

Длительность нелеченого психоза как предиктор терапевтического ответа и долгосрочного прогноза расстройств шизофренического спектра

В.А. Чинарев^{1,2}, заведующий клиническим отделением первого психотического эпизода, ассистент кафедры психиатрии (va.chinarev@bk.ru).

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная клиническая специализированная психоневрологическая больница №1» (454087, РФ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Кузнецова, д. 2А);

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (454141, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64).

Целью настоящего исследования является проведение нарративного анализа научно-исследовательской литературы, направленного на изучение длительности нелеченого психоза в качестве прогностического фактора эффективности терапии и долгосрочного прогноза расстройств шизофренического спектра.

Материалы и методы: обзор выполнен на основе систематического поиска в научно-исследовательских базах данных за 2019–2025 годы с анализом более 189 оригинальных работ, метаанализов и систематических обзоров.

Результаты и обсуждение: установлена устойчивая связь длительного периода нелеченого психоза с выраженностью негативной симптоматики, когнитивного дефицита, снижением социального функционирования и высоким суицидальным риском. Внедрение программ раннего вмешательства, сокращающих данный интервал, ассоциирован с хорошим ответом на терапию и благоприятным течением заболевания.

Заключение. Длительность нелеченого психоза является весомым фактором, определяющим прогноз заболевания, что обосновывает необходимость реорганизации психиатрической помощи в сторону превентивных моделей. Реализация комплексных мер, включающих раннее выявление, просвещение и оптимизацию маршрутизации пациентов, способна смягчить негативные последствия и улучшить исходы.

Ключевые слова: длительность нелеченого психоза, шизофрения, раннее вмешательство, расстройства шизофренического спектра, первый психотический эпизод.

Duration of untreated psychosis as a predictor of therapeutic response and long-term prognosis of schizophrenic spectrum disorders

V.A. Chinarev^{1,2}, Head of the Clinical Department of the first Psychotic Episode, Assistant of the Department of Psychiatry (va.chinarev@bk.ru).

¹ State Budgetary Healthcare Institution “Regional Clinical Specialized Neuropsychiatric Hospital No. 1” (2A Kuznetsova str., Chelyabinsk, 454087, Russian Federation, Chelyabinsk Region);

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (64 Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454141, Russian Federation, Chelyabinsk region).

The purpose of this study is to conduct a narrative analysis of the scientific research literature aimed at studying the duration of untreated psychosis as a prognostic factor for the effectiveness of therapy and long-term prognosis of schizophrenic spectrum disorders.

Materials and methods: The review is based on a systematic search in research databases for 2019-2025 with an analysis of more than 189 original papers, meta-analyses and systematic reviews.

Results and discussion: a stable association has been established between a prolonged period of untreated psychosis and the severity of negative symptoms, cognitive deficits, decreased social functioning, and high suicidal risk. The introduction of early intervention programs that shorten this interval is associated with a good response to therapy and a favorable course of the disease.

Conclusion. The duration of untreated psychosis is a significant factor in the prognosis of the disease, which justifies the need to reorganize psychiatric care towards preventive models. The implementation of comprehensive measures, including early detection, education, and optimization of patient routing, can mitigate negative effects and improve outcomes.

Keywords: duration of untreated psychosis, schizophrenia, early intervention, schizophrenic spectrum disorders, first psychotic episode.

Расстройства шизофренического спектра (РШС), продолжают оставаться одними из самых трудных в лечении и важных социальных проблем в современной психиатрии. Эти состояния характеризуются значительной неоднородностью течения, а отдаленные результаты лечения варьируются

от стабильной ремиссии до инвалидизации [1]. Большое внимание уделяется выявлению факторов, способствующих предсказанию развития заболевания и улучшению лечебных подходов. Ключевое значение здесь приобретает временной промежуток перед началом терапии, известный

как длительность нелеченого психоза (ДНП) [2]. В отличие от многих традиционных показателей тяжести заболевания, ДНП характеризует период «терапевтического окна», поддающийся коррекции, открывая возможности для разработки превентивных стратегий и оптимизации систем оказания психиатрической помощи [3].

