

# Выходя за пределы концепции «группы риска по психическому здоровью»: переход к трансдиагностической психиатрии

Patrick D. McGorry, Jessica A. Hartmann, Rachael Spooner, Barnaby Nelson

Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, and Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Parkville, Australia

Перевод: Шуненков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Рукавишников Г.В. (Санкт-Петербург)

*Подход по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» в развитии психоза являлся весьма продуктивной исследовательской парадигмой в течение последних 25 лет. В данной статье мы рассматриваем эту парадигму и обобщаем главные выводы на ее основе, которые включают в себя значимость данного фенотипа для будущих исходов психоза, а также для коморбидных, персистирующих или возникающих непсихотических расстройств. К ним также относятся доказательства того, что начало психотического расстройства может быть отсроченным в группе пациентов сверхвысокого риска (СВР), а какая-то часть развернутых психотических расстройств могут возникнуть при состояниях риска, не охваченных критериями СВР. Данная парадигма также выявила факторы риска и механизмы, участвующие в развитии психоза. Однако данные, полученные при помощи этой и схожих парадигм, указывают на необходимость разработки новых идентификационных и диагностических стратегий. Эти данные включают высокую распространенность и последствия психических расстройств у молодых людей, ограничения существующих диагностических систем и подходов определения риска, диффузный и нестабильный характер симптомов на ранних стадиях и их плюрипотентные, трансдиагностические траектории развития. Подход, который мы недавно приняли, исходит из модели клинического стадирования и является адаптацией оригинального метода по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» с целью охвата более широкого спектра входных и выходных целевых синдромов. Этот подход опирается на ряд новых моделей и стратегий прогнозирования, учитывающих и отражающих динамичный характер психопатологии, таких как теория динамических систем, теория сетей и совместное моделирование. Главным является то, что более широкий трансдиагностический подход и повышение прогностической возможности (вид расстройства или повышение точности) могут быть достигнуты одновременно. Может быть разработана комплексная стратегия, которая сочетает эти новые прогностические подходы, а также машинное обучение и итеративные вероятностные мультимодальные модели, с целью объединения субъективных психологических данных, сведений о физических нарушениях (например, данных электроэнцефалографии) и биомаркерах (например, нейровоспалении, отклонении в работе нейронных сетей), полученных путем тщательных последовательных или лонгитудинальных оценок. Эта стратегия, в конечном итоге, расширит наше понимание и способность предсказать начало, раннее течение и эволюцию психического расстройства, в дальнейшем открывая пути для оптимизации профилактических мероприятий.*

**Ключевые слова:** состояние риска по психическому здоровью, психоз, сверхвысокий риск, переход, трансдиагностическая психиатрия, модель клинического стадирования, CHARMS, прогностические стратегии, теория сетей, теория динамических систем, совместное моделирование.

(World Psychiatry 2018;17(2):133-142)

Традиционные подходы к диагностике в психиатрии принимают попытки направить решения по лечению пациентов и объяснить причины и механизмы, лежащие в основе формирования психических расстройств. Вследствие этого они постоянно подвергаются критике. В течение последнего столетия в нашей концептуализации и классификации психических расстройств произошли лишь незначительные инновации, а то, что рассматривалось как достижения, представляет собой лишь усилия, направленные на поддержание некорректной парадигмы.

Как мы можем преодолеть век стагнации, чтобы проложить путь для более эффективных методов охраны психического здоровья, которые будут понятны клиницистам, исследователям и общественности? Спустя четверть века после разработки концепции «группы риска по состоянию психического здоровья» мы можем вплотную приблизиться к переосмыслению того, как мы подходим к проблеме определения и лечения психических заболеваний. В этой статье мы обсудим, каким образом преобразующая концепция может привести к радикальному пересмотру взглядов с внесением в них большей ясности, практичности и обоснованности.

## «ГРУППА РИСКА ПО СОСТОЯНИЮ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»: ПРОИСХОЖДЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ И СБАЛАНСИРОВАННЫЙ ОБЗОР

Как же возникла концепция риска/клинически высокого риска/сверхвысокого риска (СВР), и какой стратегический смысл был в нее заложен?

Уже более столетия хорошо известно, что тяжелым формам психических расстройств, в частности шизофрении, зачастую предшествует относительно неспецифичный период симптомов подпорогового характера, недостаточно выраженных и четких для формирования диагноза. Термин «продром», с его подтекстом неизбежного прогрессирования, казался хорошо отражающим данную концепцию сквозь призму детерминизма XIX в.

Однако, с учетом разработки превентивного подхода к лечению потенциально серьезных психических расстройств, пришлось изменить детерминированный и фаталистический характер этой точки зрения. Было необходимо разорвать или резко ослабить неизбежную связь между диагнозом и прогнозом в рамках концепции шизофрении.

Прогноз должен был перестать рассматриваться как нечто неподвластное влиянию, а потенциальная возможность выздоровления не должна была отрицаться. Эти цели стояли за решением расширить границы понятия раннего психоза и включить в него полный спектр психотических расстройств, при этом воздерживаясь от суждений о будущем развитии расстройства<sup>1,2</sup>.

Этот подход имел смысл также и потому, что очень много клинических случаев сочетали в себе проявления и психотических расстройств, и расстройств настроения и могли быть лишь условно разделены согласно бинарной системе шизофрении / психотические расстройства настроения. Только около 60% пациентов с первым психотическим эпизодом соответствуют операциональным критериям шизофрении или шизофреноподобного расстройства<sup>3</sup>. Первый психотический эпизод рассматривался как ранняя стадия психотического заболевания, которая может иметь разнообразные исходы, от полной ремиссии до эволюции в любом направлении внутри спектра от психотического аффективного расстройства до шизофрении, с различными уровнями ассоциированных функциональных нарушений. Поддержанию решения для расширения границ понятия раннего психоза способствовал и тот факт, что нередко наблюдаются частичное совпадение и неоднозначность исходов.

Это привело к переосмыслению понятия продромального периода как «группы риска по состоянию психического здоровья», которая не является фиксированным конструктом, а может полностью разрешиться, сохраниться или прогрессировать в нескольких возможных направлениях. Это подтверждается эмпирическими данными, показывающими, что примерно у 36% пациентов из «группы риска по состоянию психического здоровья» развивается психоз в течение трех лет, примерно треть имеют постоянные слабовыраженные психотические симптомы и у трети симптомы пропадают<sup>4,5</sup>. Переход считался важнейшим элементом операционального определения прогрессирования от подпороговых или неустойчивых продуктивных психотических симптомов к полностью устойчивым выраженным симптомам.

В то время как нашей целью в лечении является улучшение функциональных исходов, переход является значимым событием, указывающим, вероятно, на более серьезное заболевание и требующим обязательного изменения в лечении, а именно – использования антипсихотических препаратов. Это был именно переход к понятию *психоза*, а не шизофрении, и было важно определить его именно таким образом, чтобы связывать с ответственными решениями о дальнейшем лечении. Другой важный вопрос: одинаковы ли изменения в нейробиологии этих расстройств или нет<sup>6</sup>. Вновь повторим, что лишь 60% пациентов, перенесших первый психотический эпизод, в дальнейшем получают диагноз шизофрении или шизофреноподобного расстройства.

Позднее стало очевидно, что взгляды на концепцию раннего психоза остались расщепленными: пока одна часть исследователей расширяет границы психоза, другая, особенно в Северной Америке и многих частях Европы, по-прежнему придерживается веры в обоснованность концепции шизофрении. В связи с этим многие начальные программы первого психотического эпизода были, по сути, направлены на первый эпизод шизофрении, что оказало влияние на их эффект, когда позже они были включены в парадигму СВР.

