

## Клинико-динамические характеристики терапевтических ремиссий после острых параноидных психозов у больных шизофренией на лечении нейролептиками разных поколений

Столяров С.А.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ  
СТАТЬЯ

### Резюме

**Обоснование:** сравнительный аспект клинико-диагностической и прогностической оценки длительных ремиссий на лечении нейролептиками разных поколений у больных приступообразной шизофренией остается малоизученным и сохраняет научную и практическую актуальность. **Цель исследования:** сравнительное изучение терапевтического действия нейролептиков разных поколений на клинико-психопатологические особенности и динамику 2-летних ремиссий после острых параноидных состояний у больных приступообразной шизофренией. **Пациенты и методы:** обследованы 34 больных женского пола (средний возраст 26,9 года) с картиной острого параноидного психоза в приступе шизофрении (F20.02 по МКБ-10). 16 больных получали лечение типичными нейролептиками (ТН), другие 18 больных — атипичными нейролептиками (АТН). Обследование проводилось как открытое проспективное клинико-психопатологическим, клинико-катамнестическим и клинико-психометрическим методами. Психическое состояние больных оценивалось при поступлении в стационар в остром психозе (1-я точка), при выходе в ремиссию (2-я точка), через 1 и 2 года ремиссии (3-я и 4-я точки). Использовались рассчитанные на 1 больного показатели среднего суммарного балла всех признаков (ССБ) и среднего балла 1 признака (СБ) шкалы PANSS и ее подшкал позитивных (Р), негативных (N) и общих психопатологических (G) синдромов. **Результаты:** после активного лечения обоими видами нейролептиков во 2-й точке оценки СБ позитивных синдромов на лечении ТН редуцировался с 3,3 до 1,7, на лечении АТН — с 3,8 до 2,2, с выходом в ремиссию и стабилизацией улучшения к 4-й точке с редукцией показателей СБ до 1,5. Ко 2-му году ремиссии СБ негативных симптомов на лечении АТН уменьшался параллельно редукции позитивных признаков Р + G с 2,7 до 2,0; на лечении ТН показатели подшкалы N утяжелялись с 2,3 до 2,7. Обсуждается оценка динамики негативных расстройств как «вторичных» негативных, феноменологически совпадающих с симптомами позитивного синдрома, и эффектов нейролепсии. **Заключение:** ТН и АТН обнаруживают сходное по выраженности «антипсихотическое» действие при лечении острых параноидных психозов у больных приступообразной шизофренией с формированием длительных ремиссий высокого качества со стабилизацией степени редукции продуктивных психопатологических симптомов и отсутствием признаков нарастающей прогрессивности заболевания. Для оптимизации терапевтического эффекта обоих видов нейролептиков рекомендуется коррекция режима и сроков перехода от активной к поддерживающей терапии и использование корректоров нейролепсии для снижения ее тяжести в картине «вторичных» негативных симптомов.

**Ключевые слова:** шизофрения; острый параноидный психоз; терапевтические ремиссии; типичные и атипичные нейролептики.

**Для цитирования:** Столяров С.А. Клинико-динамические характеристики терапевтических ремиссий после острых параноидных психозов у больных шизофренией на лечении нейролептиками разных поколений. *Психиатрия*. 2020;18(2):21-31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-21-31>

Конфликт интересов отсутствует

## Clinical and Dynamic Characteristics of Therapeutic Remissions after Acute Paranoid Psychoses in Schizophrenic Patients Treated with Antipsychotics of Various Generations

Stolyarov S.A.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

### Summary

**Background:** the comparative aspect of the clinical-diagnostic and prognostic evaluation of long-term remissions treated with antipsychotics of various generations in patients with shift-like schizophrenia remains poorly studied and retains scientific and practical actuality. **The purpose of the study:** a comparative study of the therapeutic effect of antipsychotics of different generations on clinical-psychopathological peculiarities and the dynamics of 2-year remissions after acute paranoid states in patients with shift-like schizophrenia. **Patients and methods:** 34 female patients (average age made up 26.9 years old) were diagnosed in shift-like schizophrenia with a clinical picture of the attack as acute paranoid syndrome (F20.02 according to ICD-

10). 16 patients received treatment with typical neuroleptics (TN), other 18 patients received atypical neuroleptics (ATN). The study was conducted as an open prospective, using clinical-psychopathological, clinical-catamnestic and clinical-psychometric methods. The mental state of patients was assessed four times: upon admission to the hospital in acute psychosis (1 point), when entering remission (2 points), after 1 and 2 years of remission (3 and 4 points). In psychometric assessment was used calculated for 1 patient indices of the main total score of all signs (MTS) and main score of 1 sign (MS) of the PANSS scale and its subscales of positive (P), negative (N) and general psychopathological (G) syndromes. **Results:** at the end of the active treatment with both types of antipsychotics at the 2 point of assessment, was reduced MS of positive symptoms P+G subscales from 3.3 to 1.7 scores on TN and from 3.8 to 2.2 scores on ATN, with a remission and stabilization of the achieved improvement with reduction of MS at 4 points up to 1.5. MS of negative symptoms by the 2<sup>nd</sup> year of remission on ATN decreased from 2.7 to 2.0 in parallel with the reduction of positive signs by P + G; on TN there was an increase in MS indices of subscale N from 2.3 to 2.7 scores. The assessment of negative disorders is discussed as "secondary" negative due to the phenomenologically is assumed with the symptoms of the positive syndrome and the effects of neurolepsy. **Conclusion:** TN and ATN exhibit a similar "antipsychotic" effect in the treatment of acute paranoid psychoses in shift-like schizophrenia patients with the formation of long-term high quality remissions, stabilization of degrees of reduced productive psychopathological symptoms and with the absence of the prodromal disease. To optimize the therapeutic effect of both types of antipsychotics, it is recommended correction of the regime and the term in transition from active to maintenance therapy and prescription of neurolepsy correctors to reduce severity in the picture of "secondary" negative symptoms.

