

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ
ИМЕНИ В. М. БЕХТЕРЕВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ГАСАНОВ Рауф Фаикович

**ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО У ДЕТЕЙ:
КЛИНИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Специальность

3.1.17. Психиатрия и наркология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор
Игорь Владимирович Макаров

Санкт-Петербург, 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	19
1.1. История формирования представлений о гиперкинетическом расстройстве	19
1.2. Факторы риска формирования гиперкинетического расстройства.....	25
1.2.1. Генетические предикторы гиперкинетического расстройства.....	25
1.2.2. Роль резидуально-органического поражения головного мозга в формировании гиперкинетического расстройства	27
1.2.3. Состояние биоэлектрической активности мозга при гиперкинетическом расстройстве	30
1.2.4. Социальные факторы риска формирования гиперкинетического расстройства	32
1.3. Нейрохимический гомеостаз при гиперкинетическом расстройстве	34
1.3.1. Рольmonoаминов в формировании гиперкинетического расстройства....	34
1.3.2. Нарушение взаимодействия monoаминов систем при гиперкинетическом расстройстве	35
1.4. Психопатологические особенности больных детей, страдающих гиперкинетическим расстройством.....	38
1.4.1. Основные симптомы гиперкинетического расстройства у детей	38
1.4.2. Коморбидные и сопутствующие психические заболевания при гиперкинетическом расстройстве.....	41
1.4.2.1. Неврозоподобные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством.....	43
1.4.2.2. Тикозные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством.....	44
1.4.2.3. Тревожные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством.....	52
1.5. Нейропсихологические исследования гиперкинетического расстройства у детей.....	59

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	62
2.1. Дизайн исследования.....	62
2.1.1. Критерии включения.....	64
2.1.2. Критерии невключения.....	64
2.1.3. Критерии исключения включенных больных	64
2.2. Клиническое обследование.....	64
2.3. Психологическое исследование.....	65
2.4. Исследование биохимических параметров.....	67
2.5. Методы нейровизуализации.....	70
2.6. ЭЭГ-исследование.....	71
2.7. Статистический анализ.....	74
Глава 3. ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА В АСПЕКТЕ НЕЙРОХИМИИ.....	76
3.1. Изменения биохимического гомеостаза у пациентов с гиперкинетическим расстройством	76
3.2. Дифференциация гиперкинетического расстройства	79
3.3. Анализ периферических параметров катехоламинов в выделенных группах детей с гиперкинетическим расстройством.....	85
3.4. Анализ периферических параметров системы серотонина в выделенных группах детей с гиперкинетическим расстройством.....	94
Прямые корреляция уровней тирозина и триптофана	96
Прямые корреляция уровня 5НТР и 5НТР/Три	97
Прямые корреляция уровня 5-ОИУК с показателями обмена норадренергической системы.....	97
Глава 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С	

ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ	108
4.1. Показатели импульсивности, невнимательности и гиперактивности.....	108
4.2. Коморбидные состояния.....	115
4.2.1. Головные боли	115
4.2.2. Астенические состояния	120
4.2.3. Энурез, энкопрез у детей с гиперкинетическим расстройством.....	123
4.2.4. Тикозные гиперкинезы.....	126
4.2.5. Тревожные расстройства.....	136
4.2.6. Специфические расстройства учебных навыков.....	159
4.2.7. Эмоциональные нарушения.....	163
4.3. Когнитивные нарушения.....	171
Глава 5. НЕЙРОАНАТОМИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ.....	181
5.1. Нейровизуализационные исследования у детей с гиперкинетическим расстройством.....	181
5.2. Функциональные исследования при гиперкинетическом расстройстве....	184
5.2.1. Визуальный анализ ЭЭГ	184
5.2.2. Количественный анализ ЭЭГ	191
Глава 6. ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ.....	211
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	239
ВЫВОДЫ.....	267
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	270
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	271
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	273

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Гиперкинетическое расстройство (ГР) определяется как хроническое непроцессуальное расстройство, отражающее характерное для особой формы дизонтогенеза нейробиологическое состояние с высокой распространенностью в детской популяции, и имеющее среди основных симптомов нарушение внимания, импульсивность и гиперактивность. В формировании хронического расстройства принимают участие, прежде всего, биологические факторы, рассматриваемые как наследственные механизмы, неспецифические «пусковые» факторы и факторы раннего повреждения головного мозга, поддерживающие течение заболевания и обеспечивающие уникальность каждого клинического случая. В этих ситуациях вклад каждого из перечисленных факторов на различных стадиях заболевания определяется рядом внешних условий.

Данные изменения находят отражение в метаболизме аминокислот (Anand N.S. et al., 2021; Skalny A.V. et al., 2021), жирных кислот и минералов (Robberecht H. et al., 2020), что оказывает существенное влияние на функции головного мозга (Sinn N., Bryan J., 2007; Rucklidge J.J., 2010). В частности, выявлены пониженные уровни таких аминокислот, как тирозин и фенилаланин — предшественников катехоламинов (адреналина, норадреналина и дофамина) (Bose S. et al., 2023), а также триптофана — предшественника серотонина (Banerjee E., Nandagopal K., 2015; Hou Y. et al., 2018; Leshem R. et al., 2021). Кроме того, отмечается увеличение концентрации метаболитов тирозина, таких как п-гидроксифенилпируват и п-гидроксифенилацетат, которые обладают нейротоксическими свойствами и связаны с повышением уровня свободных радикалов, активацией иммунных механизмов и повреждением гематоэнцефалического барьера (Cannon Homaei S. et al., 2022).

Изучение периферических показателей биологических жидкостей позволяет получить информацию о базовых биохимических процессах при

различных нейропсихиатрических состояниях, способствуя формированию как понимания патофизиологии заболеваний, так и выделения потенциальные биомаркеров (Sethi, S., Brietzke, E., 2015), терапевтические цели и индивидуализировать лечение. При этом ключевым аспектом становится специфика механизма патогенеза ГР. Обнажается тесная связь характера трансформацииmonoаминергических систем в коре головного мозга с клиническими проявлениями расстройства. Множество исследований направлены на изучение биохимических механизмов ГР: исследовались различные monoаминергические (дофаминергические, серотонинергические, норадренергические) показатели (Shaywitz S.E., Cohen D.J., Shaywitz B.A., 1978; Zametkin A.J., Rapoport J.L., 1987; Zametkin A.J., Karoum F., Rapoport J.L., 1987; Sandberg S., 1996; Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T. et al., 2005; Oades R.D., 2006). Большинство исследователей изучали патогенетические механизмы ГР, при этом зачастую сосредотачивались на ведущей роли отдельной monoаминергической системы (Shekim W.O., Javaid J. et al., 1983; Zametkin A.J., Rapoport J.L., 1987; Castellanos F.X., Giedd J.N. et al., 1994; F.X. Castellanos, Elia J. et al., 1994; Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T. et al., 2005). Есть сведения о вовлечении катехоламинов, которые указывают как на их активацию, так и на гипофункцию компонентов дофаминергической системы (Biederman J., Spencer T., 1999; Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T. et al., 2005). Некоторые данные были получены на материале изучения мочи. Monoамины обладают ограниченной способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) благодаря специальному транспорту и механизмам обратного захвата (Zhang et al., 2010). Однако в связи с незрелостью ГЭБ у детей и подростков проницаемость для monoаминов несколько повышена, что влияет на регуляцию центральной нейротрансмиссии в этот период (Schmitt G. et al., 2013).

Полученные М.Г. Узбековым (2006) данные показывают, что главным направлением изменений в дофаминергической системе при ГР является ее гиперфункция. Однако патогенетические механизмы ГР не могут быть объяснены нарушениями только одной нейромедиаторной системы. Известно,

что М.Г. Узбеков внес вклад в понимание участия нескольких моноаминовых систем в патогенезе ГР, предложив соответствующую концепцию их взаимовлияния и роли в развитии данного заболевания (Узбеков М.Г., 2006; Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А., 2016). Комплексный анализ патогенеза гастрита, выполненный М.Г. Узбековым, совпадает с гипотезой о гипофункции норадренинergicкой системы у детей, которую выдвинул W. Maas в 1984 году (1984), расширенной тремя годами позже до гипотезы неспецифических дисфункций катехоламинов A.J. Zametkin и J.L. Rapoport (1987). Указанные предположения разных авторов касаются дизрегуляции моноаминергических нейромедиаторных систем в качестве основного звена патогенеза гиперкинетического расстройства, которое, как пишет М.Г. Узбеков (2006), «...характеризуется глубокой дезорганизацией и дизрегуляцией метаболических процессов» (С. 36).

Клинический полиморфизм данного расстройства определяется высоким уровнем коморбидности, которая, по мнению многих авторов, является скорее правилом, чем исключением. Так, у 87% детей с ГР выявляется как минимум одно коморбидное расстройство, у 67% - минимум два коморбидных расстройства (Biederman J., Newcorn J., Sprich S., 1991). Наиболее часто рассматриваются следующие типы коморбидных заболеваний: тревожные/аффективные расстройства встречаются у 38% детей с ГР; расстройство привязанности – у 14%; тикозное расстройство у 11%; вызывающее оппозиционное расстройство – у 40% (Jensen P.S., Shervette R.E. 3rd, Xenakis S.N., Richters J., 1993). При этом E.R. Knell и D.E. Coming (1993) отмечают, что около 50% детей с ГР страдают тикозными расстройствами, выявляют нарушения речи (Брязгунов И.П., Касатикова Е.В., 2002; Dykman R.A., Ackerman P.T., 1991), а также диссомнии в виде сноговорения, снохождения, субъективного ощущения недостаточности сна при нормальной его продолжительности,очных кошмаров (Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., 2011; Набойченко Е.С., 2016; Калашникова Т.П., Анисимов Г.В., 2021).

Некоторые авторы среди сопутствующих ГР симптомов, отмечают: тревожность (у 74% мальчиков и 76% девочек), эмоционально-волевые нарушения, включающие в себя инфантильность поведения, стеснительность, обидчивость, раздражительность, плаксивость - у 72% мальчиков и 83% девочек, нарушения поведения - у 71% мальчиков и 68% девочек, головные боли - у 51% мальчиков и 53% девочек и ночной энурез - у 14% мальчиков и 12% девочек (Петрухин А.С., Заваденко Н.Н. и др., 1998; Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю., 2011; Заваденко Н.Н., 2014; Набойченко Е.С., 2016; Castellanos F.X., Rapoport J.L., 1992). Однако эти же авторы подчеркивают, что, если основные клинические симптомы ГР (невнимательность, гиперактивность и импульсивность) являются достаточно устойчивыми, то проявления тревожности, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений у детей обусловливается сложной внутрисемейной обстановкой, трудностями взаимоотношений с родителями и другими значимыми окружающими. Установление особенностей патогенеза, определение биохимического профиля отдельных случаев способствует не только совершенствованию методов лечения ГР, но и позволяет при выборе медикаментозной терапии учитывать сопутствующие и коморбидные состояния, связанные с гиперкинетическими расстройством.

За последние годы появилось большое количество исследований, включая систематические обзоры и мета-анализы, в попытке выделить периферические биомаркеры ГР. Однако полученные результаты отличаются многообразием и не могут считаться однозначными в попытке выбора кандидатов на биологические маркеры ГР в случае рассмотрения “небиологических” по своей структуре психических расстройств. Кроме того, одни и те же изменения лабораторных показателей обнаружены при разных психических расстройствах, что указывает на целесообразность исследования вероятного трансдиагностического генеза потенциальных периферических биомаркеров (Carvalho A.F. et al., 2020).

Степень разработанности темы исследования

Клинико-психопатологический профиль, патогенез и этиология гиперкинетического расстройства досконально изучены.

В настоящее время накоплен внушительный массив данных о влиянии средовых факторов на патогенез гиперкинетического расстройства (Узбеков М.Г., 2006; Кинтанар Л., Соловьева Ю.А., 2006; Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А., 2016; Shaywitz S.E., Cohen D.J., Shaywitz B.A., 1978; Shekim W.O., Rutledge M.J. et al., 1983; Zametkin A.J., Rapoport J.L., 1987; Zametkin A.J., 1989; Biederman J., Newcorn J., Sprich S., 1991; Castellanos F.X., Giedd J.N. et al., 1994; Castellanos F.X., Elia J. et al., 1994; Sandberg S., 1996; Biederman J., Spencer T., 1999; Oades R.D., 2006). Но данные остаются противоречивыми в силу дискутабельности представлений о механизмах нарушений нейроразвития в детском возрасте, что актуализируют исследования, направленные на уточнение путей патогенеза ГР.

Кроме того, накоплены сведения о множестве сопутствующих неврологических и психопатологических синдромов, сопровождающих гиперкинетическое расстройство (Брязгунов И.П., Касатикова Е.В., 2002; Калашникова Т.П., Анисимов Г.В., 2021; Dykman R.A., Ackerman P.T., 1991; Jensen P.S., Shervette R.E. 3rd et al., 1993). Однако нет единого представления о том, являются ли обнаруженные состояния при гиперкинетическом расстройстве сопутствующими или относятся к коморбидным.

Результаты патопсихологических исследований представлены разнообразным материалом отечественных и зарубежных авторов, но отличаются как в своем подходе к проблеме, так и в особенностях, что в ряде случаев не позволяет их применить для прогноза состояния (Безруких М.М., Логинова Е.С., 2006; Кинтанар Л., Соловьева Ю., Бония Р., 2006; Swanson J.M., Posner M., Potkin S. et al., 1991; Harman C., Posner M.I. et al., 1994; Posner M.I., Dehaene S., 1994; Coren S., 1999; Pennington B.F., Ozonoff S., 1996; Maedgen J.W., Carlson C.L., 2000; Garon N., Moore C., Waschbusch D.A., 2006; Naglieri

J.A., Goldstein S., 2006; Goldstein S., Reynolds C.R., 2010). По-прежнему, феноменологический и патопсихологический подходы остаются смежными, но не интегрированными в клиническую диагностику гиперкинетического расстройства.

Таким образом, поиск адекватного подхода, его ценность и, во многом, перспективность, которая представляется во многочисленных исследованиях, не обеспечивают степень разработанности в той мере, в которой могла бы обеспечить высокий уровень в исследовательской и клинической практике.

Цель исследования

Выявление клинико-биологических особенностей гиперкинетического расстройства (ГР) у детей дошкольного и младшего школьного возраста путем комплексного анализа взаимосвязей между клинико-психопатологическим профилем, периферическими биохимическими параметрами обменаmonoаминов и данными инструментальных методов исследования в условиях гетерогенности клинических проявлений и коморбидной патологии.