Целью стратегии СВР является не шизофрения, а психоз. Устойчивость направленности внимания на шизофрению отчасти была отмечена в ряде недавних критических статей, в том числе в работе van Os и Guloksuz<sup>7</sup>, изложенной в прошлогоднем номере данного журнала. Мы поддерживаем основную идею их критики и большую часть выводов. Однако в своем намерении ускорить отречение от все более

неустойчивой концепции шизофрении авторы, по всей видимости, неверно истолковали некоторые аспекты доказательств в отношении сферы СВР. Чтобы определить реальную ценность достижений эвристических исследований последних двух десятилетий и проложить путь для подлинного и выдающегося прогресса в области превентивного лечения, требуются более взвешенная критика и обобщение имеющейся информации. В наши намерения не входит приводить в данной работе методическую и последовательную защиту концепции СВР, однако необходимо прояснить некоторые вопросы.

Во-первых, переход был четко и последовательно определен на основании общепринятых (хотя и произвольно) сроков изменения ключевых моментов в лечении. Это определение получило подтверждение в исследованиях, показывавших, что исходные показатели ряда нейробиологических маркеров отличаются и иногда со временем изменяются у тех пациентов, у кого произошел переход, в сравнении с теми, у кого он отсутствовал<sup>6,8-11</sup>. Эти исследования, однако, не позволяют нам определить оптимальный момент перехода с нейробиологической точки зрения. Хотя функциональный исход и хуже у тех, у кого произошел переход, последний не является единственным предиктором или коррелятом этого исхода в эволюции расстройства<sup>12,13</sup>.

Если выборка содержит по крайней мере 20% «истинных положительных исходов» по развитию последующего первого психотического эпизода, то статистически возможно предсказать, кто имеет особенно высокий риск перехода<sup>14</sup>, и даже отнести людей к различным «классам риска»<sup>15</sup>. Действительно, парадигма исследования СВР оказалась очень продуктивным подходом, освещающим факторы риска, прогностические маркеры и указывающим на этиологические механизмы, вовлеченные в развитие психотических расстройств. Указанный подход, пусть и с некоторыми ограничениями, которые теперь могут быть эффективно разрешены, может более успешно применяться в рутинном здравоохранении (см. далее)<sup>14,16,17</sup>.

Вмешательства на этапе стадии СВР расстройства являются эффективными не только в плане снижения риска перехода, по крайней мере, на 1–2 года, но также и в отношении улучшения функциональных исходов<sup>18-20</sup>. Все больше указывается на то, что переход в психоз на самом деле не должен быть единственным фокусом вмешательств и что различные неблагоприятные пути развития расстройства, включая плохой функциональный исход, должны представлять собой ключевые цели<sup>21-23</sup>. Последние работы выделили целых 17 клинических траекторий среди группы пациентов СВР, при этом у 43% пациентов наблюдались благоприятные (выздоровление или ремиссия от состояния СВР), а у 57% – неблагоприятные (рецидив, обострение, отсутствие ремиссии, переход) исходы в течение одного года<sup>24</sup>.

Кроме того, все чаще признается, что принадлежность к «группе риска по состоянию психического здоровья» следует рассматривать как самостоятельный синдром, в дополнение к его значению как потенциального фактора риска прогрессирования расстройства. Это симптоматическое состояние (хоть и с недостаточной выраженностью психотических симптомов согласно традиционным диагностическим категориям) связано с дистрессом, функциональными нарушениями и снижением качества жизни и находится по уровню ближе к другим известным психическим расстройствам и первому психотическому эпизоду, чем к состоянию здоровья<sup>25</sup>. Это явилось одной из причин того, что в DSM-5 данное состояние указано как «синдром ослабленного психоза», а не как категория риска<sup>26</sup>.

Еще одним уроком, открывшим дорогу к более широкому использованию и развитию данного концепта, стало то, что, помимо перехода в психоз и длительное психотическое расстройство или стойкое сохранение подпороговых психоти-

ческих симптомов, также весьма распространены исходы в стойкие аффективные, тревожные, личностные расстройства и/или расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами<sup>27,28</sup>. Таким образом, расширение границы за пределы психоза (в плане как выявления, так и профилактики) на этой подпороговой или ранней стадии болезни, скорее всего, является необходимым. Cuijpers<sup>29</sup> предвосхитил этот вывод, предложив расширение целевых синдромов, основываясь преимущественно на критериях мощности и эффективности прогнозирования.

Дополнением к этой концепции является признание того, что в своем развитии психические расстройства нередко следуют гетеротипным курсом (т. е. симптомы одного типа/категории превращаются в симптомы другого типа/категории). Это подтверждается тем фактом, что развитие первого психотического эпизода может возникать из непсихотических предшествующих состояний. Обзор Lee и соавт.<sup>30</sup> показал, что люди, отнесенные к группе риска непсихотических расстройств (ввиду наличия подпороговых непсихотических симптомов), имели повышенный риск психотического расстройства (уровень заболеваемости в течение трех лет – 3,87%). Этот риск не столь высок, как у людей, отвечавших критериям СВР (уровень заболеваемости в течение трех лет – 24,63%), но значительно выше (в 77,4 раза), чем в целом по населению.

С одной стороны, критерии СВР имеют большую значимость в плане исхода в психоз<sup>31</sup>, но они также обладают некой значимостью в плане сохранения или развития непсихотических расстройств<sup>27,32,33</sup>. С другой стороны, развернутый психоз может возникнуть из состояний риска, не характеризующихся ослабленными психотическими симптомами<sup>30,34</sup>.

## КАК ВОЗНИКАЮТ И РАЗВИВАЮТСЯ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА?

Когда у людей наблюдается развернутое психотическое, маниакальное или глубокое депрессивное расстройство, то совершенно очевидно, что они больны и нуждаются в помощи. Но как они оказались в подобном состоянии? Как начался путь, приведший к очевидному и тяжелому заболеванию? Выбор некоторых авторов, касающийся определения границы заболевания, был обусловлен проблемами гипердиагностики, чрезмерного лечения и навешивания ярлыков. Эти проблемы действительно существуют в некоторых зонах и областях. В то же время существенная недостаточность применения терапии, наблюдаемая в каждой стране в мире, и малая доступность качественной медицинской помощи для нуждающихся указывают на то, что гиподиагностика и недостаточный охват терапией являются более важными проблемами.

Определение границы имеет не менее важное значение, так как связано с принятием решения о том, требуется ли лечение или, по крайней мере, должны ли быть пациенту предложены какие-либо виды помощи. Мы утверждаем, что эта граница не должна быть жесткой и что важным должно быть мнение не только медицинских работников, финансистов и полемистов, но и пациентов<sup>35,36</sup>. Должна существовать гибкая входная политика, но также и меры предосторожности, связанные с соразмерностью терапии, балансом пользы и риска, при соблюдении принципа *не навреди*.

Определение границы или зоны должно быть дополнено пониманием динамики того, как состояние людей меняется от «здоровья» к «болезни»<sup>37</sup>. Eaton и соавт.<sup>38</sup> очень четко описали этот процесс. Симптомы развиваются либо вследствие усиления существующих черт или характеристик в пределах нормального диапазона переживаний, таких как тревога или печаль, либо путем приобретения новых субъ-

ективных переживаний, таких как галлюцинации или навязчивые мысли, либо эти пути сочетаются. Синдромы или совокупности симптомов развиваются посредством параллельного или последовательного накопления таких переживаний и моделей поведения, когда они проявляются в определенной последовательности и стабильности.