**Keywords:** schizophrenia; acute paranoid psychoses; therapeutic remissions; typical and atypical antipsychotics.

**For citation:** Stolyarov S.A. Clinical and Dynamic Characteristics of Therapeutic Remissions after Acute Paranoid Psychoses in Schizophrenic Patients Treated with Antipsychotics of Various Generations. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(2):21–31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-21-31>

*There is no conflict of interests*

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения ремиссий при шизофрении в современной психиатрии актуальна не только в научном, но и в практическом отношении, включая ее диагностические и прогностические аспекты. Предложенные в МКБ-10 и DSM-5 формальные статистически-дименсиональные критерии дефиниции не решают реальных клинических задач исследования ремиссий. Определение ремиссий с клинических позиций как этапа остановки единого шизофренического процесса или его перехода в неактивное состояние включает прогностическую оценку прогредиентности, которую определяют синдромологическая закономерность и нозологическая специфичность позитивных и негативных симптомов, связанные с понятием их усложнения в структуре синдрома и его видоизменением [1, 2], а также всестороннее изучение социально-клинических, функционально-диагностических сдвигов на протяжении всех этапов процесса [3]. В текущем столетии продолжает утверждаться приоритет клинических (категориальных) критериев перед дименсиональными в оценке ремиссий при определении лечебных и психосоциальных задач [4–7].

Клинико-психопатологическая позиция легла в основу разделения ремиссий при эндогенных психозах на симптоматические и синдромальные, основанного на установлении взаимосвязи психической патологии в ремиссии и в активном периоде заболевания, ее редукции или усложнения как показателей степени прогредиентности заболевания [8].

В условиях спонтанного развития заболевания ранее были представлены классические психопатологические описания параноидного типа ремиссий при параноидной шизофрении, соответствующие симптоматическому типу и формирующиеся с резидуальной бредовой симптоматикой и разными по степени вы-

раженности и психопатологической картине негативными изменениями личности с акцентом на уровень снижения трудоспособности пациентов. По мнению авторов, степень профессионального снижения, падение трудоспособности и социальных контактов в ремиссии, уровень прогредиентности заболевания непосредственно определялись психопатологией позитивных и негативных расстройств, а назначение (или отсутствие) активного или симптоматического лечения имело меньшее значение для характеристики клинических типов ремиссии [9–11].

Активное внедрение психофармакологических средств в лечение психических заболеваний сделало актуальной проблему выбора оптимальных методов терапии острых психотических состояний в рамках приступообразной шизофрении с целью обеспечения высокого качества последующих ремиссий. Их оценка определялась не только степенью полноты редукции психотических расстройств по минованию приступа, но и тяжестью формирующихся негативных личностных изменений, отражающих степень прогредиентности заболевания и в совокупности влияющих на сохранность социально-трудовой адаптации больных и их социальное функционирование в целом. Было доказательно установлено, что клинико-психопатологические параметры заболевания на этапе ремиссии, отличаясь полиморфизмом проявлений, в немалой степени связаны с особенностями проводимой психофармакотерапии, спектром антипсихотической активности препаратов и свойственными им предпочтительными побочными эффектами, зачастую феноменологически сходными с картиной специфических шизофренических симптомов. Были пересмотрены традиционные клинические представления о необратимости и неизлечимости негативных расстройств [12, 13] и установленной ранее закономерности о жесткой корреляции тяжести продуктивных и негативных расстройств в течении шизофрении [5, 7, 14, 15].

В рамках разработанной концепции «вторичных» негативных расстройств в психическом статусе пациентов стали диагностироваться сходные по психопатологической картине с негативными продуктивные симптомы и побочные эффекты нейролепсии, которые, не являясь истинными дефицитарными, утяжеляли оценку негативных личностных изменений [16–18]. В особенной мере эти проблемы обозначились с введением в практику психиатрии так называемых «атипичных» нейролептиков нового поколения. При одинаковой с типичными нейролептиками силе антипсихотического терапевтического воздействия отмечалось отставленное во времени выявление терапевтического эффекта атипичных нейролептиков [19], описывалось их «антинегативное» влияние, отсутствие выраженных признаков нейролепсии, свойственной типичным антипсихотикам, которые на практике способствовали эффективности персонифицированного проведения антипсихотической терапии больным шизофренией и улучшению их комплаентности [18, 20–22]. Однако исследования психотропного действия нейролептиков разных поколений и их терапевтической эффективности, вопросы становления и качества ремиссионных состояний, формирующихся после параноидных психозов, были чаще ограничены условным 6-месячным критерием их длительности и основной ориентацией на признаки профессиональной и индивидуальной реабилитации. Они рассматривались без акцента на сравнительные характеристики клинко-психопатологических параметров заболевания и взаимоотношения позитивных и негативных расстройств в условиях длительной постприступной динамики [4, 7, 15–18, 20–24].

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительное изучение терапевтического действия нейролептиков разных поколений на клинко-психопатологические особенности и динамику длительных (в течение 2 лет) ремиссий после острого параноидного психоза у больных приступообразной шизофренией.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнялось на клинической базе отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ (зав. отделом доктор мед. наук А.Н. Бархатова) в период с сентября 2011 г. по апрель 2018 г. Обследовано 34 больных женского пола в возрасте от 21 до 50 лет (средний возраст 26,9 года) с диагнозом приступообразная шизофрения, острый (подострый) параноидный синдром (синдром Кандинского–Клерамбо) в приступе (F20.02 по МКБ-10). Длительность заболевания у всех больных составила от 0,1 до 18 лет, в среднем — 5,4 года, у 38,2% больных исследуемый приступ заболевания был первым манифестным, у остальных 61,8% — повторным (вторым, третьим и больше).

Включение пациентов в исследование проходило с учетом разработанных в НЦПЗ клинических подходов к диагностике форм течения шизофрении и предпочтительных показаний к выбору методов их лечения. В исследование включались пациенты, у которых при поступлении в стационар диагноз заболевания и назначаемое антипсихотическое лечение при первичном консультативном осмотре соответствовали цели исследования.

При исследовании использовались клинко-психопатологический, клинко-катамнестический и клинко-психометрический методы. Психометрическая оценка состояния больных проводилась с помощью 7-балльной международной оценочной шкалы PANSS и ее подшкал позитивных (P), негативных (N) и общепатологических (G) синдромов. Клинко-психопатологическая структура острого синдрома Кандинского–Клерамбо включала симптомокомплекс таких облигатных признаков, как бред преследования, воздействия, психические автоматизмы и/или псевдогаллюцинации, оцениваемых по шкале PANSS подшкалой P, а также признаки остроты состояния: бредовый аффект (тревога, аффективное напряжение, страх), загруженность бредовыми переживаниями, оцениваемые по подшкале G. Поэтому балльная оценка признаков острого параноидного психоза проводилась по сумме показателей подшкал P + G PANSS. В соответствии с международными психометрическими критериями средний балл тяжести острого синдрома превышал по оценке 3-й уровень градации тяжести расстройств по шкале PANSS; состояние ремиссии диагностировалось при снижении среднего балла (СБ) тяжести расстройств по PANSS до 1–3 градаций их оценки [24]. Одинаковая нозологическая и синдромальная оценка психического состояния у обследованных больных в рамках острого синдрома Кандинского–Клерамбо, женский пол участников и равные по длительности у всех пациентов периоды лечения между 4 точками оценки их состояния позволяли проводить анализ полученных результатов без дополнительной клинической дифференциации материала исследования.

