

Трансдиагностическая клиническая стадия в психическом здоровье молодых: первое заявление о международном консенсусе

Jai L. Shah¹⁻³, Jan Scott⁴⁻⁷, Patrick D. McGorry^{8,9}, Shane P.M. Cross⁵, Matcheri S. Keshavan¹⁰, Barnaby Nelson^{8,9}, Stephen J. Wood^{8,9,11}, Steven Marwaha¹², Alison R. Yung^{8,9}, Elizabeth M. Scott^{5,13}, Dost Öngür¹⁴, Philippe Conus¹⁵, Chantal Henry¹⁶⁻¹⁸, Ian B. Hickie⁵, for the International Working Group on Transdiagnostic Clinical Staging in Youth Mental Health

¹Prevention and Early Intervention Program for Psychosis (PEPP-Montreal), Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada;

²ACCESS Open Minds, Douglas Mental Health University Institute, Montreal, QC, Canada;

³Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada;

⁴Institute of Neuroscience, University of Newcastle, Newcastle upon Tyne, UK;

⁵Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, NSW, Australia;

⁶Diderot University, Paris, France;

⁷Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway;

⁸Orygen, The National Centre of Excellence in Youth Mental Health, Melbourne, VIC, Australia;

⁹Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia;

¹⁰Massachusetts Mental Health Center and Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

¹¹School of Psychology, University of Birmingham, Birmingham, UK;

¹²Institute for Mental Health, University of Birmingham, Birmingham, UK;

¹³School of Medicine, University of Notre Dame, Sydney, NSW, Australia;

¹⁴Psychotic Disorders Division, McLean Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA;

¹⁵Treatment and Early Intervention in Psychosis Program (TIPP), Department of Psychiatry, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland;

¹⁶Perception and Memory Unit, Institut Pasteur, UMR3571, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Paris, France;

¹⁷Université de Paris, Paris, France;

¹⁸Department of Psychiatry, Service Hospitalo-Universitaire, GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences, Paris, France

Перевод: Тверская Е.И. (Москва)

Редактура: к.м.н. Бойко А.С. (Томск), к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

Shah J, Scott J, McGorry P et al. Transdiagnostic clinical staging in youth mental health: a first international consensus statement. *World Psychiatry*. 2020;19(2):233-242.

Резюме

Признавая, что существующая в психиатрии система классификации и лечения неадекватна, особенно для служб раннего вмешательства и для использования с молодыми людьми, модели трансдиагностической клинической стадии приобретают особое значение. Эти модели нацелены на определение, где именно человек находится на континууме болезни, усовершенствовать выбор лечения и лучше понять закономерности непрерывности болезни, прерывности и этиопатогенеза. Все эти факторы напрямую относятся к потребностям при обращении за помощью и в психическом здоровье во время пикового возрастного диапазона манифестаций расстройств, а именно в периоды развития подростков и молодых людей (то есть возраст 12–25 лет). На сегодняшний день прогрессивные стадии в трансдиагностических моделях обычно определяются с помощью традиционных симптомов, которые отличают «подпороговые» от «пороговых» расстройств, даже несмотря на то, что и те, и другие состояния требуют клинической оценки и потенциальных интервенций. В данной статье утверждается, что модели стадий должны выходить за рамки прогрессирования заболевания, чтобы включать дополнительные измерения проявления болезни, о существовании которых свидетельствует появление психических или физических коморбидных расстройств/осложнений или заметные изменения в определенных биологических структурах. Для дальнейшей разработки консенсуса в этой зарождающейся области, в статье сформулированы принципы и предположения, лежащие в основе трансдиагностической клинической стадии в психическом здоровье молодых людей, как эти модели могут быть введены в действие, и значение этих аргументов для исследования и разработки новых систем обслуживания. Кроме того, предложен план развития на предстоящее десятилетие, в котором затрагиваются проблемы в знаниях, необходимость участия многих заинтересованных сторон и совместного международного процесса для продвижения науки и внедрения его достижений в практику.

Ключевые слова: клинические стадии, психическое здоровье молодежи, трансдиагностика, прогрессия, распространение, гетеротипия, гомотипия, медицинские услуги, изменение сервисов.

В клинической практике медицинские работники сталкиваются с людьми, которые обращаются за помощью в различные моменты развития болезни. Даже при тщательном изучении анамнеза, оценки часто проводятся без последовательного подхода, который позволил бы включить в изначальный план лечения или стратегий профилактики факторов риска¹ ранние проявления, индивидуальные траектории или прогнозируемое развитие болезни².

Чтобы понять, как первоначальные симптомы, синдромы, сопутствующие заболевания физического и психического здоровья³, а также связанные с ними социальные и профессиональные нарушения, меняются или развиваются

с течением времени, требуется разработать более инновационные клинические понятия⁴. Важно, что эти понятия должны интегрировать предыдущие и текущие факторы риска и индивидуальное течение болезни в новые модели для индивидуального подбора лечения и организации постоянного⁵ врачебного ухода.

Эта цель особенно важна для состояний, манифестирующих во время значительного нейробиологического и социального развития^{6,7}, перехода от подросткового возраста к более взрослому. В этот период развития существует необходимость разграничить закономерности континуума и дискретности (на индивидуальном уровне) между ранними психиче-

скими феноменами и явными расстройствами, которые проявляются в детстве⁸⁻¹⁰ (фундаментальные когнитивные, поведенческие особенности и особенности внимания), и состояниями, проявляющимися в подростковом и юношеском возрасте, более похожими на встречающиеся у взрослых. Последние в основном состоят из особенностей настроения, восприятия и сложных когнитивных функций, которые имеют повышенную вероятность стать в последующем постоянными, периодическими или хроническими нарушениями^{11,12}.

Недавние эпидемиологические исследования ярко продемонстрировали сложные паттерны возникновения психопатологии, наряду с их гомотипической и гетеротипической преемственностью^{14,15}, видимой диагностической нестабильностью¹³ и артефактной коморбидностью¹⁶ на индивидуальном уровне. Это подчеркивает необходимость принятия широкого «трансдиагностического» подхода – такого, который рассматривает индивида как находящегося вдоль многомерного и развивающегося континуума болезни, – а не традиционного узкого взгляда, основанного на исторической концепции риска развития одиночного и дискретного психического «расстройства», развивающегося у взрослого^{16,17}.

Традиционные клинические подходы сосредоточены на идентификации дискретных психических расстройств, в основном для использования доказательных схем лечения. Такие «дискретные» расстройства, однако, как правило, представляют собой полностью сформированные, прототипичные и относительно поздние этапы синдромов, с которыми сталкиваются специализированные или вторичные системы психического здравоохранения для взрослых по всему миру¹⁸. Эти расстройства доминируют и в международных системах классификации, которые используются не только для клинической практики, но и для этиологических, патофизиологических, прогностических и терапевтических исследований^{19,20}. По иронии несмотря на то, что случаи представляют как «чистые», на самом деле мы часто сталкиваемся со сложными и коморбидными заболеваниями, требующими многократных и/или интенсивных терапевтических вмешательств.

