

## ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ «ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НЕЛЕЧЕННОГО ПСИХОЗА» ПРИ ПЕРВОМ ПСИХОТИЧЕСКОМ ЭПИЗОДЕ ШИЗОФРЕНИИ

Ю. С. Зайцева

*Отделение внебольничной психиатрии и организации психиатрической помощи Московского НИИ психиатрии Росздрава*

Все большее внимание исследователей уделяется начальному этапу шизофрении и, в частности, первому психотическому приступу. Привлекательность данной проблемы состоит в возможности как научно-исследовательских изысканий для изучения нейробиологической природы заболевания и взаимосвязанного с ней нейрокогнитивного дефицита, так и выработки мероприятий по организации эффективного оказания психиатрической помощи и профилактики в отношении неблагоприятного течения шизофрении. Еще в 1927 году Н.С.Сullivan указывал на то, что «психиатры видят слишком много конечных состояний и имеют дело профессионально всего лишь с малым количеством начальных проявлений психозов», в то время как «большое количество пациентов обнаруживают за несколько лет до манифеста болезни явные признаки надвигающейся беды» (88).

Несмотря на исторический пессимизм в отношении прогноза шизофрении, результаты многих исследований говорят о том, что раннее вмешательство на начальных этапах может улучшить результаты антипсихотической терапии, а также долгосрочный исход шизофрении (63). После первого психотического эпизода ухудшение и улучшение состояния наступает у равного количества пациентов, поэтому прогнозирование хода болезни является предметом активных исследований (73). Для обеспечения раннего вмешательства были созданы многочисленные продромальные клиники, а также клиники первого психотического эпизода (32, 50, 64, 67, 73).

Исследования продемонстрировали, что первый эпизод шизофрении является критической терапевтической возможностью и длительность нелеченного психоза может отразиться на дальнейшем течении заболевания, а также на эффективности лечения (77). Если пациенту лечение назначают незамедлительно, и оно оказывается эффективным, то есть возможность достижения благоприятного исхода (62). Эти обстоятельства определяют иссле-

дование лиц с первым эпизодом психоза как ценную демонстрационную модель для разработки новых терапевтических стратегий и предупреждения неблагоприятного течения заболевания.

Хотя значимость своевременного выявления и лечения первого психотического эпизода несомненна, многие авторы отмечают позднее обращение за специализированной помощью (59). Как указывают Е.С. Johnstone с соавт., менее 1/3 больных с манифестными психозами получали лечение в течение 2-х месяцев от начала заболевания, а около 1/4 – позднее года (51). В подобных исследованиях J. McMillan с соавт. обнаружили, что позитивные симптомы у пациентов возникали в среднем за 18 недель до момента обращения (70), а по данным N. Ring с соавт. – за 9 недель (84).

Понимание причин и последствий нелеченного психоза важно по нескольким обстоятельствам. Во-первых, длительность психоза до начала лечения является потенциально изменяемым прогностическим фактором, и понимание его влияния на исход могло бы привести к усовершенствованию терапевтических стратегий. Во-вторых, соотношение длительности нелеченного психоза и выраженности когнитивной дисфункции могло бы указать на нейродегенеративный процесс и способствовать пониманию патофизиологии шизофрении.

Длительность нелеченного психоза, определяемая как время с момента появления психотической симптоматики до обращения за специализированной помощью и начала адекватной антипсихотической терапии, по оценкам различных исследователей варьирует в широких пределах и составляет от 30 до 130 недель (1, 11, 12, 14, 38–40, 59, 60, 66), а, по мнению R. J. Drake с соавт. – от 4 до 624 недель (28). В литературе используется также показатель «длительность нелеченного заболевания», который охватывает все время психоза, включая продромальный период (79). Так, по данным различных авторов средняя длительность нелеченного психоза составляет приблизительно 12 месяцев, а среднее время

от начала возникновения продромальных симптомов до обращения – 36 месяцев (12, 28, 61, 66).

С целью выделения факторов, влияющих на длительность нелеченного психоза, проведены многочисленные исследования.

Некоторые авторы придерживаются мнения о том, что длительность нелеченного психоза и исходы заболевания взаимосвязаны с качеством преморбидного функционирования (8, 33, 39, 42, 49). Установлено, что низкий уровень преморбидного функционирования и образования предрасполагают к отсроченному обращению за психиатрической помощью и, как следствие, увеличивают риск безремиссионного течения заболевания (39, 42, 55, 94–96). В то же время у пациентов с хорошим общим преморбидным функционированием обнаруживается выраженная эффективность антипсихотической терапии в течение первого года лечения (19).

R.J.Drake с соавт. (28) выделили ряд факторов, способствующих увеличению длительности нелеченного психоза. К ним относятся: недостаточная критика, плохая социальная интеграция, недостаток волевых качеств, высокий уровень копинга, низкая враждебность.