Все больные проходили обследование на разных этапах заболевания в 4 стандартных точках оценки психического состояния, а именно: в период манифестации приступа и поступления больных в стационар (1-я точка), в период становления ремиссии с редукцией психотических расстройств и выписки из стационара (2-я точка); через 1 год и через 2 года ремиссии при амбулаторном наблюдении (3-я и 4-я точки соответственно). Длительность периода активного антипсихотического лечения до выхода в ремиссию была от 1 до 4 мес. и в среднем на лечении и ТН, и АТН составляла по 1,8 мес. В процессе наблюдения часть больных была снята с программы в 3-й и 4-й точках оценки по социально-бытовым причинам. В результате в 1-й и 2-й точках оценку прошли все больные 1-й и 2-й группы. В 3-й и 4-й точках на ТН обследовано 85,7 и 56,3% больных соответственно, на АТН — 44,4 и 22,2% пациентов.

**Таблица 1.** Динамика психопатологических расстройств на разных этапах заболевания на лечении антипсихотиками разных поколений (по показателям ССБ и СБ PANSS)**Table 1.** Dynamics of psychopathological disorders at different stages the disease treated with antipsychotics of various generations of (by MTS and MS of PANSS)

Параметры/ Parameters PANSS	Точки оценки/ Points of value		1-я точка/Point 1		2-я точка/Point 2		3-я точка/Point 3		4-я точка/Point 4	
	ССБ	СБ	ССБ	СБ	ССБ	СБ	ССБ	СБ	ССБ	СБ
1. На лечении TH/With TN PANSS общая/Total	100,2	3,3	51,8	1,7	51,2	1,7	54,0	1,8		
подшкалы P + G	75,8	3,3	35,6	1,5	33,9	1,5	35,1	1,5		
подшкала N	24,4	3,4	16,3	2,3	17,3	2,5	18,9	2,7		
2. На лечении ATH/With ATN PANSS общая/Total	116,7	3,9	71,2	2,3	54,2	1,8	48,2	1,6		
подшкалы P + G	88,3	3,8	51,9	2,2	38,8	1,6	33,7	1,5		
подшкала N	28,3	4,0	19,3	2,7	15,3	2,1	14,5	2,0		

С первого дня поступления в стационар, а затем в ремиссии больным назначалась терапия антипсихотиками в суточных дозах, адекватных режиму активного или поддерживающего (в ремиссии) лечения. 16 пациентов первой группы получали только типичные нейролептики (ТН); другим 18 больным (2-я группа наблюдений) назначались только атипичные нейролептики (АТН). В порядке убывающей частоты среди ТН использовались галоперидол, зуклопентиксол, флупентиксол, перфеназин, трифлуоперазин; среди АТН — кветиапин, азенапин, клозапин, арипипразол, оланзапин, рисперидон. Как ТН, так и АТН назначались или в виде монотерапии (реже) или при сочетании антипсихотиков одного поколения — для усиления спектра терапевтического действия.

Состояние больных в динамике оценивалось по рассчитанным на одного больного показателям среднего суммарного балла (ССБ) признаков шкалы и подшкал PANSS, а также по среднему баллу одного из признаков (СБ).

Исследование проводилось как открытое проспективное при добровольном информированном согласии пациентов на участие в нем, одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и соответствовало принципам Хельсинкской декларации 1964 г., пересмотренной в 2004 г.

Уровень значимости различий между исследуемыми параметрами PANSS во всех точках оценки в группах больных, леченных ТН и АТН, вычислялся по двухвыборочному тесту Стьюдента ( $p$ ) и по 95% доверительным интервалам (95% ДИ) величин редукции указанных показателей (статистический анализ проводил зав. лабораторией доказательной медицины и биостатистики, канд. биологических наук А.Н. Симонов).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический и психометрический анализ острого параноидного синдрома (острого синдрома Кандинского–Клерамбо) в процессе антипсихотического лечения обнаружил определенные особенности динамики

продуктивных (позитивных) и негативных расстройств на разных этапах заболевания, в активном периоде и в ремиссии. Закономерности формирования и динамика психопатологических расстройств в ремиссии по-разному проявлялись в группах больных, получавших терапию нейролептиками разных поколений, типичных (ТН) или атипичных (АТН) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, на лечении типичными нейролептиками (ТН) в 1-й группе больных изначальная тяжесть острого психоза по PANSS в 1-й точке и собственно продуктивных расстройств по подшкалам P + G была одинаковой и составляла 3,3 и 3,3 среднего балла соответственно. При этом СБ тяжести негативных расстройств был 3,4 и превышал оценку психотических симптомов.

Эти данные требуют отдельной клинической интерпретации. В картине активных проявлений острого психоза невозможно определить степень выраженности истинных негативных личностных изменений, отражающих специфичность шизофренического процесса и, как правило, не подверженных влиянию психофармакотерапии.

Значительную выраженность СБ негативных симптомов и диагностическую оценку их психопатологических проявлений правомерно трактовать с позиций современной концепции в рамках понятия «вторичных» негативных расстройств, которые развиваются в рамках «общепатологического синдрома» и по формальным феноменологическим проявлениям сходны с позитивной психотической симптоматикой, определяемой по подшкалам P + G. Если из СБ симптомов подшкалы N (3,4 балла) «вычесть» оценку таких «вторичных» негативных, соответствующих тяжести имитирующих их продуктивных расстройств, то СБ «остаточных», «чисто» негативных проявлений в 1-й точке будет незначительным (0,1 балла), что говорит о том, что на этапе острого психоза они практически не регистрировались.

После окончания активного антипсихотического лечения ТН в период становления ремиссии и при выписке больных из стационара (2-я точка оценки)



психопатологические проявления острого психоза существенно редуцировались, СБ тяжести 1 признака PANSS и подшкал Р + G по сравнению с активным периодом психоза снижались от «умеренной» градации до меньше, чем «очень слабой» (до 1,7 и 1,5 балла), их ССБ достигал показателей условного международного критерия диагностики ремиссии — 51,8 и 35,6 балла при явной тенденции к полной редукции продуктивных расстройств. На последующих этапах ремиссии показатели СБ и подшкал Р + G оставались на том же уровне редукции 1,5 балла, демонстрируя стабилизацию выраженного антипсихотического действия ТН через 2 года ремиссии. На этапе становления ремиссии более определенно обозначались уровень тяжести СБ и негативных симптомов в структуре синдрома, по сравнению с 1-й точкой оценки они отчетливо редуцировались до 2,3 балла, но их показатели значительно превышали тяжесть редуцированных собственно продуктивных симптомов по Р + G, т.е. их оценка лишь частично перекрывалась динамикой «вторичных» негативных расстройств, феноменологически сходных с продуктивными симптомами.