Задачи исследования

1. Провести клинико-психопатологический анализ структуры ГР с оценкой выраженности основных симптомов (невнимательность, гиперактивность, импульсивность) и выявить частоту и характер коморбидных неврологических и психических расстройств.
2. Определить содержание основных monoаминов (дофамина, норадреналина, адреналина, серотонина), их предшественников (тироzin, триптофан) и метаболитов в периферических биологических жидкостях у детей с ГР в сравнении с контрольной группой.

3. На основании многомерного кластерного анализа клинических и биохимических данных разработать типологию ГР, выделив дифференцированные клинико-биологические подтипы.
4. Оценить вклад основных медико-биологических (перинатальные, биографические) и наследственных факторов риска в формирование выделенных подтипов ГР.
5. Исследовать особенности высших психических функций и их связь с клинико-биохимическими параметрами у детей с различными подтипами ГР.
6. Изучить структурно-морфологические (по данным МРТ) и нейрофизиологические (по данным ЭЭГ) характеристики головного мозга у пациентов с выделенными подтипами ГР.
7. Разработать практические рекомендации по дифференциальной диагностике и комплексному подходу к ведению детей с ГР с учетом клинико-биологической гетерогенности расстройства.

Научная новизна

Впервые на материале обследования репрезентативной выборки из 404 наблюдений выявлены особенности биохимической неоднородности гиперкинетического расстройства.

Выявлены особенности распределения периферических биохимических параметров и клинических проявлений гиперкинетического расстройства у детей.

Впервые описаны структурно-морфологические и нейрофизиологические особенности гиперкинетического расстройства в условиях клинической гетерогенности заболевания и различного распределения содержания периферических биохимических показателей цепи обмена дофаминовой, норадренергической и серотониновой систем.

Впервые выявлено распределение тяжести сопутствующих и коморбидных психических заболеваний и неврологических расстройств в соответствии с выделенными типами гиперкинетического расстройства.

Впервые проведена аналитическая оценка клинической и патопсихологической структуры дифференцированных типов гиперкинетического расстройства с учетом психопатологической гетерогенности. Впервые выделены особенности высших психических функций в условиях клинико-биологической гетерогенности состояния.

Теоретическая и практическая значимость

Изучено распределение периферических биохимических показателейmonoаминовых систем при гиперкинетическом расстройстве. Впервые проведена комплексная сравнительная оценка состояния периферических биохимических параметров цепи обмена monoаминовых систем при гиперкинетическом расстройстве в условиях его клинической гетерогенности. Получены новые данные о выраженности основных симптомов гиперкинетического расстройства и коморбидных состояниях, которые позволяют выделить диагностическую и прогностическую ценность клинико-биологических факторов. Определено значение данных нейровизуализации в условиях клинико-биологической гетерогенности гиперкинетического расстройства у детей. На основании сформулированной концепции о клинической гетерогенности заболевания разработаны практические рекомендации к диагностике гиперкинетического расстройства, учитывающие клинико-биологическую гетерогенность различных типов гиперкинетического расстройства и его коморбидных состояний.

Результаты исследования доказывают, что предложенная типология ГР, основанная на интеграции клинических и биологических маркеров, является научно обоснованной, имеет четкие нейробиологические корреляты и открывает перспективы для разработки персонализированных подходов к диагностике и терапии гиперкинетического расстройства у детей.

Методология исследования

Настоящая работа является фрагментом многолетнего исследования, проводимого в отделении детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева под руководством профессора И.В. Макарова. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме «Патогенез гиперкинетического расстройства у детей в свете представлений о гетерогенности заболевания», регистрационный номер 01970006723.

Материал для настоящей работы собран в период с 2017-2022 гг. в отделении детской психиатрии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

Соответствие принципам биоэтики: проведение исследования соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. (последние изменения внесены в 2013 г.).

Исследование одобрено Этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 35 от 17.04.2017 г.).

Обследование пациента, забор биологического материала и подготовка образцов проводились в соответствии с Руководством по стандартизированному сбору биомаркеров крови в психиатрии: Этапы лабораторной валидности – консенсус Рабочей группы по биомаркерам WFSBP.

Основная гипотеза: гиперкинетическое расстройство клинически гетерогенно, что может быть обусловлено биологическими особенностями состояния и определяет степень выраженности коморбидных расстройств

Методы исследования: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический с применением параметрических шкал, инструментальный (нейрофизиологические, нейровизуализационные исследования), статистический.

Информированное согласие участников исследования от законных представителей пациентов получены в соответствие с требованиями о Надлежащей клинической практике до начала каких-либо вмешательств. Участие в исследовании было добровольным и основано на предоставленной пациенту полной информации о целях, методах, рисках и выгодах исследования. Оплата лабораторных тестов, нейрофизиологических и нейровизуализационных работ проведена законными представителями при добровольном информированном согласии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гиперкинетическое расстройство у детей является гетерогенным состоянием, которое может быть дифференцировано на три клинико-биологических подтипа («импульсивный», «гиперактивный», «невнимательный») на основе уникальных профилей периферических биохимических показателей обменаmonoаминов.
2. Формирование различных подтипов ГР детерминировано разным соотношением наследственных (преобладающих при импульсивном и гиперактивном типах) и приобретенных медико-биологических факторов (преобладающих при невнимательном типе).
3. Характер и частота коморбидных состояний (тикозные гиперкинезы, тревожные расстройства, специфические расстройства учебных навыков, головные боли, энурез, астении) статистически значимо связаны с определенным подтипов ГР, что подтверждает их патогенетическую общность.
4. Нарушения отдельных когнитивных функций (внимание, зрительно-моторная координация) при ГР носят неоднородный характер и имеют специфические корреляционные связи с биохимическими параметрами в зависимости от подтипа расстройства.

5. Данные нейровизуализации (МРТ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ) подтверждают нейробиологическую гетерогенность подтипов ГР, выявляя различия в структурно-морфологических и нейрофизиологических церебральных характеристиках.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены в виде докладов:

Гиперкинетическое расстройство: современные тенденции к изменению диагностических критериев / Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского института им. В.М. Бехтерева, 18-19 мая 2017 года Санкт-Петербург; The use of allogeneic human umbilical cord blood cells in children: the effectiveness and safety of the method. Лиссабон, Португалия, 2-5 октября. 34th ECNP Congress (Hybrid), (постерный доклад), 2021г.; Effectiveness and safety of allogeneic umbilical cord blood cells in children with autism. Колумбия, Картагена, 18-21 октября 2021 г. 21st WPA World Congress of Psychiatry (Virtual), (постерный доклад); Проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Миздрава России (Санкт-Петербург, май 2021 г.); Принципы фармакотерапии гиперкинетического расстройства в детском возрасте, осложненного сопутствующими психопатологическими синдромами / XVIII международный научный конгресс «Рациональная фармакотерапия "Золотая осень"», 12-14 октября 2023 г.

Публикации результатов исследования

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 38 публикациях, из них – 30 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации, 7 опубликовано в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, а также в методических рекомендациях и учебных пособиях.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность в амбулаторной и стационарной деятельности детского отделения НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, кабинетов врачей-психиатров, неврологов и врачей функциональной диагностики Санкт-Петербургского медицинского центра «ДЭМ». Материалы исследования используются при формировании программ обучения учебного центра НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербургского центра креативной педагогики и психологии.

Личный вклад автора в работу

Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку его дизайна и методологии, анализ теоретической основы и литературных источников, создание практической базы проведения работы, формулировку целей и задач исследования, критериев включения и невключения.

Лично автором проведен набор пациентов в исследование, все больные обследованы психопатологическим и психометрическим методами, произведен ретроспективный анализ всей имеющейся медицинской документации.

Лично автором проанализированы взаимосвязи между биологическими маркерами и клиническими особенностями пациентов. При обследовании проведен анализ всех этапов течения заболевания и применявшимся терапевтических подходов.

Отбор всех выборок больных для параклинических исследований, их клинико-психопатологическое и психометрическое обследование (за исключением теста Векслера) также осуществлено автором.

Автор лично применял статистический метод для верификации полученных результатов и установления их степени достоверности. Все данные изложены в тексте диссертации.

Степень достоверности и апробация диссертации

Автором лично выполнены все этапы настоящего исследования, включая разработку его дизайна и методологии, анализ теоретической основы и литературных источников, создание практической базы проведения работы, формулировку целей и задач исследования, критериев включения и невключения.

Лично автором проведен набор пациентов в исследование, все больные обследованы психопатологическим и психометрическим методами, произведен ретроспективный анализ всей имеющейся медицинской документации. Лично автором проанализированы взаимосвязи между биологическими маркерами и клиническими особенностями пациентов.

При обследовании проведен анализ всех этапов течения заболевания и применявшимся терапевтических подходов. Отбор всех выборок больных для параклинических исследований, их клинико-психопатологическое и психометрическое обследование (за исключением теста Векслера) также осуществлено автором.

Автор самостоятельно проанализировал ЭЭГ исследования, осуществив как качественный, так и количественный анализ. Автор лично применял выполнил статистический анализ для верификации полученных результатов и установления их степени достоверности. На этом основании он сформулировал выводы, определил научные положения, выносимые на защиту, оценил практическую значимость представленного к защите исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология:

1. Решение задач в области социально-психологических основ психических, наркологических и сексуальных расстройств: изучены онтогенетические, средовые и этиологические закономерности развития и течения гиперкинетического расстройства.
2. В диссертационном исследовании применялся как категориальный, так и дименсиональный подход к классификации гиперкинетического расстройства с опорой на принципы общей и частной психопатологии.
3. Изучены биохимические и нейрофизиологические отклонения как патогенетические основы гиперкинетического расстройства с учетом влияния факторов риска.
4. Подробно изучена клиническая картина и патопсихологические характеристики трех типов гиперкинетического расстройства.
5. Выделены биохимические и нейрофизиологические показатели, имеющие диагностическое и прогностическое значение, оценка которого проведена с помощью математико-статистического моделирования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 320 страницах печатного текста, включает введение, 6 глав, заключение, выводы, список сокращений, список цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 41 рисунком. В библиографии 447 источников, из которых 69 русскоязычных, 378 иностранных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. История формирования представлений о гиперкинетическом расстройстве

Самые ранние из зарегистрированных признаков данного синдрома, относились еще ко временам Гиппократа и Платона.

Первые упоминания о невнимательности и импульсивности как о результате болезненного процесса, «нарушения внутреннего равновесия» мы находим у Гиппократа. В 493 году до н. э. Гиппократ описывает состояние, которое соответствует тому, что мы теперь называем гиперкинетическим расстройством. Он приводит в пример пациентов, которые, получив информацию и не успев ее обработать, стремились выдать собственное суждение (Холмогорова Г.Т., 2018).

Долгое время точка зрения Гиппократа на эту проблему оставалась незыблемой. Но в процессе обучения учителя часто сталкивались с проблемой невнимательности и гиперактивности своих учеников. Старые методы, предложенные предшественниками, не помогали, теоретические воззрения на природу этих явлений менялись. Назрела необходимость менять и концепцию, а также вырабатывать новые методы воздействия.

Напротив, Платон активно выступал против невнимательности своих студентов. Он не считал невнимательность расстройством или болезненным процессом. Отношение Платона к «невнимательным и нерадивым» ученикам не ограничивалось процессом селекции более подходящего педагогического «материала». Платон подчеркивал, что обучать детей на уроках надо не принуждением, а игровыми методами (Светлов Р.В., 2021). Представления Платона о сущности образования и невнимательности учеников послужили платформой для теории G.F. Still о «моральном дефекте» (Still G.F., 1910).

На протяжении веков постепенно складывалось и крепло мнение, что дети

с подобными «проблемами» не приобретают «аморальные» черты характера под влиянием окружающего их микросоциума, а рождаются такими. В этом свете интересны наблюдения средневекового врача М. Savonarola, прославившегося составлением первого медицинского пособия для акушерок, «Der Rosengarten» (Green M.H., 2009). В этой книге, как пишет G.F. Still (1910), описываются первые признаки гиперактивности у новорожденных: «быстрое движение», «энергично биться», «как будто заведенный».

В 1848 году симптомы гиперактивности описаны в виде образа Беспокойного Фила в детском рассказе немецкого врача Н. Hoffmann. Еще в 1845 году Heinrich Hoffmann в сборнике «Der Struwwelpeter» описывал поведения маленького мальчика, рассеянного, неловкого, импульсивного и совсем не умеющего вести себя в обществе. Описание поведения Непоседы Фила во многом передает образ ребенка с гиперкинетическим расстройством (Thome J., Jacobs K.A., 2004).

Серьезный клинический вклад в изучение ГР у детей внесен английским педиатром G.F. Still. G.F. Still выделил группу детей из своей клинической практики, у которых наблюдался дефицит в «произвольном сдерживании», приводящий к «дефекту в моральном контроле» (Still G.F., 1910). Агрессивные, страстные, не подчиняющиеся общепринятым нормам и правилам поведения, невнимательные, импульсивные и гиперактивные, многие из этих детей сегодня диагностированы как не только страдающие ГР, но также имеющие все признаки оппозиционно-вызывающего расстройства и даже расстройства поведения. G.F. Still оказался весьма проницательным, учитывая, что через столетие основные характеристики данного расстройства были включены в диагностические критерии СДВГ, среди них выделяется: 1. преобладание мальчиков в соотношении 3 : 1 (по мнению G.F. Still); 2. высокая вероятность сочетания с антиобщественным поведением и депрессией; 3. наследственная отягощенность алкоголизмом, «преступным» поведением и депрессией среди биологических родственников; 4. семейная предрасположенность к неаккуратности, вероятно наследственного происхождения; 5. возможный

резидуально-органический фон расстройства. Автор перечисляет три разновидности выделенного расстройства, которые поразительно напоминают подтипы/варианты СДВГ (с преобладанием невнимательности, с преобладанием гиперактивности/импульсивности и смешанный тип/вариант, соответствующий критериям ГР): (1) дефект познавательного отношения к окружающей среде; (2) дефект морального сознания; и (3) дефект запрещающей воли. И хотя выделенные симптомы морального дефекта чаще встречаются у детей с умственной отсталостью, G.F. Still заявляет, что нередко признаки морального дефекта отмечаются у детей с нормальным интеллектом, и даже с интеллектуальным развитием выше среднего уровня (Still G.F., 1910).

В 1917–1918 годах эпидемия летаргического энцефалита Экономо охватила Европу, а затем распространилась в США. Она унесла множество жизней и одновременно способствовала развитию биомедицинского подхода к проблеме гиперактивности и нарушениям поведения (Фесенко Ю.А., Фесенко Е.В., 2019). Дети, пережившие эпидемию, демонстрировали поведенческие и неврологические нарушения, среди которых наблюдалась и гиперактивность. D.M. Ross и S.A. Ross (1976), анализируя клинические случаи выздоровления, детально описанные рядом ученых, установили, что дети, перенесшие острый энцефалит, несмотря на соматическое восстановление и редкий интеллектуальный регресс, часто проявляли гиперактивность, раздражительность, антисоциальное поведение, агрессивность, непослушание и трудности в управлении поведением (Фесенко Ю.А., Фесенко Е.В., 2019).

