер. с фр.; Предисл. Гаррабе Ж. Киев: Сфера; 1998.
Eу H. *Shizofreniya*. Ocherki kliniki i psihopatologii. Per. s fr.; Predisl. Gar-rabe ZH. Kiev: Sfera; 1998. (In Russ.).
- Leonhard K. *Die defektschizophrenen Krankheitsbilder*. Leipzig: Verlag; 1936.
- Внуков В.А. *О дефекте при шизофреническом процессе*. Труды 2-го Всесоюзного съезда психиатров и невропатологов. М. 1937.
Vnukov VA. *About a defect in a schizophrenia process*. Works of the 2nd All-Union Congress of Psychiatrists and Neuropathologists. М. 1937. (In Russ.).
- Мелехов Д.Е. *Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении*. М. 1963.
Melekhov DE. *Clinical basis of disability prognosis in schizophrenia*. М. 1963. (In Russ.).
- Симсон Т.П. *Шизофрения раннего детского возраста*. М. 1948.
Simson TP. *Early childhood schizophrenia*. М. 1948. (In Russ.).
- Сухарева Г.Е. *Лекции по психиатрии детского возраста (Избранные главы)*. М.: Медицина; 1974.
Suhareva GE. *Lectures on child-age psychiatry (Selected chapters)*. М.: Медицина; 1974. (In Russ.).
- Вроно М.Ш. *Шизофрения у детей и подростков (Особенности клиники и течения)*. М.: Медицина; 1971.
Vrono MSh. *Schizophrenia in children and adolescents (Clinic and current features)*. М.: Medicina; 1971. (In Russ.).
- Эдельштейн А.О. *Исходные состояния шизофрении*. М.: Издание 1-го ММИ; 1938.
Edel'shtein AO. *Initial conditions of schizophrenia*. М.: Edition of the 1st MMI; 1938. (In Russ.).
- Esser A. Ueber rein asthenische Endzustände bei Schizophrenie. *Aerztliche Sachverständigen-Zeitung*. 1928;1:1-3.
- Иванов М.В., Незнанов Н.Г. *Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах*. СПб.: НИПНИ им В.М. Бехтерева; 2008.
Ivanov MV, Neznanov NG. *Negative and cognitive disorders in endogenous psychosis*. SPb.: NIPNI im V.M. Bekhtereva; 2008. (In Russ.).