Исторически изучение интервала между появлением симптоматики и началом лечения началось в последней трети XX столетия, когда исследовательские группы отметили, что пациенты с различными сроками обращения за помощью имеют заметно различающиеся исходы [4]. Первые публикации 1970-х годов показали прямую корреляцию между длительностью заболевания до госпитализации и частотой рецидивов, степенью социальной дезадаптации [5]. С появлением структурированных инструментов диагностики и количественной оценки симптомов, включая шкалу оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS) и шкалу оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms — SANS), появилась возможность изучения связей между временем задержки терапии и специфическими клиническими проявлениями [6].

Эпидемиологические исследования ДНП продемонстрировали различия между регионами мира: так, в систематическом обзоре, охватившем 369 исследований из 50 стран, установлено, что средние значения варьируют от 8 недель в скандинавских странах до нескольких лет в низко- и средне-доходных странах Африки и Юго-Восточной Азии [7]. В странах Северной Европы, где функционируют комплексные программы раннего вмешательства, медиана ДНП составляет 8–12 недель, тогда как в странах Африки к югу от Сахары эта величина достигает 2–3 лет [8]. В Российской Федерации эмпирическая оценка данного периода недостаточно изучена, но имеющиеся данные указывают на среднюю продолжительность 18–24 месяца, что значительно превышает показатели развитых стран и многих развивающихся регионов [9]. Подобная ситуация обусловлена не только дефицитом ресурсов, но и спецификой организации психиатрической помощи, где преобладает кризисная модель над превентивной [10, 11].

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе негативного действия длительного ДНП, получают всё большее объяснение в нейробиологических работах последних лет [12]. Длительная дофаминергическая гиперактивность в мезолимбических и мезокортикальных путях приводит к нарушению синаптической пластичности, выражающейся в снижении плотности дендритных шипиков и снижении постоянных потенциалов мозга [13]. Исследования на животных моделях, индуцированных NMDA-антагонистами, показали, что задержка введения антипсихотических препаратов всего на 2 недели приводит к необратимым

изменениям в паравентрикулярном ядре таламуса и орбитофронтальной коре [14]. У человека спектроскопические исследования фиксируют постепенное снижение уровня N-ацетиласпартата в гиппокампе и дорсолатеральной префронтальной коре, свидетельствуя о прогрессирующем нейронном повреждении [15].

Целью настоящего исследования является проведение нарративного анализа научно-исследовательской литературы, направленного на изучение ДНП в качестве прогностического фактора эффективности терапии и долговременного прогноза РШС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки обзора был произведён систематический поиск литературных источников в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus и Web of Science за период с 2019 по 2025 год. Ключевые слова включали: «длительность нелеченого психоза», «период нелеченого психоза», «раннее вмешательство», «социальное функционирование», «расстройства шизофренического спектра», «duration of untreated psychosis», «first-episode psychosis», «treatment response», «long-term outcomes», «early intervention», «neurobiology», «cognitive functioning», «suicidality». Включались оригинальные статьи, метаанализы, систематические обзоры, опубликованные на английском и русском языках. Исключались тезисы в сборниках конференций, диссертации и работы без доступа к полному тексту. Всего было проанализировано более 189 источников, из которых в обзор включены наиболее значимые и релевантные публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определения начальной и конечной точек измерения ДНП в исследованиях показали заметную вариабельность [16]. Начальная точка может определяться как момент появления первых позитивных симптомов (бред, галлюцинации, дезорганизация мышления и поведения) либо включать препсихотическую фазу с тревогой, депрессивной симптоматикой и социальной дезадаптацией [17]. Конечной точкой служит госпитализация в психиатрический стационар, назначение антипсихотиков, обращение к специалисту или улучшение на фоне терапии [18]. Психометрические инструменты оценки, включая Интервью для ретроспективной оценки начала и течения шизофрении и других психозов (Interview for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia — IRAOS), График определения обстоятельств начала или рецидива (Circumstances of Onset and Relapse Schedule — CORS) и Ноттингемский график начала заболевания (Nottingham Onset Schedule — NOS), обеспечивают структурированный сбор информации,

однако их применение варьировалось между различными исследовательскими группами [19].