Таким образом, в начале прошлого века формируется и развивается концепция нарушения поведения детей и подростков в связи с резидуально-органическим поражением головного мозга. Так, например, гиперактивного ребенка Г.Е. Сухарева рассматривала как пациента с «бестормозным» типом психопатоподобного синдрома, но описание клиники напоминает гиперкинетическое расстройство (Сухарева Г.Е., 2013). Такие же представления о гиперактивности поддерживались и развивались в работах В.А. Гиляровского (1954). Эти исследования стали фундаментальной основой

для формирования положения об органических психопатиях и психопатоподобных расстройствах, связанных с органическими повреждениями головного мозга (Власова Т.А., Певзнер М.С., 1967; Мнухин С.С., 2008; Исаев Д.Н., 2013).

Интерес клиницистов к проблеме связи невнимательности, дефицитарности моральных качеств и гиперактивности с повреждением мозга неуклонно рос. A.F. Tredgold (1922) обратил внимание на то, что даже в тех случаях, когда «повреждение мозга» никак не отражается на поведении «проблемных» детей в том виде, в котором описывалось G.F. Still (1910), клинические симптомы все же появлялись, как только дети начинали учебный год. Это соображение стало основой для формирования гипотезы о расстройстве, называемом «минимальным повреждением мозга».

Термин «минимальное повреждение мозга» (МПМ) просуществовал недолго, подвергаясь критике других исследователей, которые обнаруживали характерные симптомы данного расстройства у детей, не имеющих признаков мозгового повреждения (Tredgold A.F., 1922). Замена в термине повреждение на дисфункцию (ММД) примирila дискутирующие стороны и послужила новым шагом на пути к пониманию предмета исследования.

Введение понятие «гиперкинетического синдрома» R.A. Barkley (1998) расценивался как шаг на пути выделения ГР из синдромов мозгового повреждения. Он пишет, что гиперкинетический синдром некоторыми исследователями ставился даже в тех случаях, когда клинические признаки повреждения мозга отсутствовали.

В 1960 году Stella Chess называет гиперактивными детей, которые выполняют любое действие быстрее обычного ребенка и/или находятся в постоянном движении (Chess S., 1960). Она впервые изучила роль индивидуальных личностных особенностей в формировании ММД, что впоследствии создало почву для разработки дифференциированной системы реабилитационных мероприятий и выделяет особый врожденный темперамент, характеризующие данное расстройство.

Понятие гиперкинетического расстройства и ранее, и на момент 1960–1970-х годов базировалось на клинических симптомах, где гиперактивность занимала ведущее место. Однако не факт наличия гиперактивности волновал исследователей, поскольку давно известно, что подобное состояние наблюдается и у младенцев и дошкольников (Ross D.M., Ross S.A., 1976). Интересовал уровень выраженности гиперактивности, определяющий разной степени нарушение социальной адаптации ребенка (Werry J.S., Weiss G., Douglas V., Martin J., 1966).

В 1952 году появляется первый выпуск «Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам» (Diagnostic and statistics manual of mental disorders, DSM-I), составленный Американской ассоциацией психиатров (Blashfield R.K., Keeley J.W., Flanagan E.H., Miles S.R., 2014), в котором, однако, никакого упоминания о гиперкинетическом расстройстве не было. И только в 1968 году, когда появляется второй выпуск руководства, DSM-II, включается рассматриваемое расстройство, называемое здесь «гиперкинетическая реакция» (Quay H.C., Hogan A.E., 2013). В рамках классификации DSM-II это расстройство характеризовалось проявлением гиперактивности, тревожности, неуклюжести и рассеянности внимания, особенно у младших детей; существовали представления о том, что с возрастом и по мере приближения к подростковому периоду указанные проявления исчезают постепенно. В 1974 году при формировании DSM-IV представления о ГР пересматриваются. Данному обстоятельству в немалой степени способствовали работы V. Douglas с соавторами (1972, 1999). Virginia Douglas заявила, что в клинике данного расстройства основную роль играет не гиперактивность, а дефицит внимания и импульсивность (Cohen N.J., Douglas V.I., 1972). Позже благодаря исследованиям Вирджинии Дуглас в рамках DSM была введена новая диагностическая категория — «Синдром дефицита внимания с или без гиперактивности», что позволило более точно классифицировать и учитывать особенности данного расстройства (Berman T., Douglas V.I., Barr R.G., 1999). DSM-III внес значительные улучшения, в том

числе в развитие концепции синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, что позволило более четко определить и дифференцировать это состояние в рамках психиатрической классификации.

Диагностические критерии СДВГ в DSM-IV более точно сформулированы, более тщательно детализированы, чем в DSM-III-R. Предлагаются три варианта/подтипа развития. Во всех трех подтипах присутствуют признаки невнимательности, гиперактивности и импульсивности. И, в зависимости от преобладания той или иной группы критериев, выделяют разные варианты СДВГ. Если все три группы симптомов одинаково ярко «окрашивают» данное заболевание, тогда речь идет о комбинированном, или смешанном варианте/подтипе течения.

Вскоре множество различных систем классификации, существовавших в прежние времена, уступили место двум основным — DSM и МКБ. С публикацией МКБ-10 появляется гиперкинетическое расстройство, как самостоятельная нозологическая форма. Однако определенные трудности в понимании МКБ-10 вызывает рубрика F9, куда входит гиперкинетическое расстройство, иначе называемое СДВГ. В предложенных диагнозах рубрики «Поведенческие и эмоциональные расстройства, начинающиеся обычно в детском и подростковом возрасте» (F9) ключевой дифференциальный признак трудно объективизировать. Но рассматривая симptomатологию гиперкинетического расстройства, в частности F90.0, практически невозможно выделить подтипы течения СДВГ, поскольку диагностические критерии охватывают все возможные вариации, в конечном итоге выделяют только один тип — смешанный, при котором основные симптомы СДВГ (невнимательность, гиперактивность и импульсивность) проявляются в размытом, несогласованном виде и не определены достаточно четко. В связи с этим в последних классификациях DSM и МКБ создается три самостоятельных нозологических группы, соответствующих вариантам СДВГ в DSM IV.

1.2. Факторы риска формирования гиперкинетического расстройства

В формировании хронического расстройства принимают участие, прежде всего, биологические факторы, рассматриваемые как наследственные механизмы, неспецифические «пусковые» факторы и факторы раннего повреждения головного мозга, «поддерживающие» течение заболевания и обеспечивающие уникальность каждого клинического случая (Давыдовский И.В., 2014). В этих условиях доля каждого из указанных факторов на различных этапах заболевания определяется рядом внешних экзогенных факторов и условий, оказывающих влияние на течении болезни и проявление симптомов.

1.2.1. Генетические предикторы гиперкинетического расстройства

Многие ученые внесли значительный вклад в исследование роли наследственности в патогенезе ГР. Согласно данным некоторых исследований, генетические факторы могут играть ведущую роль, составляя примерно 80% в этиологии рассматриваемого заболевания (Biederman J., Faraone S.V., 2002). Генетическая природа гиперкинетического расстройства впервые экспериментально доказана в 1995 году Е.Н. Cook с соавт. (1995), которые впервые опубликовали данные о выявлении отклонения в структуре гена, ответственного за транспорт дофамина (DAT1). В различных странах, таких как США, Великобритания, Австралия и Франция, проведены исследования одножайцевых и разножайцевых близнецов (Bobb A.J., Castellanos F.X., Addington A.M., Rapoport J.L., 2005; Thapar A., O'Donovan M., Owen M.J., 2005; Asherson P., Gurling H., 2012), в которых выявлены высокие коэффициенты конкордантности и наследуемости как самого расстройства, так и его отдельных аспектов. Следующей важной задачей в изучении наследственных факторов стало выявление «генов-кандидатов»: анализ сцепления в семьях с выделенными генами при ГР и сравнение их с контрольными группами

(Biederman J., Faraone S.V., 2002). Среди множества исследований, направленных на поиск генов-кандидатов, особое значение по мнению P. Asherson и H. Gurling (2012) имеют полногеномные сканирования (genome-wide scans), особенно те, в которых участвовали не только дети с ГР, но и их биологические родители. Подобные исследования в основном проводились в США, (Ogdie M.N., Fisher S.E. et al., 2004), Голландии (Bakker S.C., van der Meulen E.M., Buitelaar J.K. et al., 2003), Германии (Hebebrand J., Dempfle A., Saar K. et al., 2006), Колумбии (Arcos-Burgos M., Castellanos F.X., Pineda D. et al., 2004) и других странах (Demontis D., Walters G.B., Athanasiadis G., Walters R. et al., 2023) и предоставляют важные данные для дальнейшего исследования генетической основы расстройства; некоторые исследования дополнительно основываются на мета-анализах, проведенных в последние годы, что позволяет обобщить результаты нескольких работ и получить более надежные оценки роли наследственных факторов при ГР (Li D., Sham P.C., Owen M.J., He L., 2006).

Таким образом, гиперкинетическое расстройство представилось полигенным расстройством. Полигенность заболевания отражается в дисфункции нескольких нейромедиаторных систем, главным образом, дофаминергической, норадренергической и серотонинергической, служа патогенетической основой ГР. И в каждом случае функция одной из названных систем закреплена на генетическом уровне, который представлен исследователями в виде найденных генов-кандидатов.

Среди многочисленных исследований у пациентов с СДВГ выделены гены других типов рецепторов дофамина (D1, D2, D3) и гены, вовлеченные в обмен серотонина (переносчик серотонина SLC6A4, рецепторов серотонина: 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C (Li D., Sham P.C., Owen M.J., He L., 2006), гены, вовлеченные в обмен норадреналина: переносчик – SLC6A2, рецепторы – ADRA1C, ADRA2A (Bakker S.C., van der Meulen E.M., Buitelaar J.K. et al., 2003), гены, вовлеченные в обмен сразу нескольких нейромедиаторных систем - TE, DBN, MAO A, MAO

B, COMT, SNAP25n (Das M., Bhowmik A.D., Sinha S., Chattopadhyay A. et al., 2006) и другие.

1.2.2. Роль резидуально-органического поражения головного мозга в формировании гиперкинетического расстройства

Многочисленные исследования подтверждают, что ГР в основном обусловлено внутренними, эндогенными причинами, являясь, по сути, внутренним заболеванием организма. Однако внешние (экзогенные) факторы также оказывают значимое влияние на развитие этого расстройства, несмотря на то, что в основном они считаются неспецифическими и не являются его единственной причиной.

Поражения головного мозга, возникающие в перинатальный период, являются основной причиной дезадаптации и инвалидизации детей и часто приводят к развитию ГР (Ellenberg J.H., Nelson K.B., 1981; Volpe J.J., 2008). Некоторые исследователи считают, что интранатальные поражения головного мозга являются основными причинами формирования гиперкинетического расстройства (Бехтерева Н.П., 1988; Фесенко Ю.А., 2019). К ним относятся все неблагоприятные факторы процесса родов: длительный безводный период, отсутствие или слабая выраженность схваток, неизбежно приводящие к стимуляции родовой деятельности, плохое или недостаточное раскрытие родовых путей, стремительные роды, кесарево сечение, тугое обвитие пуповиной, большая масса и размеры плода, и многие другие. Антенатальные факторы, как правило, манифестируют не так тяжело, как острая гипоксия и родовая травма, но часто их течение носит прогредиентный характер и приводит к метаболической и аноксической энцефалопатиям (Allen K.A., Brandon D.H., 2011).

У детей с ГР, по сравнению со здоровыми сверстниками, в исследованиях, основанных на методе магнитно-резонансной томографии (МРТ), обнаружены

уменьшенные объемы головного мозга и сниженный удельный вес коркового вещества. Так, команда F.X. Castellanos с соавт. (2003) установила, что у таких детей объем мозга составляет примерно на 5% меньше по сравнению с детьми без расстройства. В некоторых работах показано, что сокращение объема головного мозга наблюдается за счет снижения объема префронтальной коры (ПФК) и прилегающей с обеих сторон – височной (Krägeloh-Mann I., Toft P., Lunding J. et al., 1999). МРТ-исследования, выполненные S. Carmona с соавт. (2005), выявили сокращение серого вещества в левой фрonto-париетальной, левой цингулярной, двусторонней париетальной и темпоральной коре головного мозга, а также сокращение объема мозжечка у детей с ГР. Фокальные повреждения медиальной и орбитальной префронтальных корковых областей (ПФК) также связывают с проявлениями ГР (Max J.E., Manes F.F., Robertson B.A. et al., 2005).

Исследования показывают, что стриатум — важная структура базальных ганглиев — очень уязвима при гипоксически-ишемических повреждениях у новорожденных (Toft P.B., 1999). Так, J.E. Max с соавт. (2005) выявили повреждения в posterior ventral putamen. В лонгитюдных МРТ-исследованиях отмечается снижение объема хвостатого ядра у детей с ГР (Toga A.W., Thompson P.M., Sowell E.R., 2006). Анализы состояния бледного шара показывают его уменьшение как билатерально, так и монолатерально, преимущественно в левом полушарии, а также возможное монолатеральное снижение в обоих полушариях (Aylward E.H., Reiss A.L., Reader M.J. et al., 1996). Кроме того, асимметрия хвостатого ядра с правосторонним превалированием объема коррелировала с симптомами ГР (Schrimscher G.W. et al., 2002). В иных исследованиях методом МРТ выявлено унитолатеральное снижение кровоснабжения и повреждение хвостатого ядра (Castellano F.X., Sharp W.S., Gottesman R.F. et al., 2003). Эти данные свидетельствуют о том, что даже незначительные повреждения стриатума могут играть важную роль в формировании гиперкинетического расстройства у детей.

В исследовании L.J. Seidman с соавт. (2005) обнаружено, что повреждение правосторонней фронтостриальной системы коррелирует с проявлениями ГР. Аналогично фокальным повреждениям стриатума, выраженное снижение взаимодействия между различными областями мозга, в частности между стриатумом и префронтальной корой (ПФК), приводит к нарушениям исполнительных функций и моторного контроля. Это связано с ухудшением связей по пути «стриатум — ПФК», что снижает эффективность передачи и обработки нейронных сигналов. Также некоторые авторы отмечают уменьшение объема вещества головного мозга в левом ПФК у детей с ГР (Firouzabadi F.D., Ramezanpour S., Firouzabadi M.D. et al., 2022). Снижение объема мозолистого тела у детей с ГР, по результатам некоторых исследователей, ограничено темпоральными и париетальными областями коры головного мозга, указывая на вероятность уменьшения уровня межполушарного взаимодействия именно в этих областях (Schrimscher G.W., Billingsley R.L., Jackson E.F., Moore B.D.3rd., 2002), что, в свою очередь, приводит к невнимательности (Hynd G.W., Semrud-Clikeman M., Lorys A.R. et al., 1991). Особенности межполушарных связей головного мозга при снижении объема мозолистого тела, обнаруженные у детей с ГР, по мнению некоторых авторов, приводят к формированию симптомов данного расстройства (Castellanos F.X., Giedd J.N., Eckburg P., Marsh W.L. et al., 1994; Parlatini V., Itahashi T., Lee Y. et al., 2023).