Группа испанских исследователей (81) пришла к выводу, что недостаток социальной поддержки, а также низкий социо-экономический статус влияют на пролонгирование нелеченного психоза. Подобные результаты были получены A.Thogur с соавт. (92). Анализ 574 пациентов с первыми психотическими эпизодами в 2-летнем анамнезе показал, что бедные социальные сети ассоциируются с большей длительностью нелеченного психоза. При сравнении длительности нелеченного психоза в двух популяциях пациентов (Финляндия и Испания) O.Kalla с соавт. (55) подчеркнули значение культуральных особенностей (психологическая зависимость от семьи, критическое отношение родителей к болезни детей и т.д.), повлиявших на отсрочку в лечении.

Нередко пациенты получают специализированную помощь с отсрочкой из-за обращения к врачам общей практики (29, 34, 35, 59, 87). В то время как своевременное выявление ряда симптомов (депрессивные и тревожные состояния, компульсивные расстройства, нарушения восприятия собственного тела) уже на раннем этапе течения заболевания может сократить длительность нелеченного психоза (57).

По данным некоторых исследований причинами поздней обращаемости являются страх последствий выявления психического расстройства, недостаточная доступность психиатрической службы, а также неверная диагностика при обращении за психиатрической помощью (51, 59). Длительное наличие психотических симптомов оказывает очевидное влияние на социальное, профессиональное и интерперсональное функционирование (75). Последствия психосоциального стресса, переживаемого больным и его ближайшим окружением в период нелеченного психоза, оказываются для них деструктивными (44).

Кроме того, отсроченность терапевтического вмешательства увеличивает риск поведения, опасного для окружающих и самих больных, особенно риск суицида, а также повышает вероятность злоупотребления психоактивными веществами, в том числе за счет попыток самолечения (4, 20).

Зарубежные работы, указывающие на взаимосвязь клинических особенностей развития заболевания и длительности нелеченного психоза, немногочисленны. В исследовании отечественных авторов (2, 3) было показано, что острое развитие манифестного приступа ассоциируется с небольшой длительностью нелеченного психоза (26 дней), так как выраженная психопатологическая симптоматика способствует сокращению «пути к психиатру». Инициаторами обращения в таких случаях являются родственники, в то время как пациенты охвачены болезненными переживаниями. При подостром развитии манифестного приступа средняя длительность нелеченного психоза составила около 12 месяцев, а обращение за помощью было связано с усилением аффективной насыщенности и генерализацией симптоматики. В то время как пациенты с ранним началом заболевания обнаруживали наибольшую длительность нелеченного психоза (18 мес.), что, по мнению авторов, было связано с дискретными нарушениями поведения, принимаемыми ближайшим окружением за «привычное своеобразие заболевшего». Таким образом, период длительного существования нелеченного психоза объясняется в части случаев затянутым, монотонным развитием психотической симптоматики, «ее вызреванием», которое не приносит существенных изменений ни в поведение больных, ни в их социальное функционирование, которые обычно уже отмечаются на этапе продрома. Значительная часть больных обращалась за психиатрической помощью поздно, несмотря на клиническую очерченность и длительность продромального периода заболевания и уже на этом этапе ставшее заметным изменение социального функционирования.

Следовательно, можно утверждать, что длительность нелеченного психоза зависит от уровня преморбидного функционирования, степени социальной интеграции, личностных характеристик пациентов, а также образовательного, профессионального, экономического статуса и культуральных особенностей пациентов и их ближайшего окружения. Значительное влияние на отсрочку лечения оказывает клиническая картина и темп прогрессивности заболевания. Немаловажное значение имеют низкая осведомленность общества о психических заболеваниях, и как следствие, высокая степень стигматизации, малая доступность психиатрической помощи, недостаточная подготовленность врачей первичного звена в области психиатрии и, особенно, в области ранней диагностики психических расстройств. Соответственно, программы превентивных вмешательств должны включать психообразование на макро- и микросоциальном уровнях, ме-

роприятия по повышению степени настороженности врачей общей практики в отношении психических расстройств, а также работу по выявлению среди населения групп риска по развитию психических заболеваний. Для этого необходимо проведение образовательных программ среди работников общемедицинской сети.

Отношение длительности нелеченного психоза и нейрокогнитивного дефицита вызывает большой интерес, так как нейротоксический эффект длительного нелеченного психоза может отразиться на когнитивном функционировании (8), которое является важным предиктором социального функционирования (37) и степени выздоровления после лечения (78).

В 1998 году R.J.Wyatt с соавт. (100), проанализировав более 60 литературных источников, определили не только худший прогноз при длительном периоде нелеченного психоза, но и пришли к выводу о его «биологической токсичности». Как правило, о токсичности первого психотического эпизода судят путем сопоставления длительности нелеченного психоза с выраженностью когнитивного дефицита, наличием нейробиологических изменений, регистрируемых методами нейровизуализации.

По данным мета-анализа (82) определялось влияние длительности нелеченного психоза на исходные нейрокогнитивные функции (5, 11, 46, 48, 53, 80), а также на нейрокогнитивные функции после начала антипсихотической терапии (8, 86, 91). При этом были обнаружены корреляции между большей длительностью нелеченного психоза и выраженностью когнитивного дефицита. E.C.Юусе с соавт. (53) проводили оценку когнитивных функций с использованием Нейропсихологической батареи тестов (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Была отмечена взаимосвязь между длительностью нелеченного психоза и показателем нарушения внимания, который оказывал влияние на исполнительские функции. Эти авторы приводят данные об ухудшении функции префронтальной коры к моменту начала психоза и ее прогрессирующем ухудшении в дальнейшем. Объяснение полученным результатам они находят в том, что префронтальная функция начинает ухудшаться еще до манифестации психоза, и это становится более очевидным у тех пациентов, период нелеченного психоза у которых длиннее.