16. Strauss JS, Carpenter W, Bartko J. Part III. Speculations on the Processes That Underlie Schizophrenic Symptoms and Signs. *Schizophrenia Bulletin*. 1974;1(11):61-69.
17. Crow T. The Two-syndrome concept: Origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*. 1985;11(3):471-488.
18. Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, Arango C. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *Lancet Psychiatry*. 2018;5(8):664-677. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6)
19. Berze J. *Die primäre Insuffizienz der psychischen Aktivität*. Berlin. 1914.
20. Conrad K. *Die beginnende Schizophrenie*. Stuttgart: Georg Thieme; 1958.
21. Janzarik W. *Dynamische Grundkonstellationen in endogenen Psychosen*. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer; 1959.
22. Huber G. Coenesthetische schizoprenie. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1957;25(9):491-520.
23. Юдин Т.И. Шизофрения как первичный дефект-психоз. *Труды центрального института психиатрии НКЗ РСФСР*. 1941;2:48-55. Yudin TI. Schizophrenia as a primary defect-psychosis. *Works of the Central Institute of Psychiatry of the NKZ RSFSR*. 1941;2:48-55. (In Russ.).
24. Carpenter WT, Heinrichs DW, Alphas LD. Treatment of negative symptoms. *Schizophr Bull*. 1985;11(3):440-452.
25. Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT, Marder SR. The NIMH-MATRICS consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*. 2006;32:214-219. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj053>
26. Langfeld G. *The schizophreniform states. A katamnestic study based on individual reexaminations. With special reference to diagnostic and prognostic clues, and with a view to presenting a standard material for comparison with the remissions effected by shock treatment*. Copenhagen, Munskgaard, London: Milford; 1939.
27. Schneider K. Primare und sekundäre Symptome bei Schizophrenie. *Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie, und ihrer Grenzgebiete*. 1957;25:487-498.
28. Jackson JH. *Selected writings*. V. 2. London: Staples press; 1875.
29. Berrios G. Positive and Negative Symptoms and Jackson. *Archives of General Psychiatry*. 1985;42(1):95.
30. Снежневский А.В. *Шизофрения*. Цикл лекций. 1964. Snezhnevskij AV. *Schizophrenia*. Series of lectures. 1964. (In Russ.).
31. Muller N, Weidinger E, Leitner B, Schwarz MJ. The role of inflammation in schizophrenia. *Front Neurosci*. 2015;9:372.
32. Ключник Т.П., Зозуля С.А., Андросова Л.В., Сарманова З.В., Отман И.Н., Дупин А.М., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Столярков С.А., Шпилова Е.С., Борисова О.А. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(2):37-42. Kliushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stolyarov SA, Shpilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(2):37-42. (In Russ.).
33. Изнак А.Ф., Изнак Е.В., Ключник Т.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Кобельков Г.М., Ложников М.А. Регрессионные модели взаимосвязей клинических и нейробиологических показателей при терапии маниакально-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(3):24-29. Iznak AF, Iznak EV, Klyushnik TP, Olejchik IV, Abramova LI, Kobel'kov GM, Lozhnikov MA. Regression models of the relationships of clinical and neurobiological indicators in the therapy of manic-delusional conditions within the framework of schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(3):24-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163133-38>
34. Iznak AF, Iznak EV, Klyushnik TP, Kobel'kov GM, Damjanovich EV, Oleichik IV, Abramova LI. Neurobiological parameters in quantitative prediction of treatment outcome in schizophrenic patients. *Journal of Integrative Neuroscience*. 2018;17(3):317-329. <https://doi.org/10.3233/JIN-170054>
35. Ключник Т.П., Сарманова З.В., Субботская Н.В., Бархатова А.Н. Системные иммунные реакции при эндогенных депрессиях. *Российский психиатрический журнал*. 2015;5:85-91. Klyushnik TP, Sarmanova ZV, Subbotskaya NV, Barhatova AN. Systemic immune responses in endogenous depressions. *Ros Psihiatr Journal*. 2015;5:85-91. (In Russ.).
36. Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Зозуля С.А., Дупин А.М., Ключник Т.П. Маркеры воспаления при шизофрении позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(12):60-64. Androsova LV, Mihajlova NM, Zozulya SA, Dupin AM, Klyushnik TP. Inflammatory markers in schizophrenia in aged. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(12):60-64. (In Russ.).
37. Erhardt S, Schwieler L, Imbeault S, Engberg G. The kynurenine pathway in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropharmacology*. 2017;112(B):297-306. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.05.020>
38. Pedraz-Petrozzi B, Elyamany O, Rummel C, Mulert C. Effects of inflammation on the kynurenine pathway in schizophrenia — a systematic review. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):56. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1721-z>
39. Hong H, Kim BS, Heh-In Im. Pathophysiological Role of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *Int Neurol J*. 2016;20(suppl 1):2-7. <https://doi.org/10.5213/inj.1632604.302>
40. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, Badawy M, Passos IC, Barichello T, Kapczinski F, Quevedo J. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience*. 2015;300:141-154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.05.018>
41. Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, Goldman M. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophrenia Research*. 2000;51:185-201.
42. Фаворина В.Н. О конечных состояниях гебепренической формы шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1964;4:592. Favorina VN. About the final states of the hebeprenic form of schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1964;4:592. (In Russ.).
43. Leonhard K. *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin. 1980.
44. Mayer-Gross W. *Die Klinik*. In: Beringer K. (eds). *Spezieller Teil*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1932.
45. Vie J. Quelques terminaisons des delires chroniques. *Ann Med Psychol*. 1939;2:97-103.
46. Ильина Н.А., Захарова Н.В. Длительные ремиссии дискинетического типа при приступообразной шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(12):17-23. Il'ina NA, Zaharova NV. Long-term dyskinetic-type remission in attack-like schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010;110(12):17-23. (In Russ.).
47. Смулевич А.Б. Расстройства шизофренического спектра в общей медицинской практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(1):4-9. Smulevich AB. Schizophrenia spectrum disorders in general medical practice. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(1):4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2016116114-9>
48. Крылов В.И. Вариативность клинических проявлений психических и поведенческих расстройств (значение для диагностики и систематики). *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2018;1:4-6. Krylov VI. Variability of clinical manifestations of mental and behavioral disorders (meaning for diagnosis and systematic). *Psihiatriya i psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina*. 2018;1:4-6. (In Russ.).
49. Морозов В.М., Тарасов Ю.К. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1950;59(4):44-47. Morozov VM, Tarasov YuK. Some types of spontaneous remission in schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 1950;59(4):44-47. (In Russ.).
50. Stransky E. *Über der Demencia praecox*. Wiesbaden; 1909.
51. Bleuler M. *Die schizophrenen Geistesstörungen im Lichte langjähriger Kranken- und Familiengeschichten*. Stuttgart: Georg Thieme; 1972.
52. Pascal C. *La demence precoce*. Paris. 1911.
53. Shaslin H. *Folie duscordante*. Paris. 1912.
54. van Rooijen G, Isvoranu AM, Meijer CJ, van Borkulo CD, Ruhé HG, de Haan L. A symptom network structure of the psychosis spectrum. *Schizophr Res*. 2017;189:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.02.018>
55. Jobring H. Personality structure and development. A model and its application. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1973;244:1-20.
56. McGlashan TH, Fenton WS. Testing systems for assessment of negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49(3):179-184. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820030011002>
57. Ben-Zeev D, McHugo GJ, Xie H, Dobbins K, Young MA. Comparing retrospective reports to real-time/real-place mobile assessments in individuals with schizophrenia and a nonclinical comparison group. *Schizophr Bull*. 2012;38(3):396-404. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr171>

