

На правах рукописи

Мигалина Валентина Владимировна

ЮНОШЕСКИЕ ХРОНИЧЕСКИЕ ЭНДОГЕННЫЕ ДЕПРЕССИИ
(клинико-психопатологические, патогенетические
и прогностические аспекты)

14.01.06. – Психиатрия (медицинские науки)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Каледа Василий Глебович

Официальные оппоненты:

Аведисова Алла Сергеевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел терапии психических и поведенческих расстройств, руководитель.

Усов Григорий Михайлович - доктор медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» июня 2022 года в 11.00 на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, дом 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр психического здоровья» <http://www.ncpz.ru/>

Автореферат разослан «__» апреля 2022 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Никифорова Ирина Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования.

Актуальность настоящего исследования определяется высокой встречаемостью юношеских хронических эндогенных депрессий (ЮХЭД) [Gutiérrez-Rojas L. et al., 2020; Santomauro D.F. et al., 2021], суицидальным риском, выраженной социальной, трудовой и учебной дезадаптацией, отсутствием специальных исследований посвященных данной проблеме. Хронификации депрессивных расстройств оказывает существенное влияние на отдаленные этапы, в частности последующее поведение, эмоции и когнитивное развитие, с учетом наиболее активного формирования социально-трудовых траекторий развития в данном возрастном периоде. Юношеский возраст обуславливает полиморфизм и атипичную депрессивных расстройств с рудиментарностью тимического компонента, преобладанием апато-адинамического аффекта над дисфорическим, тревожным и тоскливым, выраженными когнитивными расстройствами и большим удельным весом неаффективных включений в структуру депрессии [Владимирова Т.В., 1987; Цуцуйковская М.Я. и др. 2003; Олейчик И.В., 2011]. Данные особенности вызывают существенные трудности в дифференциально - диагностической и нозологической оценке, подборе адекватной стратегии психофармакотерапии, что не только способствует хронификации состояния, но и на фоне нейробиологических особенностей организма в период юношеского возраста увеличивает риск развития нежелательных побочных явлений и осложнений.

Таким образом, неразработанность единого подхода к ведению больных с ЮХЭД, неизученность их психопатологических особенностей с учетом патопластического и патогенетического влияния возрастного фактора, типологической дифференциации, отсутствие установленных закономерностей дальнейшего течения и прогноза, а также структурированных терапевтических рекомендаций, приводит к необходимости проведения мультидисциплинарного исследования ЮХЭД и изучению вышеописанных проблем.

Степень разработанности темы исследования.

В проведенных ранее исследованиях хронических депрессий не содержится специального изучения данных состояний, развивающихся в период юношеского возраста [Дикая Т.И., 2005; Смулевич А.Б., 2011; Тиганов А.С., 2012; Alessa von W., 2016; Chiara V. et al., 2018;]. Необходимо отметить, что существует большое количество работ посвященных депрессиям юношеского возраста, где подчеркивается достаточно высокая частота хронификации данных состояний (до 20%), однако отсутствуют специальные исследования длительных депрессивных состояний данного возрастного периода [Олейчик И.В., 2011; Мазаева Н.А., 2018; Беглянкин Н.И. с соавт., 2019]. При этом стоит отметить, что факт хронификации

существенно видоизменяет структуру депрессии, постепенно смещая фокус расстройств в сторону негативной аффективности [Вертоградова О.П. с соавт., 2010; Смулевич А.Б., 2011; Дикая Т.И., 2011; Ritsner M.S., 2018]. Остаются неизученными вопросы особенности клинической картины и закономерностей развития ЮХЭД, отсутствуют критерии прогностической оценки. Также требуется уточнение вопросов нозологической оценки данных состояний, развивающихся в рамках широкого спектра эндогенных психических расстройств аффективного и шизофренического спектра [Смулевич А.Б., 2018; Омельченко М.А., 2019; Бархатова А.Н., 2019; Yung A., 2019]. Не изучены нейрокогнитивные нарушения и особенности нейроиммунного статуса, алгоритмы терапии ЮХЭД с учетом современных психофармакологических препаратов и социореабилитационных методик.

Таким образом, высокая частота встречаемости ЮХЭД, сложность диагностики и нозологического разграничения, отсутствие детального изучения клинико-психопатологической структуры с выявлением критериев для прогностической оценки, нерешённые вопросы подбора терапии обуславливают важность и необходимость проводимого исследования.

Цель исследования - выявление психопатологических особенностей эндогенных хронических депрессий, формирующихся в юношеском возрасте, установление траектории их течения, критериев прогноза, нозологической принадлежности, характерных для них клинико-патогенетических закономерностей, обоснование системы комплексных терапевтических мероприятий.

На разрешение поставлены следующие задачи:

1. Определение клинико-психопатологических особенностей ЮХЭД с учетом патофизиологической роли возрастного фактора.
2. Разработка клинической типологии ЮХЭД.
3. Проведение анализа условий формирования, преморбидных особенностей и определение на основании клинико-катамнестической части исследования дифференциально-диагностических и прогностических критериев оценки течения, разновидностей исходов, выделение критериев их нозологического разграничения.
4. Выявление нейрофизиологических, нейроиммунных и нейропсихологических особенностей ЮХЭД.
5. Разработка предпочтительных терапевтических стратегий в отношении психофармакотерапии, тактики психотерапевтических и социо-реабилитационных мероприятий при ЮХЭД.

Научная новизна исследования.

Впервые было проведено клинико-психопатологическое исследование контингента больных с ЮХЭД, в результате чего выявлена феноменологическая

гетерогенность данных состояний. Разработана их оригинальная прогностически значимая типология с выделением двух типов на основании общих характеристик клинической картины и сосуществующей психопатологической симптоматики (1 тип – унитарные депрессии с гомономной аффективной психопатологической структурой; 2 тип - саплементарные депрессии с присоединением симптомов иных, отличных от аффективного регистров). В связи с полиморфизмом этих симптомов, среди второго типа было выделено два подтипа: 2.1. подтип – с неврозоподобными расстройствами, 2.2. подтип – с психопатоподобными расстройствами. Выявлено преобладание в структуре ЮХЭД симптомов негативной аффективности [Смулевич А.Б., 1999; Watson D., Clark L.A., 1984], а также описан процесс хронификации юношеских депрессивных состояний.