Таким образом, существует острая необходимость в разработке клинических определений, которые бы распознавали течение психического заболевания в процессе развития и которые можно было бы использовать в службах, направленных на «ранние» интервенции на начальных этапах болезни²¹. Этим нововведениям также необходимо дифференцировать более ранние факторы риска (например, жестокое обращение с детьми, расстройства развития нервной системы у детей), некоторые из которых могут быть выявлены с помощью общих измерений здоровья населения, например, легкие клинические состояния (с низкой вероятностью прогрессирования заболевания), при которых показаны поддерживающие, но неспецифические вмешательства, или ослабленные синдромы (с более высокой вероятностью прогрессирования), которые могут потребовать немедленного активного вмешательства или вторичной профилактики²².

На наш взгляд, для более четких определений каждого из этих этапов и клинических или патофизиологических границ между ними требуется одновременное понимание принципов, лежащих в основе клинической стадии, согласованные основные положения для операционализации стадии и ее последствий, а также программы клинических исследований для дальнейшего развития темы. Мы надеемся, что, сформулировав эти элементы и создав «дорожную карту» для международных исследований и сотрудничества, мы сможем обеспечить прочную эмпирическую основу для совершенствования клинической практики и исследований, ориентированных на молодых людей, что, в свою очередь, стимулирует заинтересованные стороны и создает новый импульс для развития.

ТЕКУЩИЕ И БУДУЩИЕ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Традиционные психиатрические таксономии не смогли уловить сложности возникновения и раннего развития заболеваний, непрерывности и коморбидных заболеваний, в основном вследствие нашего ограниченного понимания основ патофизиологии^{23,24}. В других областях медицины – таких как онкология, ревматология и кардиоваскулярная медицина – клинические стадии обычно связаны с прогрессированием болезни (первичного клинического синдрома или патофизиологии), распространением болезни (то есть осложнения за пределами первичной патофизиологии), прогнозом и выборе лечения с учетом стадии заболевания²⁵.

В случае с онкологией развитие представлений о прогрессировании заболевания позволило разработать модель стадий опухолевых метастазов (tumor-node-metastasis, TNM), которая различает патологические стадии (pTNM, основанные на микроскопическом исследовании опухолей после хирургического удаления) и клинические стадии (cTNM, основанные на всей доступной клинической и исследовательской информации)²⁶. Более того, последние достижения в области иммунологических механизмов прогрессирования рака приводят к все более совершенным стратегиям лечения²⁷. Здесь возможность связать клиническую картину с патофизиологией основана на детальных знаниях этиологии и биомаркеров, изучаемых в лонгитуде.

Конечной целью модели клинических стадий в психиатрии также является персонализированная помощь. Во многом как следствие движения за ранние интервенции, начавшаяся с раннего психоза, модель трансдиагностической клинической стадии психического здоровья молодого возраста ставит своей целью улучшения клинической помощи для молодых людей, поступающих в системы здравоохранения²⁸. Однако по-прежнему не хватает консенсуса в том, как лучше всего определить, протестировать, а затем последовательно уточнить ключевые клинические границы концепций.

Важно отметить, что индивидуальная стадия отличается от текущего клинического состояния человека. При применении основанных на состоянии измерений, таких как оценка симптомов и функционирования, часто указывают на частичную или даже полную ремиссию, что делает клиническое состояние обратимым. Однако улучшения в состоянии (например, функциональное восстановление или исчезновение симптомов) на любой стадии не гарантирует, что основные процессы заболевания были повернуты вспять. По этой причине концепция клинической стадии психических расстройств является однонаправленной: стадия индивидуума может перейти от исключительного фактора риска к неспецифическим клиническим синдромам и затем перейти к более ранним или более поздним стадиям активного заболевания, но не наоборот. Действительно, знание высшей клинической стадии человека включает в себя существенные детали, касающиеся его/ее личной истории (в лонгитуде), которая, в свою очередь, содержит информацию, которая может иметь отношение к прогнозированию будущего развития, выбору лечения и исходов заболевания. Операционализация стадий и клинических состояний таким образом, который передаст всю необходимую информацию, станет важным аспектом будущей программы клинических исследований.

Несмотря на однонаправленность стадий, важно отметить, что переход от ранних к более поздним стадиям скорее вероятностный, чем неизбежный. Другими словами, индивиды, у которых вероятность перехода к данной стадии выше, находятся ближе к этой стадии, в то время как те, кто реже всего прогрессирует, находятся на самых ранних стадиях. Следовательно, определение стадии при обра-

Таблица 1. Примеры последних моделей стадий психического здоровья молодежи			
Стадия	Определение		
	Симптомы	Функционирование	Нейрокогнитивные процессы
0	Нет симптомов, повышен риск возникновения расстройства	Нет изменений	Нормальные или мягкий дефицит
1a	Легкие или неспецифичные симптомы (QIDS 0–11)	Легкие функциональные изменения/снижение; GAF 70–100	Легкий нейрокогнитивный дефицит или относительно нормальный профиль
1b	Умеренные, но подпороговые симптомы (QIDS 11–20, YMRS>9, ослабленные психотические симптомы)	Функциональное снижение до расстройства (GAF<50)	Умеренные нейрокогнитивные изменения, особенно внимания, обучении или исполнительных функциях (например, снижение на 0,5–1,0 SD относительно преморбидного IQ)
2	Полнопороговое расстройство с умеренными или тяжелыми симптомами (QIDS>20, YMRS>15, соответствует критерии CAARMS/SIPS)	Функциональное снижение (GAF<50)	Нейрокогнитивный дефицит (снижение 1,0–1,5 SD относительно преморбидного IQ)
3	Неполная ремиссия или рецидив	Постоянное функциональное снижение (GAF<40)	Стойкое снижение (>1,5 SD относительно преморбидного IQ), в том числе, социальных функций
4	Тяжелая, хроническая или резистентная болезнь	Низкая эффективность лечения несмотря на постоянные интенсивные интервенции (GAF<30)	Аналогично стадии 3, при низкой эффективности лечения, несмотря на постоянные интенсивные интервенции

QIDS – Быстрый опросник депрессивной симптоматики, YMRS – Шкала оценки ранней мании, CAARMS – Комплексная оценка риска психологических состояний, SIPS – Структурированное интервью для определения риска психологических состояний, GAF – Глобальная оценка функционирования

нии за медицинской помощью способствует профилактике и лечению, нацеленному на полное выздоровление или ремиссию от острых проявлений (состояний), независимо от клинической стадии.