На дальнейших этапах ремиссии (через 1 и 2 года), когда тенденция к полной редукции продуктивных расстройств стабилизировалась (СБ их тяжести снижался до 1,5 балла), СБ негативных симптомов при приеме ТН, напротив, обнаруживал тенденцию к увеличению от более, чем «слабо выраженной» градации во 2-й точке оценки, к «слабой» в 4-й точке (до 2,7 балла). Разница в оценке негативных расстройств за «вычетом вторичных» негативных как продуктивных, последовательно нарастала от 0,8 балла во 2-й точке до 1,0 балла на 1-м и особенно на 2-м году ремиссии (до 1,2 балла). 95% доверительные интервалы для величин редукции параметров подшкалы N в группе леченных ТН указывают на отсутствие статистически значимых различий в точках оценки ремиссии, однако анализ показателей нижнего и верхнего пределов диапазона 95% ДИ для динамики негативных симптомов на лечении ТН, особенно по значениям верхнего предела, указывает на их увеличение от 2-й к 3-й и 4-й точкам оценки от 0,74 до 0,79 и 0,84 соответственно, прогнозируя тенденцию к статистической достоверности различий в оценке динамики негативных признаков.

Во 2-й группе больных на терапии атипичными нейролептиками (АТН) изначальная тяжесть острого психоза в 1-й точке оценки была выше, чем в группе леченных ТН, и более определенно оценивалась в пределах «умеренной», касаясь как психоза в целом, так и собственно продуктивных расстройств в его структуре (3,9 и 3,8 СБ соответственно). СБ тяжести негативных симптомов также был выше и доходил до 4,0 балла по подшкале N. Статистически значимых различий по этим показателям между 1-й и 2-й группами больных не установлено.

Выход в ремиссию (2-я точка оценки) на лечении АТН по показателям PANSS и подшкал Р + G также соответствовал международным критериям выхода в ре-

миссию с редукцией СБ расстройств до 2-го уровня градации их тяжести, но по сравнению с лечеными ТН сопровождался менее полной редукцией психотических расстройств, лишь до уровня отчетливо «слабо» выраженных (2,3 и 2,2 балла соответственно). Большой тяжестью по сравнению с ТН были представлены во 2-й точке и негативные симптомы на лечении АТН (2,7 среднего балла), однако за «вычетом» из их оценки показателей тяжести «вторичных» негативных симптомов как продуктивных, разность была меньше, чем на ТН, и составила 0,5 балла.

Дальнейшая динамика симптомов параноидного синдрома на лечении АТН через 1 и 2 года ремиссии (в 3-й и 4-й точках оценки) также имела отличия у пациентов, леченных ТН. Выраженная редукция всех психотических расстройств по СБ PANSS и подшкалам Р + G (до 1,8 и 1,6) была сопоставима по уровню с показателями СБ во 2-й точке на лечении ТН (до 1,7 и 1,5), но обнаруживалась на лечении АТН только через 1 год ремиссии, а на 2-м году ремиссии, в 4-й точке, по СБ PANSS и Р+G активность и острота параноидного психоза, как и на лечении ТН, отчетливо снижалась до 1,6 и 1,5 балла, т.е. до практически полной редукции расстройств, что также свидетельствовало о выраженном антипсихотическом эффекте АТН, сопоставимом с антипсихотическим действием ТН, но достигнутом лишь на этапе 1 и 2 лет ремиссии.

Динамика негативных расстройств на лечении АТН от 2-й к 4-й точке оценки шла параллельно редукции продуктивных симптомов и обнаруживала, в отличие от леченных ТН, заметное и последовательное снижение тяжести их СБ ко 2-му году ремиссии (до 2,0 балла), т.е. до «очень слабо» выраженных; за «вычетом» «вторичных» негативных они оценивались как незначительные и практически отсутствовали (всего в 0,5 балла). Эти сводные данные о динамике психопатологических расстройств на лечении ТН и АТН представлены на рис. 1 и 2.

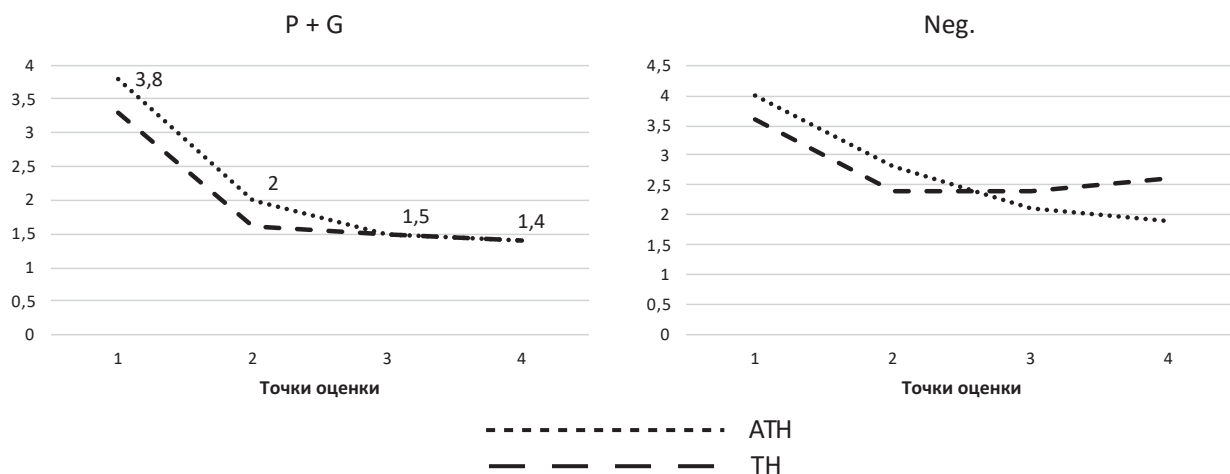
Как отмечено выше, динамика негативных симптомов к увеличению их тяжести на ТН происходила параллельно последовательному уменьшению степени выраженности продуктивных расстройств и тенденции к их практически полной редукции в 4-й точке оценки. Нарастающая тяжесть негативных расстройств ко 2-му году ремиссии на лечении ТН не исчерпывалась полностью их оценкой только как «вторичных» негативных расстройств, выступающих как продуктивные. Утяжеление негативных расстройств на лечении ТН на этом этапе динамики при значительной, близкой к полной редукции собственно продуктивных расстройств по подшкалам Р + G неправомерно было рассматривать и как проявление нарастающей прогрессивности в динамике ремиссии. Увеличение показателей выраженности негативных симптомов на лечении ТН правомерно было расценить тоже как формирование «вторичных» негативных, но обусловленных так называемым «нейролептическим синдромом», описанным в качестве побочного эффекта фармакологического