Ключевыми характеристиками для определения того, существует ли расстройство, являются выраженность и постоянство<sup>39</sup>, хотя некоторые утверждают, что должны также учитываться дистресс и/или функциональные нарушения. В жизни эти явления возникают либо время от времени, либо постепенно усиливаясь, с частыми колебаниями в выраженности, иногда следуя известным траекториям и последовательностям, а иногда – в более изменчивой и обратной манере. Пока еще не было систематически изучено, как они стабилизируются, исчезают или как притягивают другие особенности, коморбидные симптомы и модели поведения.

На ранних стадиях психических заболеваний распространены диффузные и нестабильные подпороговые состояния тревоги и депрессии, но они часто сочетаются с другими особенностями, в том числе психозоподобными нарушениями салиенса и восприятия, и эмоциональной дисрегуляцией, что приводит к возникновению калейдоскопического ряда микрофенотипов<sup>39,40</sup>. Мы еще не определили, какой набор переменных следует включать в систематические исследования этой стадии развития болезни. К ним могут относиться традиционные группы симптомов, кратковременные нарушения в эмоциональной и перцептивной сферах, расстройства «я» или телесные симптомы, а также изменения сна и двигательной активности. Среди этого моря развивающейся психопатологии мы уже знаем, что ранние психотические симптомы, особенно постоянные по своей природе<sup>41</sup>, свидетельствуют о повышенном риске не только традиционных психотических расстройств, для которых они имеют большую значимость, но и для других синдромальных и функциональных исходов<sup>42-44</sup>.

В дополнение к появлению и эволюции симптомов и синдромов, состояние пациентов, обращающихся за помощью и нуждающихся в уходе, определяется и подвергается влиянию социологических факторов<sup>37</sup>, в частности, предрасудков, стигматизации и поведения, обусловленного заболеванием<sup>45-47</sup>. Финансовые ограничения могут иметь сильное влияние на то, на каком уровне устанавливается граница доступа к финансовому покрытию лечения правительствами, учреждениями системы социального обеспечения и медицинского страхования. Идеологические группы стремятся также отрицать реальность потребности в помощи, утверждая, вопреки всем имеющимся доказательствам, что состояние психического нездоровья на самом деле является частью нормального состояния человека («чрезмерной озбоченности здоровьем») и проходит само собой благодаря своей «гибкости». То же самое можно сказать и о переломах конечностей, которые распространены и могут излечиваться самостоятельно, но, тем не менее, требуют профессионального вмешательства для оптимального выздоровления. Эти факторы являются, пожалуй, более значимыми в области психического здоровья в плане искажения определения потребностей в помощи и границы между здоровьем и болезнью. Несколько менее явным вариантом этого заблуждения является бесполезное разграничение между широко и менее распространенными расстройствами.

## НОВЫЙ ДИАГНОЗ: ПОЧЕМУ КАТЕГОРИИ ВСЕ ЕЩЕ ИМЕЮТ ЗНАЧЕНИЕ И КАК ОПРЕДЕЛИТЬ ИХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ИЗУЧЕНИЯ

Психиатрический диагноз в очередной раз переживает кризис доверия, который был вызван рядом обстоятельств.



Некоторые из них вытекают из фундаментальных вопросов, включая нашу неспособность преодолеть декартовскую дихотомию сознание/тело и сложности в отношении того, что философы называют «разрывом в объяснении» или «трудной проблемой сознания»<sup>48</sup>. Другие обстоятельства включают замечания о том, что психиатрия, возможно, была втиснута в современную медицинскую практику без вдумчивой и серьезной реконструкции, с переоценкой значимости биологической психиатрии<sup>49</sup>; несостоятельностью определения нозологических форм через синдромальные описания, наивными и размытыми феноменологическими и психологическими конструктами, связанными с «операциональной революцией» DSM-III<sup>50</sup>; полемикой об антипсихиатрии; и, что наиболее убедительно, с тем, что диагноз имеет относительно малую значимость для принятия решений, связанных с лечением. Вместе эти обстоятельства поддерживают кризис, достигший пика в период введения DSM-5. Вполне резонно возникает вопрос: зачем нам, так или иначе, нужен диагноз?

Тот факт, что в крупных трансдиагностических выборках обнаруживается общий фактор психопатологии (фактор «р»), который имеет хорошую прогностическую обоснованность<sup>51</sup>, и то, что большинство доменов психопатологии больше соответствуют размерному, нежели категориальным моделям, вероятно, поддерживает единый или, по крайней мере, некатегориальный подход. Это размышление помогло вдохновить к созданию проекта исследовательских критериев доменов (RDoC), который охватил трансдиагностический подход в исследованиях, пытаясь основывать психиатрическую нозологию на нейронауках и науках о поведении, а не на диагностических категориях, определенных DSM<sup>52</sup>.

На наш взгляд, этот подход чрезмерно преуменьшает роль клинической классификации на основе фенотипов и преувеличивает значение нейронаук и наук о поведении, которые, хотя и, несомненно, способствуют пониманию этиологии психических расстройств, больше являются дополнением, а не центром по отношению к «объекту» психиатрических исследований и клинической практики. Как мы уже ранее утверждали<sup>50</sup>, частично разочарование в фенотипической классификации и трудности в прогрессе исследований на ее основе могут объясняться не самой классификацией *per se*, а скорее упрощенными и размытыми современными психопатологическими описаниями со времен DSM-III, которые также присутствуют во многих инструментах для измерения психопатологии в научных исследованиях<sup>48</sup>. Используя геологическую терминологию, можно сказать, что ориентация на тектонику плит (нейробиология, лежащая в основе психических расстройств) не должна заменять или компенсировать плохую топографию (феноменологию). Кроме того, подход RDoC пока не дает никаких диагностических преимуществ для клинической практики, и его применение во многих клинических ситуациях является сомнительным.

Другим схожим подходом является иерархическая таксономия психопатологии (Hierarchical Taxonomy of Psychopathology – HiTOP), в которой делается попытка применить иерархический размерный подход к психиатрической классификации<sup>53</sup>. Эти подходы могут способствовать детальному описанию природы психопатологии (несмотря на то что, как отмечалось выше и ранее<sup>48,50</sup>, по этому поводу имеется ряд сомнений и отсутствует единое согласованное мнение). Однако они не могут помочь, когда дело доходит до принятия ключевых решений о помощи пациентам, которые будут всегда зависеть от бинарных или категориальных 0/1 подходов.

Слишком просто рассматривать такие вопросы и данные с точки зрения общей эпидемиологии и критиковать концепции вроде «перехода»<sup>7</sup>, но врачи и пациенты, которым

необходимо принимать решения о подходах к лечению и жизненных целях, должны быть более прагматичными. Как мы приспосабливаемся к реальности широкого диапазона изменения симптомов для принятия решения о том, какое лечение в какой последовательности и сочетании должно быть предложено каждому конкретному пациенту<sup>23</sup>? Определение клинической стадии расстройства – именно то, что предоставляет решение этого вопроса.

В ряде предыдущих работ мы описывали эту модель клинического стадирования<sup>9,54,55</sup>. Ее ключевая цель – обеспечить более точное руководство по выбору лечения (а также по прогнозу). Она служит для организации исследования психосоциальных факторов риска, нейрокогнитивных переменных и биомаркеров (как для текущей стадии, так и для риска дальнейшего развития расстройств). Эта модель пытается определить положение индивидуума в пределах континуума болезни, определяемого в соответствии со стадиями. Стадия 0 – это отсутствие симптомов, стадия 1a – обращающиеся за помощью вследствие дистресса, стадия 1b – ослабленный (т. е. подпороговый) синдром, стадии 2–4 – явное расстройство с различной степенью рецидивирования и выраженности.