Установлены закономерности течения и исхода ЮХЭД на момент 10-ти летнего катамнеза. В отличие от ранее проведенных работ по хроническим депрессиям [Дикая Т. И., 2013; Петрунько О.В., 2017] получены результаты об их возможном благоприятном течении в юношеском возрасте. Впервые получены данные о неблагоприятном прогностическом значении симптомов неаффективного спектра при ЮХЭД, что совпадает с данными, полученными при изучении юношеских депрессий [Крылова Е.С., 2005; Бебуришвили А.А., 2009; Олейчик И.В., 2011].

Гипотеза о роли нейровоспаления в патогенезе аффективных заболеваний, в частности при затяжных депрессивных состояниях с преобладанием апато-адинамических и астенических расстройств [Клюшник Т.П. с соавт., 2014; Сафарова Т.П. с соавт., 2020], была подтверждена в клинко-биологической части настоящего исследования. Выявлены факторы, отражающие хронификацию процесса и истощение клеточного звена иммунитета. По данным нейрофизиологического исследования показатель асимметрии статистически значимо отличался у пациентов с ЮХЭД от группы контроля – в виде меньших показателей при 2 типе ЮХЭД, при этом аномалии в виде левополушарной асимметрии, отмеченные у больных с данным типом сходны с теми, что регистрируются при шизофрении [Gordon et al., 2010]. Впервые проведено сравнение нейропсихологического профиля хронических и нехронических юношеских эндогенных депрессий. Данные полученные в результате клинко-биологического исследования возможно применять, как предикторы дальнейшего течения и исходов ЮХЭД. Разработаны основы персонифицированной психофармакологической и социореабилитационной помощи для данного контингента больных.

Теоретическая и практическая значимость исследования.

В проведенном исследовании решена задача клинко-психопатологического анализа ЮХЭД в целях разработки клинко-диагностических и клинко-

прогностических критериев. Представленная оригинальная прогностически значимая типология ЮХЭД. Полученные в работе данные об условиях формирования, преморбидных особенностях, психопатологических характеристиках различных типов, течении и исходах ЮХЭД определяют нозологическое распознавание, индивидуальный прогноз и факторы риска неблагоприятного течения и исходов. Разработанные алгоритмы персонифицированной психофармакотерапии и социореабилитации больных с ЮХЭД будут способствовать оптимизации оказываемой им специализированной медицинской помощи. Изучены нейроиммунологические маркеры, свидетельствующие о роли системного воспаления в патогенезе ЮХЭД. Выявлены нейрофизиологические и нейропсихологические особенности. Результаты проведенного исследования могут использоваться при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров и медицинских психологов. Методологические принципы, на базе которых построено исследование, могут применяться для дальнейших научно-практических разработок в данной области.

Методология и методы исследования.

Настоящее исследование было выполнено в отделе юношеской психиатрии (руководитель – д.м.н. В.Г. Каледа) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – д.м.н. профессор Т.П.Клюшник) в период с 2018 по 2021 гг. Для решения поставленной цели и задач исследования сформирована выборка больных в соответствии с критериями включения и невключения.

Критерии включения:

1. Депрессивное состояние умеренной/тяжелой степени выраженности;
2. Длительность депрессивного состояния более 2-х лет;
3. Начало заболевания в юношеском возрасте (16-25 лет);
4. Наличие добровольного информированного согласия;
5. Длительность наблюдения для катамнестической группы больных не менее 10 лет, что позволяет оценить течение заболевания и его исход по минованию больными юношеского возраста.

Критерии невключения:

1. Наличие в анамнезе состояний, отвечающих критериям шизофрении (F20).
2. Депрессии с развернутыми бредовыми феноменами.
3. Депрессии с выраженной дефицитарной симптоматикой.
4. Клинически значимая соматическая, неврологическая и психическая патология, затрудняющая исследование.

Общее количество обследованных – 126 больных мужского пола, перенесших в юношеском возрасте хроническое депрессивное состояние длительностью более двух лет. Исследования проводились на пациентах мужского пола для повышения однородности групп и исключения влияния гендерного фактора. Все указанные

больные составили две группы – клиническую (62 больных) и катamnестическую (64 больных).

При нозологической оценке, согласно систематике МКБ-10, пациенты относились к следующим диагностическим рубрикам: аффективное расстройство настроения (F31.3, F31.4, F32, F33, F34, F34.0, F34.1); шизотипическое расстройство (F21). Не включались рубрики F32.3 и F33.3.

В соответствии с целями и задачами диссертационной работы в исследовании применялись следующие методы: клинико-психопатологический; клинико-катamnестический; психометрический; нейрофизиологический¹; клинико-иммунологический²; нейропсихологический³, статистический.

Исследование соответствовало положениям Хельсинской декларации по вопросам медицинской этики и проводилось с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников. План исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 494 от 16.01.2019).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Юношеские хронические эндогенные депрессии феноменологически гетерогенны, демонстрируют различия в структуре аффективной симптоматики, появление в их структуре симптомов неаффективного регистра имеет неблагоприятное прогностическое значение.

2. Траектория течения ЮХЭД включает три варианта: регрессиентное, с постепенной редукцией симптоматики; монотонное, с сохранением основной симптоматики; прогрессиентное, с усложнением симптоматики. При нозологической оценке ЮХЭД правомочно рассматривать в рамках эндогенных аффективных расстройств, шизотипического расстройства, а также, как инициальный этап первого психотического приступа.

3. Процесс хронификации юношеских депрессий отражает ряд нейрофизиологических, иммунологических и нейропсихологических маркеров.

4. Назначение персонифицированной психофармакологической терапии и социореабилитационной помощи должно проводиться с учетом их психопатологической структуры и патопластического влияния юношеского возраста.

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью выборки с достаточным объемом клинического материала

¹ Совместно с лабораторией нейровизуализации и мультимодального анализа (руководитель – проф., д.б.н. И.С. Лебедева).

² Совместно с лабораторией нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ (руководитель – проф. Т.П. Ключник).

³ Совместно с клиническим психологом, младшим научным сотрудником отдела юношеской психиатрии Ю. С. Фатеевым.

(126 больных), комплексом примененных методов исследования, адекватных поставленной цели и задачам, а также последующей оценкой степени достоверности полученных результатов с помощью статистического метода.

Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности «Психиатрия».

Основные положения диссертации представлены на научных конференциях: Всероссийская конференция молодых ученых "Эндогенные психические заболевания", посвященная памяти академика А.В. Снежневского (Москва, 09 октября 2020); XVII Съезд психиатров России «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению», Санкт-Петербург, 15 - 18 мая 2021 г.

Личный вклад автора.

Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку дизайна исследования, анализ научной литературы по теме диссертации, набор пациентов в исследование. Выполнены необходимые методы обследования, такие как клинико-психопатологический, клинико-катамнестический и психометрический, проведена обработка и анализ полученных в ходе исследования результатов, а также предприняты все этапы терапии больных. Произведен отбор больных для параклинических исследований. Автором сформулированы положения, выносимые на защиту, обоснованы полученные выводы, разработаны практические рекомендации, а также подготовлены публикации по теме исследования.

Апробация диссертации состоялась 16 декабря 2021 года на межотделенческой конференции ФГБНУ НЦПЗ.

Внедрение результатов исследования.

Результаты настоящего исследования нашли применение в практической работе клиники ФГБНУ НЦПЗ, а также филиалов ГБУЗ «ПКБ № 4 ДЗМ» ПНД №8 и ПНД №9.

Публикация результатов исследования.

Основные результаты исследования изложены в 9 научных публикациях, из них 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура работы.

Диссертация изложена на 244 страницах машинописного текста (основной текст 198 страниц, приложение 46 страницы) и состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 324 наименования (из них отечественных – 129, иностранных – 195). Приведено 22 таблицы, 17 рисунков и 3 клинических наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С учетом наиболее активного формирования социально-трудовых траекторий развития в юношеском возрасте, хронификации депрессивных расстройств в данном возрастном периоде оказывает существенное влияние на отдаленные этапы, в частности последующее поведение, эмоции и когнитивное развитие. ЮХЭД характеризуются атипией, полиморфизмом и фрагментарностью психопатологических расстройств, высокой частотой возникновения антивитаальных размышлений с суицидальными и несуйцидальными аутоагрессивными поступками, когнитивными нарушениями, формированием избегающего поведения и реакций отказа, а также большим удельным весом неаффективных включений в структуру депрессии.

На основании неоднородности и общих характеристик клинической картины данных состояний была разработана типология, с выделением двух типов: 1 тип – унитарные депрессии с гомономной аффективной психопатологической структурой; 2 тип - саплементарные депрессии с присоединением симптомов неаффективного регистра (рисунок 1).

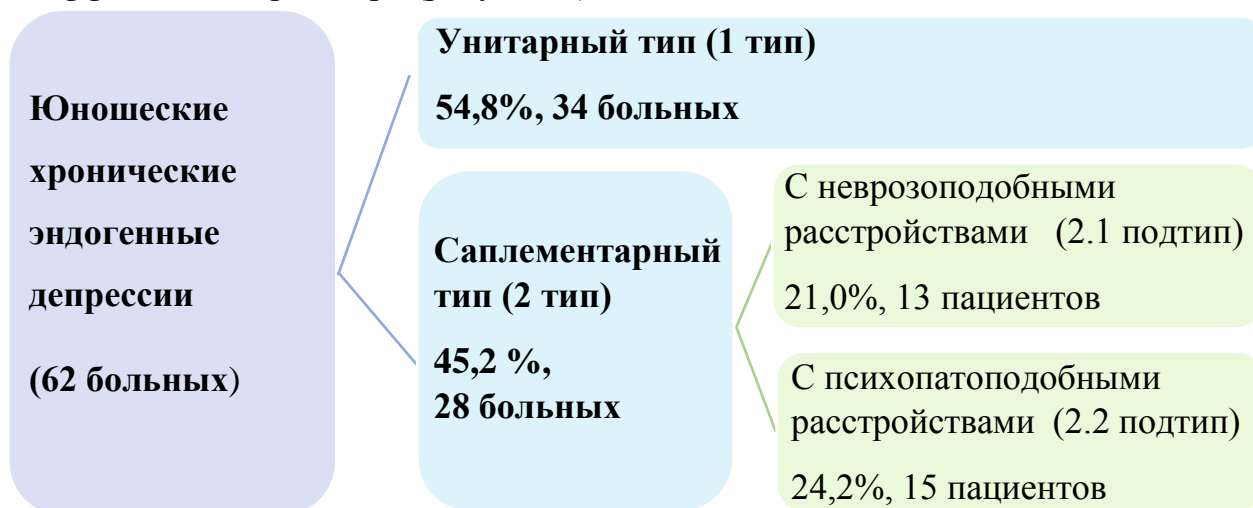


Рисунок 1. – Типология юношеских хронических эндогенных депрессий

У больных с 1 типом (клиническая группа - 54,8%, 34 больных; катамнестическая группа – 39,1%, 25 больных) преобладали симптомы негативной аффективности с апатией, ангедонией, физической и психической астенией, формированием болезненного бесчувствия, явлениями моральной анестезии, депрессивной девитализацией, с ослаблением или утратой влечения к жизни, расстройствами сна и аппетита.

Динамика данного типа ЮХЭД характеризовалась постепенной стереотипизацией и обеднением депрессивной симптоматики. Психический дискомфорт в начале болезни постепенно терял свою яркость и насыщенность, и начинали преобладать жалобы на «скуку», апатию, безрадостность, зачастую без

аффективной окраски переживаний. Длительность таких депрессий составляла в среднем $39,2 \pm 15,2$ мес. Также установлена достоверно наибольшая продолжительность депрессии у данных больных ($p < 0,05$), что свидетельствует о влиянии негативной аффективности на течение и длительность аффективных расстройств.

У больных 2 типа (клиническая группа - 45,2%, 28 больных; катамнестическая группа – 60,9%, 39 больных) депрессии отличались большей выраженностью явлений позитивной аффективности, а также полиморфизмом, глубиной и изменчивостью психопатологических симптомов, что связано с появлением в клинической картине явлений, находящихся вне рамок облигатных аффективных расстройств, динамика которых, при этом, имела четкую взаимосвязь со степенью выраженности аффекта. В связи с их полиморфизмом среди 2 типа было выделено два подтипа: *2.1 подтип* – с неврозоподобными расстройствами, *2.2 подтип* – с психопатоподобными расстройствами.

У больных 2.1 подтипа (клиническая группа - 21,0%, 13 больных; катамнестическая группа - 28,1%, 18 больных) депрессивные состояния характеризовались постепенным усложнением клинической картины с присоединением деперсонализационно-дереализационных (30,7%), обсессивно-фобических (61,5%), дисморфофобических (38,5%), и сенестоипохондрических расстройств (30,7%). Большой удельный вес в картине этих депрессий занимали нарушения в идеаторной сфере в виде трудностей сосредоточения и осмысления и, несмотря на преобладание тревожного аффекта, моторная заторможенность. Стоит отметить отсутствие суицидальных попыток, что, предположительно, связано с большим удельным весом ипохондрических расстройств.