Метаанализ 34 исследований, включивших 6425 пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ), установил значимую ассоциацию между длительным ДНП и высокими баллами по подшкале PANSS neg. ($ES = 0,45$; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,16–0,74) и SANS ($ES = 0,29$; 95 % ДИ 0,11–0,47) [1]. Негативная симптоматика (аффективное уплощение, алогия, аволия, ангедония) оказывается более устойчивой к фармакотерапии и определяет долгосрочную дезадаптацию [20]. В отличие от позитивных проявлений, которые часто остро начинаются и подвержены медикаментозной коррекции, негативные проявления формируют хронический дефицитарный синдром, изматывающий функциональные возможности больного [21].

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что сокращение ДНП до 6 месяцев коррелирует с устойчивой редукцией позитивных симптомов и снижением потребности в высоких дозах антипсихотиков [22]. В работе Kane J.M. с соавт., посвящённой программе «Восстановление после первого эпизода шизофрении» (Recovery After an Initial Schizophrenia Episode — RAISE), участники с коротким ДНП имели заметное улучшение по сравнению с группой традиционной помощи [23]. Однако эффект оказался специфичным только для позитивной симптоматики; негативные симптомы оставались устойчивыми даже при раннем вмешательстве [24]. Метааналитические данные показали, что у пациентов с длительным ДНП наблюдались сниженные показатели по шкале глобального функционирования (Global Assessment of Functioning — GAF) ($ES = -0,63$, 95 % ДИ -0,83 до -0,43) и сохранение высоких баллов по подшкале PANSS neg. в длительной перспективе наблюдения ($ES = 0,66$, 95 % ДИ 0,05–1,27) [1].

Исследования показали, что длительный ДНП диспропорционально влияет на исполнительные функции, рабочую память, социальное познание и скорость обработки информации [25]. Работа Lerosavic I. с соавт. показала снижение показателей по нейропсихологическим текстам Frontal Assessment Battery (FAB) и Wisconsin Card Sorting Test (WCST) в группе с длительным ДНП, что указывает на дисфункцию префронтальной коры [26]. Maj M. с соавт. продемонстрировали, что пациенты с длительным периодом без лечения имели низкий темп улучшения показателей вербальной памяти за трёхлетний период наблюдения [27]. Данные свидетельствуют, что каждые 6 месяцев задержки снижают показатели по тесту для оценки когнитивных нарушений California Verbal Learning Test (CVLT) на 0,5 SD [28].

Метааналитические данные показывают удвоение риска суицидальных попыток у пациентов с длительным ДНП ($R = 2,01$, 95 % ДИ 1,36–2,96) [1]. Потенциальные объяснения включают кумуля-

цию психологических нарушений, социальную изоляцию, ухудшение прогноза и присоединение депрессивной симптоматики. Исследование Clarke с соавт. показало, что при своевременной коррекции депрессии и улучшении социальной поддержки связь между ДНП и суицидальными тенденциями ослабевает, но остаётся статистически значимой, что указывает на наличие независимого эффекта [29, 30].

Исследования, с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), выявили уменьшение объёма серого вещества преимущественно в левом гиппокампе, правом миндалевидном теле и билатерально в верхней височной извилине [31]. Каждый дополнительный месяц ДНП ассоциирован с уменьшением объёма гиппокампа на 0,5–0,8 % [32]. Функциональная МРТ показала также нарушения связности в центральной исполнительной сети [12]. Спектроскопические данные фиксируют снижение уровня N-ацетиласпартата в гиппокампе, свидетельствуя об утрате нейронной целостности [14].

Данные отечественного исследования на выборке пациентов с ППЭ ($n = 94$) показали, что продолжительность нелеченого состояния свыше трех месяцев ассоциирована с высокой вероятностью недобровольной госпитализации в 2,4 раза по сравнению с группой, начавшей терапию в первый месяц болезни [33]. Помимо этого, мужской пол, молодой возраст, употребление психоактивных веществ и низкий уровень образования ассоциируются с удлинением интервала ДНП [34]. Тогда как низкая эмоциональная экспрессивность, конфликтные отношения в семье и отсутствие поддержки — отсрочивают обращение за помощью [35]. На системном уровне отсутствие общественных программ раннего вмешательства, длительные очереди и отсутствие преемственности между первичным и специализированным звеном создают барьеры в терапии [36]. Исследование в Малави показало, что пациенты, проживающие в сельской местности, имеют ДНП в 3 раза длиннее, чем проживающие в городе, из-за расстояния до ближайшей службы и отсутствия транспорта [37].