Самое известное применение модели клинического стадирования наблюдается в онкологии. Можно поспорить насчет того, что прогрессирование или разрешение рака также является размерным вопросом, однако категории или стадии были успешно введены нами для выполнения необходимого вмешательства и принятия превентивных мер для снижения риска развития заболевания и, в конечном итоге, смертности. Соотношение риск/польза является руководством к выбору степени агрессивности вмешательства. При этом имеется небольшой перевес в пользу несколько усиленного лечения на каждой стадии, в противовес дальнейшему усилению интенсивности терапии после неэффективности предыдущего лечения, как в «ступенчатом лечении», принятом в сфере психического здоровья, что зачастую приводит к запоздалому реагированию и формированию терапевтической резистентности.

Вероятно, по-прежнему открытым остается вопрос, имеют ли практическую значимость на любой стадии отдельные традиционные синдромы, такие как биполярное расстройство, шизофрения и тяжелая депрессия, учитывая вездесущую коморбидность на всех стадиях. Другими ключевыми факторами, влияющими на характер стратегий вмешательства, являются личные и направленные на развитие цели, например определение профессионального пути, индивидуальности и формирования идентичности, которые устанавливаются и прорабатываются людьми и, в равной степени, являются трансдиагностическими. Они могут также больше коррелировать со стадией болезни, чем с отдельным синдромом или классическим диагнозом.

## РЕШЕНИЕ ПАРАДОКСА ПРОФИЛАКТИКИ: РАСКРЫТИЕ СЕКРЕТА ПРЕВЕНТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

### Парадокс профилактики

Парадокс профилактики соотносится с тем фактом, что при явлениях с низкой вероятностью (суицид, переход в психоз или развитие нервной анорексии) в конечном счете большее число истинно положительных случаев будет развиваться у людей из групп с меньшим риском, чем из групп высокого риска. Van Os и Guloksuz<sup>7</sup> используют эту логику и в отношении перехода в психоз, ссылаясь на недавнее исследование<sup>56</sup>, в котором обнаружилось, что лишь очень небольшая доля (4,1%) пациентов с первым психотическим эпизодом, посещающих местные службы охраны психического здоровья, ранее наблюдались в местной службе СВР.

Наши собственные данные свидетельствуют о том, что это может быть обусловлено, главным образом, особенностями небольших выборок из местных клинических служб. В случае клинической программы здоровья молодежи Orygen в Мельбурне (Orygen Youth Health Clinical Program in Melbourne) 12,5% пациентов с первым психотическим эпизодом, развившимся в течение трехлетнего периода, были переданы специалистам служб раннего вмешательства общественного психического здоровья от нашей службы СВР (клиника РАСЕ) и 7% – от других клиник Orygen.

Согласно исследованию van Os и Guloksuz<sup>7</sup>, вышеуказанный низкий процент свидетельствует о том, что «значение превентивных служб в сфере здравоохранения может быть ничтожным в сравнении с их стоимостью». Пока авторы не обращают внимание на возможность предотвращения службами СВР ряда случаев первых психотических эпизодов (т. е. «ложных ложноположительных» случаев<sup>57</sup>), есть данные, что у тех, кто ранее наблюдался в клиниках СВР, могут отмечаться лучшие клинические исходы при первых психотических эпизодах в сравнении с ненаблюдавшимися<sup>58</sup>, а сами службы являются экономически выгодными<sup>59,60</sup>. Однако фактом остается то, что в службах СВР наблюдается лишь небольшая доля тех людей, у которых в дальнейшем развивается первый психотический эпизод.

Если мы стремимся снизить частоту перехода в группах СВР<sup>57</sup>, то нам следует искать способы повышения эффективности выявления риска путем совершенствования методов прогнозирования психоза в пределах этой группы. Существует ряд способов, с помощью которых этого можно достигнуть. Один из подходов заключается в улучшении скрининга и усилении методологии. Обнаружилось, что скрининговые инструменты, такие как Prodromal Questionnaire<sup>61</sup>, позволяющие с высокой чувствительностью (87%) и специфичностью (87%) определять в группе СВР лиц, у которых в дальнейшем наблюдается переход, а также могут выявлять большие выборки людей, имеющих риск развития психотического расстройства<sup>62</sup>. Другой подход состоит в применении новых аналитических стратегий для данных, собранных на момент включения в исследование. В настоящее время применяются несколько основанных на консорциальных соглашениях методов (например, PSYSCAN<sup>63</sup> и PRONIA<sup>64</sup>), использующих подходы машинного обучения для разработки клинических инструментов более точного предсказания развития психоза в группе СВР.

Другим важным достижением является использование итеративных вероятностных мультимодальных моделей, объединяющих различные способы оценки, такие как анамнез заболевания пациента, клиническое обследование и биомаркеры. В этом подходе сведения из разных источников собираются вместе, что увеличивает предиктивную силу. Например, вероятностная мультимодальная модель смогла определить более 70% лиц в группе СВР, у которых произошел переход в течение одного года, используя сочетание анамнеза заболевания пациента, клинического обследования и определения жирных кислот в качестве биомаркеров<sup>65</sup>. Однако маловероятно, что подобный подход расширит критерии включения таким образом, что более высокий процент случаев первого психотического эпизода будет проходить через службу СВР.

Еще один способ – признать, что служба СВР с упором на риск психоза и ранние предвещающие его признаки является слишком узким каналом для привлечения многих молодых людей, испытывающих и имеющих проявления данного фенотипа. Клиники с подобным подходом испытывают трудности в плане выявления и привлечения большего процента из имеющегося в пределах данной группы населения на этой стадии болезни. С другой стороны, с широким спектром платформ психического здоровья в первичном звене здравоохранения, созданных для молодежи, таких как

headspace<sup>66,67</sup>, мы теперь знаем, что может быть привлечено намного больше таких молодых людей. В недавнем исследовании мы обнаружили, что 38% молодых людей, обращающихся в эти службы, сообщили о наличии подпороговых психотических симптомов, вероятно, находясь в зоне СВР<sup>68</sup>.

Кроме того, в недавнем ретроспективном исследовании Shah и соавт.<sup>34</sup> обнаружилось, что 32% пациентов из их выборки первого психотического эпизода *не* переносили период подпороговых психотических симптомов до развития явного психоза и что наиболее распространенными ранними симптомами являлись депрессия, тревога и снижение функционирования. Вместе эти результаты показывают, что подход с более широким выявлением случаев низкой степени риска с возможно различными фенотипическими путями, приведшими к первому психотическому эпизоду<sup>34,69</sup>, а также с риском развернутых или расстройств 2-й стадии. Это бы проложило путь к истинно трансдиагностическому подходу.

### **Трансдиагностический риск: группа клинически высокого риска по состоянию психического здоровья (the Clinical High At Risk Mental State – CHARMS)**

Высокая распространенность и последствия психических расстройств у молодых людей, ограничения существующих диагностических систем и подходов определения риска, диффузный характер симптомов на ранних стадиях и плюрипотентность, трансдиагностичность их траекторий – все это указывает на необходимость разработки новой стратегии диагностики и прогнозирования. Подход, который мы недавно приняли, исходит из модели клинического стадирования и совместим с широким спектром служб здравоохранения, созданных для молодежи, таких как headspace. Данный подход является адаптацией оригинального метода по определению «группы риска по состоянию психического здоровья», охватывающего более широкий спектр целевых синдромов для включения и исключения пациентов.