Динамика депрессий данного подтипа характеризовалась дисгармоничными видоизменениями неврозоподобной симптоматики с уменьшением одних и усилением других расстройств. Длительность таких депрессий оказалась меньше, чем при 1 типе и составила в среднем $35,1 \pm 11,1$ мес.

У больных 2.2 подтипа (клиническая группа - 24,2%, 15 больных; катамнестическая группа – 32,8%, 21 больных) депрессивные состояния характеризовались преобладанием психопатоподобных расстройств, такими как поведенческие нарушения, раздражительность, оппозиционность, конфликтность, агрессия, злоупотребления ПАВ, делинквентное поведение. Подобные расстройства по субъективным ощущениям больных были обусловлены в первую очередь желанием снять внутреннее напряжение, облегчить состояние, «почувствовать какие-либо эмоции». Более значимо был выражен кататимный аффект, пациенты на протяжении всей болезни тяготились своим состоянием, отмечая «болезненные» ощущения «внутренней пустоты». При этом постепенно нарастали явления ангедонии и безрадостности, апатия, снижение мотиваций.

Динамика депрессий данного подтипа характеризовалась меньшим, по сравнению с другими разновидностями ЮХЭД, обеднением и стереотипизацией симптоматики. Несколько утрачивая свою яркость и насыщенность, депрессивные расстройства продолжали оставаться тягостными и болезненными для пациента. Длительность их была несколько больше, чем при 2.1. подтипе и составила $36,8 \pm 12,8$ мес.

При сравнительном анализе депрессий 1 и 2 типа были получены достоверные различия между показателями суммарного балла шкалы HDRS ($p=0,049$), с более высокими показателями при 2 типе, что демонстрирует отягощающее влияние неаффективной симптоматики на тяжесть депрессии.

Проведенный анализ преморбидных характеристик продемонстрировал преобладание наследственной отягощённости, различных аномалий развития и протекания возрастных кризов у больных со 2 типом ($p<0,5$), а также большую встречаемость при ЮХЭД в целом, в сравнении с нехроническими юношескими депрессиями [Олейчик И.В., 2011] и хроническими депрессиями зрелого возраста [Дикая Т.И., 2013]. Факторы, выступающие в роли экзогенной провокации, наблюдались у 51,6%, что значительно меньше относительно нехронических юношеских депрессий [Олейчик И.В., 2011] и хронифицированных депрессивных состояний в зрелом возрасте [Дикая Т.И., 2013; Петрунько О.В., 2017], что говорит о большей предрасположенности к аутохтонному развитию хронических депрессий в данном возрастном периоде.

При анализе преморбидных черт личности среди больных с ЮХЭД преобладала группа шизоидов (72,2%), в частности истерошизоиды (31,7%). При типологическом сравнении у больных с унитарным типом ЮХЭД достоверно чаще встречалась группа шизоидов ($p<0,5$). По степени выраженности при всех типах ЮХЭД превалировали характерологические особенности, не достигающие уровня расстройств личности.

Исследование уровня преморбидного функционирования по шкале PAS (Premorbid Adjustment Scale), продемонстрировало постепенное его ухудшение у всех типов, по мере приближения дебюта депрессии. Наиболее выраженное снижение уровня преморбидного функционирования продемонстрировали больные 2.2 типа во всех возрастных периодах, кроме того, отмечались достоверные различия подшкал «общие характеристики» при сравнении больных 1 и 2 типа ($p<0,05$), с более высокими показателями при 2 типе, что согласуется с клиническими данными о дезадаптирующем влиянии симптомов неаффективного регистра в структуре депрессии.

Анализ социально-трудового статуса показал, что на момент поступления в стационар большинство пациентов (59,5%) получали образование и не совмещали

его с работой. Самый неблагоприятный социально-трудовой статус отмечался у пациентов 2.2 подтипа, среди которых 47,2% «не учились и не работали».

Таким образом, полученные данные демонстрируют, что совокупность таких факторов, как наследственная отягощенность, особенности раннего развития, аномалии возрастных кризов являются предрасположением к возникновению ЮХЭД ($p < 0,05$).

Проведенное комплексное патогенетическое исследование больных из клинической группы включало нейрофизиологическое, иммунологическое и нейропсихологическое обследование. Были выявлены определенные биологические нарушения, выступающие в роли биомаркеров, включающих нейровоспаление, нейрофизиологические аномалии, когнитивную дисфункцию.

По данным нейрофизиологического исследования больных ЮХЭД из клинической группы была выявлена правополушарная асимметрия характерная для депрессивных расстройств [van der Vinne N. et al., 2019]. Ее большая выраженность свойственна большей длительности заболевания и отражает нарастание соответствующих нейро- и психофизиологических процессов. Вместе с тем, отмеченные у больных со 2 типом ЮХЭД аномалии в виде левополушарной асимметрии сходны с теми, что регистрируются при шизофрении [Gordon et al., 2010].

Полученные клинико-иммунологические данные демонстрируют вовлеченность иммунных механизмов в возникновение ЮХЭД. Было установлено, что у больных ЮХЭД и группы сравнения (юношеские депрессии длительностью менее 2 лет) при первичном и повторном обследовании выявлено достоверное повышение маркеров воспаления (ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ) ($p < 0,05$). При этом значение ЛЭ при первичном обследовании было более высокое у больных из группы сравнения. Также у больных с ЮХЭД отсутствовала разница ($p > 0,05$) при первичном и повторном обследовании, что отражает хронификацию процесса и истощение клеточного звена иммунитета. При сравнительном анализе респондеров с нонреспондерами среди больных ЮХЭД были выявлены более высокие значения $\alpha 1$ -ПИ на момент госпитализации у респондеров ($U=31$; $p=0,002$).

Согласно полученным данным нейропсихологического профиля можно заключить о наличии особенностей нейрокогнитивного функционирования у больных ЮХЭД. У данных больных, в отличие от пациентов из группы сравнения, наблюдалась правополушарная симптоматика и дисфункция легкой степени выраженности передних отделов левого полушария головного мозга. У пациентов 1 типа в отличие от 2 типа более выражена правополушарная симптоматика, а также снижение рабочей памяти (дорсолатеральные отделы головного мозга) и избирательное внимание (передняя поясная кора). Для пациентов 2 типа было характерно наличие трудностей в принятии решения в условиях неопределенности

(снижение фонетической беглости). Сравнительный анализ 2.1 и 2.2 подтипов продемонстрировал, что пациенты 2.1 подтипа меньше всего отличаются от контрольной группы, при этом пациенты 2.2 подтипа показали снижения функции контроля, что может проявляться импульсивностью и принятию необдуманных решений. Таким образом, было установлено увеличение степени выраженности и глубины когнитивных расстройств у пациентов с ЮХЭД, что следует учитывать при постановке диагноза и выборе терапевтической стратегии.