Ряд авторов считают, что низкая преморбидная адаптация является значимой помехой, объясняя и удлинение интервала, и неблагоприятные исходы РПС [38]. Другие рассматривают ДНП как медиатор, через который преморбидный дефицит влияет на прогноз [39]. Метааналитические данные придерживаются модели, при которой высокая преморбидная адаптация на ДНП имеет слабый эффект на исходы, тогда как при низкой — эффект усиливается в 2–3 раза [40].

Хотя большинство исследований показывают, что мужчины имеют более длинный ДНП, влияние этого фактора на исходы различается по полу [41]. Длительный ДНП у мужчин связан с когнитивными нарушениями и социальной дезадаптацией,

возможно, из-за большей нейробиологической уязвимости [42]. У женщин же этот период ассоциирован с депрессивной симптоматикой и суицидальными тенденциями [43]. Эти различия могут отражать гендерные особенности возникновения ППЭ, определяя гендерно-специфический подход к раннему вмешательству [44].

В Китае, Японии и Корее первые симптомы РШС часто интерпретируются как душевная слабость или духовная проблема, что приводит к обращению к традиционным целителям и задержке медицинской помощи на 6–12 месяцев [45]. В таких странах, как США, Великобритания, симптомы могут быть интерпретированы как личностные особенности или последствия стресса, но общая продолжительность до медицинского контакта короче [46]. В странах с высоким уровнем религиозности (Ближний Восток, Латинская Америка) психотические симптомы могут рассматриваться как божественная одержимость или проклятие, что отсрочивает обращение за медицинской помощью на 1–3 года [47].

В странах без всеобщего медицинского страхования стоимость психиатрической помощи может быть неподъемной для многих семей [48]. Например, в США наличие страховки не исключает дополнительных платежей: посещение психиатра требует в среднем дополнительных расходов в \$ 30–50, а месячный курс антипсихотиков без страховки может достигать \$ 300–800 [49]. В развивающихся странах ситуация значительно сложнее: в Индии лишь около 10 % населения может получить адекватную психиатрическую помощь ввиду её высокой стоимости [50]. Так, в России с обязательным медицинским страхованием и бесплатной медицинской помощью, доступ может ограничиваться неофициальными платежами и необходимостью самостоятельной покупки дорогостоящих препаратов [51].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные указывают на то, что ДНП представляет собой многофакторный предиктор с доказанной прогностической значимостью для терапевтического ответа и долгосрочных исходов. Влияние распространяется на тяжесть клинической симптоматики, когнитивные функции, социальное функционирование и риск суицидального поведения. Патологические механизмы, лежащие в основе негативного действия длительной задержки лечения, указывают на существование критического периода для эффективного вмешательства [11].

Гетерогенность определений ДНП, разнообразие критических порогов (от 4 недель до 2 лет), различия в дизайне исследований (поперечные против продольных) и вариабельность исходных мер создают путаницу для диагностики [36]. Ме-

та-регрессионный анализ не выявил влияния социо-демографических переменных на эффект ДНП, за исключением качества самого исследования: высокое качество работы снижало различия между группами. Это указывает на потенциальную предвзятость в менее строгих исследованиях, где эффекты длинного интервала могут быть преувеличены. Проблема эффекта, опережающего время («lead-time bias») также усложняет интерпретацию: пациенты с коротким ДНП могут иметь лёгкую форму заболевания, что может исказить результаты [52].

Длительный ДНП ассоциирован с тяжёлым клиническим профилем, характеризующимся преобладанием негативной симптоматики, выраженными когнитивными дефицитами и повышенным риском суицидального поведения [20]. Терапевтический ответ в группе с длительным интервалом значительно ниже, особенно в отношении негативных симптомов и когнитивных функций [23]. В группе с коротким ДНП — лучшие долгосрочные исходы, включая социальное функционирование и качество жизни. Эти данные указывают на необходимость разработки программ раннего вмешательства, способных сократить интервал между началом симптомов и началом лечения [34].