По мнению D.Fannon (31), у пациентов с более длительным периодом нелеченного психоза нейротоксичность может вызвать атрофию кортикальной борозды, а также приводит к дефициту вербальной памяти. Автор предполагает, что подобные изменения являются одной из причин поздней обращаемости.

Однако некоторые другие исследования подвергают сомнению концепцию нейротоксичности начальных этапов шизофрении. В.R.Rund с соавт. (86) проанализировали данные 301 пациента, часть из которых была включена в программу по

раннему выявлению психоза. С помощью нейрокогнитивной батареи тестов определяли рабочую память/быстроту реакции/исполнительские функции/скорость моторных функций. В результате, корреляция между длительностью нелеченного психоза и мерами когниции не была установлена.

Ряд авторов (11, 31, 36, 45, 46, 48) показали отсутствие корреляции между длительностью нелеченного психоза и снижением в преморбидном периоде памяти, внимания, исполнительских функций. Подобных взглядов придерживается В.-С.Но с соавт. (46), сравнившие данные исследований A.L.Hoff (48) и D.Fannon (31) с собственными. При этом корреляции между длительностью нелеченного психоза и нейрокогнитивной дисфункцией, объемными изменениями головного мозга, определяемыми с помощью методов нейровизуализации, не достигли статистической достоверности (за исключением вербальной памяти и глубины кортикальной борозды при более длительном периоде без лечения).

Лишь в одном исследовании, проведенном с помощью компьютерной томографии, была найдена зависимость между более длительным периодом нелеченного психоза и уменьшением объема серого вещества (преимущественно лобной доли) и расширением борозд (71).

В свете вышеизложенного, связь между показателем «длительность нелеченного психоза» и нейрокогнитивным дефицитом, а также нейробиологическими изменениями нельзя считать однозначно доказанной.

Причина этого, возможно, состоит в том, что на сегодняшний день исследователи оперируют нейропсихологическими параметрами, полученными на момент выявления заболевания и в анамнезе до 1 года. Между тем, при увеличении периода наблюдения высока вероятность установления более отчетливых корреляций.

Важное научное и практическое значение имеет влияние длительности нелеченного психоза на долгосрочный прогноз, эффективность лечения, качество и сроки ремиссии, частоту последующих обострений (7, 15, 17, 22, 51, 59, 64, 68, 72, 100).

В некоторых исследованиях высказывается предположение, что связь между длительностью нелеченного психоза и худшим исходом определяется подтипом болезни (13, 26, 60). Так, указывается, что заболевание может быть диагностировано в более поздние сроки, если оно начинается с негативной симптоматики и характеризуется незначительной выраженностью продуктивных расстройств и социально приемлемым поведением.

Данную точку зрения подтверждает одна из последних работ канадских авторов (69). По их мнению, у пациентов с первичными персистирующими негативными симптомами обнаруживается значимо большая длительность нелеченного психоза, худшее преморбидное приспособление, более выраженная эмоциональная измененность и менее качественные

ремиссии, по сравнению с пациентами с неперсистирующей негативной симптоматикой.

K.Black с соавт. (16) поддерживает мнение авторов и отмечает, что негативные симптомы более выражены на начальном этапе заболевания при более длительном нелеченном психозе. Однако, при наблюдении свыше 6-ти месяцев, длительный нелеченный психоз коррелировал со значительно более высокими показателями PANSS по позитивной подшкале и более низким рейтингом по шкале глобального функционирования (GAF). По мнению O.Kalla с соавт. (55), большая выраженность позитивных симптомов у пациентов с нелеченным психозом определяется на момент первичной госпитализации.

В более раннем исследовании (99) было отмечено, что у пациентов с длительностью заболевания менее 24 месяцев до первого обращения, определялись равно выраженные позитивные и негативные симптомы, что коррелировало с неблагоприятным 5-летним исходом.

Однако в последние годы ряд исследователей пришли к противоположному выводу и указывают на отсутствие взаимосвязи между длительностью нелеченного психоза и позитивными и негативными симптомами (42), а также тяжестью симптоматики при первом обращении, возрастом начала заболевания и возрастом первого обращения (11, 93).

Выявлено, что сроки становления и полнота терапевтической ремиссии зависят от длительности периода нелеченных психотических симптомов. В 2-годичном катамнестическом исследовании A.D.Loebel с соавт. (66) обнаружили, что более низкое качество ремиссии имело достоверную связь с большей суммарной продолжительностью существования психотической симптоматики и продромальных признаков до начала лечения. Чем больше длительность психотических симптомов до начала лечения, тем больше времени проходило до наступления ремиссии. Важно, что время до начала ремиссии не было связано с другими факторами, хотя более низкое качество ремиссии ассоциировалось с более низким уровнем функционирования в преморбидном периоде и манифестацией шизофрении в более раннем возрасте. Эти данные о связи между более высокой эффективностью лечения и меньшей длительностью психоза до начала лечения были воспроизведены S.R.Szymanski с соавт. (89). Таким образом, более длительный период продромальных признаков и психотической симптоматики до начала лечения служит прогностическим признаком более низкого качества ремиссии, а большая длительность психотической симптоматики до начала лечения имеет связь с увеличением времени, необходимого для достижения ремиссии.

