

Стадирование биполярного расстройства: от теоретических основ к применению в клинике

Michael Berk^{1,2,3,4,5}, Robert Post⁶, Aswin Ratheesh^{3,4}, Emma Gliddon¹, Ajeet Singh¹, Eduard Vieta⁷, Andre F. Carvalho^{8,9}, Melanie M. Ashton¹, Lesley Berk^{1,2}, Susan M. Cotton^{3,4}, Patrick D. McGorry^{3,4}, Brisa S. Fernandes¹, Lakshmi N. Yatham¹⁰, Seetal Dodd^{1,2,3}

¹IMPACT Strategic Research Centre, School of Medicine, Deakin University, ²Department of Psychiatry, University of Melbourne, ³Orygen, the National Centre of Excellence in Youth Mental Health, ⁴Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, ⁵Florey Institute for Neuroscience and Mental Health, ⁶Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, George Washington University School of Medicine and Health Sciences, ⁷Bipolar Disorders Program, Department of Psychiatry and Psychology, Institute of Neuroscience, Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, ⁸Translational Psychiatry Research Group and Department of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará, ⁹Institute for Clinical Research and Education in Medicine, ¹⁰Department of Psychiatry, University of British Columbia.

Перевод: Дорофейкова М. В. (Санкт-Петербург)

Редактура: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

Стадирование заболеваний широко используется в некоторых медицинских дисциплинах с целью прогноза течения и оптимизации лечения. Внедрение этой модели в психиатрии в целом и в изучении биполярного аффективного расстройства, в частности, основывается на постулате, что психопатологические проявления возникают по заведомому стереотипу развития: от риска или латентной стадии, через продром, субклинические проявления болезни с последующей манифестацией и рецидивированием с возможностью выздоровления либо прогрессированию вплоть до неблагоприятного исхода. Польза и обоснованность стадийного моделирования биполярного расстройства заключается в осознании клинического исхода, эффективности терапии и нейробиологических основ болезни. Это важно в аспекте дифференциального подхода к фармакологическому или психосоциальному вмешательству в зависимости от конкретного этапа заболевания. Механически модель стадирования подразумевает формирование злокачественного течения с неблагоприятным исходом вследствие нейрорегрессии после недостаточно эффективно вылеченной активной стадии болезни. Биологические элементы, которые, как считается, действуют при биполярном расстройстве, включают генетический диатез, физические и психические травмы, эпигенетические изменения, нарушенный нейрогенез и апоптоз, дисфункции митохондрий, воспаление и окислительный стресс. Многие доступные препараты, такие как литий, оказывают влияние на эти мишени. Таким образом, модель стадирования предполагает целесообразность разграничения этапов болезни и выбор таких терапевтических стратегий, которые не только снизят выраженность симптоматики, но и будут препятствовать нейрональному прогрессированию болезни. Предложены дискретные профилактические меры для лиц группы высокого риска БАР, стратегии раннего вмешательства на продромальной стадии и в период манифестации, паллиативные методы для пациентов с хроническим заболеванием и на отдаленных этапах болезни. Быстрое и адекватное начало терапии может исключать или ослаблять когнитивные и структурные изменения, наблюдаемые на более поздних стадиях биполярного расстройства. Цели настоящей статьи а) обзор текущего уровня доказательств, подтверждающий описательную постановку синдромальной картины биполярного расстройства; б) предварительная проверка выдвигаемой гипотезы; в) предложение рекомендаций относительно направления дальнейших исследований; и д) рассмотрение потенциальной возможности трансдиагностического подхода к БАР.

Ключевые слова: биполярное расстройство, клиническое стадирование, раннее вмешательство, нейропрогрессия, нейропротекция, когнитивная дисфункция, биологические маркеры, исход лечения, литий, трансдиагностический подход

(World Psychiatry 2017;16(3):236-244)

Модели клинического стадирования широко используются в медицине, особенно в онкологии и кардиологии, где они являются основными детерминантами прогноза и выбора лечения. Оправданность стадирования в этих областях поддерживается четкими биомаркерами стадий заболеваний. Например, при раке применяется модель стадирования «опухоль, лимфатический узел, метастаз» (TNM) – с тремя легкими для использования и объективными доменами.

В отличие от этого, психиатрия, не располагающая объективными маркерами, не смогла эмпирически определить критические для разделения этапов компоненты. В области психиатрии постепенно начали использоваться модели стадирования в качестве шаблона для обозначения последовательности «уязвимость, состояния высокого риска, продромальный период, начало, прогрессирование и терминальная хроническая стадия» и стали связывать их с исходами и выбором конкретной терапии.

Количество данных, посвященных стадированию БАР и других психических заболеваний, неуклонно растёт^{1,2}, что позволяет более пристально изучить доказательства, подтверждающие или опровергающие теоретические основы вопроса, и уточнить применимость стадирования по отно-

шению к целевым, индивидуализированным доменам диагностики, прогноза и терапии.

Крепелин первым предложил стадирование в психиатрии³; его подробные наблюдения за ходом психических расстройств позволили предполагать, что это может быть полезным инструментом диагностики. В то же время, его сложный и в основном тактический метод дифференциальной диагностики раннего слабоумия и маниакально-депрессивного психоза оказался чрезмерным упрощением, стадии не рассматривались с точки зрения терапии или форм болезни.

Век спустя Fava и Kellner⁴, рассматривая аффективные и тревожные расстройства, назвали стадирование «пренебрегаемым измерением психиатрической классификации», предвещая текущие события. Стадирование психических расстройств была формализовано McGorry и соавторами⁵, которые стремились выйти за рамки диагностического бункера для разработки, широко используемой трансдиагностической модели. Модели стадирования впоследствии были адаптированы для применения при БАР^{6,7,8,9}, депрессии^{10,11}, пищевых расстройствах¹² и тревожных расстройствах, таких как агорафобия¹³, при которых они имеют одинаковые с оригинальными моделями ключевые элементы¹⁴.

Необходимо подчеркнуть, что ранние стадии большинства из этих синдромов являются неспецифичными и перекрываются, что говорит в пользу применения трансдиагностических моделей стадирования¹⁵. Модели, ориентированные на традиционные диагностические категории, в основном используются для описания синдромальных закономерностей, возникающих после первого порогового эпизода.

Ведутся обсуждения о том, являются ли трансдиагностические или специфичные для расстройств модели стадирования более подходящими для психических заболеваний. Относительная концентрация специфических диагнозов в некоторых семейных анамнезах и различия в ходе и результатах лечения разных расстройств поддерживают последний подход, в то время как отсутствие специфики генетических находок и биомаркеров, обширная коморбидность между расстройствами, сходство в эффективном лечении и сходство симптомов между несколькими расстройствами обеспечивают поддержку первого подхода¹⁶.