В соответствии с принципами ранних интервенций⁴ конечной целью определения стадии является клиническая полезность. В моделях стадий психического здоровья обычно проводится различие между ранними клиническими стадиями (которые, как предполагается, имеют низкий уровень прогрессирования к тяжелым, постоянным или рецидивирующим расстройствам, то есть в центр внимания ставится профилактика) и более поздними стадиями (которые характеризуются более высокими показателями постоянства, ухудшения и прогрессирования заболевания²², тем самым требуя интенсивных клинических интервенций). На всех этапах оптимальный выбор интенсивности и продолжительности активных интервенций или стратегий вторичной профилактики должен учитывать вероятность перехода к более поздним стадиям. Это подразумевает, что для достижения этих целей может потребоваться различная интенсивность и продолжительность услуг помощи, при этом более вероятно, что на более поздних этапах потребуются более интенсивные, специализированные и мультимодальные интервенции (хотя с потенциально более высоким риском и более длительным воздействием).

Недавние трансдиагностические, плюрипотенциальные модели стадий также предложили границы для определения прогресса стадий, о чем свидетельствуют изменение или увеличение тяжести первичных клинических проявлений (Таблица 1). В частности, синдромы, состоящие из неспецифических симптомов (в основном тревожных и депрессивных – стадия 1a) или более сложных, но все еще ослабленных симптомов (стадия 1b), отличаются от синдромов, которые характеризуются более дискретными и сохраняющимися явлениями (например, маниакальные симптомы, нарушения восприятия, тяжелые депрессивные симптомы – стадия 2), рецидивирующие/множественные эпизоды (стадия 3) или постоянные/хронические синдромы (стадия 4), с соответствующими пороговыми значениями для изменений нейрокогнитивного функционирования^{2,18,29}. Специфика каждого этапа немного отличаются в разных моделях.

Этот «трансдиагностический» подход подразумевает, что определение стадии может применяться к клиническим проявлениям как внутри, так и между диагностическими границ и включать в себя и гомотипическую^{30,31}, и гетеротипи-

ческую прогрессию. Гомотипическая прогрессия может проявиться как развитие тяжелой депрессии после более легкой формы, или развитие психоза после предшествующего аттенуированного синдрома, характеризующегося кратким и непостоянным психотическим опытом. Напротив, гетеротипическая прогрессия, как правило, включает в себя манифестацию мании или психотического синдрома у людей, которые ранее испытывали только униполярные депрессивные эпизоды. Ключевое преимущество трансдиагностического плюрипотенциального подхода заключается в том, что с его помощью легче прогнозировать будущее течение болезни, чем с помощью тех подходов, которые организованы в пределах или вокруг диагнозов².

ТРАНСДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ: БУДУЩЕЕ

Мы утверждаем, что дальнейшее развитие клинических стадий для молодых людей должно решить две критически важные задачи. Во-первых, необходимы рамки, которые могут лучше отражать сложность возникающих синдромов психического здоровья, выходящих за рамки классического понятия «подпороговые» и «пороговые» расстройства. Клинические признаки «подпороговых» явлений редко относятся к рамкам одной основной диагностической категории: они чаще бывают изменчивыми и неопределенными, с примесью тревоги, депрессии, нарушения сна и других симптомов, которые часто трансформируются со временем.

Понимание «порога» противоречиво для расстройств, которые наиболее актуальны для психического здоровья молодежи. Например, вместо того чтобы рассматривать все «полнопороговые» расстройства как сопоставимые, тревожные расстройства часто рассматриваются как «риск» для депрессивных расстройств. Депрессивные расстройства рассматриваются как риск для психотических расстройств, а полнопороговые униполярные депрессивные расстройства также рассматриваются как состояния риска для биполярных расстройств. Таким образом, современные концепции «порога» по-прежнему основываются на существующих диагностических системах, создавая артефактное представление о диагностической чистоте появившегося надпорогового «итогового расстройства», в то время как в реальности чаще встречается большая сложность и коморбидность.

Прогрессия ↓	Стадия	Распространение Сложность/коморбидность →					
		Ментальные (примеры)			Физические (примеры)		
		Нейрокогнитивные	Зависимость	Суицидальность	Метаболические	Кардио-респираторные	Аутоиммунные
	Субклиническая	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	Есть потребность в клинической помощи, но умеренные/ослабленные симптомы (маниакальные симптомы, сверхценные идеи без критики и т. д.)	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
	Тяжелые симптомы (бредовое расстройство, мания и т. д.) с первого эпизода	↓	↓	↓	↓	↓	↓
	Рецидив/повторные эпизоды						
	Стойкое/хроническое заболевание						

Рисунок 1. Пересмотренная многомерная модель стадий психического здоровья молодежи, включающая элементы прогрессии и распространения

Во-вторых, любая исследовательская программа клинических стадий должна четко отличать концепцию прогрессирования заболевания от распространения болезни. Хотя идея прогрессирования по своей сути включает переход от категориальных диагнозов к размерности, она также связана с представлениями о значимых ступенчатых изменениях клинического статуса (например, от частичного до полного бредового убеждения), а не просто с увеличением тяжести, интенсивности или продолжительности симптомов. Это подразумевает, что в любой конкретной точке на пути болезни возможно дальнейшее ухудшение, особенно если не были предприняты соответствующие конкретные методы лечения или стратегии вторичной профилактики.

Распространение, в отличие от этого, является в основном многомерным и потенциально не зависит от прогрессирования (Рисунок 1). Распространение означает, что процесс болезни приобрел новые и более сложные особенности. Это может быть реализовано в виде: а) возникновения сопутствующих психических или физических заболеваний (например, начало зависимости одновременно с симптомами или дисфункцией психического здоровья; начало метаболических или аутоиммунных осложнений); б) заметное изменение в сопутствующей биологической структуре (например, появление объективного маркера циркадной дисфункции у индивидуума с биполярным расстройством⁷). Наконец, в предыдущих моделях стадий нейрокогнитивные процессы смешивались с симптомами и общим функционированием^{18,29}. Хотя есть некоторые свидетельства, что это соответствует действительности^{33,34,35,36} в случае психоза и биполярного расстройства, это вряд ли синхронизированный регресс при любом расстройстве³⁷. Таким образом, распространение также может быть отмечено в) независимым нейropsychологическим процессом (например, заметное ухудшение объективных показателей когнитивных функций, таких как вербальная память или исполнительная функция).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПОЛЬЗА

Поскольку прогрессирование или распространение болезни подразумевает постепенное увеличение степени тяжести или сложности, наряду с повышенным риском хронического течения или рецидивов, оно должно сопровождаться соответствующими изменениями в текущем лечении или указанных стратегиях профилактики. Различие между прогрессированием и распространением означает, что ин-

тервенции должны стать более интенсивными в первом случае и их потребуется расширить в случае последних. Примерами реакции на прогрессирующие изменения основных клинических симптомов и функционирования могут быть использование лития после первого маниакального эпизода или введение антипсихотических препаратов в связи с явной манифестацией психотического заболевания. Примерами ответа на распространение болезни могут быть диетические модификации и/или метформин для людей, чья болезнь в настоящее время включает метаболическую дисрегуляцию или добавление психосоциальной терапии, направленной на самоповреждение и суицидальные мысли.