A.S.Almatura с соавт. (7) получены данные о том, что пациенты с многочисленными приступами в последующем, в прошлом имели более раннее начало заболевания и большую длительность неле-

ченного психоза. Другими исследователями (51, 52) была установлена втрое более высокая частота повторных обострений в двухлетнем катамнезе у той четверти обследованных больных, у которых отсроченность лечения первого приступа составляла свыше одного года. При этом длительность нелеченного психотического состояния оказалась наиболее сильным предиктором повторных обострений, независимо от факта последующего применения поддерживающей терапии. В годовом исследовании C.J.Rabiner с соавт. (83), изучив выборку из 36 пациентов с первым психотическим приступом, обнаружили, что в группе больных шизофренией большая длительность процесса до начала лечения положительно коррелировала с частотой рецидивов и неблагоприятным исходом заболевания. В то же время D.Linszen с соавт. (64), D.Robinson с соавт. (85) не обнаружили взаимосвязи между длительностью нелеченного психоза и уровнем обострений.

Было также показано, что длительность нелеченного психоза прямо коррелирует со степенью редукции психопатологической симптоматики под влиянием антипсихотической терапии (93). В обзоре 10 исследований первой волны пациентов, леченных нейролептиками, E.Angelis и T.Schultz (9) сообщили, что по данным 6 из них реакция на лечение психотропными препаратами имела обратную корреляцию с длительностью заболевания. Эти выводы подтверждаются результатами исследований, проведенных в Китае (65), Японии (54) и Исландии (43).

T.J.Crow с соавт. (26) продемонстрировали, что пациенты, принимавшие плацебо в инициальном периоде заболевания, имели худшие отсроченные исходы по сравнению с пациентами, получавшими нейролептики, несмотря на тот факт, что и те и другие получали антипсихотическую терапию на этапе манифестации. Авторы предположили, что отсрочка применения антипсихотиков на раннем этапе может привести к большей склонности к обострениям. N.Anzai с соавт. (10), используя проспективный метод, обнаружили, что более позднее антипсихотическое лечение значительно ассоциируется с увеличенным риском обострений в 5-летнем катамнезе, при этом авторы исключали около 1/4 инициальных случаев, так как в них был отмечен неблагоприятный исход.

Данные результаты предполагают, что активный болезненный процесс может отразиться на остроте симптомов или их декомпенсации, если лечение не было начато вовремя. S.M.Harrigan с соавт. (41) считают, что даже короткая отсрочка вмешательства (менее 7 дней) ухудшает функциональные исходы. Это положение справедливо не только для медикаментозной, но и для психосоциальной терапии. В исследовании S.Carbone (21) при средней длительности нелеченного психоза от 1 до 6 месяцев более благоприятные исходы наблюдались у пациентов, получавших помощь в соответствии с фазоспецифичной моделью ее оказания, в отличие от тех, кто получал традиционную помощь.

Кроме того, ряд авторов отмечают, что отсрочка в психосоциальном лечении также может оказать существенное влияние на исход заболевания (27). В проведенном ими исследовании длительность нелеченного психоза, так же как и отсрочка в психосоциальной терапии, явилась более важным предиктором наличия негативной симптоматики в исходе, по сравнению с отсроченной антипсихотической терапией.

Среди потенциальных причин, которые могут изменять зависимость реакции на лечение от длительности нелеченного психоза, большое значение придается психологическому уходу в болезнь и недостаточной социальной поддержке (6, 30). Другая возможная причина состоит в том, что более длительней нелеченный психоз ассоциируется с тенденцией непостоянного соблюдения режима антипсихотической терапии. В некоторых сообщениях имеются данные о том, что индивидуумы с большей длительностью нелеченного психоза спорадически принимали дозировки препаратов (39, 60). Даже при полном выздоровлении после первого психотического эпизода, риск развития обострения остается очень высоким. Более 90% пациентов обнаруживали обострение симптоматики в течение 5 лет начальной антипсихотической терапии. Непостоянная поддерживающая антипсихотическая терапия является сильным предиктором риска обострения, как показано во многих исследованиях (24, 25, 85, 89, 95, 96).

Особую ценность представляют катамнестические исследования, изучающие влияние длительности нелеченного психоза на долговременные исходы. В исследовании N.S.Tirupati с соавт. (90) были изучены исходы длительно нелеченных психозов. При этом в конце первого года наблюдения благоприятные клинические исходы наблюдались в 29% случаев, социальные – в 35%, профессиональные – в 51%. M.C.Keshavan с соавт. (56) при обследовании пациентов с первым психотическим эпизодом на рубежах 1 и 2 лет в сравнении с входными данными обнаружили взаимосвязь между большей длительностью нелеченного психоза и неблагоприятным 2-годовалым исходом заболевания.