Опубликовано множество работ по функциональным особенностям головного мозга детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью с применением метода воксель-базированной морфометрии. Но представляют интерес те из них, в которые включаются группы сравнения здоровых сверстников (Carmona S., Vilarroya O., Bielsa A., Trèmols V. et al., 2005; Brieber S., Neufang S., Bruning N., Kamp-Becker I. et al., 2007; McAlonan G.M., Cheung V., Chua S.E., Oosterlaan J. et al., 2009; van 't Ent D., van Beijsterveldt C.E., Derkx E.M., Hudziak J.J. et al., 2009). Во всех этих работах подчеркивается статистически достоверное изменение объема больших полушарий мозга и

структурных единиц стриарной системы. В 2008 г. группой ученых I. Ellison-Wright, Z. Ellison-Wright и E. Bullmore проведен метаанализ материала статей представленных, посвященных воксель-базированной морфометрии у детей с гиперкинетическим расстройством (Ellison-Wright I., Ellison-Wright Z., Bullmore E., 2008). В метаанализ включено 114 пациентов, страдающих гиперкинетическим расстройством и 143 ребенка группы сравнения. Статистически достоверно выявлено снижение объема правой области бледного шара и сокращение объема серого вещества у детей с ГР, что, подчеркивают авторы, может служить маркером дисфункции лобно-стриарных схем когнитивного контролирования.

1.2.3. Состояние биоэлектрической активности мозга при гиперкинетическом расстройстве

Основная дисфункция мозга, которая приводит к нарушениям поведения при ГР, не совсем понятна, хотя известно, что включает в себя некоторую форму аномальной функциональной связи, варьирующей в разных областях мозга (Zhou Z.W., Fang Y.T., Lan X.Q., Sun L. et al., 2019).

Особый интерес вызывают исследования R. Chabot и G. Serfontein (1996), которые выделили два основных типа изменений у детей с ГР в ЭЭГ: первый тип характеризуется усилением тета-ритма при нормальной средней частоте альфа-ритма; второй характеризуется усилением тета-ритма, сопровождающееся снижением средней частоты альфа-ритма. Эти находки, по мнению авторов статьи, могут свидетельствовать о разнонаправленных изменениях функционального состояния головного мозга. ЭЭГ-исследования детей с гиперкинетическим расстройством выявляют повышенную мощность тета-активность (Mann C.A., Lubar J.F., Zimmerman A.W., Miller C.A. et al., 1992; Lazzaro I., Gordon E., Whitmont S., Plahn M. et al., 1998; Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R., Selikowitz M., 2001; Clark A.R., Barry R.J., McCarthy R.,

Selikowitz M., 2002; Janzen T., Graap K., Stephanson S., Marshall W., Fitzsimmons G., 1995; Chabot R.J., Serfontein G., 1996), увеличение в задних отделах дельта-активности (Matoušek M., Rasmussen P., Gillberg C., 2015) и снижение мощности альфа-ритма (Callaway E., Halliday R., Naylor H., 1983).

Согласно литературным данным, отношение мощностей тета/альфа признано одним из наиболее чувствительных показателей количественной ЭЭГ у детей с ГР (Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R., Selikowitz M., 2001; Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J., 2003; Loo S.K., Barkley R.A., 2005). Этот показатель считается маркером для идентификации данного расстройства и весьма информативен для отражения взаимоотношений альфа- и тета-активности (Uclés P., Lorente S., Rosa F., 1996). Повышение отношения тета/альфа (в затылочных областях) может свидетельствовать о дефиците альфа-активности, вызванном дисфункцией корковых и таламо - кортикальных систем, и рассматриваются как маркер задержки созревания функциональных сетей мозга (Uclés P., Lorente S., Rosa F., 1996).

Показателям ЭЭГ, характеризующим изменение активности многих нейрохимических систем мозга, посвящено множество публикаций (Callaway E., Halliday R., Naylor H., 1983; Uclés P., Lorente S., Rosa F., 1996; Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J., 2003; Loo S.K., Barkley R.A., 2005). Но несмотря на это, сохраняется необходимость в оценке участия нейромедиаторных систем в формировании частотного состава ЭЭГ и особенностей функционирования этих систем в условиях гетерогенности ГР. По мнению M. Adamou с соавт. (2020), спектральные и частотные характеристики ЭЭГ пригодны для построения диагностических моделей и могут быть использованы в качестве дополнительного метода объективизации диагностики ГР.

Отдельные работы у детей с гиперкинетическим расстройством указывали на усиление медленной тета- и дельта-активности в передних отделах коры и уменьшение представленности в этих областях быстрого бета-ритма в диапазоне 12-21 Гц, что соответствует бета1-ритму (Mann C.A., Lubar J.F., Zimmerman A.W., Miller C.A. et al., 1992). A.R. Clarke с соавт. (2001, 2002)

сообщают о повышении мощности медленных волн в теменно-затылочных областях у детей с ГР. По некоторым наблюдениям наиболее отличительным признаком ЭЭГ при ГР является преобладание тета-колебаний, в то время как индекс бета-активности может быть практически такой же, как у здоровых сверстников (Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R., Selikowitz M., 2001). Ряд исследователей отмечают правосторонний акцент нарушений с преимущественным вовлечением лобно-центральных и теменно-височных областей коры головного мозга (Lubar J.F., 1991; Ahmadi M., Kazemi K., Kuc K., Cybulska-Klosowicz A. et al., 2021; Yoon S.H., Oh J., Um Y.H., Seo H.J. et al., 2024). Результаты исследований A.R. Clarke с соавт. (2001, 2002) обнаруживают, что электроэнцефалограмма детей с ГР характеризуется большим количеством медленных волн по сравнению с электроэнцефалограммой пациентов с преобладанием невнимательности. ЭЭГ-исследования детей с ГР обычно выявляют повышенную мощность тета-активность (Callaway E., Halliday R., Naylor H., 1983; Uclés P., Lorente S., Rosa F., 1996; Barry R.J., Clarke A.R., Johnstone S.J., 2003; Loo S.K., Barkley R.A., 2005; Adamou M., Fullen T., Jones S.L., 2020), увеличение в задних отделах дельта-активности (Callaway E., Halliday R., Naylor H., 1983), снижение мощности альфа- и бета-активности (Dykman R.A., Holcomb P.J., Oglesby D.M., Ackerman P.T., 1982; Callaway E., Halliday R., Naylor H., 1983), а также увеличение отношения тета/бета (Lubar J.F., 1991). Иной подход к анализу ЭЭГ демонстрируют V. Monastra с соавт. (2001), анализируя отношения медленного тета-ритма и быстрого бета1-ритма. Авторы указывают, что соотношение тета- и бета-ритмов у детей с ГР в несколько раз выше, чем у здоровых детей.

1.2.4. Социальные факторы риска формирования гиперкинетического расстройства

Социально-психологические факторы также создают предпосылки для развития гиперкинетического расстройства. Чаще всего имеют место семейные

конфликты, дефекты в воспитании, острые и хронические стрессы, снижающие устойчивость нервной системы к внешним и внутренним воздействиям.

До сих пор лишь в нескольких исследованиях изучалось влияние психосоциального риска и защитных факторов в контексте ГР. Кросс-секционные исследования выявили защитное влияние личностных факторов на ГР у детей и подростков, таких как высокое чувство согласованности, понимаемое как наличие продолжительного и повсеместного ощущения человека, что внутренние и внешние стимулы и стрессоры в его окружении предсказуемы, структурированы и объяснимы, управляемы и значимы (Edbom T., Malmberg K., Lichtenstein P., Granlund M. et al., 2010), и “самоэффективность” как степень веры человека в собственную компетентность для достижения целей (Singer M.J., Humphreys K.L., Lee S.S., 2016). Защитный эффект возникает из-за того, что дети с высокой “самоэффективностью” верят в свою личную компетентность и поэтому лучшеправляются со стрессом (Luszczynska A., Scholz U., Schwarzer R., 2005). Аналогичные выводы можно сделать из работ M.R. Dvorsky и J.M. Langberg (2016), которые исследовали факторы, способствующие психологической устойчивости у детей с ГР, и обнаружили, что позитивное самовосприятие собственной компетентности защищает детей от негативных последствий ГР. Что касается семейных ресурсов, то позитивное воспитание (Dvorsky M.R., Langberg J.M., 2016) и позитивный семейный климат (Hölling H., Schlack R., Dippelhofer A., Kurth B.M., 2008; Schei J., Nøvik T.S., Thomsen P.H., Indredavik M.S., Jozefiak T., 2015) положительно влияют на компенсацию симптомов ГР у детей. Кроме того, проблемы психического здоровья родителей считаются общепризнанным фактором риска развития психических нарушений у детей в целом (Mattejat F., Remschmidt H., 2008; Ramchandani P., Psychogiou L., 2009; Klasen F., Otto C., Kriston L., Patalay P. et al., 2015; Plass-Christl A., Haller A.C., Otto C., Barkmann C. et al., 2017; Włodarczyk O., Schwarze M., Rumpf H.J., Metzner F. et al., 2017) и при ГР, в частности. Так, симптомы ГР у родителей (Freitag C.M., Häning S., Schneider A., Seitz C. et al., 2012) и депрессивные

симптомы у матери (Galéra C., Côté S.M., Bouvard M.P., Pingault J.B. et al., 2011; Sagiv S.K., Epstein J.N., Bellinger D.C., Korrick S.A., 2013; Wolford E., Lahti M., Tuovinen S., Lahti J., Lipsanen J. et al., 2017) связывают с развитием ГР у детей. К другим факторам риска относятся семейные конфликты (Deault L.C., 2010) и неблагоприятные условия воспитания, характеризующиеся гипопротекцией (Freitag C.M., Häning S., Schneider A., Seitz C. et al., 2012).

Обеспечение социальной поддержки с течением времени может ослабить влияние серьезных проблемам психического здоровья родителей на выраженную симптомами ГР (Klasen F., Otto C., Kriston L., Patalay P. et al., 2015). Это имеет важное значение для формирования программ социально-психологической реабилитации детей и подростков в семьях с родителями, страдающими психическими расстройствами.

1.3. Нейрохимический гомеостаз при гиперкинетического расстройстве

1.3.1. Рольmonoаминов в формировании гиперкинетического расстройства

Нейромедиаторные системы служат неотъемлемым механизмом контроля за активностью корковых структур мозга. В контексте патогенеза ГР особенно важны две ключевые нейронные сети: ретикулярная формация и сложная система «кора — базальные ганглии — таламус — кора». Ретикулярная формация — это сеть высоко связанных нейронных колец в стволе мозга, которая играет критическую роль в регуляции циркадных ритмов «сон — бодрствование» и поддержании уровня внимания. Систему «кора — базальные ганглии — таламус — кора» можно сравнить с высокоточной системой фильтрации и передачи информационных потоков, где доминирующую роль играет дофамин — нейромедиатор, концентрация которого достигает максимум в черной субстанции. Оттуда дофамин интегрируется в стриатум, регулируя активность тормозных связей и, следовательно, механизм выбора двигательных

и когнитивных программ. Дофаминовые рецепторы различаются по чувствительности и порогу возбуждения, что обусловливает их разную роль в этих процессах. Повреждения на любом этапе этой системы способны вызвать дисбаланс, который прежде всего отражается в нарушении механизмов селективного внимания — критической функции, обеспечивающей адаптацию и гибкость нервной деятельности.

Таким образом, сбои в этой сложной нейромедиаторной регуляции создают предпосылки для развития симптомов ГР, в том числе дефицита внимания, импульсивности и нарушения исполнительных функций.

1.3.2. Нарушение взаимодействияmonoaminov систем при гиперкинетическом расстройстве

Пониманию патохимических механизмов ГР посвящено множество работ, где исследовались, в основном monoаминергические системы (Shekim W.O., Sinclair E., Glaser R., Horwitz E. et al., 1987; Zametkin A.J., Rapoport J.L., 1987; Castellanos F.X., Elia J., Kruesi M.J., Gulotta C.S. et al., 1994; Oades R.D., 2005).

Комплексное понимание патогенеза ГР было впервые систематизировано в 2003 году в работе М.Г. Узбекова и соавторов (2003). В рамках этого исследования у детей в возрасте 7–11 лет с ГР проводился анализ биохимических показателей мочи, являющихся маркерами обмена нейрохимических веществ, в частности катехоламинов и серотонина. Целью было выявить клинико-биохимические корреляты, связывающие нарушения в биохимическом профиле с клиническими проявлениями. В результате установлено, что у детей с синдромом гиперактивности и дефицита внимания наблюдается значительное увеличение активности процессов дезаминирования monoaminov — это указывало на повышенный распад нейромедиаторов. Так, экскреция допамина (ДА), L-дофа и А — оказались достоверно снижены на 432%, 124% и 44% соответственно по сравнению с контрольной группой. Одновременно активность ферментов monoaminokсидазы типа А и В (MAO-A

и МАО-В) была почти вдвое выше, чем у контрольных детей. Эти особенности ферментативных систем определялись посредством анализа соотношения продуктов реакции нейромедиаторов и их метаболитов, что позволяло оценивать степень дисбаланса в нейронных обменных путях, характеризующих гиперактивность и импульсивность в рамках ГР: ДА/L-дофа, ГВК/ДА, НА/ДА, А/НА и ВМК/(НА+А). Усиление процессов превращения L-дофы в допамин за счет стимуляции её синтеза и снижение активности моноаминоксидазы, замедляющей дезаминирование допамина, снижение активности дофамин-β-гидроксилазы, катализирующей синтез НА из ДА, повышение активности фермента МАО явилось результатом подобного анализа и свидетельствовало о значительном повышении показателей активности МАО и экскреция L-дофеа, дофамина и адреналина при СДВГ.

Результаты, полученные М.Г. Узбековым и соавторами (2003), свидетельствуют в пользу идеи о гипофункции норадренергической системы у детей с ГР. Эти данные гармонично перекликаются с выводами W. Maas и J.F. Leckman (1983), которые предположили, что снижение уровней норадреналина в мозге может служить моделью для объяснения дефицита внимания у экспериментальных животных. Позже эта гипотеза получила существенное клиническое подтверждение в работах Aston-Jones G., Rajkowskij J., Kubiak P. (1997) и Berridge C.W., Waterhouse B.D. (2003).