В целом, трансдиагностические модели стадирования, возможно, более оптимальны для исследования состояний высокого риска и продромальных стадий как «ствол», в то время как специфичные для расстройств модели могут помогать пониманию более поздних синдромальных «ветвей». Как полагают сейчас, отдельные психические расстройства могут не оказаться дискретными состояниями, если и когда их патофизиология окажется идентифицированной, а могут быть лишь синдромальными паттернами. Более того, связи между синдромальными фенотипами и их нейробиологическими основами пока что незначительны¹⁷.

МОДЕЛИ

Клиническое стадирование описывает, где проявления симптоматики индивидуума может быть помещена на временном спектре прогрессирования расстройства. Модели стадирования в психиатрии в большинстве случаев переняли принятые в медицине числовые системы, которые предполагают начало с этапа 0 (определяется как стадия высокого риска, или латентный этап), далее следуют 1 этап (продром), 2 этап – первый эпизод, 3 этап одиночного повторного приступа или множественных рецидивов и 4 стадия – хронического заболевания – в конце⁵.

Эта модель отражает совокупный курс и эволюцию БАР (см. рисунок 1). Тем не менее, некоторые люди могут иметь более тяжелое течение заболевания с самого начала, в то время как другие могут иметь эпизодический характер болезни с полным восстановлением между эпизодами. Модель линейной ступенчатой прогрессии через последо-

вательные фазы может быть неприменима к течению болезни у всех пациентов.

Более того, подходы с точки зрения развития, изучающие неоднородность эволюции БАР среди молодежи из группы высокого семейного риска, свидетельствуют о наличии иных фаз в продроме. Нарушения сна, тревога, психотические симптомы, депрессия и когнитивные расстройства могут быть признаком «недофаз» до наступления классической или смешанной/психотической мании¹⁸. Аналогичным образом, выделение этапов на основе функционирования было разработано для уточнения характеристик конечных стадий спектра на основе качества восстановления между эпизодами, сопутствующей патологии и способности самостоятельного проживания¹⁹.

Эти описания клинических стадий БАР по-прежнему нуждаются в операционализации, уточнении точек отсечения и консенсусе по терминологии, и для них будет весьма полезна внешняя валидация с помощью биомаркеров.

В идеале путь стадирования БАР будет повторять тот, что был пройден в отношении рака. Сначала был задокументирован прогресс от генетической и экологической уязвимости (включая двойные удары) и предраковой гистологии до злокачественных новообразований (от небольших, локализованных до больших, более инвазивных), далее до метастазов (от локальных до отдаленных, от одиночных до множественных). Предиктивная валидность была уточнена путем увязки данных описательных стадий развития опухоли с прогнозом и исходом (одно- и пятилетней выживаемостью). Впоследствии была определена дискриминационная валидность в результате анализа этапов в зависимости от эффективности различных методов лечения, а также соответствия количества и последовательности соматических мутаций (приводящих к репликации клеток и отражающих потерю факторов подавления опухоли) и других биологических показателей.

Достижение многих из вышеупомянутых шагов в области онкологии может быть примером для психиатрии²⁰. Оно позволит соотнести описательные этапы с прогнозом и, в конечном счете, с такими переменными, как ожидаемая продолжительность жизни (потеря лет ожидаемой продолжительности жизни). Наилучшая валидация могла бы произойти в результате увязки этапов с нейробиологическими изменениями и эффективностью (или ее отсутствием) конкретных методов лечения. Поэтому задача заключается в том, чтобы объединить клинически наблюдаемые явления и обозначить их как идентифицируемые этапы, а затем приступить к демонстрации их надежности, валидности и клинической полезности²¹.

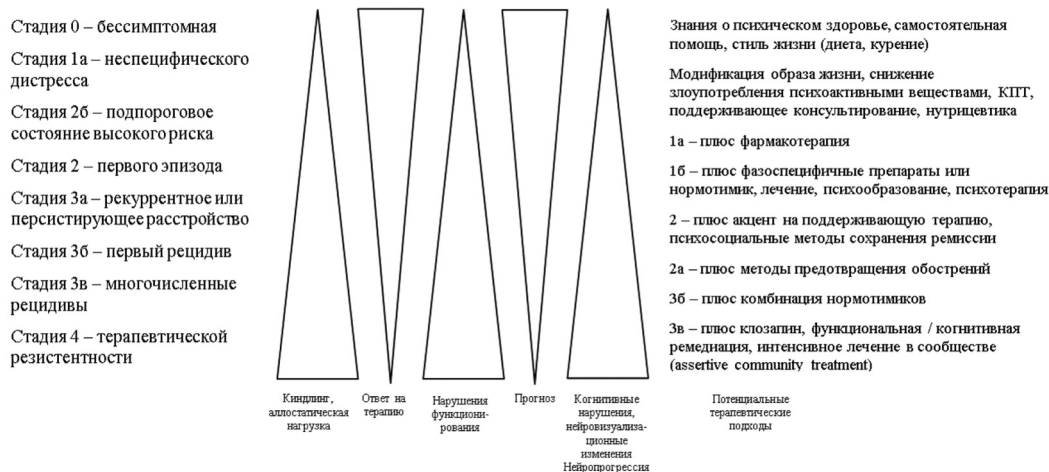


Рисунок 1. Стадирование БАР: КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

Эта модель поддается дальнейшей детализации и дроблению. Например, стадия 0 может содержать более точные характеристики повышенного риска, основанные на генетической или семейной нагрузке; пренатальные факторы, такие как материнская инфекция или воздействие наркотиков; перинатальные факторы, такие как инфекция, травма головы, заброшенность и психосоциальное насилие. По мере того, как изучаются и валидируются гены уязвимости, например, кодирующие подъединицу альфа-1 С потенциал-зависимых кальциевых каналов (CACNA1C), они могли бы быть включены в этот этап.

ПРОВЕРЯЕМЫЕ ГИПОТЕЗЫ

Модель стадирования порождает проверяемую гипотезу о том, что естественная история расстройства протекает во времени поступательно. Если стадирование предполагает применимость в клинике, то оно должно продемонстрировать ту же полезность, что и в других областях медицины, особенно в онкологии и кардиологии (т.е. иметь клиническую ценность). Необходимо идентифицировать виды лечения, которые имеют разную ценность на различных стадиях болезни. К примеру, установлено, что при шизофрении целесообразно использовать клозапин на поздних стадиях, в то время как на ранней и промежуточной для купирования психотических симптомов предпочтительнее атипичные антипсихотики с меньшим количеством побочных эффектов. Трансдиагностические подходы, такие как методы общественного здравоохранения, нутрицевтики, интернет-самопомощь и методы профилактики, могут быть использованы при бессимптомной стадии или при состояниях высокого риска²².