При увеличении длительности катамнеза обнаруживаются сходные закономерности (97, 98). Проспективное натуралистическое исследование исходов шизофрении у пациентов с первыми психотическими эпизодами, посещающих психиатрические службы с опорой на сообщество, показало, что более длительный период нелеченного психоза ассоциировался со значительно худшими функциональными исходами в 4-летнем катамнезе, ухудшением общего функционирования и нарастанием продуктивной симптоматики (23). M.G.Harris с соавт. (42) в проспективном натуралистическом исследовании изучали исходы у 318 пациентов с первыми психотическими эпизодами, наблюдавшихся на протяжении 8 лет после начала лечения в условиях специализированных учреждений по раннему вмешательству.

Множественный линейный регрессионный анализ продемонстрировал, что более короткая длительность нелеченного психоза коррелировала умеренно с уменьшением тяжести позитивных симптомов и улучшением профессионального функционирования и качества жизни. Не было найдено подобных подтверждений при средней длительности нелеченного психоза, а также не была найдена связь между длительностью нелеченного психоза и негативными симптомами. R.Bottlender с соавт. (18) была выявлена связь более длительного периода нелеченного психотического эпизода как с более глубокими негативными, реже позитивными и общепсихопатологическими расстройствами при первом психотическом эпизоде, так и с более низким социальным функционированием у этих же пациентов спустя 15 лет.

В другом исследовании (58) длительность нелеченного психоза значительно коррелировала со сниженным функционированием на рубежах 5, 10, 15 и 20-летнего периодов наблюдения. Было отмечено, что более короткий период нелеченного заболевания перед обращением был в значительной мере связан с положительным исходом даже через 20 лет после первого обращения. L.Helgason (43) в 20-летнем наблюдении также показал, что пациенты с затянувшейся отсрочкой перед началом терапии чаще госпитализировались и требовали более длительного периода стационарного лечения. По мнению авторов, уменьшая длительность нелеченного психоза с 6 месяцев до 1 месяца, вероятно сокращение длительности заболевания с 6 лет до 1 года соответственно.

Однако существует и противоположная точка зрения о том, что длительность нелеченного психоза не влияет на полноту ремиссий, не усугубляет тяжести симптомов и не ухудшает последующее качество жизни (47). Так, D.Perkins с коллегами (82) не находят связи между длительностью нелеченного психоза и социальным и профессиональным функционированием в 2-летнем катамнезе. Аналогичные результаты получены A.K.Malla с соавт. (67) за годичный период наблюдения, В.-С.Но с соавт. (47) – за 6 месяцев.

Мета-анализ (82), основанный на анализе 125 публикаций по данной теме, дает возможность выделения следующих результатов:

1. Более длительный период нелеченного психоза до начала антипсихотической терапии ассоциируется с низким уровнем симптоматического и функционального выздоровления после первого психотического эпизода. Данная взаимосвязь не зависит от других переменных и ассоциируется с прогнозом, а также распространяется на хронические стадии заболевания.

2. Длительность нелеченного психоза не коррелирует с нейрокогнитивной дисфункцией при первом обращении за помощью.

3. Существующие исследования не обнаружили взаимосвязи между длительностью нелеченного психоза и структурными мозговыми изменениями.

4. Длительность нелеченного психоза ассоциируется с выраженными негативными симптомами при первичной клинической оценке. С позитивными симптомами и общепсихопатологическими симптомами такой взаимосвязи не обнаружено.

5. Литературные данные, указывающие на связь длительности нелеченного психоза с риском последующих психотических эпизодов, не имеют достаточной силы для выводов и подлежат дальнейшему изучению.

Причина неоднозначных, а зачастую и противоречивых результатов, получаемых разными исследователями, кроется в ретроспективном анализе, в методических различиях, в неоднородности выборки, в разной длительности катамнеза и оценке психоза (5, 74, 76, 82). Вместе с тем, все исследователи едины во мнении о пагубном влиянии задержки в лечении, когда даже короткая отсрочка отражается на

функциональных исходах (41), и сама по себе имеет негативные последствия.