При сердечно-сосудистых заболеваниях определение стадии основывается на индивидуально подобранном снижении известных факторов риска, которые могут быть клинически оценены (например, прекращение курения или снижение артериального давления или уровня холестерина у лиц с высоким семейным риском), с последующим принятием стратегий вторичной профилактики или немедленных интервенций²³, основанных на изменении клинической стадии. Точно так же превентивные интервенции, направленные на устранение ранних стадий психических расстройств, могут быть более эффективными на уровне всего населения, чем на индивидуальном. Далее рекомендованные профилактические меры могут проводиться на индивидуальном уровне.

На более тяжелых стадиях акцент должен быть сделан на изучении того, какие новые, комбинированные или альтернативные стратегии лечения требуются для улучшения текущего состояния или предотвращения прогрессирования и распространения болезни, и «вычисления» по ответу на лечение критических моментов, узлов или поэтапных разрывов в течении болезни (которые могут отделять промежуточные стадии). Степень, в которой клинические изменения соответствуют объективным или нейробиологическим «маркерам», также является предметом активных клинических исследований^{6,37}; если фокусом исследований станет клиническая полезность, то это может стать ответом на недавние критические замечания относительно тщетных поисков специфичных для расстройств биомаркеров в психиатрии³⁹⁻⁴¹.

Наконец, мы признаем, что есть и другие модели, развивающиеся или сформулированные, которые также отдают должное трансдиагностическому характеру психических заболеваний, особенно для исследовательских целей⁴¹⁻⁴⁴. Мы не рассматриваем их как конкурирующие: клиническое определение стадии предназначено главным образом

для улучшения предоставления высоко персонализированной помощи, она привлекательна тем, что она явно предназначена для клинической практики. И определение стадии особенно хорошо подходит для того, чтобы способствовать психическому здоровью молодежи, учитывая, что оно коррелирует с ранними интервенциями и развитием услуг^{2,4,45}.

ЗАЯВЛЕНИЕ О МЕЖДУНАРОДНОМ КОНСЕНСУСЕ

Несмотря на большие надежды⁴⁶, модель клинической стадии еще не получила широкого применения в клинической практике, службах охраны психического здоровья или исследованиях систем здравоохранения. Чтобы ускорить ее изучение и совершенствование, следуя вкладу международных экспертов в области психического здоровья молодежи, мы предлагаем скоординированный подход, который:

- а) фокусируется на трансдиагностических клинических стадиях психического здоровья молодых (возраст 12–25 лет);
- б) опирается на принципы, лежащие в основе полезности моделей клинической стадии в общей медицине; и
- с) устанавливает повестку дня для координации будущей совместной и сравнительной работы в этой области.

Принципы и предположения

Трансдиагностические клинические стадии психического здоровья молодежи:

- относятся к тем проблемам психического здоровья, которые обычно возникают в возрасте 12–25 лет, и к их предполагаемому разрешению, прогрессированию или распространению (которые могут продолжаться вплоть до зрелых лет);
- это клинические стадии; то есть они наиболее актуальны для лиц, обращающихся в системы здравоохранения. Как таковые, они должны опираться и широко применяться к лицам, ищущим помощь, а не к неклиническим популяционным выборкам. Несмотря на важность применения модели к последним группам, возникает много других проблем, и это выходит за рамки этого консенсусного заявления;
- речь идет не только о переопределении течения или траектории заболевания в рамках или между традиционными диагнозами, такими как тяжелая депрессия, биполярное расстройство или психотическое расстройство, но также о характеристике их за пределами диагностических категорий;
- это не просто способ систематизировать наши существующие узкие категориальные диагнозы, основанные на традиционных признаках тяжести, продолжительности, стойкости или рецидива: более ранние стадии распространенных тревожных, психотических расстройств или расстройств настроения не эквивалентны текущим критериям для подпороговых или пороговых общих (тревожных или депрессивных) расстройств, зафиксированных DSM или МКБ, а более поздние стадии не просто эквивалентны пороговым тяжелым (биполярным, аффективным, психотическим или личностным) расстройствам;
- признают изменчивую, гетеротипичную природу развития возникающих психических расстройств и различные исходы для тех, кто сейчас на ранних стадиях. Таким образом, трансдиагностическая клиническая стадия для молодых людей включает широкую смесь клинических синдромов и связанных с ними сложностей, более полезную, чем доминирующая парадигма слабо выраженных и чистых, надпороговых расстройств, коморбидных, расстройств психического здоровья и злоупотребления психоактивными веществами;

- предлагают преимущества по сравнению с существующими нозологическими, диагностическими системами и клинической практикой (включая выбор лечения, прогностические показания и вторичную профилактику) в области психического здоровья молодежи, которые все чаще признаются неадекватными⁴⁷;
- в их основе лежит идея, совместимая с определением стадий в других областях здравоохранения, о том, что любой переход с более ранней на более позднюю стадию (прогрессирование или распространение болезни) связан с постепенным или значительным ухудшением соответствующего клинического состояния, состояния здоровья, нейробиологических или социальных факторов, или приводит к рассмотрению нового специфического лечения или вторичной профилактики;
- связаны с клиническими интервенциями, целью которых на каждой стадии является облегчение текущих симптомов, снижение риска и предотвращение прогрессирования к более поздним стадиям. Другими словами, они направлены как на борьбу с болезнью на стадии, на которой человек находится (снижение распространения), так и на остановку клинического и патофизиологического развития болезни (уменьшение симптомов в будущем);
- несут с собой понимание, что переходы между стадиями являются вероятностными, а не неизбежными. У тех, кто находится на стадии 0, есть факторы риска, но они не обращаются за медицинской помощью: цель интервенции на уровне сообщества или населения состоит в том, чтобы предотвратить переход к «потребности в помощи». Для тех, кто находится на последующих клинических стадиях, это предотвращает переход к следующей стадии в течение болезни;
- утверждают, что вероятность перехода к определенной стадии связана с предшествующей близостью к этой стадии, а это означает, что те, кто находится на более поздних этапах, подвергаются большему риску перехода к следующим стадиям. Точно так же, прогрессирование заболевания (тяжесть, постоянство, рецидивы, функционирование) или распространение (вовлечение других физических/психических систем или сопутствующая патология) в пределах стадии может также предсказать повышенный риск перехода к более поздней стадии. В обоих случаях эти люди также более подвержены высокому риску распространения заболевания на другие проблемы со здоровьем или социальными последствиями, чем те, кто находится на более ранних стадиях;
- должны иметь возможность постепенно эволюционировать на основе новых данных. В частности, хорошо операционализированный подход клинической стадии, основанный на опыте, должен генерировать проверяемые клинические, нейробиологические и психосоциальные гипотезы. В свою очередь, их можно систематически изучать, а также уточнять или опровергать, на основе соответствующих данных;
- могут быть использованы итеративным образом для дополнения других диагностических систем. Первоначально цель состоит в том, чтобы использовать стадии для улучшения клинического прогнозирования риска и выбора наиболее персонализированных и подходящих методов лечения на ранних стадиях заболевания;
- признают в качестве своего архетипического методологического подхода сбор большого объема многомерных данных из широких клинических групп, начиная с самых ранних стадий заболевания и нуждающихся в медицинской помощи. Впоследствии они могут быть дополнены рядом аналитических методов;
- должны воплощать (и собирать знания) ценности надежды, оптимизма, уважения и прозрачности, которые по-

служили краеугольным камнем для сообщества психического здоровья молодежи.