Категория, названная группой клинически высокого риска по состоянию психического здоровья (CHARMS), предполагает широкое комплексное определение синдрома, требующего лечения вследствие поиска помощи и дистресса, связанного с актуальными симптомами, хотя и не достигающими до пороговых диагностических значений согласно классификациям DSM/МКБ. На рис. 1 и 2 изображено изменение подхода от традиционной парадигмы СВР к CHARMS в контексте модели клинического стадирования.

Среди подпороговых (стадия 1b) состояний, включенных в критерии, в настоящее время выделяют ослабленные психотические симптомы, невыраженные биполярные состояния, легкую или умеренную депрессию и черты пограничного расстройства личности меньшей интенсивности и продолжительности, чем в пороговых диагностических критериях<sup>70</sup>. Уязвимость критериев СВР усиливается за счет включения критерия наличия серьезного психического расстройства в родственников первой степени родства, в дополнение к функциональному снижению или хроническому низкому функционированию у молодых людей. Предварительные данные указывают на ~30% уровень перехода ко 2-й стадии расстройства в течение 6–12 месяцев у молодых людей, отвечающих этим критериям и получающих курс лечения в наших клинических службах headspace, в сравнении с менее чем 5% уровнем перехода в группе молодых людей, обращающихся за помощью, но не отвечавших пороговым критериям (стадия 1a).

Данные также указывают на то, что эволюция симптомов не обязательно следует гомотипным курсом (например,

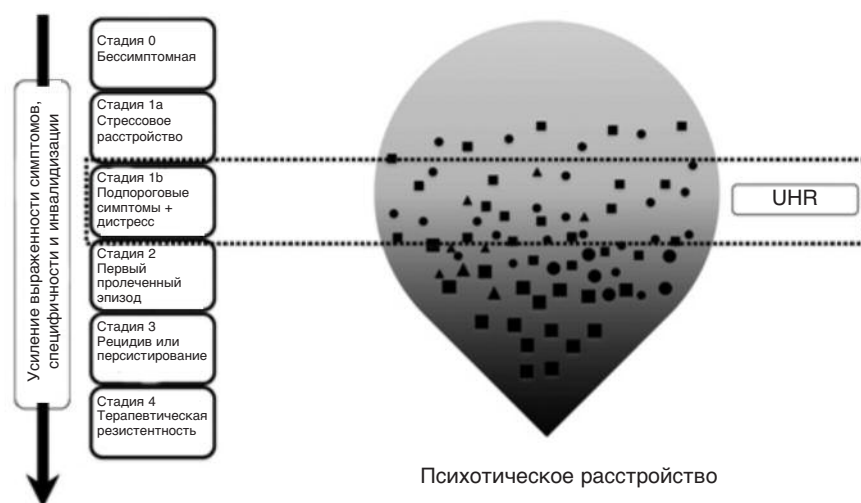


Рис. 1. Традиционная парадигма СВР в контексте модели клинического стадирования. Фигуры отражают различные типы симптомов

развитие подпорогового психоза в развернутый), но может быть и гетеротипной по своей природе (например, исходно умеренная депрессия без ослабленных психотических симптомов переходит в первый психотический эпизод), что согласуется с плюрипотентной моделью. Хотя такой гетеротипный курс рассматривается как недостаток в рамках подхода СВР (так как указывает на недостаточную специфичность критериев), он приветствуется в рамках подхода CHARMS, так как целью является *любой* «синдром выхода» 2-й стадии, а не исход в виде конкретного расстройства.

Важно отметить, что данный подход с расширенными входными и выходными критериями по-прежнему может поддерживать исследования, направленные на «сужение» областей выявления предикторов и механизмов конкретных расстройств или кластеров симптомов. Так подгруппа СВР может быть определена в рамках расширенной когорты стадии 1b. При этом могут быть изучены конкретные предикторы исходов в рамках этой подгруппы или конкретные исходы 2-й стадии, такие как психоз. Также могут быть исследованы предикторы этого конкретного исхода в рамках расширенной стадии 1b.

Эта парадигма плюрипотентного риска разрешает многие недостатки, связанные с подходом СВР. Она объясняет низкий уровень перехода в психоз, наблюдаемый в последние годы, позволяя охватывать широкий спектр исходов и, следовательно, более высокий «уровень перехода» в серьезное психическое расстройство в целом. Она также располагает подпороговые психотические симптомы в контексте целого ряда мультидименсиональной психопатологии, не делая на них упор лишь как на «предвестники шизофрении»<sup>71</sup>.

Данная парадигма также определяет клинический подход для исследований трансдиагностических профилактических вмешательств. Такие исследования могут состоять из психосоциального либо биологического вмешательства, или их комбинации, и/или последовательного использования. В качестве цели они будут иметь актуальную симптоматику, а не фокусироваться на определенном наборе симптомов. В реальности это то, что, так или иначе, наблюдается в исследовании вмешательств в группе СВР, особенно при испытаниях когнитивно-поведенческой терапии, где контрпродуктивно отделять подпороговые психотические симптомы от остальной клинической картины (которая часто вызывает больший дистресс<sup>72</sup>) и сосредоточиваться исключительно на лечении этих симптомов.

Подходящий дизайн для таких проектов – последовательные рандомизированные исследования со множественным распределением (Sequential Multiple Assignment Randomized Trials – SMART), используемые в нескольких недавних широко масштабных проектах в психиатрии с целью разработки доказательной базы для поддержания адаптивного клинического ухода<sup>73</sup>. Эта методология дизайна исследований хорошо согласуется с моделью клинического стадирования, так как предполагает несколько этапов вмешательства, которые соответствуют критическим решениям, принимаемым в адаптивных вмешательствах. При этих вмешательствах их тип и дозировки подбираются индивидуально, исходя из особенностей пациента, таких как психологические черты, клиническая картина заболевания или связанные с механизмом расстройства биомаркеры, а затем неоднократно корректируются с течением времени с учетом прогресса в состоянии пациента<sup>73</sup>. В критические моменты принятия решений вмешательства также могут быть адаптированы в зависимости от ответа или других характеристик пациента, таких как изменения специфичных биомаркеров или сопутствующей патологии, а также от предпочтений пациента.

Наша группа в настоящее время проводит исследование с дизайном SMART в выборке СВР<sup>23</sup> и планирует продолжить его с последующим вовлечением в исследование сочетания психосоциальных и биологических подходов, нацеленных на изучение развития расстройства в более плюрипотентном плане среди группы риска (стадия 1b, выявленная с помощью критериев CHARMS). Основными руководящими принципами являются учет времени, персонализация в зависимости от биологических и психологических маркеров, последовательность, комплексность и соразмерность стадий расстройства.