действия ТН. Такие симптомы нейролепсии, как психо-аффективная индифферентность, апатоабулия, снижение психической активности, безынициативность, нейтральность эмоций и аффектов, по своим феноменологическим проявлениям имели формальное сходство с рядом негативных симптомов и имитировали их картину как «вторичных». У больных шизофренией такое психотропное действие ТН описано как имитирующее признаки шизофренического дефекта, усиливающее его проявления [16–18].

Сравнительный анализ динамики отдельных компонентов симптомокомплекса негативных расстройств по пп. 1–4 подшкалы N, таких как «притупленный аффект» (п. 1), «эмоциональное безразличие» (п. 2), «малоконтактность в общении» (п. 3), социальная отрешенность (п. 4), позволил предположить интерпретацию их завышенной тяжести на лечении ТН как динамикой «вторичных» негативных, обусловленных указанными побоч-

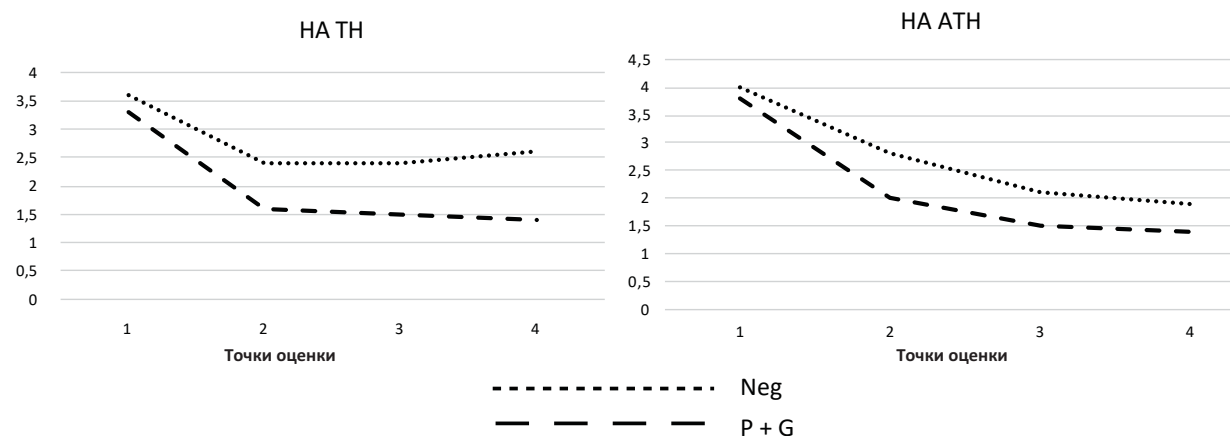
ными нейролептическими эффектами. На лечении АТН, для фармакологического действия которых, как известно, явления нейролепсии являются менее характерными, показатели ССБ тяжести негативных симптомов по пп. 1–4 по выходе в ремиссию (2-я точка оценки) приближались к градации выраженных «слабо» (2,7 балла), но в ходе ремиссии СБ указанных негативных симптомов в сумме последовательно снижались параллельно указанной выше почти полной редукции СБ тяжести продуктивных симптомов психоза до 1,5 балла и через 2 года ремиссии был на уровне 2,0 балла (выраженных «очень слабо»). За «вычетом» из этого показателя СБ тяжести «вторичных» негативных (как продуктивных) расстройств СБ негативных симптомов по пп. 1–4 в сумме составил в «чистом» виде всего 0,5 балла, т.е. снижался до градации «отсутствие» признаков.

Иные закономерности динамики негативных расстройств наблюдались на лечении ТН. ССБ тяжести



**Рис 1.** Сравнительная динамика позитивных и негативных расстройств в ремиссии на лечении ТН и АТН (по СБ подшкал P + G и N)

**Fig. 1.** Comparative dynamics of positive and negative disorders in the remission treated with typical and atypical neuroleptics (by MS of subscales P + G and N)



**Рис 2.** Соотношение показателей позитивных и негативных расстройств в динамике ремиссий на лечении ТН и АТН (по СБ подшкал P + G и N)

**Fig. 2.** Correlation of indices positive and negative disorders on the dynamic of remissions treated with typical and atypical neuroleptics (by MS of subscales P + G and N)

признаков 1–4 подшкалы N по выходе в ремиссию (2-я точка оценки) был сходен с показателями у леченных АТН и также наблюдался в пределах, близких к градации «слабой» выраженности (2,7 балла), но превосходил на 1,2 балла на этом этапе ремиссии оценку практически полной редукции продуктивных расстройств. Однако на 2-м году ремиссии, несмотря на стабилизацию тенденции к почти полной редукции СБ продуктивных расстройств (до 1,5 балла), негативные признаки по пп. 1–4 становились более выраженными, при их суммарной оценке утяжелялись до выраженных «слабо», до 2,8 балла. Разность в оценке СБ пп. 1–4 негативных симптомов за «вычетом» показателей «вторичных» негативных (как продуктивных) признаков составляла 1,3 балла, т.е. была выше градации «отсутствия» расстройств. В особенной мере это касалось СБ таких признаков, как «притупленный аффект» (п. 1), «малоконтактность в общении» (п. 3) и «социальная отрешенность» (п. 4), «остаточные» показатели СБ при них составляли 1,3, 1,6, 1,1 соответственно. Такие «завышенные» по сравнению с лечеными АТН больными показатели нарастающей тяжести негативных расстройств в ремиссии правомерно объяснить развитием свойственной побочным эффектам ТН нейролепсии, имитирующей негативные проявления в рамках «вторичных» негативных симптомов. Эти данные представлены на рис. 3.