Кроме того, в современной литературе можно найти обширное количество доказательств активной роли дофамина в патогенезе ГР и его симптомокомплексов (Zametkin A.J., Rapoport J.L., 1987; Thapar A., Holmes J., Poulton K., Harrington R., 1999; Faraone S.V., Doyle A.E., 2001; Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., 2003; Oades R.D., 2005; Uzbekov M.G., Misionzhnik E.Y., Maximova N.M., Vertogradova O.P., 2006). Представлены данные, указывающие как на активацию, так и на гипофункцию компонентов дофаминергической системы при ГР. Полученные М.Г. Узбековым с соавт. (2003; 2006) результаты исследования показывают, что главным направлением изменений в дофаминергической системе при ГР все-таки является ее гиперфункция.

Однако патогенетические механизмы ГР не могут быть объяснены нарушениями только одной нейромедиаторной системы. Целесообразно придерживаться неспецифической катехоламиновой гипотезе, предложенной A.J. Zametkin и J.L. Rapoport (1987), допуская положение о том, что патогенез данного расстройства связан с дисфункцией разнообразных моноаминергических нейромедиаторных систем, иммунной системы и гормонального статуса.

Немаловажную роль в патогенезе ГР играют системы серотонина и кинуренинового обмена. Исследование K. Rubia с соавт. (2007), проведённое на животных моделях, выявило связь между уровнем серотонина и импульсивностью, что свидетельствует о влиянии серотонинергической системы на поведенческие проявления. Аналогичные результаты получены в работах F. Askenazy (2000) и R.D. Oades (2007), где установлена достоверная положительная корреляция между концентрацией серотонина в тромбоцитах и проявлениями импульсивности у подростков с ГР. Важным свидетельством служат данные М.Г. Узбекова и соавторов (2003, 2006), которые показывают снижение уровня серотонина в структурных компонентах мозга при клиническом улучшении у детей, получавших психостимуляторы (сиднокарб). Эти результаты коррелируют с выводами R.R. Gainetdinova (1999) и R.D. Oades (2005), которые выявили, что снижение способности к длительной концентрации внимания у детей с ГР связано с повышенным уровнем серотонина, а не с дофаминовыми или норадренергическими метаболитами. Особое значение приобретает кинурениновый путь метаболизма триптофана, являющийся основным у человека и млекопитающих: порядка 90–95% триптофана метаболизируется через этот путь, оставляя лишь 5–10% для синтеза серотонина (Dehhaghi M. et al., 2019). При терапии психостимуляторами активность кинуренинового пути возрастает, что приводит к снижению серотонинергической активности и положительным клиническим эффектам (Uzbekov M.G. et al., 2003, 2006). Доказательства подтверждаются исследованиями L. Ma с соавт. (2011), которые выявили

нарушение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси у детей с ГР, сопровождавшееся снижением уровня кортизола в кровотоке.

Таким образом, патогенез ГР включает нарушение метаболизма триптофана, характеризующееся усиленной активностью кинуренинового пути и уменьшением синтеза серотонина, что в совокупности ведет к дисбалансу серотонинергической и кинурениновой систем, определяющему клинические проявления данного расстройства.

1.4. Психопатологические особенности больных детей, страдающих гиперкинетическим расстройством

1.4.1. Основные симптомы гиперкинетического расстройства у детей

Клиническая картина гиперкинетического расстройства формируется на основе характерных поведенческих особенностей, проявляющихся уже с раннего возраста — в 3 года — и замечаемых в различных сферах деятельности ребенка: в школе, дома, во время игр и трудовой деятельности. Эти поведенческие нарушения не связаны с психотическими расстройствами и вызывают сложности в адаптации ребенка к окружающей среде.

Основными компонентами гиперкинетической симптоматики являются нарушения внимания, повышенная гиперактивность и импульсивность, которые и определяют ключевые проявления данного расстройства.

Невнимательность выражается в неспособности сосредоточиться на деталях, многочисленных ошибках в письменных упражнениях, в трудности поддерживать внимание, вслушиваясь в обращенную речь. Такие дети неспособны завершить намеченные или порученные задания, в результате чего формируется отрицательное отношение к заданиям и стремление уйти от какой-либо ответственности. Потеря предметов, необходимых для выполнения задания, частая отвлекаемость на посторонние раздражители и забывчивость также являются характерным клиническим симптомом ГР.

Гиперактивность больных, страдающих гиперкинетическим, выражается в суетливых движениях руками и ногами. На занятиях в школе, детском саду, при выполнении домашних заданий или во время еды такие дети часто вскакивает со своего места. Они гиперподвижны в тех ситуациях, когда гиперподвижность неприемлема или опасна.

Импульсивное поведение выражается в неаккуратности при выполнении учебных заданий, частых внезапных выкриках с места и различных внезапных, непродуманных поступках во время занятий, свидетельствуя о недостаточной сдержанности и неконтролируемых импульсах ребенка.

Результатом импульсивности пациента данной категории является неспособность ждать своей очереди в коллективных играх, во время занятий, что затрудняет общение со сверстниками и служит причиной частых драк с другими детьми.

Примерно в половине случаев при неврологическом осмотре выявляются нарушения координации в виде нарушения тонких движений, равновесия, зрительно-пространственной координации, и во всех случаях отмечаются эмоциональные нарушения, проявляющиеся неуравновешенностью и вспыльчивостью.

На фоне нормального IQ часто встречаются специфические расстройства школьных навыков (письма, счета, чтения), оставляя впечатление несоответствия между реальной успеваемостью и той, которую можно ожидать, исходя из уровня интеллектуального развития.

Как и любое непрогредиентное состояние, гиперкинетическое расстройство характеризуется возрастной динамикой, в основе которой лежат общие компенсаторные процессы. Эти процессы осложняются тем, что реализуются на изначально дефицитарной почве.

Первые признаки ГР проявляются уже в период новорожденности (Athanasiadou A., Buitelaar J.K., Brovedani P., Chorna O. et al., 2020): нарушение ритма сна и бодрствования, повышенная возбудимость, общее беспокойство, трепет. В возрасте от 1 до 3 лет появляются проблемы поведения. В возрасте 3

лет, когда происходит активное развитие речи, памяти и внимания, проявляется отставание в нервно-психическом развитии. Одновременно с этим в характере детей с ГР появляется непослушание, упрямство. И уже к 5 годам, когда формирование функциональной организации корковых структур достигает максимального темпа развития, разворачивается клинический полиморфизм структуры синдрома (Biederman J., Petty C.R., Ten Haagen K.S., Small J. et al., 2009). В этом возрасте появляется «неуклюжесть» ребенка, названная минимальной статико-моторной недостаточностью (Blondis T.A., 1999).

Однако наиболее выраженное проявление симптомов ГР наблюдается в возрастном периоде от 6 до 9 лет (Wolraich M.L., Hagan J.F.Jr., Allan C., Chan E. et al., 2019). Это связано с тем, что периоды 6 – 7 и 9 – 10 лет считаются критическим возрастом, сопровождающимся созреванием мозговых структур, когда происходит расширение корковых и корково-подкорковых связей в горизонтальной и вертикальной проекциях. Резко возрастает опасность бытовых травм в результате выраженной гиперактивности, отвлекаемости. Характерные для данной возрастной и нозологической категории речевые нарушения и расстройства специфических школьных навыков (дислалия, дислексия, дискалькулия), приводят к социальной дезадаптации (Méndez-Freije I., Areces D., Rodríguez C., 2023). Кроме того, у таких детей часто наблюдаются энурез и энкопрез. Запаздывание эмоционального развития, характерное для детей, страдающих гиперкинетическим расстройством, в возрасте 6 – 9 лет проявляется заниженной самооценкой, вспыльчивостью и, нередко, агрессивностью (Mazzone L., Postorino V., Reale L., Guarnera M. et al., 2013).

К 12 –14 годам, по мере созревания центральной нервной системы, те или иные нарушения частично компенсируются. Прежде всего, снижается уровень гиперактивности. Нарушение внимания и импульсивность сохраняются. А с 15 лет, когда возрастают уровень самоконтроля и регуляции поведения, гиперактивность исчезает. Симптомы ГР сглаживаются усилиями эмоционально-волевой сферы, а в ряде случаев – маскируются особенностями личности. В некоторых случаях, однако, нарушения поведения нарастают и, в

сочетании с агрессивностью, трудностями взаимоотношения со сверстниками, трансформируются в делинквентное поведение (Drechsler R., Brem S., Brandeis D., Grünblatt E. et al., 2020).

В юношеском возрасте у таких пациентов обнаруживается недостаточная организованность и неспособность спланировать время, коморбидные расстройства, которые могут осложнять адаптацию в студенческой среде (злоупотребление психоактивными веществами, неспособность к обучению, депрессия) (Heiligenstein E., Keeling R.P., 1995). В зрелые годы пациенты страдают отвлекаемостью и неусидчивостью, плохим планированием и неорганизованностью. Эмоциональный лабильность, фрустрация, взрывной характер, низкий уровень академических и профессиональных достижений, трудности в завершении повседневной деятельности, семейные проблемы (развод, разъезд, множественные браки), дорожно-транспортные происшествия, правонарушения – вот тот, далеко не полный перечень проблем, которые приводят к социальной дезадаптации (Brown R.T., Pacini J.N., 1989; Slomkowski C., Klein R.G., Mannuzza S., 1995; Murphy K.R., Barkley R.A., 1996; Faraone S.V., Biederman J., Spencer T., Wilens T. et al., 2000; Weiss M., Murray C., 2003).

Данное заболевание относится к одному из подтипов синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (DSM-IV): с преобладанием нарушения внимания, с преобладанием гиперактивности, а также, - смешанный (комбинированный), и относится к комбинированному варианту. В DSM-V и МКБ 11 подтипы СДВГ преобразованы в самостоятельные нозологические единицы.

1.4.2. Коморбидные и сопутствующие психические заболевания при гиперкинетическом расстройстве

Клинический полиморфизм данного расстройства определяется высоким уровнем коморбидности, которая, по мнению многих авторов, является скорее правилом, чем исключением. Так, у 87% детей с ГР выявляется как минимум

одно коморбидное расстройство, у 67% - минимум два коморбидных расстройства (Jensen P.S., Shervette R.E.3rd, Xenakis S.N., Richters J., 1993). Наиболее часто рассматриваются следующие типы коморбидных заболеваний: ГР и тревожные/аффективные расстройства составляют 38% детей с ГР; ГР и расстройство привязанности – 14%; ГР и тикозное расстройство -11%; ГР и вызывающее оппозиционное расстройство – 40% (Jensen P.S., Martin D., Cantwell D.P., 1997).

A. Rothenberger и H. Heinrich (2022) отмечают, что более 60% детей с ГР страдают тикозными расстройствами. Кроме того, у детей с ГР довольно часто наблюдаются различные речевые нарушения (Брязгунов И.П., Касатикова Е.В., 2002), нарушения сна в виде сноговорения, снохождения, субъективного ощущения недостаточности сна при нормальной его продолжительности, наличия ночных кошмаров (Martins R., Scalco J.C., Ferrari Junior G.J., Gerente J.G.D.S. et al., 2019). Некоторые авторы среди сопутствующих ГР симптомов, отмечают: тревожность, эмоционально-волевые нарушения, включающие в себя инфантильность поведения, стеснительность, обидчивость, раздражительность, плаксивость, нарушения поведения, головные боли, ночной энурез (Genizi J., Gordon S., Kerem N.C., Srugo I. et al., 2013; Kovacevic L., Wolfe-Christensen C., Rizwan A., Lu H., Lakshmanan Y., 2018; Kahle S., Mukherjee P., Dixon J.F., Leibenluft E. et al., 2021; Saccaro L.F., Schilliger Z., Perroud N., Piguet C., 2021). Однако, если основные клинические симптомы СГР (невнимательность, гиперактивность и импульсивность) являются достаточно устойчивыми, то проявления тревожности, эмоционально-волевых и поведенческих нарушений у детей обусловливались сложной внутрисемейной обстановкой, трудностями взаимоотношений с родителями и другими значимыми окружающими (Chan E.S.M., Macias M., Kofler M.J., 2022).

Гиперкинетическое расстройство часто встречается у детей с эпилепсией, где большая часть пациентов имеет локально - обусловленную форму, меньшая – первично - генерализованную. Особенности ГР у детей, страдающих эпилепсией, заключаются в более низком уровне импульсивности и более

высокой встречаемости варианта синдрома с преобладанием нарушения внимания. Комбинированный вариант синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, соответствующий ГР, встречается гораздо реже. Среди факторов, влияющих на структуру гиперкинетического расстройства у детей, страдающих эпилепсией, большое значение приобретает возраст и длительность заболевания эпилепсией (Uliel-Sibony S., Chernuha V., Tokatly Latzer I., Leitner Y., 2023).

1.4.2.1. Неврозоподобные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством

У детей с гиперкинетическим расстройством часто наблюдается сочетание различных сопутствующих состояний. Наиболее распространёнными являются невротоподобные проявления, такие как астенические состояния, головные боли, энурез и тиковые гиперкинезы. Помимо этого, отмечаются тревожные расстройства и нарушения развития речи и языка, включая дискалию, дисграфию и дислалию.

Распространённость головных болей у детей с ГР достигает 40–50% (Fernell E., Landgren M., 2010; Pan P.Y. et al., 2022). Согласно исследованиям, у дошкольников эта частота составляет около 3–8%, а у подростков увеличивается до 57–82% (Genizi J. et al., 2013). В практике выделяют первичные головные боли, которые диагностируются у 18,6–27,9% детей и подростков, преимущественно в виде мигреней и головных болей напряжения (ГБН) (Zwart J.A. et al., 2004; Brown T.E., 2008).

Одной из острых проблем является высокая сопряжённость ГР с первичными головными болями, что сочетается с трудностями в учебе: у 24,7% детей с головными болями выявляется гиперкинетическое расстройство, а у 28% — оно присутствует в совокупности (Hershey A.D. et al., 2009).

Что касается астении, то по данным исследований, её частота при ГР также повышена (Fernell E., Landgren M., 2010). В основе патогенеза астении лежит

гипоперфузия головного мозга, вызывающая нарушения нейротрансмиттерного обмена (Yamamoto T., 2022). Эти механизмы поддерживаются когнитивно-энергетической моделью J.A. Sergeant (2000, 2003), которая рассматривает распределение энергетических ресурсов, необходимых для когнитивных процессов и выполнения исполнительных функций. В условиях дефицита энергетических ресурсов наблюдается снижение активности как исходящих, так и восходящих регуляторных механизмов психики, что особенно проявляется в нарушениях внимания (Brennan A.R., Arnsten A.F.T., 2008).