Стратегии раннего вмешательства показали способность сокращать ДНП и улучшать прогноз [22]. Службы раннего вмешательства при РШС в Сингапуре, программа RAISE в США — сокращают ДНП до 12 недель и снижают риск рецидивов [21]. Ключевыми компонентами являются общественные образовательные кампании, обучение медицинского персонала, мобильные бригады для активного выхода к пациентам и снижение барьеров к доступу к терапии [34]. Однако эффективность таких программ зависит от финансирования, организационной поддержки и адаптации в конкретном регионе [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДНП является важным предиктором неблагоприятных исходов при РШС. Методологические проблемы современных исследований требуют разработки стандартизированных подходов, а практическая значимость концепции обосновывает внедрение программ раннего вмешательства. Российская психиатрическая служба, несмотря на имеющийся опыт кризисной интервенции, нуждается в модернизации системы раннего выявления и сопровождения пациентов с первым эпизодом психоза. Только комплексное решение проблемы, включающее медицинское просвещение, профессиональное обучение, организационные изменения и научные исследования, способно снизить тяжесть последствий длительного ДНП и улучшить прогноз для пациентов с РШС.

Литература

1. Catalan A., Salazar de Pablo G., Aymerich C., et al. "Short" Versus "Long" Duration of Untreated Psychosis in People with First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Baseline Status and Follow-Up Outcomes // *Schizophrenia bulletin*. — 2025. — Т. 51. — №. 5. — С. 1206-1230.
2. Howes O.D., Whitehurst T., Shatalina E., et al. The clinical significance of duration of untreated psychosis: an umbrella review and random-effects meta-analysis // *World Psychiatry*. — 2021. — Т. 20. — №. 1. — С. 75-95.
3. Fusar-Poli P., McGorry P.D., Kane J.M. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview // *World psychiatry*. — 2017. — Т. 16. — №. 3. — С. 251-265.
4. Marshall M., Lewis S., Lockwood A., et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review // *Archives of general psychiatry*. — 2005. — Т. 62. — №. 9. — С. 975-983.
5. Perkins D.O., Gu H., Boteva K., Lieberman J.A. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis // *American journal of psychiatry*. — 2005. — Т. 162. — №. 10. — С. 1785-1804.
6. Salazar de Pablo G., Aymerich C., Guinart D., et al. What is the duration of untreated psychosis worldwide? A meta-analysis of pooled mean and median time and regional trends and other correlates across 369 studies // *Psychological medicine*. — 2024. — Т. 54. — №. 4. — С. 652-662.
7. Drake R.J., Husain N., Marshall M., et al. Effect of delaying treatment of first-episode psychosis on symptoms and social outcomes: a longitudinal analysis and modelling study // *The Lancet Psychiatry*. — 2020. — Т. 7. — №. 7. — С. 602-610.
8. Boonstra N., Klaassen R., Sytema S., et al. Duration of untreated psychosis and negative symptoms—a systematic review and meta-analysis of individual patient data // *Schizophrenia research*. — 2012. — Т. 142. — №. 1-3. — С. 12-19.
9. Зайцева Ю. С. Значение показателя «длительность нелеченого психоза» при первом психотическом эпизоде шизофрении / Социальная и клиническая психиатрия. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 72-79.
10. Penttilä M., Jaaskelainen E., Hirvonen N., et al. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis // *The British Journal of Psychiatry*. — 2014. — Т. 205. — №. 2. — С. 88-94.
11. Correll C.U., Galling B., Pawar A., et al. Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression // *JAMA psychiatry*. — 2018. — Т. 75. — №. 6. — С. 555-565.
12. Kane J.M., Robinson D.G., Schooler N.R., et al. Comprehensive versus usual community care for first-episode psychosis: 2-year outcomes from the NIMH RAISE early treatment program // *American Journal of Psychiatry*. — 2016. — Т. 173. — №. 4. — С. 362-372.