### Новые подходы к моделированию и прогнозированию эволюции психического расстройства

Модель возникновения психического расстройства, включающая симптомы с частыми колебаниями выраженности, укрепляющимися или ослабевающими на разных стадиях, как описано выше, предполагает практичность рассмотрения психопатологии в качестве развивающейся, сложной системы, заключающей в себе сочетание внутрииндивидуальных и контекстуальных факторов, взаимодействующих с течением времени<sup>74</sup>. Наряду с тем, что введе-



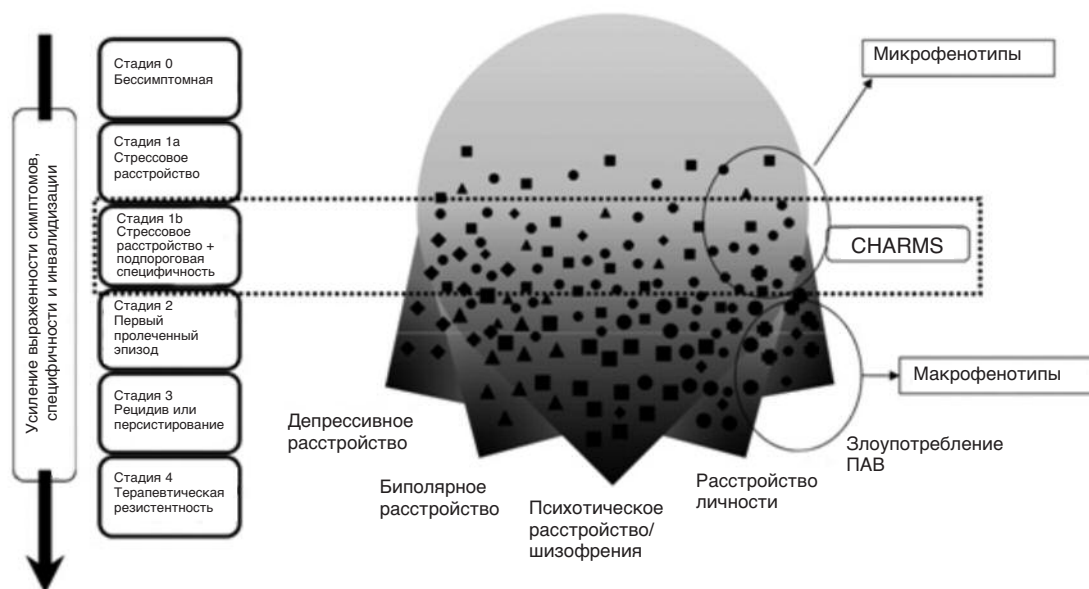


Рис. 2. Новая трансдиагностическая группа клинически высокого риска по состоянию психического здоровья в контексте модели клинического стадирования. Фигуры отражают различные типы симптомов

ние категорий в этой системе полезно для принятия клинических решений, моделирование изменений в психопатологии и прогнозирование ее эволюции могут более эффективно достигаться с помощью динамических, связанных со временем, подходов.

Хотя поиск конкретных статических факторов, сообщающих о риске будущего расстройства (таких как генная мутация Гентингтона для болезни Гентингтона), может играть определенную роль, моделирование риска для развития психического расстройства должно требовать учета факторов (и их возможного взаимодействия) с течением времени, т. е. должно носить динамический характер и быть способным учитывать колебания ключевых переменных<sup>16,40,50</sup>.

Традиционный подход в психиатрических прогностических исследованиях, в частности, касающийся прогнозирования психоза, заключается в оценке целого ряда факторов (клинических, нейрокогнитивных, нейробиологических, генетических и т. д.) при поступлении пациента и определении того, прогнозируют ли эти переменные возникновение расстройства (в случае исследований групп СВР – первого психотического эпизода) или усиление/ремиссию в выраженности симптомов. Эта методология основывается на представлении о том, что интересующий исход может быть точно предсказан на основании исследования одной одномоментной выборки данных. Высоко динамичный и изменчивый характер психопатологии и неоднородность природы ранних симптомов и их траекторий развития (см. ранее) указывает на необходимость более динамичных моделей прогнозирования<sup>24,74</sup>. Такие модели динамического характера преимущественно происходят из дисциплин вне психиатрии и, следовательно, междисциплинарное взаимодействие имеет важное значение для прогресса исследований в этой области.

Примером является теория динамических систем, происходящая из математики и физики, которая стремится описать поведение сложных динамических систем, таких как климат, экосистемы и финансовые рынки<sup>75</sup>. Все чаще психическое здоровье рассматривается в этих терминах, т.е. как система со множеством элементов, которые взаимодействуют друг с другом с течением времени (как в теории сетей<sup>76</sup>, см. далее). Архитектура такой системы отражает ее изменения с течением времени<sup>77</sup>. В системе со

слабо связанными, разнородными элементами изменение происходит постепенно в ответ на меняющиеся условия, в то время как система с высоко взаимосвязанными, однородными элементами может первоначально сопротивляться переменам, но затем достичь критического порога или «переломного момента» и перейти в другое состояние.

В контексте психопатологии эти два «состояния системы» могут соответствовать понятиям «здоровья» и «расстройства» / «болезни»<sup>78,79</sup>. Переломным моментам, как правило, предшествуют ранние признаки, такие как феномен «критического замедления», при котором системе требуется все большее количество времени, чтобы вернуться в свое прежнее состояние после изменений / действия стрессора<sup>80,81</sup>. На основании данных моделирования и подробнейших лонгитудинальных данных временных рядов, собранных с помощью однократной экологической оценки, появляются доказательства того, что переходам в психическом здоровье (на данном этапе, депрессии и биполярному расстройству) предшествует критическое замедление<sup>78,79</sup>.

Близким подходом является «сетевая перспектива» психопатологии, интенсивно развивающаяся в последние годы. В рамках этого подхода психическое расстройство рассматривается не как следствие базисной латентной переменной («общей причины»), а как результат динамического взаимодействия симптомов<sup>82-84</sup>, которые скорее активно взаимодействуют друг с другом, нежели являются пассивным выражением лежащего в их основе патологического процесса. В контексте плюрипотентности ранней психопатологии было предположено, что способ влияния симптомов друг на друга в рамках сети во время ранних стадий психических заболеваний может быть менее направленным и стабильным, чем на более поздних стадиях<sup>76</sup>.

Предварительные эмпирические работы согласуются с этим предположением, помещая сетевую теорию динамических систем в рамки модели клинического стадирования и предполагая, что с увеличением тяжести клинической стадии симптоматика становится более специализированной и дифференцированной, порождая диагностическую специфичность, которая связана с большей прочностью и изменчивостью меж- и внутриспихических связей<sup>85</sup>. В настоящее время проводятся эмпирические исследования предсказательного потенциала симптомов согласно сетевой теории

динамических систем в плане возникновения и прогрессирования психоза<sup>86</sup>.

Другим динамическим подходом к прогнозированию, более независимым по отношению к теоретическим принципам, является совместное моделирование. Это статистический метод, который сочетает в себе многоуровневое моделирование (с использованием повторных клинических оценок) с анализом выживаемости (позволяющим вычислить время до наступления определяемого исхода в прогностических исследованиях)<sup>87-89</sup>. Этот подход может быть использован для определения траекторий развития симптомов (например, персистенция негативных симптомов, усиление общей психопатологии), что предсказывает исход с учетом цензурированных (неполных) данных и времени последующего наблюдения (как в анализе выживаемости).

Важным достоинством подхода является то, что он позволяет создать калькулятор риска, который может быть обновлен с течением времени на основе повторных оценок (с использованием клинической или другой информации), что является более совершенным способом прогнозирования исхода, нежели существующие калькуляторы риска<sup>90,91</sup>. Первоначальная работа с использованием этого подхода на данных из нашего недавнего исследования вмешательства на группе СВР<sup>19</sup> показывает, что динамическое прогнозирование с использованием совместного моделирования производит гораздо более сильные предсказательные модели, особенно в плане положительной прогностической значимости, чем при использовании только исходных данных<sup>89</sup>. Этот подход в равной степени может быть применен к трансдиагностическим исходам в рамках более широкой группы риска, такой как когорты CHARMS.

В последнее время мы уже обсуждали, что такие концепции и аналитические подходы могут быть полезны для прогнозирования наступления более выраженных стадий расстройства с трансдиагностической точки зрения, так как они учитывают развивающуюся клиническую картину<sup>74</sup>. Они предлагают средства моделирования и прогнозирования того, как психическое расстройство может развиваться в пределах клинических стадий, учитывая, как и почему микрофенотипы расходятся, объединяются, поддерживаются, расширяются или закрепляются. Они могут также способствовать выявлению «динамических подписей» риска *конкретного* расстройства<sup>74</sup> (например, критическое замедление может оказаться более надежным показателем скорого наступления депрессии, чем психотического расстройства). Как указано выше, «расширение» и «сужение» подхода к определению риска и прогностических факторов не являются взаимоисключающими.