58. Blum LH, Vakhrusheva J, Saperstein A, Khan S, Chang RW, Hansen MC, Zemon V, Kimhy D. Depressed mood in individuals with schizophrenia: A comparison of retrospective and real-time measures. *Psychiatry Res*. 2015;227(2-3):318-323. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.03.008>
59. Гурович И.Я., Любо в Е.Б., Сторожакова Я.А. Выздоровление при шизофрении. Концепция «Recovery». *Социальная и клиническая психиатрия*. 2008;18(2):7-14. Gurovich IYa, Lyubov EB, Storozhakova YaA. The concept of recovery in schizophrenia. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2008;18(2):7-14. (In Russ.).
60. Werbeloff N, Dohrenwend BP, Voffe R, van Os J, Davidson M, Weiser M. The Association between Negative Symptoms, Psychotic Experiences and Later Schizophrenia: A Population-Based Longitudinal Study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119852. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119852>
61. Boone KB. *Assessment of neurocognitive performance validity*. In J. Ricker & J. Morgan (Eds.), *Textbook of Clinical Neuropsychology (2nd edition)*. New York: Taylor and Francis; 2018.
62. Falret J. *Societe medico-psychologique*. Paris. 1866.
63. Конохова М.В., Лобанова В.М. Небредовая ипохондрия у больных шизофренией. *Психические расстройства в общей медицине*. 2019;2-3:4-13. Konohova MV, Lobanova VM. Non-delusional hypochondria in patients with schizophrenia. *Psihicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*. 2019;2-3:4-13. (In Russ.).
64. Меграбян А.А. *Общая психопатология*. М.: Медицина; 1972. Megrabyan AA. *General psychopathology*. М.: Medicina; 1972. (In Russ.).
65. Davidson P.W. Depersonalization phenomena in 214 adult psychiatric inpatients. *Psychiatric Quarterly*. 1966;40:702-722.
66. Haug K. *Depersonalisation und verwandte Erscheinungen*. In: «*Handbuch der Geisteskrankheiten*». O. Bumke (Hrsg.). Berlin: Springer; 1939.
67. Gross G. The «basic» symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiat*. 1989;155(7):21-25.
68. Ackner B. Depersonalization I. Aetiology and phenomenology. *Journal of Mental Science*. 1954;100:838-853.
69. Torch EM. Review of the relationship between obsession and depersonalization. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1978;58:191-198.
70. Freyhan FA. Psychomotilität extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. *Nervenarzt*. 1957;28:504.
71. Костюк Г.П., Резник А.М., Ханнанова А.Н. Сравнительный анализ разделов фармакотерапии национальных клинических руководств по диагностике и лечению шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015;25(1):87-97. Kostyuk GP, Reznik AM, Hannanova AN. Comparative analysis of pharmacotherapy sections of national clinical guidelines for diagnosis and treatment of schizophrenia. *Social'naya i klinicheskaya psichiatriya*. 2015;25(1):87-97. (In Russ.).
72. Durgam S, Starace A, Li D, Migliore R, Ruth A, Németh G, Laszlovszky I. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr Res*. 2014;152(2-3):450-457. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.041>
73. Durgam S, Cutler AJ, Lu K, Migliore R, Ruth A, Laszlovszky I, Németh G, Meltzer HY. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase 3, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(12):e1574-82. <https://doi.org/10.4088/JCP.15m09997>
74. Kane JM, Zukin S, Wang Y, Lu K, Ruth A, Nagy K, Laszlovszky I, Durgam S. Efficacy and Safety of Cariprazine in Acute Exacerbation of Schizophrenia: Results From an International, Phase III Clinical Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):367-373. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000346>
75. Németh G, Laszlovszky I, Czobor P, Szalai E, Szatmári B, Harsányi J, Barabácssy Á, Debelle M, Durgam S, Bitter I, Marder S, Fleischhacker WW. Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10074):1103-1113. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30060-0)
76. Marder S, Fleischhacker WW, Earley W, Lu K, Zhong Y, Németh G, Laszlovszky I, Szalai E, Durgam S. Efficacy of cariprazine across symptom domains in patients with acute exacerbation of schizophrenia: Pooled analyses from 3 phase II/III studies. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(1):127-136. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.10.008>
77. Fleischhacker W, Galderisi S, Laszlovszky I, Szatmári B, Barabácssy Á, Accsai K, Szalai E, Harsányi J, Earley W, Patel M, Németh G. The efficacy of cariprazine in negative symptoms of schizophrenia: Post hoc analyses of PANSS individual items and PANSS-derived factors. *Eur Psychiatry*. 2019;58:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.01.015>

Поступила 13.04.2020

Received 13.04.2020

Принята к печати 13.04.2020

Accepted 13.04.2020