Операционализация постановки стадии

Полностью операционализированная, трансдиагностическая клиническая стадия психического здоровья молодежи:

- должна основываться на системах, которые функционируют на протяжении всего курса(ов) заболевания или синдрома(ов). Таким образом, эти системы должны указывать различия – на основе четких критериев и независимой проверки – между:
 - а. проявляющимися у населения, но индивидуально применимыми факторами риска (например, семейный анамнез биполярного расстройства; воздействие детской травмы; постоянное употребление каннабиса);
 - б. неспецифическими наборами симптомов, когда у человека уже проявляются соответствующие эмоциональные, когнитивные или поведенческие симптомы, но у него нет четко выраженного синдрома;
 - в. началом синдромов (сохраняющихся и связанных с функциональными нарушениями), независимо от того, являются ли они «подпороговыми» или выше «порога» в соответствии с современными диагностическими системами;
 - г. потребностью в медицинской помощи, так как местный контекст может сильно влиять как на представление, так и на готовность предоставить соответствующую медицинскую помощь;
- предусматривает многоступенчатую систему от факторов риска (нет симптомов, нет нарушений) к ранним симптоматическим состояниям (симптомы, но минимальные нарушения) и до тех состояний, при которых более выражены клинические синдромы со значительными нарушениями, вплоть до тяжелых и хронических заболеваний. Тем не менее, она основывается на потребности в помощи и идентифицирует соответствующий клинический случай. Ее применимость в более широких популяционных и эпидемиологических исследованиях, где базовая частота специфических расстройств варьируется, а дифференциация от нормальных отклонений в развитии остается неясной и является проблематичной;
- должна фундаментально интегрировать течение клинических проявлений (включая прогрессирование и распространение заболевания) в комплексные оценки, которые, в свою очередь, облегчили бы определение стадии. При многомерной оценке следует принимать во внимание основные проявления (тип симптома, степень тяжести и частоту, а также функционирование), а также компоненты распространения: тяжесть дистресса, употребление психоактивных веществ, нейрокогнитивное расстройство, сопутствующие расстройства физического и психического здоровья и другие клинически очевидные особенности;
- основана на предположении, что, хотя клиническое состояние обратимо, само определение стадии является односторонним. Таким образом, несмотря на то, что индивид может выздороветь или полностью восстановиться на любой стадии, он/она все еще сохранит первоначальную классификацию стадии, но можно дополнительно обозначить текущее состояние, такое как «в состоянии ремиссии» или «ответил на лечение». В этом предположении признается, что у лиц, которые прошли эти прогрессирующие стадии, могут быть важные различия с теми, кто никогда не прогрессировал до той же стадии, и у них существенно повышен риск рецидива в течение жизни или в будущем прогрессировании заболевания, и они могут получить пользу от дополнительных вмешательств или различных их комбинаций. Например:

а. стадии могут использоваться одновременно с подробными лонгитюдными наблюдениями, клинического течения, чтобы указать степень реакции на лечение, степень ремиссии после эпизода, количество и частоту рецидивов, а также кратковременное или более длительное восстановление;

б. стадии могут содержать показатели промежуточной стратификации, основанные на ключевых клинических, нейробиологических, нейропсихологических или психосоциальных особенностях или реакции на лечение. Ключевое соображение заключается в том, предсказывают ли такие факторы реакцию на лечение или прогноз (особенно скорость перехода к более поздним стадиям);

- опознает предшествующее или одновременное воздействие риска (например, злоупотребление каннабисом, психосоциальную травму), о котором известно, что он увеличивает риск перехода на следующий этап, и индикаторы риска (например, признаки, которые могут указывать на более высокий риск для перехода, но сами по себе могут не иметь причинно-следственной связи). И то, и другое может предоставить ценную информацию относительно прогноза и ответа на лечение;
- начинается с начальной стадии (стадия 0), состоящей из известных факторов риска (например, предшествующая история детской травмы, инфекции центральной нервной системы, перенесенные в детском возрасте психические или нервно-психические расстройства, семейный анамнез) для нового психического расстройства (то есть синдрома) в подростковом возрасте, но еще не включающей поиск индивидуумом помощи;
- требует создания непрерывного, совместного и международного процесса клинических исследований для создания, уточнения и проверки достоверности критериев, используемых для определения стадий и различения последовательных стадий;
- признает, что молодые люди с проявлениями психических расстройств могли перенести расстройства детского возраста, которые могли сохраниться или уйти в ремиссию, и имеют повышенный риск возникновения новых расстройств в подростковом возрасте – например, тревожное расстройство в детском возрасте повышает риск манифестации депрессии в подростковом, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) в детстве повышает риск расстройств настроения, когнитивных или поведенческих синдромов. Тревога или депрессия, возникающие в детстве, которые сохраняются в подростковом возрасте, должны оцениваться надлежащим образом с точки зрения прогрессирования или распространения заболевания взрослого типа;
- должна быть разработана так, чтобы помочь как можно раньше обеспечить специфические ранние вмешательства и вторичную профилактику, которые не только улучшают соотношение риска и пользы, но и направлены на патофизиологию. Следовательно, этот подход может предотвратить развитие хронических заболеваний (воздействуя нейробиологически и психосоциально);
- предлагает конкретные клинические или клинико-патологические¹⁸ «точки отсечения», которые могут представлять собой пороговые значения для изменений в стратегиях лечения, особенно в тех случаях, когда нет конкретных независимых маркеров, помогающих принять такие клинические решения. Как правило, ожидается, что соотношение выгод и рисков сместится в сторону более интенсивных и более рискованных вмешательств на более поздних стадиях;
- разработана таким образом, чтобы быть динамичной, при этом понимание клинической траектории личности должно меняться по мере получения дополнительной

клинической и нейробиологической информации. Таким образом, принятие и применение модели стадий должно само по себе поощрять индивидуализированную оценку и систематическое отслеживание в лонгитуде спустя некоторое время;

- способствует отслеживанию индивидуальных траекторий, основанных на измерениях. Однако индивидуальные траектории необходимо отличать от более широкой концепции клинических стадий, причем поэтапный характер последних весьма четко определяется.