Очевидно, что задержка лечения отнюдь не безразлична, согласно катамнестическим данным она приводит к более выраженной позитивной и негативной симптоматике и худшему социальному функционированию больных. Раннее выявление пациентов с первыми признаками болезни, даже на стадии продромальных явлений, внедрение программ раннего выявления психоза, создание продромальных клиник и клиник первого психотического эпизода уменьшает страдания пациента, связанные с болезнью. Соответственно, с учетом задач первичной, вторичной и третичной профилактики при шизофрении, комплексные терапевтические вмешательства должны включать мероприятия, направленные на снижение длительности нелеченного психоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Любов Е.Б. и соавт. Клиника первого психотического эпизода (дневной стационар или отделение с режимом дневного стационара, профилированные для помощи больным с первым эпизодом шизофрении). Метод. рекоменд. – М., 2003. – 23 с.
2. Дороднова А.С. Клинико-социальные и организационные аспекты помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 168 с.
3. Мовина Л.Г. Психосоциальная терапия больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с первыми психотическими эпизодами. Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 195 с.
4. Addington J., Addington D. Effect of substance misuse in early psychosis // *Br. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 134–136.
5. Addington J., Van Mastrigt S., Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome // *Psychol. Med.* – 2004. – Vol. 34. – P. 277–284.
6. Aguilar E.J., Haas G., Manzanera F.J. et al. Hopelessness and the first episode psychosis: a longitudinal study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1997. – Vol. 96. – P. 25–30.
7. Altamura A.C., Bassetti R., Sassella F. et al. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 52. – P. 29–36.
8. Amminger G.P., Harrigan S., McGorry P.D. et al. Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 54. – P. 223–230.
9. Angris E., Schultz T. Review: neuroleptic treatment of patients with schizophrenia // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* – 1990. – Vol. 34. – P. 209–215.
10. Anzai N., Okazaki Y., Miyauchi M. et al. Early neuroleptic medication within one year after onset can reduce risk of later relapses in schizophrenic patients // *Annual Report of the Pharmacopsychiatric Research Foundation*. – 1988. – Vol. 19. – P. 258–265.
11. Barnes T.R., Hutton S.B., Chapman M.J. et al. West London first-episode study of schizophrenia: clinical correlates of duration of untreated psychosis // *Br. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 177. – P. 207–211.
12. Beiser M., Erickson D., Fleming J.A.E. et al. Establishing the onset of psychotic illness // *Am. J. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 150. – P. 1345–1349.
13. Binder J., Albus M., Hubmann W. et al. Neurocognitive impairment and psychopathology in first-episode schizophrenic patients related to the early course of illness // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1998. – Vol. 248. – P. 70–77.
14. Birchwood M., Cochrane R., MacMillan F. et al. The influence of ethnicity and family structure on relapse in first-episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 161. – P. 783–790.
15. Birchwood M., Todd P., Jackson C. Early intervention in psychosis // *Br. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 53–59.
16. Black K., Peters L., Rui Q. et al. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 47. – P. 215–222.
17. Bottlender R., Sato T., Moller H.J. et al. The impact of duration of untreated psychosis and premorbid functioning on outcome of first inpatient treatment in schizophrenic and schizoaffective patients // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 252. – P. 226–231.
18. Bottlender R., Sato T., Jager M. et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 62. – P. 37–44.
19. Bottlender R., Strauss A., Moller H. Impact of duration of symptoms prior to first hospitalization on acute outcome in 998 schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 44. – P. 145–150.
20. Cantwell R., Brewin J., Glazebrook C. et al. Prevalence of substance misuse in first-episode psychosis // *Br. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 174. – P. 150–153.
21. Carbone S., Harrigan S., McGorry P. et al. Duration of untreated psychosis and 12-month outcome in first-episode psychosis: the impact of treatment approach // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 100. – P. 96–104.
22. Carpenter W. The risk of medication-free research // *Schizophr. Bull.* – 1997. – Vol. 23. – P. 11–18.
23. Clarke M., Whitty P., Browne S. et al. Untreated illness and outcome of psychosis // *Br. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 189. – P. 235–240.
24. Coldham E.L., Addington J., Addington D. Medication adherence of individuals with first episode psychosis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 106. – P. 286–290.
25. Craig T.J., Bromet E.J., Fennig S. et al. Is there an association between duration of untreated psychosis and 24-month clinical outcome in a first-admission series? // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 60–66.
26. Crow T.J., MacMillan J.F., Johnson A.L., Johnstone E.C. A randomised controlled trial of prophylactic neuroleptic treatment // *Br. J. Psychiatry*. – 1986. – Vol. 148. – P. 120–127.
27. de Haan L., Linszen D.H., Lenior M.E. et al. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication // *Schizophr. Bull.* – 2003. – Vol. 29. – P. 341–348.
28. Drake R.J., Haley C.J., Akhtar S., Lewis S.W. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 177. – P. 511–515.
29. Early Psychosis Training Pack. – Macclesfield, UK: Gardiner-Caldwell Communications Ltd, 1997.
30. Erickson D.H., Beiser M., Iacono W.G. et al. The role of social relationship in the course of first-episode schizophrenia and affective psychosis // *Am. J. Psychiatry*. – 1989. – Vol. 146. – P. 1456–1461.
31. Fannon D., Chitnis X., Doku V. et al. Features of the structural brain abnormalities detected in first-episode of psychosis // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157. – P. 1829–1834.
32. Friis S., Johannessen J.O., Larsen T.K. et al. Effect of an early detection programme on duration of untreated psychosis: part of the Scandinavian TIPS study // *Br. J. Psychiatry*. – 2005. – Suppl. 48. – P. 29–32.
33. Fresan A., Apiquian R., Ulloa R. et al. Premorbid functioning by gender and its relations with duration of untreated psychosis in first