13. Maximo J.O., Nelson E.A., Armstrong W.P., et al. Duration of untreated psychosis correlates with brain connectivity and morphology in medication-naïve patients with first-episode psychosis // *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. — 2020. — Т. 5. — №. 2. — С. 231-238.
14. Briend F., Nelson E.A., Maximo O., et al. Hippocampal glutamate and hippocampus subfield volumes in antipsychotic-naïve first episode psychosis subjects and relationships to duration of untreated psychosis // *Translational psychiatry*. — 2020. — Т. 10. — №. 1. — С. 137.
15. Malla A.K., Bodnar M., Joobar R., Lepage M. Duration of untreated psychosis is associated with orbital-frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis // *Schizophrenia research*. — 2011. — Т. 125. — №. 1. — С. 13-20.
16. Allott K. et al. Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis // *Psychological medicine*. — 2018. — Т. 48. — №. 10. — С. 1592-1607.
17. Chang W.C., Tang J.Y., Hui C.L., et al. Impacts of duration of untreated psychosis on cognition and negative symptoms in first-episode schizophrenia: a 3-year prospective follow-up study // *Psychological Medicine*. — 2013. — Т. 43. — №. 9. — С. 1883-1893.
18. Hafner H., Maurer K., Trendler G., et al. The early course of schizophrenia and depression // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. — 2005. — Т. 255. — №. 3. — С. 167-173.
19. Singh S.P., Cooper J.E., Fisher H.L., et al. Determining the chronology and components of psychosis onset: The Nottingham Onset Schedule (NOS) // *Schizophrenia research*. — 2005. — Т. 80. — №. 1. — С. 117-130.
20. Iyer S.N., Boekestyn L., Cassidy C.M., et al. Signs and symptoms in the pre-psychotic phase: description and implications for diagnostic trajectories // *Psychological medicine*. — 2008. — Т. 38. — №. 8. — С. 1147-1156.
21. Uçok A., Polat A., Cakir S., et al. One year outcome in first episode schizophrenia: Predictors of relapse // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. — 2006. — Т. 256. — №. 1. — С. 37-43.
22. McGorry P., Nelson B., Amminger G.P., et al. Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions // *The Journal of clinical psychiatry*. — 2009. — Т. 70. — №. 9. — С. 9320.
23. Kane J. M. et al. The RAISE early treatment program for first-episode psychosis: background, rationale, and study design // *The Journal of clinical psychiatry*. — 2015. — Т. 76. — №. 3. — С. 16590.
24. Forsyth J. K., Bearden C. E. Rethinking the first episode of schizophrenia: identifying convergent mechanisms during development and moving toward prediction // *American Journal of Psychiatry*. — 2023. — Т. 180. — №. 11. — С. 792-804.
25. Morgan C., Gayer-Anderson C. Childhood adversities and psychosis: evidence, challenges, implications // *World psychiatry*. — 2016. — Т. 15. — №. 2. — С. 93-102.
26. Leposavić I., Dukanac V. Neuropsychological disorders in patients with schizophrenia and depression // *Vojnosanitetski pregled*. — 2025. — Т. 82. — №. 04.
27. Maj M. et al. The clinical characterization of the patient with primary psychosis aimed at personalization of management // *World Psychiatry*. — 2021. — Т. 20. — №. 1. — С. 4-33.
28. Becker H. E. et al. Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? // *Psychological medicine*. — 2010. — Т. 40. — №. 10. — С. 1599-1606.
29. Clarke M., Whitty P., Browne S., et al. Suicidality in first episode psychosis // *Schizophrenia research*. — 2006. — Т. 86. — №. 1-3. — С. 221-225.
30. Xu Y. E. et al. Suicidal behavior across a broad range of psychiatric disorders // *Molecular psychiatry*. — 2023. — Т. 28. — №. 7. — С. 2764-2810.
31. Hu M. et al. Structural and diffusion MRI based schizophrenia classification using 2D pretrained and 3D naive Convolutional Neural Networks // *Schizophrenia research*. — 2022. — Т. 243. — С. 330-341.
32. De Pablo G. S. et al. What is the duration of untreated psychosis worldwide?—A meta-analysis of pooled mean and median time and regional trends and other correlates across 369 studies // *Psychological medicine*. — 2024. — Т. 54. — №. 4. — С. 652-662.