Последствия для исследовательских систем и систем предоставления помощи

Трансдиагностические стадии психического здоровья молодежи:

- требуют формально проверить предположение о том, что многомерные модели стадий являются предпочтительнее, чем более простые одномерные модели течения болезни (которые отслеживают тяжесть, продолжительность, постоянство или рецидивы);
- лучше всего подходят для естественных клинических когорт, которые отобраны службами с широкими (не эксклюзивными) критериями входа, чтобы обеспечить включение субъектов с типично изменчивыми клиническими проявлениями, сложными коморбидными заболеваниями, смешанными факторами риска и множественной патофизиологией;
- не просто сосредоточены на предотвращении одного расстройства, определяемого по DSM/МКБ^{18,48}. При развитии патологических процессов редко получается один простой и единственный исход. На самом деле расстройство часто приобретает сложность из-за вторичных осложнений начальных процессов болезни (биологических и социальных) и коморбидных заболеваний с другими состояниями. Поэтому исследования должны быть предназначены для измерения и регистрации результатов на основе многомерной структуры, которая включает в себя несколько форм потенциального распространения заболевания. Эти факторы следует фиксировать и документировать независимо от первичного диагноза, установленного клинистами¹;
- не просто определяют порог, при котором появляются «дискретные», традиционно диагностируемые расстройства (см. Рисунок 1, толстая горизонтальная линия). Вместо этого эти стадии сигнализируют о развитии потребности в интенсивной клинической помощи (в зависимости от тяжести и функциональных нарушений) в дополнение к вторичным мерам профилактики. Со временем качество данных и анализы будут улучшаться и лучше указывать клинические и нейробиологические характеристики трансдиагностических заболеваний на этой стадии и последующих;
- вероятно, будут иметь более ограниченную полезность в узких когортах, которые предварительно выбраны на основе:
 - а. специфических симптоматических или синдромальных характеристик, которые используются для определения текущих результатов болезни (например, психотические или маниакальные переживания);
 - б. факторов риска, которые могут ограничивать широту исходов (например, семейная история серьезных психотических расстройств или расстройств настроения, потомство родителей с серьезным психотическим или аффективным расстройством);
 - в. предшествующем детском опыте – расстройства неврологического развития;
 - г. специфические паттерны коморбидности (например, алкоголь или другие наркотические вещества);

- следует попытаться проверить предполагаемые границы (то есть, патофизиологические, нейробиологические, социальные) независимо от клинических критериев (симптомов и признаков), используемых для определения принадлежности к любому конкретному клиническому синдрому. Например, специфические визуализации мозга, циркадные, иммунные, метаболические или объективные нейropsychологические тесты могут отличать одну стадию от другой;
- могут использоваться для развития системы здравоохранения, особенно в сфере ранних интервенций и психического здоровья молодежи. Стадии разработаны для оказания помощи в процессе надлежащего распределения интенсивности ухода, соответствующего текущим потребностям и вероятности перехода к более поздним стадиям;
- также необходимо выяснить, получают ли когорты молодых людей, их семей и опекунов более высокое качество, удовлетворенность и безопасность в предоставлении ухода в результате применения этой модели;
- требуют многопрофильной юношеской медицинской службы, чтобы проводить клиническое обучение и повышение квалификации в понимании рамок клинической стадии и ее последствий для улучшения навыков оценки, вмешательства и оказания медицинской помощи.

ПРОБЕЛЫ В ЗНАНИЯХ И ПЛАНЫ БУДУЩИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Выше мы предоставили базовое обоснование для изучения и применения трансдиагностической клинической диагностики психического здоровья молодежи; описали многомерную матрицу, включающую прогрессию и распространение, которые могут катализировать дальнейшие достижения в этой области; изложили принципы и основные параметры, вокруг которых может быть организована трансдиагностическая стадия; предположили тесное сотрудничество между исследованиями, проектированием и предоставлением услуг.

Действительно, такая формулировка подхода к клинической стадии, которая охватывает ключевые аспекты прогрессирования и распространения заболевания, появляется вместе с новой волной клинических исследований в структурах, которые сочетают в себе низкопороговые услуги⁴⁹, оценку трансдиагностического течения психических заболеваний у молодежи⁵ и признание необходимости как традиционных исследований, так и их применения в практике^{51,52}. Сейчас мы намечаем ключевые вопросы, которые скоординируют повестку для трансдиагностической модели клинической стадии в области психического здоровья молодежи и которые могут быть решены в течение ближайшего десятилетия, и то, как сообщество может работать совместно для достижения этого (Таблица 2).

Во-первых, другие системы, в том числе новые эмпирически ориентированные или исследовательские системы^{53,54}, также выявили проблемы с преобладающими диагностическими системами (DSM5 и МКБ10/11). Новые утверждения, обычно продвигаемые этими структурами (в дополнение к определению стадии), включают: а) признание размерного и/или трансдиагностического характера симптомов (например, психотических, маниакальных или депрессивных); б) использование диагностических методов кластеризации; или в) тестирование и последующее включение определенных патофизиологических гипотез (например, расстройств нервного развития, циркадных расстройств, нарушений иммунитета).

Впоследствии цель использования модели стадий должна заключаться в том, чтобы продемонстрировать, что эта структура может обеспечить подлинный прогресс в клини-

Таблица 2. Смежные вопросы трансдиагностической модели клинической стадии психического здоровья молодежи			
	Принципы/Установки	Операционализация	Последствия
Инфраструктура служб помощи	Трансдиагностическая клиническая стадия не стремится оставаться внутри традиционных, основанных на симптомах или нарушениях диагнозов	Необходимы широкие точки входа и выхода в обеспечение непрерывного ухода за теми, у кого есть в этом постоянная потребность	Исследовательским и сервисным системам необходима способность длительного и внедиагностического наблюдения за людьми. Также может потребоваться способность предоставлять помощь за пределами существующих структур с помощью более сложных систем ухода с несколькими уровнями
Дизайн когорты	Клиническая стадия основана на отслеживании обращения за помощью, а не когортах	Субъекты, не ищущие помощи (т. е., относящиеся к сообществу или популяции), могут не получать клинические интервенции и вряд ли отразят фактическое население, обращающееся за помощью	Исследования определения стадии должны быть плотно связаны с функционированием клинической услуги и системы
Оценка стадии	Определение стадии связано с прогрессированием и распространением болезни	Инфраструктуры, нацеленные на определение трансдиагностической клинической стадии, должны охватывать результаты многомерных оценок для определения стадии в точке обращения и регулярно на протяжении всего ухода	Молодежные структуры службы охраны психического здоровья должны более эффективно встраивать рутинный мониторинг результатов с использованием стандартизированных оценок и инструментов в пределах их инфраструктуры
Определение стадии	Переходы с одного этапа на другой связаны с поэтапным ухудшением соответствующего показателя	Должно быть установлено согласие в отношении того, что представляет собой достаточное изменение или порог ухудшения, который распознается как изменение в стадии или точка различия стадий	Для регулировки и (в идеале) сотрудничества в проведении исследований требуется создать и согласовать четкие критерии и валидацию