Важно, что указанные новые прогностические подходы хорошо согласуются с процессом, который происходит в условиях принятия реальных клинических решений<sup>92</sup>. Принятие клинических решений относительно возможного изменения лечения и прогностических суждений, как правило, имеет «адаптивный» характер – реагирует и обновляется на основе сбора дополнительной клинической информации и учета развития симптоматики у больного, а не основывается исключительно на первом клиническом впечатлении от пациента<sup>23</sup>. Использование концептуальных и аналитических подходов, описанных здесь, может обеспечить эмпирически обоснованное и точное руководство для принятия решений об изменении лечения в ответ на эволюцию клинического профиля пациента с течением времени. Таким образом, они могут помочь усовершенствовать принятие решений относительно лечения и, возможно, могут быть включены в клинические испытания с адаптивным дизайном, описанные выше, которые в настоящее время, как правило, основываются исключительно на категориях наличия/отсутствия ответа по прошествии заданного периода времени<sup>93</sup>.

## ВЫВОДЫ

Подход по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» для развития психоза был весьма продуктивной исследовательской парадигмой в течение последних 25 лет. Однако ограничения существующих подходов определения риска, диффузный и нестабильный характер симптомов на ранних стадиях и плюрипотентность, трансдиагностичность их траекторий развития указывают на необходимость разработки новой стратегии. Подход, который мы недавно приняли, исходит из модели клинического стадирования и является адаптацией оригинального метода по определению «группы риска по состоянию психического здоровья» с целью охватить более широкий спектр входных и выходных целевых синдромов. Этот подход опирается на ряд новых моделей и стратегий прогнозирования, таких как теория динамических систем, теория сетей и совместное моделирование.

Может быть разработана комплексная стратегия, которая сочетает эти новые прогностические подходы, а также машинное обучение и итеративные вероятностные мульти-модальные модели, с целью объединения субъективных психологических данных, сведений о физических нарушениях и биомаркерах, полученных путем тщательных последовательных или лонгитудинальных оценок. Эта стратегия в конечном итоге расширит наше понимание и способность предсказать начало, раннее течение и эволюцию психического расстройства, в дальнейшем открывая пути для оптимизации профилактических мероприятий.

## Библиография

1. McGorry PD, Edwards J, Mihalopoulos C et al. EPPIC: an evolving system of early detection and optimal management. *Schizophr Bull* 1996;22:305-26.
2. McGorry PD, Copolov DL, Singh BS. Current concepts in functional psychosis. The case for a loosening of associations. *Schizophr Res* 1990;3:221-34.
3. Henry LP, Harris MG, Amminger GP et al. Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study of first-episode psychosis: methodology and baseline characteristics. *Early Interv Psychiatry* 2007;1:49-60.
4. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:220-9.
5. Cannon TD. How schizophrenia develops: cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends Cogn Sci* 2015;19:744-56.
6. Wood SJ, Yung AR, McGorry PD et al. Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;70:619-25.
7. Van Os J, Guloksuz S. A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry* 2017;16:200-6.
8. Cannon TD, Chung Y, He G et al. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol Psychiatry* 2015;77:147-57.
9. McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
10. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281-8.
11. Fusar-Poli P, McGuire P, Borgwardt S. Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *Eur Psychiatry* 2012;27:181-91.
12. Cotter J, Drake RJ, Bucci S et al. What drives poor functioning in the at-risk mental state? A systematic review. *Schizophr Res* 2014;159:267-77.
13. Yung AR, Cotter J, Wood SJ et al. Childhood maltreatment and transition to psychotic disorder independently predict long-term functioning in young people at ultra-high risk for psychosis. *Psychol Med* 2015;45:3453-65.
14. Yung AR, Nelson B. The ultra-high risk concept – a review. *Can J Psychiatry* 2013;58:5-12.



15. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-51.
16. McGorry P, Nelson B. Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 2016;73:191-2.
17. Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW et al. Attenuated psychosis syndrome: ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:155-92.
18. Van der Gaag M, Smit F, Bechdolf A et al. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 2013;149:56-62.
19. 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.
20. Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E et al. Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f185.
21. Yung AR. Treatment of people at ultra-high risk for psychosis. *World Psychiatry* 2017;16:207-8.
22. Yung AR, Nelson B, Thompson A et al. The psychosis threshold in ultra high risk (prodromal) research: is it valid? *Schizophr Res* 2010;120:1-6.
23. Nelson B, Amminger GP, Yuen HP et al. Staged Treatment in Early Psychosis: a sequential multiple assignment randomised trial of interventions for ultra high risk of psychosis patients. *Early Interv Psychiatry* (in press).
24. Polari A, Lavoie S, Yuen HP et al. Clinical trajectories in the ultra-high risk for psychosis population. *Schizophr Res* (in press).
25. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A et al. Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 2015;207:198-206.
26. Carpenter WT, Regier D, Tandon R. Misunderstandings about attenuated psychosis syndrome in the DSM-5. *Schizophr Res* 2014;152:303.
27. Lin A, Wood SJ, Nelson B et al. Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 2015;172:249-58.
28. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P et al. Persistence or recurrence of nonpsychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J Affect Disord* 2016;203:101-10.
29. Cuijpers P. Examining the effects of prevention programs on the incidence of new cases of mental disorders: the lack of statistical power. *Am J Psychiatry* 2003;160:1385-91.
30. Lee TY, Lee J, Kim M et al. Can we predict psychosis outside the clinical high-risk state? A systematic review of non-psychotic risk syndromes for mental disorders. *Schizophr Bull* 2018;44:276-85.
31. Nelson B, Yuen HP, Wood SJ et al. Long-term follow-up of a group at ultra high risk ("prodromal") for psychosis: the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:793-802.
32. Wigman JT, van Nierop M, Vollebergh WA et al. Evidence that psychotic symptoms are prevalent in disorders of anxiety and depression, impacting on illness onset, risk, and severity – implications for diagnosis and ultrahigh risk research. *Schizophr Bull* 2012;38:247-57.
33. Lim J, Rekhi G, Rapisarda A et al. Impact of psychiatric comorbidity in individuals at ultra high risk of psychosis – findings from the Longitudinal Youth at Risk Study (LYRIKS). *Schizophr Res* 2015;164:8-14.
34. Shah JL, Crawford A, Mustafa SS et al. Is the clinical high-risk state a valid concept? Retrospective examination in a first-episode psychosis sample. *Psychiatr Serv* 2017;68:1046-52.
35. Frances A. Saving normal: an insider's revolt against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of ordinary life. New York: Morrow, 2013.
36. Greenberg G. The book of woe: the DSM and the unmaking of psychiatry. New York: Blue Rider, 2013.
37. Scott RD. The treatment barrier: part 2. The patient as an unrecognized agent. *Br J Med Psychol* 1973;46:57-67.
38. Eaton WW. The sociology of mental disorders, 3rd ed. Westport: Praeger, 2001.
39. McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013;381:343-5.
40. Van Os J. The dynamics of subthreshold psychopathology: implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 2013;170:695-98.
41. Van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I et al. A systematic review and metaanalysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness- persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009;39:179-95.
42. Kelleher I, Corcoran P, Keeley H et al. Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt: a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 2013;70:940-8.
43. Kelleher I, Devlin N, Wigman JT et al. Psychotic experiences in a mental health clinic sample: implications for suicidality, multimorbidity and functioning. *Psychol Med* 2013;44:1615-24.
44. Kelleher I, Keeley H, Corcoran P et al. Clinicopathological significance of psychotic experiences in non-psychotic young people: evidence from four population-based studies. *Br J Psychiatry* 2012;201:26-32.
45. Kirmayer L, Lemelson R, Cummings C (eds). *Revisiting psychiatry: integrating biological, clinical and cultural perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press, 2015.
46. Pilowsky I. Abnormal illness behaviour. *Br J Med Psychol* 1969;42:347-51.
47. Pilowsky I. A general classification of abnormal illness behaviours. *Br J Med Psychol* 1978;51:131-7.
48. Parnas J. The RDoC program: psychiatry without psyche? *World Psychiatry* 2014;13:46-7.
49. Borsboom D, Cramer A, Kalis A. Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav Brain Sci* (in press).
50. Nelson B, Hartmann JA, Parnas J. Detail, dynamics and depth: useful correctives for some current research trends. *Br J Psychiatry* (in press).
51. Lahey BB, Krueger RF, Rathouz PJ et al. Validity and utility of the general factor of psychopathology. *World Psychiatry* 2017;16:142-3.
52. Sanislow CA. Updating the Research Domain Criteria. *World Psychiatry* 2016;15:222-3.
53. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
54. McGorry PD. Issues for DSM-V: clinical staging: a heuristic pathway to valid nosology and safer, more effective treatment in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2007;164:859-60.
55. McGorry PD. Early clinical phenotypes, clinical staging, and strategic biomarker research: building blocks for personalized psychiatry. *Biol Psychiatry* 2013;74:394-5.
56. Ajnakina O. *First episode psychosis: looking backwards and forwards*. London: King's College London, 2017.
57. Yung AR, Yuen HP, Berger G et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007;33:673-81.
58. Valmaggia LR, Byrne M, Day F et al. Duration of untreated psychosis and need for admission in patients who engage with mental health services in the prodromal phase. *Br J Psychiatry* 2015;207:130-4.
59. Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M et al. Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychol Med* 2009;39:1617-26.
60. Phillips LJ, Cotton S, Mihalopoulos C et al. Cost implications of specific and non-specific treatment for young persons at ultra high risk of developing a first episode of psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2009;3:28-34.
61. Savill M, D'Ambrosio J, Cannon TD et al. Psychosis risk screening in different populations using the Prodromal Questionnaire: a systematic review. *Early Interv Psychiatry* 2018;12:3-14.
62. Rietdijk J, Klaassen R, Ising H et al. Detection of people at risk of developing a first psychosis: comparison of two recruitment strategies. *Acta Psychiatr Scand* 2012;126:21-30.
63. PSYSCAN. Translating neuroimaging findings from research into clinical practice. <http://psyscan.eu>.
64. PRONIA. Personalised prognostic tools for early psychosis management. <https://www.pronia.eu>.
65. Clark SR, Baune BT, Schubert KO et al. Prediction of transition from ultrahigh risk to first-episode psychosis using a probabilistic model combining history, clinical assessment and fatty-acid biomarkers. *Transl Psychiatry* 2016;6:e897.
66. Rickwood DJ, Telford NR, Mazzer KR et al. The services provided to young people through the headspace centres across Australia. *Med J Aust* 2015;202:533-6.
67. Rickwood DJ, Telford NR, Parker AG et al. headspace – Australia's innovation in youth mental health: who are the clients and why are they presenting? *Med J Aust* 2014;200:108-11.

68. Purcell R, Jorm AF, Hickie IB et al. Demographic and clinical characteristics of young people seeking help at youth mental health services: baseline findings of the Transitions Study. *Early Interv Psychiatry* 2015;9:487-97.
69. Shah JL. Sub-threshold mental illness in adolescents: within and beyond DSM's boundaries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015;50:675-7.
70. Hartmann JA, Nelson B, Spooner R et al. Broad clinical high-risk mental state (CHARMS): methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early Interv Psychiatry* (in press).
71. Van Os J, Murray RM. Can we identify and treat "schizophrenia light" to prevent true psychotic illness? *BMJ* 2013;346:f304.
72. Power L, Polari AR, Yung AR et al. Distress in relation to attenuated psychotic symptoms in the ultra-high-risk population is not associated with increased risk of psychotic disorder. *Early Interv Psychiatry* 2015;10:258-62.
73. Lei H, Nahum-Shani I, Lynch K et al. A "SMART" design for building individualized treatment sequences. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:21-48.
74. Nelson B, McGorry PD, Wichers M et al. Moving from static to dynamic models of the onset of mental disorder. *JAMA Psychiatry* 2017;74:528-34.
75. Scheffer M. *Critical transitions in nature and society*. Princeton: Princeton University Press, 2009.
76. Borsboom D. A network theory of mental disorders. *World Psychiatry* 2017;16:5-13.
77. Scheffer M, Carpenter SR, Lenton TM et al. Anticipating critical transitions. *Science* 2012;338:344-8.
78. Van de Leemput IA, Wichers M, Cramer AO et al. Critical slowing down as early warning for the onset and termination of depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:87-92.
79. Bayani A, Hadaeghi F, Jafari S et al. Critical slowing down as an early warning of transitions in episodes of bipolar disorder: a simulation study based on a computational model of circadian activity rhythms. *Chronobiol Int* 2017;34:235-45.
80. Scheffer M. Complex systems: foreseeing tipping points. *Nature* 2010;467:411-2.
81. Scheffer M, Bascompte J, Brock WA et al. Early-warning signals for critical transitions. *Nature* 2009;461:53-9.
82. Borsboom D, Cramer AO. Network analysis: an integrative approach to the structure of psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2013;9:91-121.
83. Van Borkulo C, Boschloo L, Borsboom D et al. Association of symptom network structure with the course of longitudinal depression. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1219-26.
84. Isvoranu AM, Borsboom D, van Os J et al. A network approach to environmental impact in psychotic disorder: brief theoretical framework. *Schizophr Bull* 2016;42:870-3.
85. Wigman JTW, van Os J, Thiery E et al. Psychiatric diagnosis revisited: towards a system of staging and profiling combining nomothetic and idiographic parameters of momentary mental states. *PLoS One* 2013;8:e59559.
86. Booi SH, Wichers M, de Jonge P et al. Study protocol for a prospective cohort study examining the predictive potential of dynamic symptom networks for the onset and progression of psychosis: the Mapping Individual Routes of Risk and Resilience (Mirror) study. *BMJ Open* 2018;8:e019059.
87. Yuen HP, Mackinnon A. Performance of joint modelling of time-to-event data with time-dependent predictors: an assessment based on transition to psychosis data. *Peer J* 2016;4:e2582.
88. Yuen HP, Mackinnon A, Nelson B. A new method for analysing transition to psychosis: joint modelling of time-to-event outcome with time-dependent predictors. *Int J Methods Psychiatry Res* (in press).
89. Yuen HP, Mackinnon A, Hartmann J et al. A novel approach for developing prediction models of transition to psychosis: dynamic prediction using joint modelling. Submitted for publication.
90. Cannon TD, Yu C, Addington J et al. An individualized risk calculator for research in prodromal psychosis. *Am J Psychiatry* 2016;173:980-8.
91. Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D et al. Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:493-500.
92. Chitty RN. Why clinicians are natural bayesians: is there a bayesian doctor in the house? *BMJ* 2005;330:1390.
93. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive designs for clinical trials. *N Engl J Med* 2016;375:65-74.

DOI:10.1002/wps.20514