Модель стадирования БАР предполагает, что методы лечения, применяемые для более ранних стадий, должны иметь более благоприятное соотношение риска и пользы, чем те, которые используются для терапии более поздних этапов. Кроме того, методы лечения, подходящие для четких диагностических категорий, такие как антипсихотические средства и нормотимики, менее оправданы на ранних стадиях болезни, когда психотические симптомы или расстройства настроения не проявляются столь ярко, тем более что их эффективность не была систематически оценена на данных стадиях²³. Симптомы психологического дистресса могут быть очевидными в начале течения болезни, и предварительные данные свидетельствуют в пользу психотерапевтических вмешательств, таких как семейная психотерапия, предназначенная для детей из группы высокого риска с симптомами депрессии, циклотимией, другими уточненными и неуточненными биполярными и связанными с ними расстройствами²⁴. В подобных ситуациях с точки зрения безопасности также более оправдано применение лекарственных препаратов низким риском нежелательных явлений и предполагаемым нейропротективным действием²⁵ (см. рисунок 1), но, в конечном итоге, однозначно требуется демонстрация эффективности данных лекарств на этих ранних стадиях²⁶. Необходимы дополнительные доказательства, чтобы определить, будет ли прогноз, как сейчас предполагают, более благоприятным при более ранней диагностике и вмешательстве.

ОТ НЕЙРОПРОГРЕССИИ К НЕЙРОПРОТЕКЦИИ

Элементы прогрессирующей невропатологии при БАР, по-видимому, включают эпигенетику, укорочение теломеров, воспаление, окислительный и нитрозативный стресс и дисфункцию митохондрий, которые приводят к снижению уровня нейротрофинов и последующему нарушению нейрогенеза, уменьшению объема нейронов и апоптозу, что в конечном итоге нарушает функционирование и структуру нейронов. Для описания влияния элементов нейробиологии

на прогрессирование заболевания и его исход была предложена концепция нейропрогрессии^{27,28}. Влияние нейропрогрессии также может каким-то образом помочь пониманию терапевтической резистентности²⁹.

Социальные, психологические, экологические, поведенческие, биологические и генетические переменные могут быть либо факторами риска, либо оказывать защитное воздействие, которые взаимодействуют сложным и часто непредсказуемым образом, быть посредниками или снижать скорость прогрессирования заболевания. Эти факторы варьируются от человека к человеку в рамках одного расстройства, а также могут различаться с точки зрения их влияния на различных этапах. Некоторые факторы риска могут действовать на всех этапах, а некоторые могут быть специфичными для отдельных стадий. Например, физическое, сексуальное насилие или ранняя социальная депривация могут увеличить риск начальной фазы расстройства, злоупотребление психоактивными веществами может быть вредным на всех этапах, в то время как приверженность терапии и активное участие в ней могут положительно повлиять на снижение риска прогрессирования на более поздних этапах и улучшить прогноз³⁰.

Теоретически возможно изменение траектории прогрессирования заболевания. Раннее вмешательство с течением времени потенциально способно изменить распространенность стадий в данной популяции^{5,6}. Стадирование предполагает определение самого раннего времени потенциального вмешательства на любой стадии болезни для предотвращения прогрессирования заболевания до более поздних стадий расстройства и даже осуществить обратное развитие к более доброкачественным ранним стадиям заболевания. Человек может перейти от стойкого фенотипа 4 стадии к клинически улучшенной и более податливой 3 стадии модели. Стратегии включают в себя первичную профилактику для больных с высоким риском, эффективное вмешательство на стадии продрома (вторичная профилактика) и попытку снизить проявления поздних стадиях прогрессирования заболевания (третичная профилактика)³¹ (см. рисунок 1).

Надежда, что соответствующее лечение сможет и предотвратить нейропрогрессию, и оказать нейропротективные эффекты, поддерживается обсервационными исследованиями, которые показывают, что лечение препаратами лития может увеличить объем серого вещества в гиппокампе и коре головного мозга, увеличивает длину теломера, препятствует накоплению некоторых сопутствующих заболеваний и переходу к деменции^{32,33,34}. Хотя требуются дальнейшие доказательства, вполне вероятно, что некоторые препараты (такие как атипичные антипсихотики) могут предотвратить эпизоды, но могут или нетворично предотвратить прогрессирование, в то время как другие, такие как препараты лития, не только предотвращают приступы, но также могут препятствовать нейропрогрессии³⁵.

Профилактика прогрессирования заболевания (т.е. остановка эпизодов) может отличаться механистически и прогностически от влияния на нейропрогрессию. К примеру, недавно было проведено сравнительное исследование препаратов лития и кветиапина в первый год после первого эпизода психотической мании, в котором были получены данные о том, что литий, но не кветиапин, был связан как с уменьшением маниакальных и депрессивных эпизодов, так и с большим протективным эффектом в отношении белого вещества за это время³⁶. Данные наблюдательных исследований также показывают, что использование лития по сравнению с другими нормотимиками может быть связано с большим протективным действием в отношении объема таламуса и серого вещества³⁷.

Следует отметить, что препараты, широко используемые для лечения БАР, включая литий, вальпроаты и некоторые антипсихотики, оказывают влияние на воспаление, окисли-

тельные процессы, нейротрофические факторы, нейрогенез и апоптоз³⁸. Однако сейчас исследуется новое поколение препаратов, которые могут более прицельно воздействовать на эти пути, в том числе эритропоэтин, миноциклин, N-ацетилцистеин и противовоспалительные препараты³⁹. Препараты, специфически воздействующие на эпигенетические механизмы, могут также стать широко применяемыми лекарствами для БАР, какими они уже стали в области онкологии⁴⁰.

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ МОДЕЛИ СТАДИРОВАНИЯ

Post и соавторы¹¹ ввели понятия сенситизации и киндлинга (раскачки) для описания прогрессирования БАР. Эта модель включила в себя увеличение первичных патологических факторов и снижение эффективности эндогенных компенсаторных механизмов, связанные с прогрессированием болезни. Раскачка предполагает развитие эпизодов судорог от ранних парциальных до генерализованных припадков, вызванных стимуляцией миндалевидного тела, до спонтанных судорожных припадков. Здесь четко разграничены противосудорожные препараты, специфичные для отдельных стадий, причем отдельные лекарства работают лишь на начальных стадиях развития припадков, средних стадиях спонтанных припадков или при спонтанных припадках поздней стадии.

Концепция аллостатической нагрузки, предложенная McEwen и Stellar⁴¹, была адаптирована к БАР Карсзински и соавторами⁴². Аллостатическая нагрузка – это накопленные попытки восстановления гомеостаза после его нарушений, вызванных, например, стрессорами и злоупотреблением психоактивными веществами. Компенсаторные проявления адаптации, необходимые для достижения нового баланса, даются организму какой-то ценой. Большее количество стрессоров, эпизоды нарушенного настроения и злоупотребления психоактивными веществами провоцируют дальнейшие дополнительные приспособления, увеличивая аллостатическую нагрузку. Это может привести к потенциальному порочному кругу, который может дополнительно воздействовать на мозговую субстрат, принимающий участие в регуляции настроения и когнитивных функций, и увеличить уязвимость к рецидивирующим эпизодам болезни. В качестве примера, нарушение регуляции выброса кортизола может играть роль как в первичной патологии, так и в аллостатических адаптациях, приводящих к прогрессированию болезни и когнитивным нарушениям⁴³. Дисбактериоз кишки может сыграть роль в воспалительных процессах⁴⁴, хотя это недостаточно изучено при БАР⁴⁵.