Течение ЮХЭД по данным проведенного катamnестического исследования, в большинстве случаев имело персистирующий характер с колебанием интенсивности депрессивных расстройств. Характерны были кратковременные «гипоманиакальные окна» длительностью от нескольких суток до 2 недель. Отмечался клинический патоморфоз депрессии, обусловленный взрослением пациентов и выходом за пределы юношеского возраста (средний возраст на момент катamnеза - $28,7 \pm 2,5$ лет). На фоне сохранения атипичии и полиморфизма клинической картины отмечалась постепенная нивелировка свойственных юношескому возрасту синдромокомплексов (дисморфофобического, гебоидного, метафизических расстройств).

При анализе десятилетнего течения ЮХЭД было выделено три варианта: регрессиентное (23,4%); монотонное (35,9%); прогрессиентное (40,6%).

При регрессиентном течении (23,4%) в первую очередь отмечалась редукция (вплоть до полного исчезновения) психопатологических расстройств не аффективного регистра. Данный вариант течения был наиболее характерен для 2.1 подтипа (33,3%) и наиболее редко отмечался у больных 2.2 типа (19,0%) ($p < 0,05$).

При монотонном течении (35,9%) ЮХЭД отличались малой изменчивостью отдельных проявлений на всем протяжении болезни. Отмечалась стабильность психопатологической картины на протяжении многих лет, без какой-либо отчетливой динамики. При этом сохранялась возможность к относительно успешной социально-трудовой адаптации. Среди больных с монотонным течением чаще встречались больные 1 типа (56,0%) и наиболее редко больные 2.2 типа (19,0%) ($p < 0,05$).

Прогрессиентное течение (40,6%) характеризовалось постепенным присоединением новых психопатологических расстройств, либо утяжелением уже имеющихся. В 7 случаях (10,9%) течение заболевания характеризовалось развитием манифестного психотического приступа (на $4,5 \pm 2,0$ году болезни). В 8,0% (2 больных) при 1 типе, в 6,3% (1 больной) при 2.1 типе, в 17,4% (4 больных) при 2.2 типе. В двух случаях (3,1%) имели место завершённые суициды (на $3,5 \pm 1,2$ году заболевания при 2 типе). Течение депрессии у таких пациентов отличалось выраженной прогрессиентностью и резистентностью к терапии. Среди больных с

прогредиентным течением наибольший удельный вес занимали больные 2.2 подтипа (51,3%) и наиболее редко встречались больные 1 типа (24,0%) ($p < 0,05$).

При оценке социального функционирования (по шкале PSP) при 2.2 подтипе отмечалось наименьшее количество больных с полной социально-трудовой адаптацией (71-100 баллов), а также, наименьшее среднее значение баллов по шкале PSP (56,67) ($p < 0,05$). Наибольшее количество больных с высоким уровнем функционирования пришлось на больных 1 типа (69,5%) ($p < 0,05$).

При сравнении унитарных и саплементарных типов депрессии отмечается преобладание суммарного балла и баллов по подшкале негативных расстройств шкалы SOPS при 2 типе на момент катamnестического исследования ($p = 0,018$), что соответствует данным полученным при обследовании больных из клинической группы о существенном влиянии сопутствующей неврозоподобной и психопатоподобной симптоматики на выраженность депрессивных расстройств.

Для обобщенной интегративной оценки исхода ЮХЭД на этапе 10-ти летнего катamnеза были использованы четыре степени тяжести [Каледа В.Г., 2009]: «благоприятный», «относительно благоприятный», «относительно неблагоприятный», «неблагоприятный».

«Благоприятный» исход встречался в 19,6% наблюдений (81-100 баллов по шкале PSP). Под данным вариантом исхода подразумевалась ремиссия высокого качества с отсутствием отчетливой психопатологической симптоматики. Пациенты имели высокий уровень социально-трудового статуса и были адаптированы во всех сферах жизни. Подобный уровень функционирования чаще всего встречался при регрессирующем варианте течения депрессии. На момент катamnеза наибольшее количество благоприятных исходов продемонстрировали пациенты 1 типа (30,4%) ($p < 0,05$).

«Относительно благоприятный» исход продемонстрировали 23,21% пациентов (61-80 баллов по шкале PSP). Данный вариант исхода выражался в сохранении психопатологической симптоматики на незначительном уровне с некоторым понижением или сохранением прежнего уровня социально-трудовой, учебной адаптации и довольно высоким качеством жизни. Подобный уровень функционирования чаще всего встречался при монотонном варианте течения, а также превалировал практически в равной степени при 1 типе и 2.1 подтипе (39,1% и 37,5% соответственно).

«Относительно неблагоприятный» исход (41-60 баллов по шкале PSP), был отмечен в 35,71% наблюдений. Он выражался в виде сохранения на прежнем уровне или незначительной редукции психопатологической симптоматики представленной аффективными, неврозоподобными или психопатоподобными расстройствами. Отмечалось значительное снижение социально-трудовой адаптации, низкая устойчивость к стрессовым факторам, ограничение сфер

интересов, ухудшение качества жизни. Подобный исход чаще всего встречался при прогрессивном течении ЮХЭД и превалировал при 2.2 подтипе (47,1%).

«Неблагоприятный» исход (1-40 баллов по шкале PSP) на момент 10-ти летнего катамнеза наблюдался у 21,43%. Он выражался в прогрессивном течении заболевания с постепенным утяжелением и углублением симптоматики. Отмечалась стойкая дезадаптация в социально-трудовых сферах, зачастую с формированием инвалидности. Подобный уровень функционирования чаще всего также встречался при прогрессивном варианте течения и превалировал при 2.2 подтипе (41,2%).

Таким образом, пациенты с 1 типом продемонстрировали наиболее благоприятное течение с наилучшими исходами на момент катамнестического исследования, а пациенты с 2.2 подтипом преимущественно неблагоприятное течение, что подтверждается интегративной оценкой исходов.