Гиперкинетическое расстройство тесно связано с энурезом, что обусловлено общими патогенетическими механизмами, основанными на дефиците контроля. В состоянии сна неспособность подавить рефлекс мочеиспускания, а также невозможность пробудиться в экстренных ситуациях, ведут к недержанию мочи (von Gontard A., Equit M., 2015). В общей популяции частота энуреза составляет около 5–10% (Khadke D.N. et al., 2023).

1.4.2.2. Тикозные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством

Гиперкинетическое расстройство у детей часто сопровождается тикозными гиперкинезами. Состояние коморбидности расстройств связано с общими патогенетическими факторами, где ключевую роль играет дисбалансmonoаминовых систем: дофаминовой, где одни авторы описывают повышение внеклеточного дофамина, другие, - снижение активности дофаминовой системы в виде снижения потенциалов связывания рецепторов (Srinivasan A., Zinner S., 2020); серотониновой, с изменением ее модулирующего эффекта в виде сочетания пониженных уровней переносчика серотонина повышенного связывания с рецептором серотонина второго типа (Singer H.S., Minzer K., 2003; Wong D.F., Brasic J.R., Singer H.S., Schretlen D.J. et al., 2008; Wang Y., Li A., 2019) и норадренергической в виде гипофункции (Baker G.B., Bornstein

R.A., Douglass A.B., Carroll A. et al., 1990). И хотя существует множество исследований, касающихся вопросов распространенности, этиологии и патогенеза синдрома Туретта, изолированные моторные и вокальные, или даже распространяющийся смешанный тик у детей с ГР в мировой литературе практически не освещаются.

Распространенность хронических тиков в детской популяции незначительно уступает распространенности ГР. Так, если ГР обнаруживается в 5-12% у детского населения (Salari N., Ghasemi H., Abdoli N., Rahmani A. et al., 2023), хронические тики встречаются у 3—4% населения (Robertson M.M., Eapen V., Cavanna A.E., 2009). В России тики диагностируются у 6% детей, синдром Туретта (СТ) у 0,1% (Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е., 2015). А при тикозных расстройствах ГР диагностируется у 20–50% пациентов, при СТ еще – у 79% (Schuerholz L.J., Baumgardner T.L., Singer H.S., Reiss A.L., Denckla M.B., 1996; Abdulkadir M., Tischfield J. A., King R.A., Fernandez T.V. et al., 2016).

Среди этиологических факторов обоих расстройств некоторыми авторами выделены перинатальные вредности, где раннее воздействие неблагоприятных факторов во время беременности в большей степени связано с тикозными расстройствами, а воздействие на более поздней стадии, при рождении или в раннем неонатальном периоде, связывают с развитием ГР (McGuire J.F., Piacentini J., Brennan E.A. et al., 2014). В их числе прием алкоголя во время беременности, курение, недоношенность и низкий вес плода (Hyde T.M., Aaronson B.A., Randolph C., Rickler K.C. et al., 1992). J.A. O'Rourke с соавт. (2011), сообщая об исследованиях пациентов с коморбидностью ГР и тикозных расстройств, отметили, что наблюдается увеличение частоты ГР у родственников пробандов тикозных расстройств, связанное, вероятно, с повышенным наследственным риском. S.E. Stewart с соавт. (2006) в свое исследование включили родственников четырех разных групп пациентов (сочетание ГР и СТ в сравнении с пациентами, страдающими только ТР и только ГР, сравнивая с группой здоровых) и обнаружили, что сопутствующие

диагнозы ГР и ТР обнаруживались у родственников пациентов во всех случаях. Данное исследование явилось основанием для предположения, что существует повышенный генетический риск коморбидных ГР и СТ.

В настоящее время признано, что СТ, является результатом сложного и гетерогенного наследования, которые, вероятно, экспрессируются патологическими факторами перинатального и раннего постнатального периода (Hoekstra P.J., Dietrich A., Edwards M.J., Elamin I. et al., 2013). Риск развития и ГР, и ТР связан с ранним воздействием определенных неблагоприятных перинатальных состояний, и одновременное возникновение этих двух нарушений также предполагает общий генетический фон.

В МРТ-исследованиях при тикозных расстройствах обнаружены изменения в базальных ганглиях (хвостатое ядро, путамен), коре и белом веществе мозга, а также в таламусе и мозжечке (Hyde T.M., StaceyM.E., Coppola R., Handel S.F. et al., 1995; Peterson B.S., Thomas P., Kane M.J., Scahill L. et al., 2003). Сообщалось об асимметрии путамен без каких-либо изменений в абсолютных объемах, но результаты неоднозначными и зависели от пола исследуемого (Singer H.S., Reiss A.L., Brown J.E., Aylward E.H. et al., 1993). В дальнейшем выявлена корреляция между параметрами диффузии и тяжестью тика (Neuner I., Kupriyanova Y., Stöcker T., Huang R., Posnansky O. et al., 2011). У пациентов с ГР также обнаружена достоверная асимметрия базальных ганглиев в сторону снижения объема справа (Uhlíkova P., Paclt I., Vaneckova M., Morcinek T. et al., 2007). Представляет интерес исследование H.S. Singer с соавт. (1993), в котором МРТ-исследование базальных ганглиев и боковых желудочков проводилось у детей с тикозными расстройствами и ГР, как в сочетании, так и отдельными нозологическими группами. Авторы обнаружили, что в группе детей с ГР в условиях коморбидности с СТ отмечалось достоверное снижение объема левой части хвостатого ядра.

У детей с тикозными расстройствами отмечаются изменения в префронтальных и теменно-затылочные областях (Peterson B.S., Staib L., Scahill L., Zhang H. et al., 2001), в нижней лобной, сенсомоторной и передней

поясной извилинах (Müller-Vahl K.R., Kaufmann J., Grosskreutz J., Dengler R. et al., 2009), в правой лобной области (Fredericksen K.A., Cutting L.E., Kates W.R., Mostofsky S.H. et al., 2002) и в глубоком левом фронтальном белом веществе (Kates W.R., Frederikse M., Mostofsky S.H., Folley B.S. et al., 2002). E.R. Sowell с соавт. (2008) обнаружили истончение коркового вещества в лобных и теменных долях, особенно в сенсомоторной коре, подчеркнув, что степень истончения коррелирует с тяжестью тика. В одном обширном исследовании, где анализировалось 159 структурных изображений МРТ детей с ГР из общедоступного набора данных MRI ADHD-200, предпринята попытка выделения наиболее общих морфологических изменений для данной группы пациентов с разделением их на подгруппы, включая невнимательный подтипа СДВГ и смешанный вариант, соответствующий ГР (Qureshi M.N.I., Min B., Jo H.J., Lee B., 2016). Для большинства случаев отмечены изменения в лобной доле: изменения площади поверхности верхней лобной доли и средней площади поверхности всего коркового вещества. Кроме того, обнаружены объемные изменения в мозолистом теле у больных с ТР, свидетельствующие о нарушении межполушарных связей, структурные и функциональные изменения связей между левой и правой областями двигательной коры (Plessen K.J., Lundervold A., Grüner R., Hammar A. et al., 2007). Методами нейровизуализации удалось обнаружить структурно-морфологические особенности мозолистого тела и у детей и подростков с ГР. В частности, S. Schnoebelen, M. Semrud - Clikeman и S.R. Pliszka (2010) установили, что симптомы ГР коррелируют с толщиной мозолистого тела. Анатомические аномалии мозолистого тела у детей с ГР выявлялись и ранее, в том числе и в тех случаях, когда ГР сочетается с тикозными расстройствами (Baumgardner T.L., Singer H.S., Denckla M.B., Rubin M.A. et al., 1996).

Исходя из роли дофамина и известных изменений структуры мозга при тикозных расстройствах, по мнению O. Devinsky (1983), именно средний мозг и периакведуктальное серое вещество могут быть вовлечены в патогенез СТ. Эта гипотеза подтверждается морфометрией на основе анализа вокселей (Garraux

G., Goldfine A., Bohlhalter S., Lerner A. et al., 2006), демонстрирующей увеличение серого вещества среднего мозга у взрослых пациентов с СТ по сравнению с контрольной группой.

Патогенетическая модель формирования тикозного гиперкинеза, в целом, и синдрома Туретта (СТ), в частности, впервые представлена H.S. Singer и K. Harris в 2007 году (2007), в дальнейшем дополненная I. Neuner с соавт. (2014). В центре модели описывается дисфункция кортико - стриально - таламо - кортикальных функциональных контуров, где формирование гиперкинеза в исследованиях выглядит следующим образом. За секунды до появления тика осуществляется активизация в дополнительной моторной области (часть сенсомоторной коры, лежащая по обе стороны от центральной борозды), первичной вентральной моторной и первичной сенсомоторной коре, а также в париетальном оперкулум и передней поясной извилине. Затем следует активизация передней поясной извилины, путамен, инсулы, миндалины мозга, мозжечка и экстрастриарно-зрительной коры. И, далее, в момент реализации тикозного гиперкинеза, активизируется таламус, центральный оперкулум, первичная двигательная, соматосенсорная кора, а также мозжечок.

Цепи, связанные с префронтальной корой, реализующие состояние дисфункции при ГР, включают в себя те же области головного мозга, что и при формировании гиперкинезов: дорсальные фронтостриатальные, орбитофрonto-стриатальные и лобно-мозжечковые контуры. Дорсальную лобно-стриарную схему связывают с когнитивным контролем, орбито-фрonto-стриарные функциональные контуры - с обработкой системы вознаграждения исполнительных функций, а фрonto-мозжечковые контуры вовлечены в формирование периода моторного выполнения двигательного акта (также как при гиперкинезе). Нейробиологическая дисфункция любой из этих цепей может привести к развитию симптомов ГР из-за нарушения поведенческого контроля в результате дефицитарности функций в самой префронтальной коре либо дисфункции функциональных цепей, передающих информацию в префронтальную кору, что, в свою очередь, приводит к

снижению уровня сигнализации для осуществления функции контроля (Durston S., van Belle J., de Zeeuw P., 2011).

В классических моделях двигательных расстройств базальные ганглии, как полагают, влияют на поведение, изменяя возбудимость коры посредством взаимодействия «прямого» (striatum - globus pallidus interna) и мультисинаптического «непрямого» (striatum - globus pallidus externa) путей в субталамическое ядро (Albin R.L., Young A.B., Penney J.B., 1989). Согласно этой модели, развитие тикозных расстройств обусловлено результатом повышенной возбудимости коры в результате уменьшения возбуждающего эффекта прямого пути либо увеличения косвенного ингибирующего эффекта.

Префронтальная кора и базальные ганглии играют важную роль для регуляции двигательной функции и поведения посредством рабочей памяти. ПФК получает сенсорный и мнемонический вход высшего порядка от ассоциативных кортикальных слоев и, в свою очередь, осуществляет тормозной контроль над двигательными функциями через соединения с хвостатым ядром. Хвостовое ядро проецируется на бледный шар, который обеспечивает обратную связь с ПФК и премоторной корой через ядра таламуса (Middleton F.A., Strick P.L., 1994). Следовательно, данные о меньшем размере префронтальной коры и хвостатого у детей с ГР предполагают наличие меньшего количества кортико-стриарных волокон, связывающих эти две области. Кроме того, меньшие области передней каллозальной области и уменьшенный паллидарный объем при ГР подразумевают меньшую межполушарную связность в ПФК, а также уменьшенную паллидарную обратную связь с корой (Himelstein J., Newcorn J.H., Halperin J.M., 2000). Эти данные во многом объясняют заинтересованность таламо-паллидарных путей в патогенезе ГР и тикозных расстройств, а также частую коморбидность заболеваний.

Традиционно тикозные гиперкинезы связывают с дисфункцией, прежде всего, дофаминовой системы. В одном из исследований действительно обнаружена положительная корреляция активизации черной субстанции и

вентрального сегмента с тяжестью тика, где более высокая тяжесть тика коррелировала с более медленным выполнением когнитивных задач, независимо от сопутствующих симптомов обсессивно-компульсивного расстройства и ГР (Baym C.L., Corbett B.A., Wright S.B., Bunge S.A., 2008). Однако одной лишь дофаминовой системой нельзя объяснить, как патогенез тикозных гиперкинезов, так и ГР.

Многочисленные нейротрансмиттеры (дофамин, глутамат, ГАМК, серотонин, ацетилхолин, норадреналин и другие) вовлечены в осуществление функции кортико-стриально-таламо-кортикальных контуров, и каждый из них был предложен в качестве потенциального патофизиологического механизма происхождения тика (Singer H.S., Minzer K., 2003). Так, D.F. Wong с соавт. (2008) объясняют вовлечение серотониновой системы в патогенез ТР изменением модулирующего эффекта серотонина или, точнее, сочетанием пониженных уровней переносчика серотонина и повышенного связывания с рецептором серотонина 2A. Кроме того, в исследованиях с использованием метода ПЭТ обнаружено нарушение метаболизма триптофана в корковых и подкорковых областях (Singer H.S., Minzer K., 2003; Wong D.F., Brasic J.R., Singer H.S., Schretlen D.J. et al., 2008). Дисфункция системы метаболизма норадреналина у детей с тикозными гиперкинезами описывается как гипофункция (Baker G.B., Bornstein R.A., Douglass A.B., Carroll A. et al., 1990). При ГР также наблюдается дисфункция дофаминергической и норадренергической систем по типу гипо- и гиперфункции. Система же обмена триптофана у детей с ГР тесно связана с обменом катехоламинов, осуществляя роль модулятора активности катехоламинергических систем.

Имеются данные и о заинтересованности глутаматной, ГАМК-ергической и холинергической систем в патогенезе тикозных расстройств. Так, K. Harris и H.S. Singer (2006) сообщают о важной роли глутамата в корко-стриарных цепях в патогенезе СТ, где данный нейротрансмиттер активно взаимодействует с системой дофамина. В мировой литературе представлено также несколько работ, подтверждающих возможную роль глутаматергической системы,

включая результаты семейных генетических исследований и снижение уровня глутамата в организме пациентов с ТГ (Barr C.L., Wigg K.G., Pakstis A.J., Kurlan R. et al., 1999; TIC Genetics, 2007). Заинтересованность глутаматной системы подтверждена и у пациентов с ГР: методом протонной магнитно-резонансная спектроскопия S. Maltezos с соавт. (2014) показали низкие концентрации глутамата и его метаболита в базальных ганглиях и дорсолатеральной префронтальной коре.

Об изменении холинергической нейротрансмиссии при тикозных гиперкинезах свидетельствует снижение количества холинергических интернейронов в стриатум, описанное в некоторых исследованиях (Kataoka Y., Kalanithi P.S., Grantz H., SchwartzM.L. et al., 2010). В последние десятилетия появляются данные о роли центральной никотиновой холинергической системы в формировании специфических когнитивных дефицитов у детей с ГР (Wilens T.E., Decker M.W., 2007).