КАКОВА ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА СТАДИРОВАНИЯ?

Данные, свидетельствующие в пользу описательных компонентов стадирования при БАР, первоначально были получены на основе наблюдательных исследований течения и естественного анамнеза заболевания. Крепелин впервые описал то, что с каждым последовательным эпизодом периоды эутимии у страдающих БАР укорачиваются³. Его наблюдения были неоднократно подтверждены. Недавние данные, полученные в результате исследования систематического лечения биполярного расстройства (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder, STEP-BD) поддерживают мнение об оправданности стадирования, так как количество эпизодов оказалось положительно связано с более тяжелыми проявлениями мании и депрессии, а также более низким функционированием и качеством жизни⁴⁶.

Значительные доказательства подтверждают мнение о том, что при психозе а) более эффективно раньше начатое лечение (т.е. после более короткого периода нелеченного

психоза); б) непрерывное лечение может быть более эффективным, чем интермиттирующее; в) ответ на антипсихотические препараты снижается по мере увеличения числа эпизодов лечения.

Сходные доказательства существуют для препаратов лития при БАР: они более эффективны, если использование начато раньше в процессе болезни, ответ на них хуже при наличии многочисленных предыдущих эпизодов. Ряд наблюдательных исследований показал, что эффективность лития снижается при последовательных эпизодах^{48,49,50}. Похожая картина, по-видимому, наблюдается с атипичными антипсихотиками при лечении БАР, в том числе оланзапином⁵¹ и карипразином⁵². Ламотриджин является менее эффективным в зависимости от количества предшествующих депрессивных эпизодов, как и терапия в целом⁵³.

Кросс-секционные исследования различий в паттернах назначения лекарств показали, что монотерапия распространена на первом этапе, комбинация двух препаратов – на втором, тогда как более поздние стадии характеризуются полипрагмазией, а также обратной зависимостью социальной и профессиональной деятельности с количеством препаратов⁵⁴.

Картина, увиденная при проведении фармакологических исследований, также наблюдается в работах, посвященных психотерапевтическим методам лечения БАР. В одном из крупнейших исследований когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) при БАР на сегодняшний день было обнаружено, что при том, что КПТ была неэффективна в отношении первичных конечных точек, она была более эффективной у людей, которые имели наименьшее количество предыдущих эпизодов, и усугубляла исходы тех, кто имел более 30 эпизодов БАР в анамнезе⁵⁵. Аналогичным образом, данные исследований по психообразованию показали, что участники, которые имели наименьшее количество предыдущих эпизодов, имели наибольшую выгоду от данного вмешательства^{27,56}.

Данные нейровизуализации также свидетельствуют в пользу стадирования. Имеющиеся данные, хотя и с некоторыми несоответствиями, говорят о том, что структура мозга относительно сохранна на ранних стадиях БАР^{57,58}. Похоже, что прогрессивные структурные изменения развиваются по мере течения расстройства⁵⁹. Среди когорты лиц с первым эпизодом мании размер желудочков был сопоставим с контрольной группой, в то время как у лиц с рецидивирующим заболеванием наблюдалось увеличение 60 желудочков. Со временем также отмечается прогрессирующая потеря серого вещества^{61,62} у лиц с рецидивами по сравнению с теми, у кого не развивается эпизод⁵⁸.

Некоторые исследования указывают на меньшие объемы миндалин и островка среди лиц из группы сверхвысокого риска до первого порогового эпизода мании, что говорит о нем как о потенциальном маркере уязвимости⁶³. Некоторые из этих различий могут быть опосредованы особенностями развития нервной системы и взаимодействовать с нейропрогрессией⁶⁴.

Очевидны когнитивные нарушения при БАР. Когнитивная дисфункция является основным фактором функционального снижения при БАР⁶⁵ и может в некоторой степени коррелировать со структурными изменениями, отмеченными выше. Существуют убедительные доказательства того, что когнитивные изменения связаны с количеством предыдущих эпизодов расстройства^{66,67}. То, что количество эпизодов определяет выраженность когнитивных нарушений, было подтверждено в проспективном когортном исследовании, которое показало, что те, у кого был рецидив БАР произошел в течение года после первого маниакального эпизода, демонстрируют ухудшение когнитивных функций, в то время как те, у кого эпизод не наступил,

демонстрируют значительные улучшения в когнитивном функционировании, что может свидетельствовать в пользу раннего вмешательства как стратегии обращения вспять когнитивных нарушений⁶⁸.

Кроме того, в исследовании, в котором сравнивалось когнитивное функционирование среди людей, у которых был первый, второй и третий эпизод, участники, у которых был первый или второй эпизод, показали относительно сохранное когнитивное функционирование по сравнению с группой контроля, а пациенты с тремя или более эпизодами выполняли задания хуже как по сравнению с группой контроля, так и с пациентами на более ранних стадиях БАР⁵⁹. Другое исследование показало, что когнитивное функционирование было значительно хуже лишь у пациентов с третьим эпизодом (ремиттирующее течение) и больше (хроническое), но не у лиц с более ранними стадиями болезни⁶⁹.

Сочетание оценок когнитивных функций, таких как вербального интеллекта и когнитивного контроля, наряду с частотой эпизодов и уровнем остаточных депрессивных симптомов, были лучшими предикторами классификации лиц с БАР на хороший и плохой функционированием⁷⁰. Аналогичным образом, кластерное аналитическое исследование выявило две подгруппы лиц с БАР, отнесенных к ранней и поздней стадиям на основе различий в их функционировании, возрасте дебюта заболевания, количестве эпизодов и времени с начала их первых эпизодов⁷¹.

В целом, использование такой краткой, упрощенной модели стадирования, основанной на «хорошем или плохом исходе», «ранней или поздней стадии» БАР, вероятно, наиболее легко поможет продемонстрировать связи с нейробиологическими маркерами. Однако для действительно значимого потенциала в определении взаимоотношений с нейробиологическими маркерами и клиническим ответом могут потребоваться более четкие определения подэтапов.

Некоторые биохимические изменения являются предполагаемыми маркерами процесса заболевания. Например, показатели воспаления, особенно цитокины, относятся к числу наиболее прочно установленных коррелятов как депрессии, так и мании⁷². Первое исследование биомаркеров и стадирования показало, что уровни провоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α), были повышены как у больных на ранней, так и на поздней стадии, но увеличение TNF α было более выражено на поздней стадии, в то время как уровень IL-6 был выше на ранней стадии. Содержание противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 10 (IL-10), было повышено на ранней стадии и не отличалось от значений у контрольной группы на поздней стадии. Уровни нейротрофического фактора мозга (BDNF) были нормальными на ранней стадии, но снизились на поздней стадии БАР⁷³. Имеются также данные, свидетельствующие о том, что BDNF и TNF могут быть полезными биомаркерами периферической крови, помогающими отличить раннюю стадию от поздней с точностью 0,95 и 0,96, соответственно⁷⁴. Тот факт, что пациенты на более позднем этапе имеют более низкие уровни IL-6, возможно, указывает на различия в выраженности воспаления или аллостатическом грузе⁷¹.