Кроме того, установлена обратная зависимость уровня исхода по шкале PSP от длительности между началом депрессивных расстройств и первичным обращением за психиатрической помощью ($p < 0,05$), что согласуется с общими данными о том, что чем больше длительность нелеченного состояния, тем хуже исход [Fraguas D. et al., 2014; Goff D. et al., 2018]

При диагностической оценке больных с ЮХЭД на этапе госпитализации в большинстве случаев состояние квалифицировалось в рамках эндогенных аффективных расстройств (70,3%) («Биполярное аффективное расстройство» (F31.3, F31.4), «Депрессивный эпизод» (F32) (кроме F32.3), «Рекуррентное депрессивное расстройство» (F33) (кроме F33.3), «Устойчивые (хронические) расстройства настроения (аффективные расстройства)» (F34) («Циклотимия» (F34.0) и «Дистимия» (F34.1)). При этом в 29,7% состояние диагностировалось в рамках заболеваний шизофренического спектра (F21). На момент катамнеза у около 60% больных первично выставленный диагноз был подтвержден.

У 10,9% больных, которые перенесли психотический приступ (F20, F25) при первичном обследовании было диагностировано шизотипическое расстройство (F21). Наибольшее количество таких случаев продемонстрировал 2.2 тип (17,4%).

Стоит отметить, что при катамнестическом исследовании не было выявлено прямой взаимосвязи между диагнозом и вариантом течения ЮХЭД ($p > 0,05$). Так, у 10% больных с шизотипическим расстройством отмечалось регрессивное течение, у 50% - монотонное, и у 40% – прогрессивное. При этом в группе больных с аффективным заболеванием у 14% было регрессивное течение, у 50% - прогрессивное и у 36% – монотонное. Эти данные показывают, что дальнейшее течение заболевания не всегда определяется нозологической принадлежностью и зависит от совокупности различных факторов.

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют об отягощающем влиянии симптомов неаффективного спектра в структуре депрессии на ее течение, прогноз, степень тяжести и выраженность негативной аффективности. Данные, полученные при изучении течения хронических депрессий в юношеском возрасте, также согласуются с данными неуклонном увеличении удельного веса негативной аффективности, с возможным постепенным усложнением структуры депрессии при её хронификации [Smulevich A. et al., 2011, 2020]. Также установлено, что негативная аффективность, диагностируемая на высоте состояния при ЮХЭД зачастую нивелирующиеся при улучшении состояния.

В процессе проведенного исследования были разработаны подходы к комплексной терапии и разработке индивидуальной тактики для каждого типа.

Согласно современным рекомендациям [Олейчик И.В., 2011, 2019] по лечению депрессий юношеского возраста, а также учитывая меньший риск появления побочных эффектов и более удобный режим приема лекарств, предпочтение отдавалось СИОЗС. В целях повышения эффективности терапии, а также в связи с большой частотой встречаемости не аффективных психопатологических расстройств целесообразным было использование в терапии небольшие терапевтические дозы атипичных нейролептиков (оланзапин, арипипразол, кветиапин), которые также обладают доказанным положительным действием на когнитивные функции, а также высокой эффективностью в отношении редукции раздражительности, эксплозивности и суицидального риска [Олейчик И.В., 2011, 2019; Goozee R. et al., 2016; MacKenzie N. et al., 2018] (таблица 1). В качестве вспомогательных средств в рамках комбинированной терапии использовались нормотимики и транквилизаторы, а при недостаточном терапевтическом эффекте в редких случаях могли быть применены невысокие дозы типичных нейролептиков (трифлуоперазин, флупентиксол). Учитывалась не только необходимость купирования вышеописанных расстройств, но и риск их усиления в первую неделю на фоне лечения мототерапией антидепрессантами. Хлорпромазиновый эквивалент по всей выборке составил в среднем 252,7 мг/сут.

Таблица 1. Схема купирующего лечения больных ЮХЭД по выделенным типам

1 тип	2 тип	
	2.1 тип	2.2 тип
Антидепрессанты		
Препараты 1 выбора:	Препараты 1 выбора:	Препараты 1 выбора:
СИОЗС (сертралин, эсциталопрам) СИОЗСиН (венлафаксин, милнаципран)	СИОЗС (флувоксамин, пароксетин, сертралин) СИОЗСиН (дулоксетин)	СИОЗС (флувоксамин, сертралин) СИОЗСиН (венлафаксин, дулоксетин) *При высоком суицидальном риске: ТАЦ (амитриптилин) инфузионно
Препараты 2 выбора:	Препараты 2 выбора:	Препараты 2 выбора:
ТАЦ (амитриптилин, имипрамин, анафранил)+СИОЗС, СИОЗИН	другие АД (НССА (миртазапин), агомелатин) ТАЦ (амитриптилин) ТАЦ +СИОЗС, СИОЗИН	ТАЦ (амитриптилин) и НССА ТАЦ +СИОЗС, СИОЗИН, НССА
Нейролептики		
Препараты 1 выбора:	Препараты 1 выбора:	Препараты 1 выбора:
арипипразол (до 10 мг)	кветиапин (до 200 мг) оланзапин (до 10 мг) арипипразол (до 15 мг)	оланзапин (до 10 мг) кветиапин (до 400 мг) арипипразол (до 15 мг) палиперидон (до 6 мг)
Препараты 2 выбора:	Препараты 2 выбора:	Препараты 2 выбора:
трифлуоперазин (2,5-5 мг)	трифлуоперазин(5-10 мг) флупентикос (1-5 мг) хлорпротиксен (до 75 мг)	трифлуоперазин(5-10 мг) флупентиксол (1-5 мг)
Препараты иных фармакологических групп		
нормотимики (вальпроевая кислота, окскарбазепин, карбамазепин, ламотриджин) - редко (13,6%) транквилизаторы (клоназепам, диазепам) - кратковременно, редко (8,5%)	нормотимики (вальпроевая кислота, окскарбазепин, карбамазепин, ламотриджин) – редко, кратковременно (16,1%) транквилизаторы (клоназепам, диазепам) – кратковременно (16,1%)	нормотимики (вальпроевая кислота, окскарбазепин, карбамазепин, ламотриджин, карбонат лития) (44,4%) транквилизаторы (клоназепам, диазепам) - кратковременно, редко (8,3%)

У больных ЮХЭД установлена высокая эффективность терапии в отношении депрессивных симптомов на этапе стационарного лечения по шкале HDRS (средняя редукция баллов – 65,2%). 15% больных оказались резистентными к терапии, что соответствует значениям, полученным при изучении распространенности резистентных депрессий среди больных с большим депрессивным расстройством [Ядгарова Н.Ф. 2018; Иванова А.А. 2019; Gaynes B.N., Lux L., 2020]. Однако редукция среднего балла по шкале SOPS была чуть меньше половины и составила 48,2%, а по шкале SANS – 43,6%, что говорит о сохранении остаточной симптоматики после проведенного курса стационарного лечения и необходимости продолжать прием терапии на последующих этапах терапии. При этом полученные данные демонстрируют, что как минимум половину негативных расстройств можно классифицировать, как вторичную негативную симптоматику, которая нивелируется по мере редукции депрессивного аффекта.