Приведенная интерпретация клинической оценки негативных симптомов, формирующихся в динамике терапевтических ремиссий на лечении ТН и АТН, согласуется с динамической оценкой показателя «снижения критики» (G12 по PANSS) в обеих группах больных. Критическое отношение больных к своему психическому состоянию в период острого психоза (1-я точка оценки) было на уровне «выраженного» снижения как на ТН, так и на АТН (5,6 и 4,9 СБ соответственно). В ходе

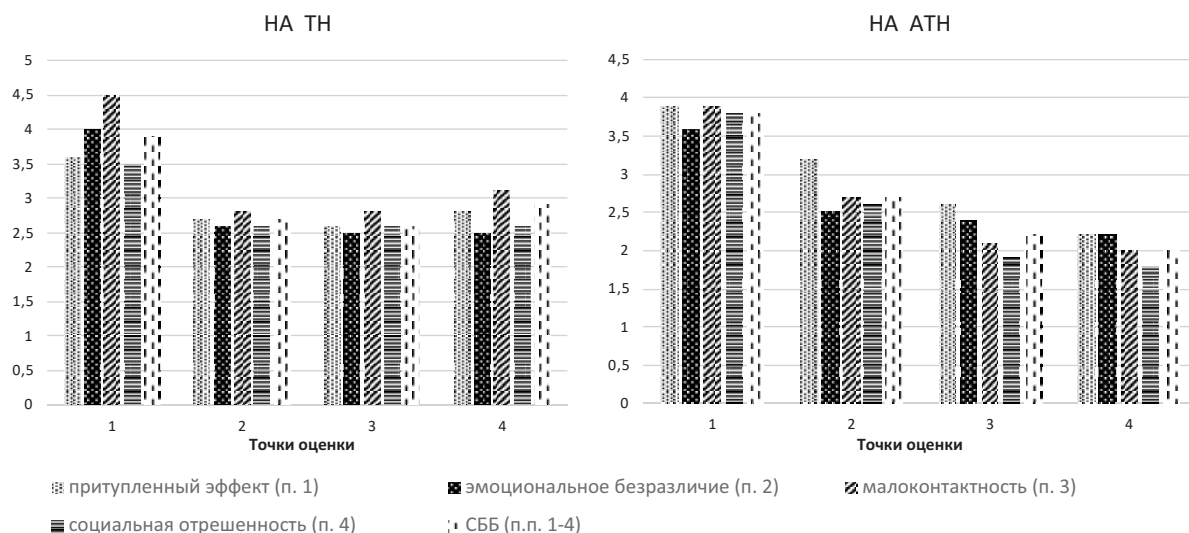
антипсихотического лечения и практически полной редукции продуктивных признаков психоза ко 2-му году ремиссий в обеих группах больных снижение критики восстанавливалось по-разному: на лечении АТН СБ этого показателя снижался до выше выраженного «очень слабо» (2,6 балла), а при приеме ТН на этом этапе снижение критики наблюдалось на уровне выше выраженной «слабо» градации (3,1 балла). Эти различия правомерно связать с развитием побочных нейролептических признаков на лечении ТН, которые как «вторичные» негативные занижали оценку критического отношения больных к своему состоянию.

Все приведенные клинические параметры PANSS высоко значимо различались только в 1-й и 2-й точках оценки, одинаково как на лечении ТН, так и АТН, но статистических различий по указанным показателям в 4 точках между группами нет. Не установлено статистически значимых различий между 2-й, 3-й и 4-й точками оценки в обеих группах больных ( $p > 0.05$ ) (табл. 2).

Приведенные результаты как не имеющие статистически значимых различий в оценке анализируемых абсолютных величин правомерно рассматривать как предварительные, они будут уточняться в ходе продолжения исследования и накопления данных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты сравнительного исследования клинко-динамических параметров заболевания на различных этапах терапевтических ремиссий при приступообразной шизофрении обнаруживают их тесную взаимосвязь с особенностями психотропных свойств нейролептиков разных поколений, типичных (ТН) и атипичных (АТН), и определяются особенностями и степенью их терапевтического



**Рис 3.** Сравнительная динамика 1, 2, 3, 4 негативных симптомов в ремиссии на терапии ТН и АТН (по СБ и ССБ симптомов подшкалы N)

**Fig. 3.** Comparative dynamics of 1, 2, 3, 4 negative symptoms in the remission on the therapy with typical and atypical antipsychotics (by MS and MTS of subscale N)

**Таблица 2.** Описательная статистика данных PANSS, параметров и результаты дисперсионного анализа различий на лечении TH и ATH в точках 1–2 и 3–4**Table 2.** Descriptive statistics of PANSS data, parameters and variance analysis results with TN and ATN in points 1–2 and 3–4

Статистические параметры/ Statistical parameters	Общий балл PANSS/ Scale total PANSS	Позитивная подшкала PANSS/ Positive scale PANSS	Негативная подшкала PANSS/ Negative scale PANSS	Подшкала общей психопатологии PANSS/General Psychopathology scale PANSS	Общий балл PANSS/ Scale total PANSS	Позитивная подшкала PANSS/ Positive scale PANSS	Негативная подшкала PANSS/ Negative scale PANSS	Подшкала общей психопатологии PANSS/General Psychopathology scale PANSS
	1-я точка/Point 1				2-я точка/Point 2			
	На лечении TH/With TN							
Среднее/Average	100,19	25,25	24,38	50,56	51,81	10,31	16,25	25,25
Медиана/Median	102,50	27,00	25,00	51,50	51,00	9,00	15,50	25,00
Стандартное отклонение/ Standard deviation	10,57	6,92	4,01	7,24	10,72	3,88	3,49	5,12
Минимум/Minimum	76,00	9,00	16,00	40,00	37,00	7,00	12,00	18,00
Максимум/Maximum	118,00	39,00	32,00	66,00	81,00	21,00	27,00	35,00
Число пациентов/ Number of patient	16	16	16	16	16	16	16	16
	На лечении ATH/With ATN							
Среднее/Average	116,72	28,06	28,33	60,33	71,22	15,00	19,33	36,89
Медиана/Median	119,00	27,50	29,00	61,50	76,00	15,50	19,00	39,50
Стандартное отклонение/ Standard deviation	18,63	5,49	5,75	10,70	18,94	4,95	4,33	10,35
Минимум/Minimum	84,00	18,00	14,00	38,00	40,00	7,00	11,00	19,00
Максимум/Maximum	160,00	40,00	36,00	84,00	122,00	29,00	30,00	63,00
Число пациентов/ Number of patients	18	18	18	18	18	18	18	18
p	0,004	0,20	0,03	0,004	0,0010	0,005	0,03	0,0003
	3-я точка/Point 3				4-я точка/Point 4			
	На лечении TH/With TN							
Среднее/Average	51,21	9,86	17,29	24,07	54,00	10,00	18,89	25,11
Медиана/Median	49,50	8,00	16,50	24,00	54,00	8,00	21,00	24,00
Стандартное отклонение/ Standard deviation	13,07	4,54	4,73	5,06	12,95	4,66	5,09	4,99
Минимум/Minimum	36,00	7,00	11,00	18,00	39,00	7,00	11,00	18,00
Максимум/Maximum	82,00	21,00	27,00	34,00	73,00	19,00	25,00	33,00
Число пациентов/ Number of patient	14	14	14	14	9	9	9	9
	На лечении ATH/With ATN							
Среднее/Average	54,25	10,25	15,38	28,63	48,25	8,25	14,50	25,50
Медиана/Median	47,50	10,50	14,50	24,50	45,00	8,00	13,00	24,00
Стандартное отклонение/ Standard deviation	18,08	2,55	5,48	11,25	11,76	1,50	4,51	6,19
Минимум/Minimum	33,00	7,00	7,00	19,00	38,00	7,00	11,00	20,00
Максимум/Maximum	86,00	14,00	23,00	50,00	65,00	10,00	21,00	34,00
Число пациентов/ Number of patient	8	8	8	8	4	4	4	4
p	0,65	0,83	0,40	0,20	0,46	0,49	0,17	0,91