Таким образом, основным дефицитарным фактором в патогенезе и ГР и ТГ, включая синдром Туретта, является недостаток функции торможения, которая, в свою очередь, связана с дефицитом исполнительной функции, реализуемой, прежде всего, фрonto-стриарной и фрonto-париетальной функциональной сетями. В патогенезе обоих расстройств нарушение в проведении сигнала в кортико-стриально-таламических функциональных контурах приводят к растормаживанию базальных ганглиев, в результате чего снижается способность фронтальной коры к ингибиции подкоркового возбуждения. В патогенез обоих расстройств включаются префронтальная кора, нижняя лобная извилина, сенсомоторная кора, передняя часть поясной извилины, задняя часть поясной извилины, базальные ганглии и мозжечок. Морфологические изменения, обнаруженные у детей с ГР и тикозными расстройствами, связывают с неблагоприятными ранними (при ТР) и поздними (при ГР) перинатальными, а также ранними неонатальными вредностями (при ГР).

В патогенезе и тикозных гиперкинезов и ГР глутаматная и холинергическая системы осуществляют свои механизмы через дофаминовую и норадренергическую системы (Spencer T., Biederman J., Harding M., O'Donnell D. et al., 1998). Однако в тех случаях, когда сохраняются во взрослом возрасте и тикозные расстройства и симптомы ГР, поведенческие нарушения, нарушение социальной адаптации более выражены, чем при одном из двух сопутствующих расстройств (Haddad A.D.M., Umoh G., Bhatia V., Robertson M.M., 2009).

1.4.2.3. Тревожные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством

Частота коморбидных тревожных расстройств у взрослых ГР достигает 50%, сочетаясь с высокой частотой расстройств настроения, антисоциальным поведением, алкогольной и лекарственной зависимостью (Biederman J., Faraone S.V., Spencer T., Wilens T. et al., 1993; Biederman J., Faraone S.V., Spencer T., Wilens T. et al., 1994), а у детей сопутствующие тревожные расстройства усиливают симптомы ГР (Pliszka S.R., 2011). Известно, что у мальчиков с ГР чаще, чем у девочек, встречаются все виды тревожных расстройств, за исключением тревожного расстройства, связанного с разлукой. Это объясняется, в первую очередь, высокой частотой ГР среди мальчиков: соотношение пациентов мужского и женского пола составляет 4:1 в общей популяции, а среди обратившихся за лечением достигает 9:1 (Gershon J., 2002). Тревожное расстройство разлуки чаще отмечается у девочек с СДВГ с преобладанием невнимательности, а генерализованное тревожное расстройство - у девочек с ГР (Levy F., 2004).

Дети с ГР и коморбидными тревожными расстройствами испытывают большие трудности самоконтроля и обучения, имеют более низкое качество жизни и более напряженные семейные отношения (Bowen R., Chavira D.A., Bailey K., Stein M.T. et al., 2008). У детей с сопутствующими тревожными расстройствами с течением времени усиливаются симптомы ГР. Это может

свидетельствовать о том, что сопутствующая тревога усугубляет симптомы ГР при отсутствии терапевтического сопровождения. Таким образом, наличие коморбидных расстройств у больных с ГР определяет более тяжелое течение, худший прогноз и резистентность к терапии (Oosterlaan J., Sergeant J.A., 1998; Angold A., Costello E.J., Erkanli A., 1999).

Один из вопросов, обсуждаемых в литературе последних лет, заключается в том, что присоединение тревоги изменяет симптоматику и нейрокогнитивные характеристики детей с ГР. Так, R. Tannock, A. Ickowicz и R. Schachar (1995) отмечали, что влияние ТР на симптоматику ГР неоднозначно и недостаточно изучено. Ряд авторов подчеркивали, что наличие беспокойства связано с несколько более высоким уровнем невнимательности относительно импульсивности (Faraone S.V., Biederman J., Spencer T., Wilens T. et al., 2000), хотя в большинстве исследований основное внимание уделялось тому, как тревога влияет на симптомы ГР, мало исследований посвящалось тому, влияет ли наличие ГР на уровень и характер симптомов тревоги. Некоторые исследования показали, что у детей с ГР и высокой тревожностью более выражен дефицит оперативной памяти и скорость мыслительных процессов (Pliszka S.R., 2011). Существует также высокая степень совпадения симптомов между ГР и ТР. Дети с генерализованным тревожным расстройством, например, часто проявляют симптомы раздражительности, беззаботности и трудности концентрации внимания, а дефицит внимания при тревожных расстройствах встречается в 24% случаев (Angold A., Costello E.J., Erkanli A., 1999).

Хотя в предыдущих исследованиях показано, что дети с ГР и ТР менее импульсивны, у этих детей более выражена невнимательность (Bowen R., Chavira D.A., Bailey K., Stein M.T. et al., 2008), и в большей мере наблюдаются трудности в познавательных и исполнительных функциях (Tannock R., Ickowicz A., Schachar R., 1995), чем у пациентов только с ГР. Возможно, усугубление трудностей с исполнительным функционированием для детей с ГР и ТР в сочетании с уклонением от выполнения действия и негативными мыслями,

связанными с тревогой, могут отрицательно сказаться на социальную адаптацию и академическую успеваемость (Tannock R., Ickowicz A., Schachar R., 1995; Karustis J.L., Power T., Rescorla L., Eiraldi R., Gallagher P., 2000; Gomez R., 2003; Bowen R., Chavira D.A., Bailey K., Stein M.T. et al., 2008; Mikami A.Y., Ransone M.L., Calhoun C.D., 2011). Особый интерес представляет поведение симптомов импульсивности и невнимательности у детей с ГР при присоединении тревожных расстройств. Ряд исследователей отмечают, что тревога при ГР снижает уровень импульсивности, но повышается уровень невнимательности (Manassis K., Tannock R., Barbosa J., 2000; Dulcan M.K., 2001).

P.S. Jensen, D. Martin и D.P. Cantwell (1997) предположили существование отдельного подтипа СДВГ с сопутствующей тревожностью, который патогенетически отличается от известных вариантов расстройства. Этот подтип, возможно, отличается более низким уровнем импульсивности; дети, относящиеся к данному подтипу, лучше справляются с заданиями экспериментальной парадигмы стоп-сигналов, которые измеряют ингибирование реакции. С другой стороны, задачи, связанные с измерением рабочей памяти и последовательным усложнением задачи особенно сложны для пациентов с сопутствующим ГР и тревожными расстройствами (Brown T.E., 2008).

Широко известный проект мультимодального терапевтического исследования детей с СДВГ (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD, или, МТА) подготовил большое количество данных о ГР с сопутствующей тревожностью. В одном из исследований, в которых использовались данные проекта МТА (March J.S., Swanson J.M., Arnold L.E., Hoza B. et al., 2000), группа СДВГ/ТР оказалась больше невнимательной, чем импульсивной. В другой статье МТА (МТА, 1999) показано, что наличие беспокойства способствует нормализации поведения. Последнее крупное исследование тревожности у детей с ГР с использованием данных МТА изучало тревогу как предиктор и конечную переменную. Существенным

предположением, которое вышло из этого исследования, стала концепция, согласно которой страх и тревога у детей с ГР могут быть качественно отличаются от поведения тревожных детей и является, своего рода, компенсаторным инструментом (Jensen P.S., Hinshaw S.P., Kraemer H.C., Lenora N. et al., 2001). В подтверждение этого предложения авторы отметили, что в исследовании МТА беспокойство больше связано с негативной эмоциональностью и разрушительным социальным поведением, чем с «фобическим» поведением. Таким образом, наличие тревоги может частично ингибировать импульсивность, однако, одновременно, и ухудшать операционную память, усугубляя другие когнитивные дефициты. Кроме того, беспокойство, которое испытывают пациенты с ГР, может быть больше связано с неспособностью функционировать в повседневной жизни из-за социальной и когнитивной недостаточности, чем типичное фобическое поведение. В свою очередь, опасения плохой познавательной деятельности, наблюдаемые при ГР, могут на самом деле в конечном итоге препятствовать когнитивной деятельности, которая первоначально была источником беспокойства (Schatz D.B., Rostain A.L., 2006).

Исследования генов кандидатов при ГР и ТР во многом обнаруживают влияние сходных генов. Так, среди многочисленных исследований у пациентов с ГР выделены гены рецепторов дофамина (McGrath L.M. et al., 2012), гены, вовлеченные в обмен серотонина: переносчик серотонина SLC6A4, рецепторов серотонина: 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C (Li J., Kang C., Wang Y., Zhou R. et al., 2006), гены, вовлеченные в обмен норадреналина: переносчик – SLC6A2, рецепторы – ADRA1C, ADRA2A (Banerjee E., Sinha S., Chatterje A., Gangopadhyay P.K. et al., 2006), а также гены, вовлеченные в обмен сразу нескольких нейромедиаторных систем: TE, DBN, MAO A, MAO B, COMT, SNAP25n (Das M., Bhowmik A.D., Sinha S., Chattopadhyay A. et al., 2006). А в качестве генов-кандидатов тревожных расстройств выделяются следующие: катехол-О-метилтрансфераза (COMT), SLC6A4, также известный как транспортер серотонина, и мозговой нейротрофический фактор - BDNF

(McGrath L.M., Weill S., Robinson E.B., Macrae R. et al., 2012). Кроме того, изучалось три генетических варианта: полиморфизм участка гена 5-HTTLPR переносчика серотонина SLC6A4, ассоциированный с паническими состояниями (Blaya C., Salum G.A., Lima M.S., Leistner-Segal S. et al., 2007), полиморфизм Val/Met COMT у подростков с паническими состояниями (Domschke K., Deckert J., O'donovan M.C., Glatt S.J., 2007) и полиморфизмом Val/Met BDNF с фенотипом тревоги и изолированными фобиями, обсессивно-компульсивными расстройствами и генерализованным тревожным расстройством (Frustaci A., Pozzi G., Gianfagna F., Manzoli L. et al., 2008). Эти исследования имеют большое значение в понимание этиологических факторов высокой частоты сочетания ГР и ТР у детей. Известно, что ген переносчика серотонина имеет в своей структуре полиморфные участки, различающиеся числом повторяющихся последовательностей. Особый интерес представляет участок в области, примыкающей к промотору (5-HTTLPR). Он содержит повторы длиной 22 п.н. Если аллель содержит 16 повторов, его называют длинным (L), если 14 – коротким (S). Состояние серотонинергической системы, по-видимому, в определенной степени находится под контролем полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина. Транспортёр же серотонина, или натрий-зависимый транспортер серотонина - это внутриклеточный белок, являющийся продуктом гена SLC6A4 и обозначаемый аббревиатурами SERT (SERotonin Transporter) или 5-HTT (5-HydroxyTryptamine Transporter) (Садыкова Д.И., Нигматуллина Р.Р., Афлятумова Н.Г., 2015). С высокой долей вероятности, очевидно, в будущих генетических исследованиях в качестве гена-кандидата сочетания ГР и ТР может быть обнаружен полиморфизм участка гена 5-HTTLPR переносчика серотонина SLC6A4.

Нейробиологические исследования с использованием методов визуализации до настоящего времени преимущественно касавшиеся патологии базальных ганглиев или полосатого тела, показали преобладание данных о нарушении функций дофаминовой системы. Интерес к этим специфическим мозговым структурам сопровождался накоплением клинических доказательств

дофаминергической недостаточности при социальном тревожном расстройстве. Так, в работе J. Tiihonen с соавт. (1997) на основании результатов однофотонно-эмиссионной томографии сообщается об уменьшении количества сайтов обратного захвата дофамина в полосатом теле у пациентов с социальным тревожным расстройством (по сравнению с контрольной группой лиц, не имеющих патологии), что свидетельствует о дефиците дофаминергической иннервации полосатого тела. Авторы считают, что при социальном тревожном расстройстве снижение плотности сайтов обратного захвата дофамина свидетельствует о меньшем суммарном количестве дофаминергических синапсов и нейронов в полосатом теле.

Новые данные о структурных нарушениях головного мозга у детей с ГР согласуются с таковыми у детей с ТР. Так, одно из крупнейших на сегодняшний день исследований ГР выявляет с помощью методов нейровизуализации структурные различия в пяти регионах мозга, причем наибольшие различия наблюдаются у детей, а не у взрослых. Согласно исследованию, опубликованному M. Hoogman с соавт. в 2017 году, развитие симптомокомплекса ГР связано с задержкой не только функционального развития, но и морфологического формирования пяти областей головного мозга. Исследование показало, что общий объем головного мозга и пять исследованных областей оказались по объему меньше у людей с ГР - хвостатое ядро, скролупа, прилежащее ядро, миндалевидное тело и гиппокамп. Наблюдавшиеся различия наиболее заметны в мозге детей с ГР, но менее выражены у взрослых с данным расстройством. Исходя из этого исследователи предлагают относить ГР к возраст-зависимому расстройству головного мозга и предполагают, что задержки развития нескольких областей мозга обуславливают феноменологию ГР.

Некоторые авторы считают, что тревога может быть особенностью, которая тесно связана с патогенезом гиперкинетического расстройства (Levy F., 2004), другие полагают, что синдром дефицита внимания (СДВГ) с сопутствующим тревожным расстройством может быть характерной

особенностью, которая разделяет подтипы СДВГ, включая ГР как смешанный вариант СДВГ, или что пациенты с ГР и сопутствующей тревожностью фенотипически отличаются от таковых с «чистым», гиперкинетическим расстройством (Pliszka S.R., 2011).

В патогенезе как гиперкинетического, так и тревожных расстройств наблюдается дисфункция и серотониновой и дофаминовой систем. В пользу дисфункции дофаминовой системы при тревожных расстройствах служит низкий уровень связывания дофамина D2-рецепторами полосатого тела у приматов в условиях экспериментального стресса и у людей с генерализованным социальным тревожным расстройством (Hoogman M., Bralten J., Hibar D.P., Mennes M. et al., 2017), снижение уровня гомоаванилиновой кислоты, продукта обмена дофамина, у пациентов с паническим расстройством, уменьшение плотности участков обратного захвата дофамина в полосатом теле (Tannock R., Ickowicz A., Schachar R., 1995), частое сочетание с болезнью Паркинсона, усиление фобической симптоматики при лечении галоперидолом пациентов с болезнью Туретта, а также редукция симптоматики тревожного расстройства при назначении ингибиторов моноаминоксидазы (Mathew S.J., Coplan J.D., Gorman J.M., 2001).

Таком образом, из многочисленных источников литературы следует, что тревога может подавлять импульсивность, обычно наблюдалась при ГР. Это может объяснить, почему сопутствующие тревожные расстройства у детей с ГР присоединяются уже в школьном возрасте. Разумно предположить, что тревога может быть альтернативным методом регулирования импульсивности и нарушенного социального поведения у детей с ГР, поскольку нормальные ингибирующие механизмы не функционируют должным образом. Дальнейшие исследования должны установить, действительно ли беспокойство уменьшает импульсивность при ГР, действует ли эта тревога как альтернативный метод регулирования поведения или является следствием клинических симптомов ГР.