Были изучены специфические для отдельных стадий изменения окислительно-восстановительных маркеров, в частности, глутатионового пути, в котором активность глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы повышалась на поздних стадиях БАР⁷⁵. Недавнее исследование показало, что уровни металлопептидазы⁹ и растворимых внутриклеточных молекул адгезии (sICAM) значительно отличаются на разных стадиях, даже на этапе эутимии⁷⁶. Хотя эти биомаркеры были в первую очередь связаны с показателями функционирования, когнитивных функций и суб-

клинических симптомов, разделение ранних и поздних стадий предоставляет возможность грубой оценки для подразделения пациентов на подгруппы для дальнейшего анализа биомаркеров.

Нейротрофины могут также отображать изменения, специфичные для отдельных этапов, со снижением их уровней течением болезни^{73,77}.

Неясно, отражают ли эти связанные со стадиями изменения биомаркеров, включая нейротрофические факторы, показатели окислительного стресса и воспаления, первичное прогрессирование расстройства или отказ адаптивных гомеостатических механизмов.

ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ

Биохимические, когнитивные и структурные маркеры, выделенные в предыдущем разделе, не продемонстрировали повторной чувствительности и специфичности, что ограничивает их клиническую полезность. Применение стадирования, таким образом, остается проблемой.

Модель стадирования на данный момент является эвристической и остается предметом исследований. В отличие от стадирования других заболеваний, где анатомические проявления и влияние заболевания определяют стадию, модели стадирования в психиатрии остаются в основном основанными на описании курса болезни и используют количество эпизодов и рецидивов при определении стадий⁸. Явным ограничением данного подхода является то, что некоторые люди могут иметь доброкачественное течение болезни с отличным функционированием между эпизодами, несмотря на несколько эпизодов, в то время как другие имеют, казалось бы, злокачественное течение с самого начала болезни⁷⁸. Любая промежуточная модель должна учитывать межличностную, а также внутрииндивидуальную изменчивость с течением времени у людей с БАР. Таким образом, стадирование является обобщенным понятием.

Трудности, связанные с определением границ между гипоманией и манией и между эпизодами БАР в целом, были описаны как представляющие проблему для стадирования^{79,80}, но они потенциально могут быть преодолены с помощью точных определений и критериев. Кроме того, вопрос о том, вписываются ли лица с гипоманией и депрессией различной степени тяжести в стадию 1б или 2, нуждается в дальнейшем уточнении.

Исследования, посвященные стадированию, пока были в основном поперечными, в то время как необходимы продольные проспективные когортные исследования. Недостаточно изучено влияние личности и темперамента, окружающей среды, такие, как общественные связи и поддержка, а также профессиональные и экологические ресурсы.

Кроме того, сопутствующие соматические и психические заболевания в настоящее время не включены в модели стадирования, хотя они тоже определяют исход и почти всегда сопутствуют БАР. Более детальное стадирование эволюции болезни может включать наличие или отсутствие таких значимых сопутствующих заболеваний, как тревожные расстройства и токсикомания, психозы и др. Это может быть важно для уточнения взаимосвязей с нейробиологическими маркерами, а также для определения эффективных терапевтических стратегий у лиц с данными сопутствующими заболеваниями и без них, что пока что недостаточно изучено.

ЗНАЧЕНИЯ И НАПРАВЛЕНИЯ

Существует ряд последствий внедрения модели стадирования. Возможность продемонстрировать процесс прогрессирования заболевания по определенной временной траектории предполагает наличие мишеней, которые могут поддаваться вмешательству, и на которых может сосредото-

читься внимание медицинских служб и организаций. Прогрессивная эволюция клинических фенотипов подразумевает, что лучшей возможностью эффективного лечения может быть самая ранняя. Таким образом, эта стадийная модель логически переходит к раннему вмешательству и, следовательно, к трансдиагностическому подходу.

Теоретически возможно вмешательство на уровне общественного здравоохранения, ориентирующееся на общую популяцию посредством стратегий, работающих с идентифицированными факторами риска, как в случае курения для сердечных заболеваний и профилактики рака. В случае БАР можно применять на уровне общественного здравоохранения воздействие на образ жизни, диету, физическую активность и благосостояние, включая медитацию и осознанность, принимая при этом во внимание, что они будут иметь пользу в отношении возникающих клинических фенотипов и других неинфекционных заболеваний⁸¹. Показанная профилактика, направленная на людей, идентифицированных как группа высокого риска, осуществима, так как она нацелена на стадию риска^{82,83} или сверхвысокого риска^{82,83}.

Некоторые гетеротипические продромы по определению являются неспецифическими, с задокументированными симптомами снижения внимания, употреблением психоактивных веществ, лабильностью настроения, тревожностью, депрессией, нарушениями сна и неспецифическими поведенческими изменениями^{84,85,86}, и для них могут потребоваться различные вмешательства. Если у лица возникает гомотипический продром или синдром с маниакальными симптомами, особенно если он сопровождается дополнительными факторами риска, такими как семейный анамнез и психосоциальная дезадаптация в детском возрасте, то у него имеется чрезвычайно высокий риск развития полномасштабного БАР и других уточненных и не уточненных расстройств, родственных БАР^{87,88,89}. Заболеваемость и дисфункция, сопровождающие другие уточненные или не уточненные биполярные и связанные с ним расстройства, значимы и явно заслуживают согласованных терапевтических усилий.

Важным первым шагом в предотвращении прогрессирования расстройства является, таким образом, точная и своевременная диагностика. Диагноз биполярного расстройства сложен, и расстройство часто изначально ошибочно диагностируется, поскольку диагноз основывается на наличии мании, однако основанием для данного обращения чаще всего является депрессия. Мания и, тем более, гипомания, могут быть упущены, так как они часто не связаны с субъективным дистрессом и легко могут быть неверно истолкованы или списаны, например, на злоупотребление психоактивными веществами. Полномасштабная мания может проявляться психозом и может быть трудноотличима от шизофрении. Наплыв аффекта и крайняя аффективная лабильность при пограничном расстройстве личности являются частым диагностическим признаком⁹⁰. Еще один набор факторов сопровождает БАР с дебютом в детстве, диагноз, который чаще встречается в США, чем во многих других странах, где расстройство редко наблюдается до позднего подросткового или раннего взрослого возраста⁹¹. Время до первого обращения обратно пропорционально с возрасту начала биполярного расстройства, и как раннее начало, так и задержка лечения, являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода во взрослом возрасте.