воздействия на позитивные (продуктивные) и негативные симптомокомплексы. Они обуславливают установленные сходство и различия в соотношении «антипсихотического» и «антинегативного» влияния в спектре психотропной активности препаратов, отражая степень полноты редукции психопатологиче-

ских расстройств и темп их обратимости в динамике ремиссии.

Таким образом, установленные клинико-динамические закономерности становления и динамики терапевтических ремиссий после острого синдрома Кандинского–Клерамбо в приступе шизофрении по-



зволили заключить, что как типичные, так и атипичные нейролептики, обнаруживая сходное по терапевтическому эффекту «антипсихотическое» действие, обуславливают формирование ремиссий высокого качества со стабилизацией почти полностью редуцированных продуктивных симптомов острого параноидного психоза и отсутствием признаков нарастающей прогрессивности заболевания.

Динамика и степень выраженности признаков подшкалы N в обеих группах больных в ходе ремиссии имели свои особенности, связанные с их психопатологической квалификацией. При отсутствии клинических признаков нарастающей прогрессивности заболевания в период ремиссии негативные симптомы психопатологически обнаруживали тесную взаимосвязь с показателями динамики и обратного развития продуктивных симптомов, которые оказывали патопластическое влияние на феноменологию и степень тяжести так называемых «вторичных» негативных расстройств. На лечении АТН продуктивные и взаимосвязанные с ними «вторичные» негативные симптомы на всех этапах ремиссии практически полностью совпадают по оценке показателей их обратной динамики, вплоть до практически полной их редукции через 2 года ремиссии. На лечении ТН в картине ремиссий обнаруживалась большая тяжесть негативных симптомов с тенденцией к утяжелению ко 2-му году. Такие показатели их динамики не «исчерпывались» оценкой только в рамках «вторичных» негативных симптомов как продуктивных, а формировались за счет развития «вторичных» негативных расстройств, обусловленных эффектами нейролепсии, свойственной фармакологическому действию ТН, по своим феноменологическим проявлениям они соответствуют симптомам пп. 1–4 подшкалы N.

Эти данные позволяют полагать, что «антинегативное действие» АТН, описываемое как предпочтительное для спектра их психотропной активности реализуется за счет отсутствия изначально несвойственных фармакологическому действию АТН явлений нейролепсии, утяжеляющих «вторичные» негативные симптомы на лечении ТН.

На пути оптимизации персонализированных подходов к прогнозу качества ремиссии, на разных ее этапах и сроках их оптимальной реализации, особенно при переходе с режима активной терапии на поддерживающую, правомерно ориентироваться не на формальный факт выписки больного из стационара в период становления ремиссии, а на сроки и степень полноты редукции психотических симптомов.

В схему лечения ТН рекомендуется с превентивной целью изначально введение корректоров нейролепсии, завышающей тяжесть «вторичных» негативных симптомов при их оценке.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Снежневский АВ. Симптоматология и нозология. В кн.: Шизофрения, клиника и патогенез. Под редакцией А.В. Снежневского. Москва, издательство «Медицина». 1969:5–29.
  2. Мелехов ДЕ. К проблеме резидуальных и дефектных состояний при шизофрении (в связи с задачами клинического и социально-трудового прогноза). Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 1981;81(1):128–138.
  3. Зеневич ГВ. Шизофренические ремиссии и организация диспансерного наблюдения за больными в этом периоде. Ленинград. 1957:33–103.
  4. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in Schizophrenia: Proposed Criteria and Rationale for Consensus. Am. J. Psychiatry. 2005;162:441–449.
  5. Иванов МВ, Незнанов НГ. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах, диагностика, клиника, терапия. Санкт-Петербург, издание НИПНЦ им. В.М. Бехтерева. 2008;(I–II):7–66.
  6. Тиганов АС. Современные проблемы общей психопатологии. В кн.: А.С. Тиганов. Общая психопатология. Курс лекций. Москва, МИА. 2008;(1):4–26.
  7. Потапов АВ, Мосолов СН. Стандартизованные клинико-функциональные критерии терапевтической ремиссии при шизофрении: разработка и валидизация. В кн.: Биологические методы терапии психических расстройств, доказательная медицина в клинической практике. Под ред. СН. Мосолова, Москва. 2012:118–141.
- Melekhov DE. On the problem of residual and defect states in Schizophrenia (in connection with tasks of clinical and social-labor prognosis). Journal of Neuropathology and Psychiatry named S.S. Korsakov. 1981;81(1):128–138. (In Russ.).
- Zenevich GV. Schizophrenic remissions and organization of the dispensary observation for the patient in this period. Leningrad. 1957:33–103. (In Russ.).
- Ivanov MV, Neznakov NG. Negative and cognitive disorders in endogenous psychoses, diagnostics, clinic, therapy. Sankt Peterburg, editor Research institute of Psychiatry and Neurology (RIPN), named V.M. Beckterev. 2008;(I–II):7–66. (In Russ.).
- Tiganov A.S. Modern problems of the generic psychopathology. Course of the Lectures. Moscow, MIA. 2008;(1):4–26. (In Russ.).
- Potapov AV, Mosolov SN. Standardisation of the clinical-functional criterion of therapeutic remission in schizophrenia: treatment and validity. In: Biological therapy methods of the mental diseases, conclusive medicine for clinical practica. Ed. SN. Mosolov. edition "Social-political Thought". Moscow. 2012:118–141. (In Russ.).