33. Чинарев В. А., Малинина Е. В. Влияние длительности нелеченого психоза на вероятность недобровольной госпитализации с первым психотическим эпизодом // *Медицинский вестник Юга России*. — 2025. — Т. 16. — №. 2. — С. 65-74.
34. Чинарев В. А., Малинина Е. В., Обухова М. Д. Нелеченный психоз в анамнезе: влияние на прогноз параноидной шизофрении. Клинический случай // *ПСИХИАТРИЯ*. — 2025. — Т. 22. — №. 6. — С. 72-81.
35. González-Rodríguez A. et al. Schizophrenia: A review of social risk factors that affect women // *Behavioral Sciences*. — 2023. — Т. 13. — №. 7. — С. 581.
36. Inns M. et al. Can We Detect the Undetected? Comparing the Prodromes of Individuals with First Episode Psychosis Detected and Undetected by Clinical High-Risk for Psychosis Services: An Electronic Health Record Study // *Schizophrenia Bulletin*. — 2025. — С. sbaf201.
37. Myaba J., Mwale C. M., Jumbe V. C. Clinical predictors of duration of untreated psychosis: exploring psychosocial and clinical predictors of duration of untreated psychosis in first-episode psychotic patients in Mzuzu, Malawi // *Malawi Medical Journal*. — 2021. — Т. 33. — №. Postgraduate Supplementary Iss. — С. 23.
38. Youn S. et al. Systematic review and meta-analysis: rates of violence during first-episode psychosis (FEP) // *Schizophrenia bulletin*. — 2024. — Т. 50. — №. 4. — С. 757-770.
39. Van Os J., Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population // *World Psychiatry*. — 2016. — Т. 15. — №. 2. — С. 118-124.
40. Leeson V.C., Barnes T.R., Harrison M., et al. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome // *Schizophrenia bulletin*. — 2010. — Т. 36. — №. 2. — С. 400-409.
41. Pruessner M. et al. Gender differences in childhood trauma in first episode psychosis: Association with symptom severity over two years // *Schizophrenia research*. — 2019. — Т. 205. — С. 30-37.
42. Qiu X. et al. Gender differences in the influencing factors of violent behavior in patients with schizophrenia // *Middle East Current Psychiatry*. — 2025. — Т. 32. — №. 1. — С. 5.
43. Verdager-Rodríguez M. et al. Benefits of Water Aerobic Exercise on Mental Health Outcomes in Severe Mental Illness: The Effects of Sex // *Women*. — 2025. — Т. 5. — №. 1. — С. 8.
44. Moniem I., Kafetzopoulos V. Sex differences in schizophrenia: symptomatology, treatment efficacy and adverse effects // *Frontiers in Psychiatry*. — 2025. — Т. 16. — С. 1594334.
45. Lehmann P. Paradigm shift: treatment alternatives to psychiatric drugs, with particular reference to low-and middle-income countries 1 // *The Routledge Handbook of International Development, Mental Health and Wellbeing*. — Routledge, 2019. — С. 251-269.
46. Patel V., Prince M. Global mental health: a new global health field comes of age // *Jama*. — 2010. — Т. 303. — №. 19. — С. 1976-1977.
47. Kirmayer L. J., Pedersen D. Toward a new architecture for global mental health // *Transcultural psychiatry*. — 2014. — Т. 51. — №. 6. — С. 759-776.
48. McGorry P. D. et al. The Lancet Psychiatry Commission on youth mental health // *The Lancet Psychiatry*. — 2024. — Т. 11. — №. 9. — С. 731-774.
49. DiMatteo M. R., Martin L. R., Haskard-Zolnierek K. B. Health behavior change and treatment adherence: Evidence-based guidelines for improving healthcare. — Oxford University Press, 2025.
50. Singh B. et al. Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews // *British journal of sports medicine*. — 2023. — Т. 57. — №. 18. — С. 1203-1209.
51. Чичерин Л. П., Щепин В. О. Психиатрическая помощь населению России: база, кадры, нормативная и организационно-методическая характеристика // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2025. — Т. 33. — №. 1. — С. 105-111.
52. Jonas K.G., Fochtmann L.J., Perlman G., et al. Lead-time bias confounds association between duration of untreated psychosis and illness course in schizophrenia // *American Journal of Psychiatry*. — 2020. — Т. 177. — №. 4. — С. 327-334.