Известно мало клинических испытаний, которые использовали бы стадирование для стратификации участников исследования. Conus с соавт.⁹² сравнивали хлорпромазин и оланзапин в когорте с первым эпизодом мании. Они обнаружили, что при использовании атипичного препарата время стабилизации было более коротким, что было инте-

ресно, принимая во внимание, что существующая литература обычно демонстрирует сходную эффективность атипичных и типичных препаратов в отношении мании⁹². Совсем недавно первая когорта пациентов с манией, стабилизированных на терапии литием с кветиапином, была рандомизирована на однолетнее продолжение терапии одним из этих лекарств⁹³. В отличие от исследований с прямым сравнением в нестратифицированных по стадиям когортах, в которых не было различий между этими препаратами⁹³, литий превзошел кветиапин по большинству клинических параметров. Неясно, отражает ли преимущество лития над кветиапином эффекты стадирования (то есть раннее лечение после первого эпизода), различия в первичной эффективности или методологические факторы. Несколько других исследований ориентировались на более поздние стадии заболевания. Например, Murray с соавт.⁹⁴ разработали онлайн-подход к принятию и приверженности пациентам с хроническими стадиями расстройства.

Раннее вмешательство многообещающе в отношении предотвращения или минимизации вторичных последствий повторных эпизодов⁹⁵. Kessingi с соавт.⁹⁶ подтвердили, что рандомизация к лечению в комплексной экспертной специализации по поводу мании не только приводила к меньшему количеству рецидивов в течение первых двух лет, чем обычно, но ее эффект сохранялся и увеличивался в течение последующих четырех лет (хотя все пациенты получали прежнее лечение в течение этих лет). Это важное доказательство того, что раннее высококачественное вмешательство может изменить траекторию и течение болезни к лучшему в промежуточной перспективе, если не в неопределенно-долгосрочной.

Кроме того, как было показано, раннее вмешательство при первом эпизоде приводит к реверсии когнитивного дефицита и сохранению прежних объемов серого вещества, особенно у тех, у кого не отмечается рецидивов^{58,68}. Аналогичные преимущества программ раннего вмешательства задокументированы и для первого эпизода психоза⁹⁷. При множественных рецидивах, трудности во взаимоотношениях, трудоустройстве и финансах подрывают самооценку, разрушают поддержку и копинг-стратегии, а также приводят к вине и утрате. Это мощные стрессоры, которые могут еще больше сохранять и усугублять болезнь⁵⁵. Поскольку БАР обычно начинается в подростковом возрасте или в раннем взрослом возрасте, оно прерывает критические эмоциональные, образовательные и психосоциальные цели развития и вехи, снова действуя как вторичный стресс. Чем раньше начинается болезнь, тем хуже результаты в зрелом возрасте.

Стратегии раннего вмешательства должны быть направлены на минимизацию нарушений нормальных направлений развития. Вполне вероятно, что потребуются многогранные стратегии, которые объединят эффективную психофармакологию со специфическими для конкретной стадии психосоциальными вмешательствами на основе доказательной базы. Новые исследования начинают подчеркивать ценность когнитивной ремедиации и профессионального восстановления для поздней стадии болезни⁹⁸. Учитывая влияние расстройства на семьи и вторичные последствия дисфункции семьи, помощь в поддержке семьи и опекуна неопределима^{99,100,101}.

Модели стадирования могут также способствовать поиску и улучшению доступа к медицинской помощи. Критически значимый путь – реформа услуг, особенно создание служб раннего вмешательства¹⁰². Они также могут дать дополнительный толчок к изучению эффективности потенциальных первичных и вторичных превентивных стратегий, доказательств которых пока мало¹⁰³. Образовательные кампании могут помочь больным или лицам из групп риска

обращаться за помощью на ранних этапах, а также произвести изменения в услугах, которые поспособствуют обращению людей на более ранних стадиях болезни и смогут привести к более своевременному проведению эффективных вмешательств.

Существует явная потребность в изучении того, какие методы лечения действительно работают на ранних стадиях. Предоставление помощи большему числу больных людей на более ранней стадии может привести к лучшему разрешению для тех, кто в противном случае был бы «приговорен» к неблагоприятному прогнозу болезни, и облегчению курса для тех, у кого продолжилось бы прогрессирование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модель стадирования поддерживается наблюдениями, согласно которым, клинический ход нелеченного или плохо леченного биполярного расстройства, за некоторыми исключениями, сложен, но прогрессивен. Более слабый ответ на лечение (в основном литий) встречается на более поздних стадиях заболевания, а предварительные данные биомаркеров (в первую очередь, нейровизуализации) подтверждают зависимость изменений мозга от стадии.

Основываясь на нововведении модели стадирования является то, что раннее вмешательство более эффективно, и оно должно быть менее комплексным, чем последующее вмешательство. Раннее вмешательство подразумевает, что оптимальное использование биологических и психосоциальных вмешательств в группах риска биполярного расстройства, продрома и первого эпизода может смягчить некоторые клинические и нейробиологические последствия болезни. К ним относятся маркеры нейропрогрессирования, такие как потеря объема мозга, когнитивные и физические нарушения.

Есть надежда на то, что некоторые эффективные методы лечения для предотвращения эпизодов могут также иметь нейропротективный эффект и уменьшить физическое бремя и сокращение продолжительность жизни, сопровождающие биполярное расстройство. Определение и валидация стадирования биполярного расстройства являются частью проводимых исследований, направленных на улучшение лечения этого зачастую деструктивно-го заболевания.

Выражение благодарности

Исследования М. Berk поддерживаются грантом «Senior Principal Research Fellowship» Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям (NHMRC) (1059660). Е. Vieta поддерживается Министерством экономики и соревновательности Испании (PI15/00283), интегрированным в Plan Nacional de I+D+I, а также ISCIИ Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, CIBERSAM, и Comissionat per a Universitats i Recerca del DIUE de la Generalitat de Catalunya (2014 SGR 398). S.M. Cotton спонсируется Грантом развития карьеры NHMRC (APP1061998). P.D. McGorry поддерживается грантом «Senior Principal Research Fellowship» NHMRC Australia (ID: 1060996), а также его исследования финансируются Колониальным Фондом, Национальным институтом психического здоровья, Медицинским Научно-исследовательским институтом Стэнли и BROAD Institute.

Библиография

1. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013;82:20-34.
2. Grande I, Berk M, Birmaher B et al. Bipolar disorder. *Lancet* 2016;387:1561-72.
3. Kraepelin E. *Psychiatrie: ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig: Barth, 1896.

4. Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
5. McGorry PD, Hickie IB, Yung AR et al. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 2006;40:616-22.
6. Berk M, Conus P, Lucas N et al. Setting the stage: from prodrome to treatment resistance in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:671-8.
7. Berk M, Hallam KT, McGorry PD. The potential utility of a staging model as a course specifier: a bipolar disorder perspective. *J Affect Disord* 2007;100:279-81.
8. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. Clinical implications of a staging model for bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2009;9:957-66.
9. Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011;19:279-85.
10. Post RM. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:858-73.
11. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitisation in the longitudinal course of affective illness. *Br J Psychiatry* 1986;149:191-201.
12. le Grange D, Loeb KL, Van Orman S et al. Bulimia nervosa in adolescents: a disorder in evolution? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:478-82.
13. Fava GA, Rafanelli C, Tossani E et al. Agoraphobia is a disease: a tribute to Sir Martin Roth. *Psychother Psychosom* 2008;77:133-8.
14. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:280-92.
15. Hickie IB, Scott EM, Hermens DF et al. Applying clinical staging to young people who present for mental health care. *Early Interv Psychiatry* 2013;7:31-43.
16. Duffy A, Malhi GS, Grof P. Do the trajectories of bipolar disorder and schizophrenia follow a universal staging model? *Can J Psychiatry* 2017;62:115-22.
17. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
18. Duffy A, Horrocks J, Doucette S et al. The developmental trajectory of bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2014;204:122-8.
19. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M et al. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1366-71.
20. Vieta E. Staging and psychosocial early intervention in bipolar disorder. *Lancet Psychiatry* 2015;2:483-5.
21. Kapczinski F, Magalhães PV, Balanzá-Martínez V et al. Staging systems in bipolar disorder: an International Society for Bipolar Disorders Task Force Report. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:354-63.
22. Agius M, Goh C, Ulhaq S et al. The staging model in schizophrenia, and its clinical implications. *Psychiatr Danub* 2010;22:211-20.
23. Francey SM, Nelson B, Thompson A et al. Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res* 2010;119:1-10.
24. Miklowitz DJ, Schneck CD, Singh MK et al. Early intervention for symptomatic youth at risk for bipolar disorder: a randomized trial of family-focused therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013;52:121-31.
25. Dodd S, Maes M, Anderson G et al. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013;42:135-45.
26. McGorry PD, Nelson B, Markulev C et al. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids in young people at ultrahigh risk for psychotic disorders: the NEURAPRO randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2017;74:19-27.
27. Reinares M, Colom F, Rosa AR et al. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord* 2010;123:81-6.
28. Macneil CA, Hasty M, Cotton S et al. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:380-8.
29. Berk M, Kapczinski F, Andreatza AC et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative

- stress and neurotrophic factors. *NeurosciBiobehav Rev* 2011;35:804-17.
30. McGorry PD, Nelson B, Goldstone S et al. Clinical staging: a heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry* 2010;55:486-97.
 31. Simeonsson RJ. Primary, secondary, and tertiary prevention in early intervention. *J Early Interv*1991;15:124-34.
 32. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*2010;12:87-94.
 33. Morris G, Berk M. The putative use of lithium in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:853-61.
 34. Berk M, Conus P, Kapczinski F et al. From neuroprogression to neuroprotection: implications for clinical care. *Med J Aust* 2010;193(Suppl. 4):S36-40.
 35. Berk M, Daglas R, Dandash O et al. Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2017;210:413-21.
 36. Berk M, Dandash O, Daglas R et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1011.
 37. Hibar DP, Westlye LT, van Erp TG et al. Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2016;21:1710-6.
 38. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*2007;10:1089-93.
 39. Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E et al. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: a systematic review and methodological recommendations. *EurNeuropsychopharmacol*2016;26:1541-61.
 40. Post RM. Epigenetic basis of sensitization to stress, affective episodes, and stimulants: implications for illness progression and prevention. *Bipolar Disord*2016;18:315-24.
 41. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med* 1993;153:2093-101.
 42. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC et al. Allostatic load in bipolar disorder: implications for pathophysiology and treatment. *NeurosciBiobehav Rev* 2008;32:675-92.
 43. Watson S, Thompson JM, Ritchie JC et al. Neuropsychological impairment in bipolar disorder: the relationship with glucocorticoid receptor function. *Bipolar Disord*2006;8:85-90.
 44. Evans SJ, Bassis CM, Hein R et al. The gut microbiome composition associates with bipolar disorder and illness severity. *J Psychiatr Res* 2017;87:23-9.
 45. Salagre E, Vieta E, Grande I. The visceral brain: bipolar disorder and microbiota. *Rev PsiquiatrSaludMent*2017;10:67-9.
 46. Magalhaes PV, Dodd S, Nierenberg AA et al. Cumulative morbidity and prognostic staging of illness in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEPBD). *Aust N Z J Psychiatry* 2012;46:1058-67.
 47. Davis J, Eyre H, Jacka FN et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. *NeurosciBiobehav Rev* 2016;65:185-94.
 48. Gelenberg AJ, Kane JM, Keller MB et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. *N Engl J Med* 1989;321:1489-93.
 49. Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR et al. Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:1264-6.
 50. Franchini L, Zanardi R, Smeraldi E et al. Early onset of lithium prophylaxis as a predictor of good longterm outcome. *Eur Arch Psychiatry ClinNeurosci*1999;249:227-30.
 51. Berk M, Brnabic A, Dodd S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord*2011;13:87-98.
 52. McIntyre RS, Earley W, Cheng-Tao C et al. Impact of the number of lifetime episodes on cariprazine efficacy in patients with bipolar mania. Presented at the 19th Conference of the International Society for Bipolar Disorders, Washington, May 2017.
 53. Post RM, Weiss SR. Tolerance to the prophylactic effects of carbamazepine and related mood stabilizers in the treatment of bipolar disorders. *CNS NeurosciTher*2011;17:649-60.
 54. Goi PD, Bücken J, Vianna-Sulzbach M et al. Pharmacological treatment and staging in bipolar disorder: evidence from clinical practice. *Rev Bras Psiquiatr*2015;37:121-5.
 55. Scott J, Paykel E, Morriss R et al. Cognitive-behavioural therapy for severe and recurrent bipolar disorders: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2006;188:313-20.
 56. Colom F, Reinares M, Pacchiarotti I et al. Has number of previous episodes any effect on response to group psychoeducation in bipolar patients? A 5-year followup post hoc analysis. *ActaNeuropsychiatrica*2010;22:50-3.
 57. Lisy ME, Jarvis KB, DelBello MP et al. Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*2011;13:396-405.
 58. Kozičky JM, McGirr A, Bond DJ et al. Neuroprogression and episode recurrence in bipolar I disorder: a study of gray matter volume changes in firstepisode mania and association with clinical outcome. *Bipolar Disord*2016;18:511-9.
 59. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vásquez J, Gallo A et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord*2010;12:557-67.
 60. Mwangi B, Wu MJ, Cao B et al. Individualized prediction and clinical staging of bipolar disorders using neuroanatomical biomarkers. *Biol Psychiatry CognNeurosci Neuroimaging* 2016;1:186-94.
 61. Lyoo IK, Sung YH, Dager SR et al. Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disord*2006;8:65-74.
 62. Strakowski SM, DelBello MP, Zimmerman ME et al. Ventricular and periventricular structural volumes in first- versus multiple-episode bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:1841-7.
 63. Bechdolf A, Wood SJ, Nelson B et al. Amygdala and insula volumes prior to illness onset in bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res* 2012;201:34-9.
 64. Fornito A, Malhi GS, Lagopoulos J et al. In vivo evidence for early neurodevelopmental anomaly of the anterior cingulate cortex in bipolar disorder. *ActaPsychiatrScand*2007;116:467-72.
 65. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive endopheno-types of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *J Affect Disord*2009;113:1-20.
 66. El-Badri SM, Ashton CH, Moore PB et al. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. *Bipolar Disord*2001;3:79-87.
 67. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of crosssectional evidence. *Bipolar Disord*2006;8:103-16.
 68. Kozičky JM, Torres IJ, Silveira LE et al. Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e587-93.
 69. Rosa AR, Magalhães PV, Czepielewski L et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e450-6.
 70. Reinares M, Papachristou E, Harvey P et al. Towards a clinical staging for bipolar disorder: defining patient subtypes based on functional outcome. *J Affect Disord*2013;144:65-71.
 71. Grande I, Magalhães PV, Chendo I et al. Staging bipolar disorder: clinical, biochemical, and functional correlates. *ActaPsychiatrScand*2014;129:437-44.
 72. Wade AA, Kuschke RH, Wood LA et al. Serological observations in patients suffering from acute manic episodes. *Hum Psychopharmacol*2002;17:175-9.
 73. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC et al. Brainderived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. latestage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*2009;12:447-58.
 74. Kapczinski F, Fernandes BS, Kauer-Sant'Anna M et al. The concept of staging in bipolar disorder: the role of BDNF and TNF-alpha as biomarkers. *ActaNeuropsychiatrica*2009;21:272-4.
 75. Andreazza AC, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M et al. 3-nitrotyrosine and glutathione antioxidant system in patients in the early and late stages of bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*2009;34:263-71.
 76. Reininghaus EZ, Lackner N, Birner A et al. Extracellular matrix proteins matrix metalloproteinase 9 (MMP9) and soluble intercellular adhe-