8. Смулевич АБ. Ремиссии при аффективных заболеваниях. В кн.: АБ. Смулевич. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. Москва, МИА. 2015;4 (8):223–245.  
Smulevich AB. Remission in affective disorders In: AB. Smulevich. Depression in psychiatric and medical practices. Moscow, MIA. 2015;4(8):223–245. (In Russ.).
9. Морозов ВМ. Некоторые типы спонтанных ремиссий при шизофрении В кн.: В.М. Морозов. Избранные труды. Москва, Media Medica. 2007;(II):163–168.  
Morozov VM. Some type of spontaneous remission in schizophrenia. In: VM. Morozov. Selectien works. Moscow, Media Medica. 2007;(II):163–168. (In Russ.).
10. Жариков НМ. Клинические особенности ремиссий при шизофрении в отдаленном периоде заболевания. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1960;60(4):469–473.  
Zharikov NM. Clinic peculiarity of remission in distant period of schizophrenia. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named S.S. Korsakov*, 1960;60(4):469–473. (In Russ.).
11. Орлова ВА. О благоприятных психозах паранойальной шизофрении. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1984;84(1):74–81.  
Orlova VA. Beneficial outcomes of paranoid schizophrenia. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named S.S. Korsakov*. 1984;84(1):74–81. (In Russ.).
12. Тиганов АС. Синдромы негативных расстройств. В кн.: Психиатрия. Руководство для врачей, под редакцией АС. Тиганова. Москва: Медицина. 2012;(1):77–79.  
Tiganov AS. Syndromes of negative disorders. In: Psychiatry. Handbook for doctors. Editor A.S. Tiganov. Moscow: Medicine. 2012;(1):77–79. (In Russ.).
13. Смулевич АБ, Мухорина АК, Воронова ЕИ, Романов ДВ. Современные концепции негативных расстройств при шизофрении и заболеваниях шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2016;72(04):5–19.  
Smulevich AB, Muckorina AK, Voronova EI, Romanov DV. Current concepts of negative Symptoms in schizophrenia and Schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry*. 2016;72(04):5–19. (In Russ.).
14. Moller HJ. Management of negative symptoms of schizophrenia: new treatment options. *SNS drugs*. 2003;17:793–823.
15. Alvarez E, Ciudad A, Olivares JM, Bousono M, Gomez JC. A randomized, 1-year follow-up study of olanzapine and risperidone in the treatment of negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Clin. Psychopharmacology*. 2006;(26):238–249.
16. Жислин СГ. О некоторых клинических зависимостях, наблюдаемых при лечении нейролептиками. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*, 1962;(2):161–169.  
Zhislin SG. About the some clinical dependence in the threatment with neuroleptics. *Journal of Neuropathology and Psychiatry named S.S. Korsakov*, 1962;62(2):161–169. (In Russ.).
17. Авруцкий ГЯ, Вовин РЯ, Личко АЕ, Смулевич А.Б. Биологическая терапия психических заболеваний. Ленинград: Медицина. 1975:107–114.  
Avrutsky GYa, Vovin RYa, Lichko AE, Smulevich AB. Biological Therapy of mental diseases. Leningrad: Medicine. 1975:107–114. (In Russ.).
18. Мосолов СН, Капилетти СГ, Цукарзи ЭЭ. Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям. В кн.: Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина в клинической практике. Под ред. СН. Мосолова, Москва. 2012:11–60.  
Mosolov SN, Kapilletti SG, Tsukarzi EE. Antipsychotic therapy of schizophrenia: from the research data to the clinical recommendation In: Biological therapy methods of the menthal diseases, conclusive medicine — for clinical practice. Ed. SN. Mosolov, Moscow, edition “social-political Thought”. 2012:11–60. (In Russ.).
19. Морозов ПВ. Сравнительное изучение эффективности антипсихотических средств — исследование САТИЕ. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2005;01(4):41–42.  
Morozov PV. A comparative study of the effectiveness of antipsychotic drugs — study CATIE. *Review of Psychiatry and medical Psychology named V.M. Bekhterev*. 2005;01(4):41–42. (In Russ.).
20. Андреев БВ. Атипичные антипсихотические средства нового поколения: итоги и перспективы. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2005;(2):4–8.  
Andreev BV. Atypical antipsychotic drugs of the new generation: the result and perspectives. *Review of Psychiatry and medical Psychology named V.M. Bekhterev*. 2005;(2):4–8. (In Russ.).
21. Морозова МА, Бениашвили АГ, Бурминский ДС. Шизофренический дефект как терапевтическая мишень. *Психиатрия*. 2008;03(33):13–20.  
Morozova MA, Beniashvili AG, Burminsky DS. Schizophrenic Defect as therapeutical target. *Psychiatry*. 2008;03(33):13–20. (In Russ.).
22. Leucht S, Corves C, Alber, Engel RR, Li C, Devis JM. Secondgeneration versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009;(373):31–41.
23. Олейчик ИВ, Баранов ПА. Современные подходы к лечению шизофрении и расстройств шизофренического спектра. *Клиническая фармакология и терапия*. 2012;21(4):2–7.  
Oleichik IV, Baranov PA. Modern approaches to the treatment of schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders. *Clinical pharmacology and therapy*. 2012;21(4):2–7. (In Russ.).

24. Определение ремиссии при шизофрении (по материалам 10-й сессии семинара по проблемам шизофрении. Давос, 2006 г.). *Психиатрия и психофармакотерапия. Журнал имени П.Б. Ганнушкина*. 2006;08(3):44–46.

Definition of remission in schizophrenia (Materials of 10-th session of the seminar about the problems in schizophrenia). *Psychiatry and Psychopharmacotherapy. Journal named P.B. Gannushkin*. 2006;08(3):44–46. (In Russ.).

#### **Сведения об авторе**

Столяров Сергей Александрович, младший научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID 0000-0001-9872-141X  
Email: ncpz@yandex.ru

#### **Information about the author**

Sergey A. Stolyarov, Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID 0000-0001-9872-141X  
Email: ncpz@yandex.ru

#### **Автор для корреспонденции/Corresponding author**

Столяров Сергей Александрович/Sergey A. Stolyarov  
Email: ncpz@yandex.ru

Дата поступления 24.04.2020 Received 24.04.2020	Дата рецензии 18.05.2020 Revised 18.05.2020	Дата принятия 25.09.2020 Accepted for publication 25.09.2020
--	--	---