ческой практике и организации систем помощи: в частности, способность модели выявлять и способствовать улучшению клинических результатов, расширению выбора лечения, персонализации ухода и повышению точности прогнозирования. Мы также считаем, что дальнейшее развитие модели клинической стадии у молодых людей в итоге может быть распространено на другие этапы развития на протяжении всей жизни (например, раннее детство, эмоциональные и когнитивные расстройства позднего возраста). При этом в модель должны были бы быть включены другие ключевые характеристики, такие как возраст и когнитивные способности, зависящие от развития. У детей это будут развитие нервной системы, социальное развитие и коммуникативные навыки, в то время как у пожилых людей это будут классические нейрокогнитивные способности.

Во-вторых, даже при том, что существует некоторая степень прогностической достоверности клинической стадии для путей развития болезни, таких как ранние фазы психозов⁵⁵, свидетельства, относящиеся к другим возможным путям, остаются ограниченными. Кроме того, несмотря на то что обычно различные группы следили за прогрессированием болезни (измеряемым по тяжести симптомов, стойкости или нарушениям), лишь в редких случаях в поле зрения попадали элементы распространения болезни (в пределах или между стадиями). Новые исследования должны включать многомерную структуру, которая охватывает дополнительные результаты, представляющие интерес, включая нейрокогнитивное, социальное и профессиональное функционирование и нейробиологические измерения (см. Рисунок 1).

Более долгосрочной целью является разработка методов изучения моделей стадий, способных развиваться и интегрировать появляющиеся данные от многочисленных измерений. Если определение стадий должно быть полезно для выбора лечения, сбор данных об эффективности интервенций и вторичной профилактики должен включать информацию, касающуюся как исследуемой группы населения, так и показателей относительного риска и пользы.

В-третьих, сложные отношения между состояниями психического здоровья, которые возникают в юности и взрослой жизни, и теми, которые появляются в детстве, остаются открытыми для дальнейшего изучения. Например, до сих

пор неясно, следует ли рассматривать расстройства детского возраста (например, сепарационную тревогу, СДВГ, расстройства поведения, расстройства аутистического спектра или биполярное расстройство детского возраста) как отдельные проявления ранних стадий нервного развития, как состояния риска для молодежи, или оба варианта одновременно. Исследования, направленные на демонстрацию преимуществ и недостатков таких подходов, сейчас особенно актуальны.

В-четвертых, определение стадии и применение данной модели в исследовательских учреждениях и системах здравоохранения, несомненно, принесет пользу многим заинтересованным сторонам, особенно тем, кто непосредственно относится к теме, например молодежи, их семьям и лицам, осуществляющим уход. Влияние модели может варьироваться от таких широких вопросов, как диагностическая терминология (например, влияет на то, как людям сообщают о том, что они испытывают «неспецифические наборы симптомов», «состояния риска» или «риск синдрома»), до эффективности и допустимости конкретных интервенций или услуг. Это позволит исследователям и практикам лучше понять и адаптировать применимость этого подхода к потребностям людей с разным жизненным опытом, включая понимание таких факторов, как пол, возраст и этническая принадлежность. Так как пока модель клинической стадии только начала развиваться, и сейчас стоит цель ускорения ее интеграции в практическую среду и всеобъемлющую клиническую инфраструктуру, крайне необходимо участие таких заинтересованных сторон, а также оценка исследований и внедрения в этой области.

В-пятых, можно использовать быстрое распространение цифровых (мобильных и коммуникационных) технологий в области психического здоровья. Эти технологии теперь включают в себя широкий спектр высокоперсонализированных (пассивных и активных) мобильных датчиков и приложений, которые могут собирать субъективные и объективные данные. Вместе с соответствующими электронными оценками эти технологии теперь могут быть интегрированы в рамки более сложной инфраструктуры клинических исследований⁵⁶⁻⁵⁸. Международное сотрудничество во круг определений и номенклатур, участвующих в определении стадии, сейчас особенно необходимо, для создания дизайна исследований, которые смогут собрать такие данные

(используя новые технологии и датчики), и смогут облегчить сравнение результатов⁵⁹⁻⁶¹.

В-шестых, весьма вероятно, что данные предыдущих, текущих или завершенных исследований могут быть использованы для решения приоритетных вопросов, связанных с клинической стадией. Финансирующие компании могут предпочесть поддержать это как краткосрочную цель, пытаясь при этом организовать научное сообщество вокруг более долгосрочной повестки, описанной выше.

Наконец, основываясь на этом первом международном заявлении о консенсусе, мы предлагаем создать Международную рабочую группу по трансдиагностической модели клинической стадии психического здоровья молодежи. В целях содействия модели клинической стадии, определения четких критериев для перехода от одной стадии к другой, обеспечения согласованности в их применении и облегчения сотрудничества исследовательской службы в области трансдиагностической клинической стадии эта рабочая группа будет собираться – начиная с 2021 г. – на семинары и сателлитные встречи на конференциях Международной ассоциации психического здоровья молодежи, и которые проводятся в разные годы при психозах, которые проводятся в разные годы. Разработка клинических стадий также потребует постоянного вовлечения молодых людей, их семей и опекунов.

Благодарности

Семинар, на котором было завершено международное консенсусное заявление, финансировался Fonds de Recherche du Santé – Québec.

Запросы относительно Международной рабочей группы по трансдиагностической клинической стадии в области психического здоровья молодого возраста следует направлять по адресу Jai.Shah@mcgill.ca и Ian.Hickie@sydney.edu.au.