- psychotic episode // *Actas Espanoles de Psiquiatria*. – 2003. – Vol. 31. – P. 53–58.
34. Fuchs J., Steinert T. Pathways to psychiatric care and duration of untreated psychosis in first episode psychosis patients // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2002. – Vol. 70, N 1. – P. 40–45.
35. Fuchs J., Steinert T. Duration of untreated psychosis (DUP): a useful predictor of outcome in schizophrenia? // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 72. – P. 79–87.
36. Galinska B., Sculic A., Czernikiewicz A. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: clinical and cognitive correlates // *Psychiatr. Pol.* – 2005. – Vol. 39, N 5. – P. 859–868.
37. Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – P. 321–330.
38. Haas G.L., Garratt L.S., Sweeney J.A. Delay to first antipsychotic medication in schizophrenia: impact on symptomatology and clinical course of illness // *J. Psychiatr. Res.* – 1998. – Vol. 32. – P. 3–4.
39. Haas G.L., Sweeney J.A. Premorbid and onset features of first episode schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1992. – Vol. 18. – P. 373–386.
40. Hafner G.L., Maurer K., Löffler W. et al. The influence of age and sex on the onset and early course of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 162. – P. 80–86.
41. Harrigan S.M., McGorry P.D., Krstev H. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? // *Psychol. Med.* – 2003. – Vol. 33. – P. 97–110.
42. Harris M.G., Henry L.P., Harrigan S.M. et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 79, N 1. – P. 85–93.
43. Helgason L. Twenty years' follow-up of first psychiatric presentation for schizophrenia: what could have been prevented? // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1990. – Vol. 81. – P. 231–235.
44. Herman D.B., Susser E.S., Jandorf L. et al. Homelessness among individuals with psychotic disorders hospitalized for the first time: Findings from the Suffolk County Mental Health Project // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155. – P. 109–113.
45. Heydebrand G. et al. Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia // *J. Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 68, N 1. – P. 1–9.
46. Ho B.-C., Alicata D., Andreasen N.C. et al. Untreated initial psychosis: relation to cognitive deficits and brain morphology in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160. – P. 142–148.
47. Ho B.-C., Andreasen N.C., Flaum M. et al. Untreated initial psychosis: its relation to quality of life and symptom remission in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 808–815.
48. Hoff A.L., Sakuma M., DeLisi L.E. et al. Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1824–1828.
49. Johannessen J.O., Larsen T.K., McGlashan T. Duration of untreated psychosis: An important target for intervention in schizophrenia? // *Nord. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 53. – P. 275–283.
50. Johannessen J.O., McGlashan T.H., Larsen T.K. et al. Early detection strategies for untreated first-episode psychosis // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 39–46.
51. Johnstone E.C., Crow T.J., Johnson A.L., MacMillan J.F. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia. I: presentation of the illness and problems relating to admission // *Br. J. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 148. – P. 115–120.
52. Johnstone E.C., Frith C.D., Lang F.H., Owens D.G.C. Determinants of the extremes of outcome in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 167. – P. 604–609.
53. Joyce E., Hutton S., Mutsatsa S. et al. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: the West London Study // *Br. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 43. – P. 38–44.
54. Inoue K., Nakajima T., Kato N. A longitudinal study of schizophrenia in adolescence, I: the one- to three-year outcome // *Jpn. J. Psychiatry Neurol.* – 1986. – Vol. 40. – P. 143–151.
55. Kalla O., Aaltonen J., Wahlstrom J. et al. Duration of untreated psychosis and its correlates in first-episode psychosis in Finland and Spain // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2002. – Vol. 106. – P. 265–275.
56. Keshavan M.S., Haas G., Miewald J. et al. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses // *Schizophr. Bull.* – 2003. – Vol. 29. – P. 757–769.
57. Kohn D., Niedersteberg A., Wieneke A. et al. Early course of illness in first episode schizophrenia with long duration of untreated illness – a comparative study // *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* – 2004. – Vol. 72, N 2. – P. 88–92.
58. Kua J., Wong K.E., Kua E.H., Tsoi W.F. A 20-year follow-up study on schizophrenia in Singapore // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 108. – P. 118–125.
59. Larsen T.K., Johannessen J.O., Opjordsmoen S. First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis: pathways to care // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 45–52.
60. Larsen T.K., McGlashan T.H., Moe L.C. First-episode schizophrenia: Early course parameters // *Schizophr. Bull.* – 1996. – Vol. 22. – P. 241–256.
61. Larsen T.K., McGlashan T.H., Johannessen J.O. et al. Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1917–1919.
62. Lieberman J.A., Fenton W.S. Delayed detection of psychosis: causes, consequences, and effect on public health // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1727–1730.
63. Lieberman J.A., Perkins D., Belger A. et al. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 50. – P. 884–897.
64. Linszen D., Lenior M., de Haan L. et al. Early intervention, untreated psychosis and the course of early schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 84–89.
65. Lo W.H., Lo T. A ten-year follow-up study of Chinese schizophrenics in Hong Kong // *Br. J. Psychiatry.* – 1977. – Vol. 131. – P. 63–66.
66. Loebel A.D., Lieberman J.A., Alvir J.M. et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 149. – P. 1183–1188.
67. Malla A.K., Norman R.M., Manchanda R. et al. Status of patients with first-episode psychosis after one year of phase-specific community-oriented treatment // *Psychiatr. Serv.* – 2002. – Vol. 53. – P. 458–463.
68. Malla A.K., Norman R.M., Manchanda R. et al. One year outcome in first-episode psychosis: influence of DUP and other predictors // *Schizophr. Res.* – 2002. – Vol. 54. – P. 231–242.
69. Malla A.K., Norman R.M., Takhar J. et al. Can patients at risk for persistent negative symptoms be identified during their first episode of psychosis? // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2004. – Vol. 192. – P. 455–463.
70. MacMillan J.F., Crow T.J., Johnson A.L. et al. The Northwick Park study of first episodes of schizophrenia: III. Short-term outcome in trial entrants and trial eligible patients // *Br. J. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 148. – P. 128–133.
71. Madsen A.L., Karle A., Rubin P. et al. Progressive atrophy of the frontal lobes in first-episode schizophrenia: interaction with clinical course and neuroleptic treatment // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 100. – P. 367–374.
72. McGlashan T.H., Johannessen J.O. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale // *Schizophr. Bull.* – 1996. – Vol. 22. – P. 201–222.
73. McGorry P.D., Edwards J., Mihalopoulos C. et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management // *Schizophr. Bull.* – 1996. – Vol. 22. – P. 305–326.
74. McGorry P.D. Evaluating the importance of reducing the duration of untreated psychosis // *Aust. NZ J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 34. – P. 145–149.
75. Melle I., Larsen T.K., Haahr U. et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 61. – P. 143–150.
76. Marshall M., Lewis Sh., Lockwood A. et al. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. A systematic review // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 975–983.
77. Moller P. Duration of untreated psychosis: are we ignoring the mode of initial development? An extensive naturalistic case study of phenomenal continuity in first-episode schizophrenia // *Psychopathology.* – 2001. – Vol. 34. – P. 8–14.
78. Moritz S., Krausz M., Gottwais E. et al. Cognitive dysfunction at baseline predicts symptomatic 1-year outcome in first-episode schizophrenics // *Psychopathology.* – 2000. – Vol. 33. – P. 48–51.
79. Norman R.M., Malla A.K. Duration of untreated psychosis: a critical examination of the concept and its importance // *Psychol. Med.* – 2001. – Vol. 31. – P. 381–400.
80. Norman R.M., Townsend L., Malla A.K. Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 179. – P. 340–345.
81. Peralta V., Cuesta M.J., Martinez-Larrea A. et al. Duration of untreated psychotic illness: the role of premorbid social support networks // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 40. – P. 345–349.
82. Perkins D.O., Hongbin G., Boteva K. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 162. – P. 1785–1804.