В настоящем исследовании выявлена связь между приверженностью к терапии больных из катamnестической группы по шкале Мориски-Грин [Morisky D.E., Green L.W. et al., 1986] и уровнем социального функционирования (PSP) ($p < 0,05$). Высокий уровень приверженности к терапии обеспечивал более качественные ремиссии, более успешную учебную, социальную и трудовую адаптацию даже при персистенции остаточной симптоматики. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости повышения уровня комплаенса у больных с ЮХЭД, проведения психообразовательных программ, направленных на разъяснение основ патогенеза депрессивных состояний, целей долгосрочной терапии, формирование представления о риске рецидива или сохранении хронического течения.

Таким образом, выявленная в процессе настоящего исследования возрастная специфичность клинической картины и течения ЮХЭД, полиморфизм и неоднородность их психопатологических проявлений, различия дальнейшего течения и исходов заболевания, способствуют усовершенствованию диагностической и прогностической оценки, разработке соответствующей терапевтической тактики и социореабилитационных мероприятий. Кроме того, установлено, что ЮХЭД могут быть отнесены к группе клинического риска развития шизофрении, что обуславливает необходимость тщательной оценки динамики состояния больного и последующего наблюдения за течением заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования юношеских хронических эндогенных депрессий позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Психопатологические особенности юношеских хронических эндогенных депрессий (ЮХЭД) определяются нейробиологическими и психологическими

особенностями данного возрастного периода, что обуславливает феноменологическую гетерогенность, полиморфизм, незавершенность и фрагментарность психопатологических симптомов, наличие дополнительных неаффективных включений. Хронификация депрессивного состояния в юношеском возрасте видоизменяет клинко-психопатологическую картину депрессии способствуя стереотипизации, обеднению и атипичности симптоматики с доминированием расстройств из круга негативной аффективности.

2. ЮХЭД подразделяются на следующие типологические разновидности: 1 тип – унитарные депрессии с гомономной аффективной психопатологической структурой; 2 тип - саплементарные депрессии с присоединением симптомов неаффективных регистров.

2.1. У больных с 1 типом преобладали симптомы негативной аффективности с апатией, ангедонией, физической и психической астенией, формированием болезненного бесчувствия, явлениями моральной анестезии, депрессивной девитализацией, с ослаблением или утратой влечения к жизни, расстройствами сна и аппетита, явлениями алекситимии, формированием депрессивного мировоззрения.

2.2. У больных 2 типа депрессии отличались большей выраженностью явлений позитивной аффективности, а также полиморфизмом, глубиной и изменчивостью психопатологических симптомов, что связано с появлением в клинической картине элементов, находящихся вне рамок облигатных аффективных расстройств. В связи с полиморфизмом этих симптомов выделено два подтипа: 2.1 подтип – с неврозоподобными расстройствами, 2.2 подтип – с психопатоподобными расстройствами.

2.2.1. У больных 2.1 подтипа депрессии характеризовались постепенным усложнением клинической картины с присоединением деперсонализационно-дереализационных, обсессивно-фобических, дисморфофобических и сенестоипохондрических расстройств, трудностей концентрации внимания с картиной «юношеской астенической несостоятельности».

2.2.2. Для больных 2.2 подтипа было характерно преобладание психопатоподобных расстройств, таких как поведенческие нарушения, раздражительность, оппозиционность, конфликтность, агрессия, злоупотребления ПАВ, делинквентное поведение.

3. На основании клинко-катамнестической части исследования уточнены условия возникновения, разновидности течения, выявлены дифференциально-диагностические и прогностически значимые параметры, осуществлена нозологическая оценка ЮХЭД.

3.1. Преморбидный склад личности у пациентов представлен преимущественно (72,2%, 91 больных) группой шизоидов. Установлено, что у всех больных

отмечается постепенное ухудшение преморбидного функционирования (по шкале PAS) по мере приближения начала депрессии с сохранением в «средних» границах. Аномалии раннего развития встречались в 54,8% случаев. В 81,7% имели место особенности протекания пубертатного криза.

3.2. При анализе десятилетнего течения было выделено три варианта течения: монотонное (26,8%, 17 больных); регрессиентное (32,8%, 21 больных); прогрессиентное (40,4%, 26 больных).

3.2.1. При монотонном течении (баллы 61-80 по шкале PSP) отмечалась малая изменчивость и незначительная динамика отдельных проявлений симптоматики на всем протяжении болезни. Сохранялась возможность относительно успешной социально-трудовой адаптации с формированием «относительно благоприятного» исхода. Среди больных с монотонным течением чаще встречались больные 1 типа (39,1%) ($p < 0,05$).

3.2.2. При регрессиентном течении отмечалась редукция (вплоть до полного исчезновения) психопатологических расстройств с формированием в дальнейшем ремиссии с «благоприятным исходом» с высоким уровнем функционирования по всем сферам жизни и полной социально-трудовой адаптацией (81-100 балл по шкале PSP). Чаще такое течение встречалось у больных 2.1 подтипа (50,0%) ($p < 0,05$).

3.2.3. Прогрессиентное течение характеризовалось постепенным присоединением новых психопатологических расстройств, либо утяжелением уже имеющихся и было ассоциировано с формированием в дальнейшем «относительно неблагоприятного» исхода, с отчетливым снижением как учебно-трудовой, так и социальной адаптации (баллы 50-31 по шкале PSP), а также с «неблагоприятным» (баллы < 40 по шкале PSP) исходом с социально-трудовой дезадаптацией. Такое течение наиболее часто встречалось у больных 2.2 подтипа (57,1%). В двух случаях (3,1%) имели место завершённые суициды (на $3,5 \pm 1,2$ году заболевания, у больных с 2 типа).

3.2.4. Течение заболевания с манифестацией психотического приступа наблюдалось в 10,9% (7 больных) (через $4,5 \pm 2,0$ года после начала заболевания), и встречалось только при прогрессиентном течении ЮХЭД.