- sion molecule 1 (sICAM-1) and correlations with clinical staging in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016;18:155-63.
77. Moylan S, Maes M, Wray NR et al. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease evolution and resistance, and therapeutic implications. *Mol Psychiatry* 2013;18:595-606.
 78. Martino DJ, Samamé C, Marengo E et al. A critical overview of the clinical evidence supporting the concept of neuroprogression in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2016;235:1-6.
 79. Malhi GS, Berk M. Diagnosing bipolar disorder: defining thresholds and setting boundaries. *Aust N Z J Psychiatry* 2014;48:500-4.
 80. Kupfer DJ. Neuroscience-informed nosology in psychiatry: are we there yet? *Asian J Psychiatry* 2014;7:2-3.
 81. Bauer IE, Gálvez JF, Hamilton JE et al. Lifestyle interventions targeting dietary habits and exercise in bipolar disorder: a systematic review. *J Psychiatr Res* 2016;74:1-7.
 82. Bechdolf A, Nelson B, Cotton SM et al. A preliminary evaluation of the validity of at-risk criteria for bipolar disorders in helpseeking adolescents and young adults. *J Affect Disord* 2010;127:316-20.
 83. Bechdolf A, Ratheesh A, Wood SJ et al. Rationale and first results of developing at-risk (prodromal) criteria for bipolar disorder. *Curr Pharm Des* 2012;18:358-75.
 84. Leopold K, Ritter P, Correll CU et al. Risk constellations prior to the development of bipolar disorders: rationale of a new risk assessment tool. *J Affect Disord* 2012;136:1000-10.
 85. Berk M, Dodd S, Callaly P et al. History of illness prior to a diagnosis of bipolar disorder or schizoaffective disorder. *J Affect Disord* 2007;103:181-6.
 86. Malhi GS, Chengappa KN, Gershon S et al. Hypomania: hype or mania? *Bipolar Disord* 2010;12:758-63.
 87. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T et al. Diagnostic precursors to bipolar disorder in offspring of parents with bipolar disorder: a longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2015;172:638-46.
 88. Birmaher B. Bipolar disorder in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health* 2013;18. [PMC free article]
 89. Post RM, Chang K, Frye MA. Paradigm shift: preliminary clinical categorization of ultrahigh risk for childhood bipolar disorder to facilitate studies on prevention. *J Clin Psychiatry* 2013;74:167-9.
 90. Goodman M, Hazlett EA, New AS et al. Quieting the affective storm of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2009;166:522-8.
 91. Post RM, Altshuler LL, Kupka R et al. More childhood onset bipolar disorder in the United States than Canada or Europe: implications for treatment and prevention. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74:204-13.
 92. Conus P, Berk M, Cotton SM et al. Olanzapine or chlorpromazine plus lithium in first episode psychotic mania: an 8-week randomised controlled trial. *Eur Psychiatry* 2015;30:975-82.
 93. Nierenberg AA, McElroy SL, Friedman ES et al. Bipolar CHOICE (Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness): a pragmatic 6-month trial of lithium versus quetiapine for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2016;77:90-9.
 94. Murray G, Leitan ND, Berk M et al. Online mindfulness-based intervention for late-stage bipolar disorder: pilot evidence for feasibility and effectiveness. *J Affect Disord* 2015;178:46-51.
 95. Macneil CA, Hallam K, Conus P et al. Are we missing opportunities for early intervention in bipolar disorder? *Expert Rev Neurother* 2012;12:5-7.
 96. Kessing LV, Hansen HV, Hvenegaard A et al. Treatment in a specialised out-patient mood disorder clinic v. standard out-patient treatment in the early course of bipolar disorder: randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2013;202:212-9.
 97. Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L et al. Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: the OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:762-71.
 98. Vieta E, Torrent C. Functional remediation: the path-way from remission to recovery in bipolar disorder. *World Psychiatry* 2016;15:288-9.
 99. Macneil CA, Hasty M, Cotton S et al. Can a targeted psychological intervention be effective for young people following a first manic episode? Results from an 18-month pilot study. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:380-8.
 100. Macneil CA, Hasty MK, Berk M et al. Psychological needs of adolescents in the early phase of bipolar disorder: implications for early intervention. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:100-7.
 101. Berk L, Jorm AF, Kelly CM et al. Development of guidelines for caregivers of people with bipolar disorder: a Delphi expert consensus study. *Bipolar Disord* 2011;13:556-70.
 102. Malla A, Iyer S, McGorry P et al. From early intervention in psychosis to youth mental health reform: a review of the evolution and transformation of mental health services for young people. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:319-26.
 103. O'Neil A, Jacka FN, Quirk SE et al. A shared framework for the common mental disorders and noncommunicable disease: key considerations for disease prevention and control. *BMC Psychiatry* 2015;15:15.

DOI: 10.1002/wps.20441