Библиография

- van Os J, Guloksuz S, Vijn TW et al. The evidence-based group-level symptom-reduction model as the organizing principle for mental health care: time for change? *World Psychiatry* 2019;18:88-96.
- Scott J, Leboyer M, Hickie I et al. Clinical staging in psychiatry: a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practical value. *Br J Psychiatry* 2013;202:243-5.
- McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013;381:343-5.
- Shah JL. Bringing clinical staging to youth mental health: from concept to operationalization (and back again). *JAMA Psychiatry* 2019;76:1121-3.
- McGorry PD, Hartmann JA, Spooner R et al. Beyond the “at risk mental state” concept: transitioning to transdiagnostic psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:133-42.
- Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci* 2008;9:947-57.
- McGorry P, Keshavan M, Goldstone S et al. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 2014;13:211-23.
- Costello EJ, Copeland W, Angold A. Trends in psychopathology across the adolescent years: what changes when children become adolescents, and when adolescents become adults? *J Child Psychol Psychiatry* 2011;52:1015-25.
- Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:837-44.
- Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE et al. Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:709-17.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
- Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Holtz Y et al. Exploring comorbidity within mental disorders among a Danish national population. *JAMA Psychiatry* 2019;76:259-70.
- Copeland WE, Adair CE, Smetanin P et al. Diagnostic transitions from childhood to adolescence to early adulthood. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:791-9.
- Lahey BB, Zald DH, Hakes JK et al. Patterns of heterotypic continuity associated with the cross-sectional correlational structure of prevalent mental disorders in adults. *JAMA Psychiatry* 2014;71:989-96.
- Loftus J, Etain B, Scott J. What can we learn from offspring studies in bipolar disorder? *BJPsych Adv* 2016;22:176-85.
- McGorry PD, Nelson B. Transdiagnostic psychiatry: premature closure on a crucial pathway to clinical utility for psychiatric diagnosis. *World Psychiatry* 2019;18:359-60.
- 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.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.
- Reed GM, First MB, Kogan CS et al. Innovations and changes in the ICD-11 classification of mental, behavioural and neurodevelopmental disorders. *World Psychiatry* 2019;18:3-19.
- Fava GA, Kellner R. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:225-30.
- Iorfino F, Scott EM, Carpenter JS et al. Clinical stage transitions in persons aged 12 to 25 years presenting to early intervention mental health services with anxiety, mood, and psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2019;76:116775.
- Scott J, Henry C. Clinical staging models: from general medicine to mental disorders. *BJPsych Adv* 2017;23:292-9.
- McGorry PD, Hickie IB (eds). *Clinical staging in psychiatry: making diagnosis work for research and treatment*. Cambridge: Cambridge University Press, 2019.
- Gonnella JS, Hornbrook MC, Louis DZ. Staging of disease. A case-mix measurement. *JAMA* 1984;251:637-44.
- Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*. Chichester: Wiley, 2016.
- Pauczek RD, Baltimore D, Li G. The cellular immunotherapy revolution: arming the immune system for precision therapy. *Trends Immunol* 2019; 40:292-309.
- 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.
- 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.
- Shankman SA, Lewinsohn PM, Klein DN et al. Subthreshold conditions as precursors for full syndrome disorders: a 15-year longitudinal study of multiple diagnostic classes. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:1485-94.
- Shevlin M, McElroy E, Murphy J. Homotypic and heterotypic psychopathological continuity: a child cohort study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2017;52:1135-45.
- Hartmann JA, Nelson B, Ratheesh A et al. At-risk studies and clinical antecedents of psychosis, bipolar disorder and depression: a scoping review in the context of clinical staging. *Psychol Med* 2019;49:177-89.
- Fusar-Poli P, McGorry PD, Kane JM. Improving outcomes of first-episode psychosis: an overview. *World Psychiatry* 2017;16:251-65.
- Tedja A, Velthorst E, van Tricht M et al. Preliminary validation of a clinical staging model in schizophrenia and related disorders. *Clin Schizophr Rel Psychoses* (in press).
- Rosa AR, Magalhaes PV, Czepielewski L et al. Clinical staging in bipolar disorder: focus on cognition and functioning. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e450-6.
- Vieta E, Reinares M, Rosa AR. Staging bipolar disorder. *Neurotox Res* 2011;19:279-85.
- Lin A, Reniers RL, Wood SJ. Clinical staging in severe mental disorder: evidence from neurocognition and neuroimaging. *Br J Psychiatry* 2013;202 (Suppl. 54):s11-7.
- Haggerty RJ, Mrazek PJ. *Reducing risks for mental disorders: frontiers for preventive intervention research*. Washington: National Academies Press, 1994.

39. Borsboom D, Cramer A, Kalis A. Brain disorders? Not really... Why network structures block reductionism in psychopathology research. *Behav Brain Sci* 2019;42(e2):1-63.
40. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012; 17:1174-9.
41. Kendler KS. From many to one to many – the search for causes of psychiatric illness. *JAMA Psychiatry* 2019;76:1085-91.
42. Insel TR. Translating scientific opportunity into public health impact: a strategic plan for research on mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:128-33.
43. Krueger RF, Kotov R, Watson D et al. Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry* 2018;17:282-93.
44. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* 2013;11:126.
45. Cross SP, Hermens DF, Scott EM et al. A clinical staging model for early intervention youth mental health services. *Psychiatr Serv* 2014;65:939-43.
46. Patel V, Saxena S, Lund C et al. The Lancet Commission on global mental health and sustainable development. *Lancet* 2018;392:1553-98.
47. McGorry P. Building the momentum and blueprint for reform in youth mental health. *Lancet Psychiatry* 2019;6:459-61.
48. 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.
49. 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.
50. Hetrick SE, Bailey AP, Smith KE et al. Integrated (one-stop shop) youth health care: best available evidence and future directions. *Med J Aust* 2017;207: S5-18.
51. McGorry P. Prevention, innovation and implementation science in mental health: the next wave of reform. *Br J Psychiatry* 2013;202(Suppl. 54):s3-4.
52. McGorry PD, Ratheesh A, O'Donoghue B. Early intervention – an implementation challenge for 21st century mental health care. *JAMA Psychiatry* 2018;75:545-6.
53. Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research Domain Criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry* 2010;167:748-51.
54. Kotov R, Krueger RF, Watson D. A paradigm shift in psychiatric classification: the Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP). *World Psychiatry* 2018;17:24-5.
55. Nieman DH, McGorry PD. Detection and treatment of at-risk mental state for developing a first psychosis: making up the balance. *Lancet Psychiatry* 2015;2:825-34.
56. Insel TR. Digital phenotyping: a global tool for psychiatry. *World Psychiatry* 2018;17:276-7.
57. Ospina-Pinillos L, Davenport T, Iorfino F et al. Using new and innovative technologies to assess clinical stage in early intervention youth mental health services: evaluation study. *J Med Internet Res* 2018;20:e259.
58. Merikangas KR, Swendsen J, Hickie IB et al. Real-time mobile monitoring of the dynamic associations among motor activity, energy, mood, and sleep in adults with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2019;76:190-8.
59. Torous J, Andersson G, Bertagnoli A et al. Towards a consensus around standards for smartphone apps and digital mental health. *World Psychiatry* 2019;18:97-8.
60. Barnett I, Torous J, Staples P et al. Beyond smartphones and sensors: choosing appropriate statistical methods for the analysis of longitudinal data. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25:1669-74.
61. Nebeker C, Bartlett Ellis RJ, Torous J. Development of a decision-making checklist tool to support technology selection in digital health research. *Transl Behav Med* (in press).

DOI:10.1002/wps.20745