83. Rabiner C.J., Wegner J.T., Kane J.M. Outcome study of first-episode psychosis, I: relapse rates after 1 year // *Am. J. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 143. – P. 1155–1158.
84. Ring N., Tantam D., Montague L. et al. Gender differences in the incidence of definite schizophrenia and atypical psychosis – focus on the negative symptoms of schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1999. – Vol. 84. – P. 489–496.
85. Robinson D., Woerner M.G., Lieberman J.A. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 241–247.
86. Rund B.R., Melle I., Friis S. et al. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161. – P. 466–472.
87. Skeate A., Jackson C., Birchwood M., Jones C. Duration of untreated psychosis and pathways to care in first-episode psychosis: investigation of help-seeking behaviour in primary care // *Br. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 43. – P. 73–77.
88. Sullivan H.S. The onset of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1927:1994. – Vol. 151, Suppl. 6. – P. 135–139.
89. Szymanski S.R., Cannon T.D., Gallacher F. et al. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 153. – P. 519–525.
90. Tirupati N.S., Rangaswamy T., Raman P. Duration of untreated psychosis and treatment outcome in schizophrenia patients untreated for many years // *Aust. NZ J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 38. – P. 339–343.
91. Townsend L.A., Norman R.M., Malla A.K. et al. Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients // *Br. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 179. – P. 340–345.
92. Thorup A., Petersen L., Jeppesen P. et al. Social network among young adults with first-episode schizophrenia spectrum disorders. Results from the Danish OPUS trial // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 761–770.
93. Ucoq A., Polat A., Genc A. et al. Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia // *J. Psychiatr. Res.* – 2004. – Vol. 38. – P. 163–168.
94. Verdoux H., Bergey C., Assens F. et al. Prediction of duration of psychosis before first admission // *Eur. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 13. – P. 346–352.
95. Verdoux H., Lengronne J., Liraud F. et al. Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome: a 2-year outcome follow-up of first-admitted subjects // *Acta Psych. Scand.* – 2000. – Vol. 102. – P. 203–210.
96. Verdoux H., Liraud F., Bergey C. et al. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 49. – P. 231–241.
97. Waddington J.L., Scully P.J., Meagher D. et al. Duration of initially untreated psychosis: cognition and domains of psychopathology in the long-term // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 1998. – Vol. 1, Suppl. 131. – P. 1303–1310.
98. Waddington J.L., Youssef H.A., Kinsella A. Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia // *Psychol. Med.* – 1995. – Vol. 25. – P. 849–857.
99. Wieselgren I.M., Lindstrom E., Lindstrom L.H. Symptoms at index admission as predictor for 1–5 year outcome in schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1996. – Vol. 94. – P. 311–319.
100. Wyatt R.J., Damiani L.M., Henter I.D. First-episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172, Suppl. 33. – P. 77–83.