3.3. На основании интегративной оценки было выявлено четыре варианта исхода ЮХЭД. Пациенты с 2.1 подтипом продемонстрировали наиболее благоприятное течение с наилучшими исходами («благоприятный», «относительно благоприятный») на момент катамнестического исследования (61-100 баллов по шкале PSP), а пациенты с 2.2 подтипом наименее благоприятное течение с преобладанием «относительно неблагоприятных», «неблагоприятных» исходов (1-60 баллов по шкале PSP).

3.4. Основными предикторами неблагоприятных исходов служат: наиболее выраженное снижение уровня преморбидного функционирования, высокая представленность аномалий раннего развития и особенностей протекания пубертатного криза, высокая представленность симптомов не аффективного регистра, в частности психопатоподобных расстройств, прогрессивный вариант течения.

3.5. Нозологическая оценка ЮХЭД на момент катамнеза в подавляющем большинстве представлена группой эндогенных аффективных расстройств (51,6%) (по МКБ-10: F31.3, F31.4, F32 (кроме F32.3), F33(F33.3), F34.0, F34.1). «Шизотипическое расстройство» (F21) встречалось в 18,8 % случаях и было характерно для больных с 1 типом, для больных 2.1 подтипом была характерна неврозоподобная шизофрения, а с 2.2 подтипом - психопатоподобная шизофрения. В 10,9% была диагностирована приступообразно-прогрессивная шизофрения, которая наблюдалась преимущественно у 2.2 типа ($p < 0,05$).

4. У обследования больных с ЮХЭД установлены нейрофизиологические, иммунологические и нейропсихологические аномалии, что является важными дополнительными диагностическими критериями для оценки дальнейшего прогноза, качества терапии и нозологической дифференциации данных состояний.

4.1. При нейрофизиологическом исследовании были выявлены данные по межполушарной асимметрии, указывающие на отклонения этого показателя у больных с ЮХЭД. Обнаружена большая выраженность правополушарной асимметрии при большей длительности заболевания, что отражает нарастания соответствующих нейро- и психофизиологических процессов.

4.2. Полученные клинико-иммунологические данные демонстрируют вовлеченность иммунных механизмов в возникновение юношеских хронических эндогенных. У больных ЮХЭД при первичном и повторном обследовании выявлено достоверное повышение маркеров воспаления (ЛЭ и $\alpha 1$ -ПИ), однако отсутствует динамика ($p > 0,05$) после курса терапии, что отражает хронификацию процесса и истощение клеточного звена иммунитета.

4.3. Согласно полученным данным нейропсихологического профиля можно заключить о наличии особенностей нейрокогнитивного функционирования, которые представлены в большей степени, чем у депрессий без хронического течения. Кроме того, обнаружен ряд нейропсихологических аномалий различных для разных типов ЮХЭД.

5. Установлено, что тактика ведения больных с ЮХЭД определяется необходимостью комплексного, персонифицированного подхода, с учетом влияния возрастного фактора и привлечением наряду с фармакотерапией психотерапевтических и социо-реабилитационных стратегий, различающихся в зависимости от выявленных типологических разновидностей ЮХЭД.

Практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

Симптомы неаффективного спектра в структуре депрессии необходимо рассматривать в качестве фактора, оказывающего отягощающее влияние на степень тяжести депрессии и выраженность негативной аффективности, а также в качестве фактора риска манифестации шизофрении.

При нозологической оценке ЮХЭД, необходимо учитывать особенности течения депрессий различных типологических разновидностей, выделенных в данном исследовании.

При индивидуальном прогнозе рекомендовано анализировать условия формирования, особенности преморбидного этапа, а также психопатологические особенности ЮХЭД, отображенные в разработанной типологии.

Комплексный, персонифицированный подход к подбору психофармакотерапии и психотерапии, разработанный в данном исследовании, способствует оптимизации оказываемой специализированной помощи.

Результаты проведенного исследования могут быть использованы при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров, медицинских психологов и специалистов по функциональной диагностике, работающих на базе психиатрических клиник и диспансеров.

Методологические принципы, на базе которых построено данное исследование, могут быть применены для дальнейших научно-практических разработок в данной области.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК:

1. Мигалина, В.В. Хронические эндогенные депрессии в юношеском возрасте / В.В. Мигалина // Психиатрия. – 2020. – Т. 18. – № 1 (85). – С. 50-58.
2. Мигалина, В. В. Хронические эндогенные депрессии юношеского возраста / В. Г. Каледа, В. В. Мигалина // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №. 5-2. – С. 19-26.
3. Мигалина, В. В. Юношеские хронические эндогенные депрессии при расстройствах аффективного и шизофренического спектра / В. В. Мигалина // Психиатрия. – 2021. – Т. 19. – №. 1. – С. 54-62.
4. Мигалина, В. В. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / С. А. Зозуля, М. А. Омельченко, З. В. Сарманова, В. В. Мигалина, В. Г. Каледа, Т. П. Ключник // Психиатрия. – 2021. – Т. 19. – №. 2. – С. 29-38.
5. Мигалина, В. В. Нейрокогнитивное функционирование у пациентов юношеского возраста с депрессиями с аттенуированными симптомами шизофренического спектра / Ю. С. Фатеев, М. А. Омельченко, В. В. Мигалина,

И. В. Плужников, В. Г. Каледа // Психическое здоровье. – 2021. – Т. 16. – №. 1. – С. 12-21.

**Статьи в других периодических изданиях,
тезисы, представленные на конференциях:**

1. Мигалина, В.В., Терапевтическая модель лечения юношеских хронических эндогенных депрессий. В сборнике: Эндогенные психические расстройства. Материалы Всероссийской конференции молодых ученых посвященной памяти академика АМН СССР А.В. Снежневского / В.В. Мигалина, М.А. Омельченко // – 2020. – С.290-295.
2. Migalina, V. Depression and clinical high risk of psychosis in youth / M. Omelchenko, V. Migalina, V. Kaleda // European Psychiatry. – 2020. – Vol. 63. – No S1. – P. 204-205.
3. Мигалина, В. В., Психопатологические особенности затяжных депрессивных состояний в юношеском возрасте / М. А. Омельченко, В. В. Мигалина // Психиатрическая наука в истории и перспективе: Материалы Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию Научного центра психического здоровья, Москва, 07 июня 2019 года. – Москва: Научный центр психического здоровья, 2019. – С. 124-127.
4. Мигалина, В. В. Клинико-психопатологические особенности юношеских хронических эндогенных депрессий / В. В. Мигалина, М. А. Омельченко // Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению: Сборник тезисов, Санкт-Петербург, 15–18 мая 2021 года. – Санкт-Петербург: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, 2021. – С. 29-30.