C. Mancini, M. Van Ameringen, J.M. Oakman и D. Figueiredo (1999) обследовали группу взрослых с тревожными расстройствами, ретроспективно

оценивая симптомы ГР в детском возрасте. Авторы обнаружили, что более ранний дебют тревожных расстройств и более тяжелые проявления тревоги и депрессии наблюдались у тех пациентов, которые страдали гиперкинетическим расстройством с раннего возраста.

1.5. Нейropsихологические исследования гиперкинетического расстройства у детей

Многие авторы обращались к проблеме особенностей когнитивного развития у детей с гиперкинетическим расстройством, отмечая нарушение процессов регуляции внимания и деятельности у детей с гиперкинетическим расстройством (Безруких М.М., Логинова Е.С., 2006). Среди основных признаков специфического когнитивного дефицита у детей выделяли нарушение импресивной речи, рабочей памяти, эмоционального контроля, а также системы arousal, понимаемой как состояние настороженности и физиологической активации коры головного мозга, преимущественно, со стороны активирующей ретикулярной формацией в условиях отсутствия дефицитарности операциональных процессов. Некоторые авторы (Кинтанар Л., Соловьева Ю., Бония Р., 2006) выделяли особенности зрительно-пространственного восприятия, памяти и речи у детей с гиперкинетическим расстройством.

М.М. Безруких, Е.С. Логинова (2006) подробно изучали когнитивное развитие детей с гиперкинетическим расстройством. Результаты их исследования показали, что психофизиологическая структура интеллекта детей обнаруживает более низкий уровень взаимосвязей вербального и невербального компонентов на фоне недостаточной сформированности зрительно - пространственного восприятия и произвольной организации, и регуляции деятельности, а также «дефицит организации внимания и произвольной регуляции деятельности ... [при] ...сохранности операциональной структуры разных видов деятельности» (Безруких М.М., Логинова Е.С., 2006, С.45).

Специфический когнитивный дефицит, по мнению многих авторов, связан в первую очередь с дефицитом функции внимания. Современная экспериментальная литература показывает, что дети с ГР характеризуются дефицитом ресурсов внимания. Концепция ресурсов внимания, как основного предикта адаптивного поведения, выдвинута американским психологом Daniel Kahneman (1973). Многие авторы подтверждают концепцию Daniel Kahneman, отмечая, что специфический когнитивный дефицит у детей с ГР связан недостаточностью торможения реакции возбуждения, анализа ошибок (Logan G.D., Cowan W.B., Davis K.A., 1984; Posner M.I., Raichle M.E., 1998), принятие решения (Coren S., 1999) и регулирования эмоций (Maedgen J.W., Carlson C.L., 2000).

Имеются данные о том, что основной дефицит, у детей с ГР, связан с главной функцией внимания как инструментом осуществления отбора нужной информации, избирательных программ действий и сохранения постоянного контроля над их протеканием, т.е. устойчивость внимания (Wilens T.E., Spencer T.J., 2010), выявляя недостатки в подсистемах внимания, таких как оповещение, ориентирование и исполнительная сеть. Некоторые из проблем устойчивости внимания при ГР также могут быть связаны с дефицитом механизмов оповещения, которые имеют решающее значение для нормального когнитивного функционирования (Posner M.I., Petersen S.E., 1990).

Существует множество моделей исполнительной функции и внимания, однако к наиболее разработанным относятся модели R.A. Barkley (1997), M.I. Posner и S.E. Petersen (1990), J.A. Sergeant с соавт. (2000), J.M. McDowd (2007) и A. Miyake с соавт. (2000). M.I. Posner и S.E. Petersen (1990) предлагают рассматривать внимание как систему контроля ментальных процессов, включающую три подсистемы: ориентацию на сенсорное событие; выделение зрительного сигнала для его распознавания и поддержание активности коры головного мозга, реализуемую в исполнительном контроле. R.A. Barkley (1997) выдвигает гипотезу о том, что ГР характеризуется генерализованными расстройствами исполнительных функций, реализация которых осуществляется

преимущественно префронтальными отделами коры головного мозга, в основе которых рассматривается дефицит ингибирования, как способность человека контролировать импульсивные, или автоматические, реакции и генерировать ответы посредством рассуждения и с помощью внимания. Эта когнитивная функция создает предпосылки для предотвращения неуместного для конкретной ситуации поведения. А. Miyake с соавт. (2000) определили исполнительную функцию как «генерализованные механизмы управления, которые модулируют операции различных подпроцессов и тем самым регулируют динамику человеческого познания» (Miyake A., Friedman N.P., Emerson M.J., Witzki A.H. et al., 2000, P. 50). В этих моделях подчеркивается взаимосвязь дефицита реализации различных функций процесса внимания и нарушение контроля за импульсивными поступками (Miyake A., Friedman N.P., Emerson M.J., Witzki A.H. et al., 2000).

Рассматривая специфический когнитивный дефицит у детей с ГР, многие авторы отмечали, что их интеллектуальное развитие соответствует средней возрастной норме (Lahat A., Van Lieshout R.J., Saigal S., Boyle M.H. et al., 2014). Некоторые исследователи предположили, что именно дефицит внимания влияет на плохие результаты тестирования детей при измерении интеллекта (Jepsen J.R.M., Fagerlund B., Mortensen E.L., 2009).

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования включает кросс-секционный натуралистическое изучение особенностей репрезентативной выборки пациентов с ретроспективным анализом медицинской документации. Основную группу исследования составили 404 ребенка (364 мальчика и 40 девочек, средний возраст $7,09\pm0,98$ лет), состояние которых соответствовало критериям диагноза гиперкинетического расстройства. В контрольную группу включены 90 детей (54 мальчика и 36 девочек, средний возраст $7,1\pm1,1$ лет) без признаков гиперактивности и прогредиентных нервно-психических расстройств, обследованных преимущественно в связи с нарушением поведения по причине дисгармоничности детско-родительских отношений. Указанные критерии возрастных границ заслуживают некоторых уточнений. По мнению ряда авторов (Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф., Молчанова И.Н., Фомина А.Г., и др., 2009; Kessler R.C., Adler L., Ames M., Barkley R.A. et al., 2005; Knouse L.E., Bagwell C.L., Barkley R.A., Murphy K.R., 2005) и по результатам систематического обзора (Danckaerts M., Sonuga-Barke E.J., Banaschewski T. et al., 2010) и метаанализа (Westwood S.J., Aggensteiner P.M., Kaiser A., Nagy P. et al., 2024) именно в возрасте 6-9 лет развивается клиническое разнообразие гиперкинетического расстройства с пиком их выраженности именно в этом возрасте. Это связано с тем, что в указанный возрастной период (6-9 лет) активизируются межгиппокампальные комиссулярные системы, обеспечивающие межполушарную организацию процессов запоминания, что обеспечивает гармоничность нейропсихологических процессов, включая полное становление межполушарной асимметрии мозга, формирование специализации полушарий по речевым функциям и становление функций слухового внимания (Сиротюк А.Л., 2002). У всех участников исследования

ранее проводилась ноотропная терапия, которая была выполнена не позднее одного месяца до начала исследования. При этом схемы медикаментозного лечения были сопоставимы между собой, что позволяет считать данный фактор незначительным и пренебречь его влиянием на результаты исследования. Кроме того, в этот период у детей с гиперкинетическим расстройством формируются сопутствующие неврологические и психические заболевания.

Обобщенная этапность дизайна исследования представлена на рисунке 2.1.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ:

Общая выборка: 404 ребенка обоего пола, возраст 6–9 лет, с клиническим диагнозом гиперкинетическое расстройство, F 90.0.

90 здоровых детей обоего пола, возраст 6–9 лет, контрольная группа

ЭТАП 1. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ВЫБОРКИ по биохимическим параметрам и клиническим симптомам.

Исследование биохимических показателей (концентрацииmonoаминов в моче): дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), метаболитов – ГВК, ВМК, 5-НТР, 5-ОИУК, предшественников - тирозин (Три), триптофан (Тир)

Клиническая оценка с использованием шкалы SNAP-IV (Swanson J.M., 1992)

На основании статистической обработки данных и результатов предварительного клинического анализа, были выделены исследовательские группы:

1 группа: 2 группа: 3 группа: Контроль

импульсивный тип ГР гиперактивный тип ГР невнимательный тип ГР

(N 120) (N 136) (N 148) (N 90)

ЭТАП 2. КЛИНИЧЕСКИЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Клинический анализ

Шкала SNAP-IV (Swanson J.M., 1992)

Уровень и выраженность тревожности (Лаврентьева Г.П., 1992)

Опросник Басса-Дарки (Buss A., Durkee A., 1957)

Йельская глобальная шкала тяжести тиков (Leckman J.F., 1989)

Методика «ACB» (Олифирович Н.И., 2006)

Психологическое исследование

Тест Векслера (Панасюк А.Ю., 1973)

Инструментальные исследования

МРТ, ЭЭГ (визуальный и количественный анализ)

Статистическая обработка данных, сравнение групп, анализ различий с группой контроля

ЭТАП 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Расчет частотных показателей (%), оценка Odds Ratio (OR), анализ различий типов ГР

Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

Для изучения материала исследования определены критерии отбора.

2.1.1. Критерии включения

1. Соответствие клинических проявлений заболевания диагностическим критериям гиперкинетического расстройства (F.90.0 согласно МКБ-10).
2. Возраст пациентов от 6 до 9 лет.
3. Согласие родителей на участие в исследовании.

2.1.2. Критерии невключения

1. Возраст пациентов младше 6 лет и старше 9 лет.
2. Выраженная очаговая неврологическая симптоматика за исключением патологии речевой сферы.
3. Снижение зрения и/или слуха.
4. Возникновение клинических проявлений заболевания после черепно-мозговой травмы или нейроинфекции.
5. Наличие в анамнезе повторных эпилептических приступов.
6. Наличие симптомов хронических соматических заболеваний.

2.1.3. Критерии исключения включенных больных

1. Некомплиантные пациенты.
2. Пациенты, неспособные выполнять условия исследования.

Обследование всех участников (пациентов и детей контрольной группы) проведено по единому протоколу, включающему клиническое и психологическое обследование, анализ биохимических параметров, нейровизуализационные методы (МРТ), электроэнцефалографию.

2.2. Клиническое обследование

Методика исследования включала всесторонний сбор и анализ данных анамнеза жизни и заболевания, с особым вниманием к выявлению факторов

риска в пре-, пери- и постнатальном этапах развития. Проводилось детальное изучение имеющихся медицинских документов и сведений. Значительная часть работы была посвящена тщательному анализу жалоб как со стороны пациентов, так и их родителей, а также учёту замечаний воспитателей детских садов и учителей. Кроме того, оценивался соматический и психический статус детей с использованием признанных в классической психиатрии методов и стандартизованных шкал, что позволяло получить комплексное представление о клинической картине и факторов, влияющих на её формирование.

2.3. Психологическое исследование

Для диагностики *уровня интеллектуального развития* использован детский вариант методики Векслера в модификации А.Ю. Панасюка (1973). Анализ психофизиологической структуры интеллекта осуществлялся на основании разработанной Т.Б. Глазерман (1983) и дополненной М.М. Безруких и Е.С. Логиновой (2006) психофизиологической структуры субтестов теста Векслера. Зрительно-моторная координация по Т.Б. Глазерман оценивалась¹ следующими субтестами теста Векслера: Кубики Кооса, Складывание фигур и Кодирование.

Для балльной оценки *выраженности симптомов гиперкинетического расстройства* использовалась шкала «Swanson, Nolan and Pelham Teacher and Parent Rating Scale», SNAP-IV (Swanson J.M., 1995). Шкала предназначена для родителей детей с нарушениями развития, состоит из 43 вопросов, позволяющих в баллах оценить степень невнимательности, гиперактивности и импульсивности. По шкале SNAP-IV вычисляемые референтные пределы показателей нормы составляют: невнимательность – до 2,13, гиперактивность – до 1,89 и импульсивность – до 1,95 условных единиц.

¹ Проведение теста Векслера осуществлялось клиническими психологами отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева Г.А. Третьяковой и А.А. Медведевой.

Уровень и выраженность тревожности определяли по опроснику Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко (1992). Показателям тревожности присваивались баллы и по сумме баллов оценивали уровень тревожности: низкая (1-6 баллов), средняя (7-14 баллов) и высокая (15-20 баллов).

Для оценки степени выраженности симптомов агрессивности и враждебности использовался опросник Басса-Дарки (Гребень Н.Ф., 2008; Хван А.А., Зайцев Ю.А., Кузнецова Ю.А., 2008). Этот инструмент предназначен для диагностики агрессивных и враждебных реакций, позволяя количественно оценить их проявления у личности.

Под агрессивностью понимается личностное свойство, характеризующееся склонностью к деструктивным действиям, в основном в контексте взаимоотношений субъектов и объектов окружения. Враждебность же интерпретируется как реакция, сопровождающаяся развитием негативных чувств и оценок в отношении людей и событий.

Создавая опросник, дифференцирующий проявления агрессии и враждебности, А. Басс и А. Дарки (1957) выделили несколько видов реакций:

1. Физическая агрессия – использование физической силы против другого лица.
2. Косвенная – агрессия, окольным путем направленная на другое лицо или ни на кого не направленная.
3. Раздражение – готовность к проявлению негативных чувств при малейшем возбуждении (вспыльчивость, грубость).
4. Негативизм – оппозиционная манера в поведении от пассивного сопротивления до активной борьбы против установленных обычаем и законом.
5. Обида – зависть и ненависть к окружающим за действительные и вымышенные действия.
6. Подозрительность – в диапазоне от недоверия и осторожности по отношению к людям до убеждения в том, что другие люди планируют и приносят вред.

7. Вербальная агрессия – выражение негативных чувств как через форму (крик, визг), так и через содержание словесных ответов (проклятия, угрозы).

8. Чувство вины – выражает возможное убеждение субъекта в том, что он является плохим человеком, что поступает зло, а также ощущаемые им угрызения совести.

Для определения *тяжести тиков* использовалась Йельская глобальная шкала тяжести тиков – Yale Global Tic Severity Scale (Leckman J.F., Riddle M.A., Hardin M.T., Ort S.I. et al., 1989), позволяющая оценить каждый признак тика (моторного и вокального) от 0 до 5 баллов. Тяжесть тикозного расстройства оценивалась после суммирования баллов: 0 баллов – вред отсутствует; от 1 до 19 баллов – вред небольшой (легкая степень тяжести); от 20 до 29 баллов – вред средний (средняя степень тяжести); 30-39 баллов – вред выраженный (тяжелая степень); 40-50 баллов – вред серьёзный (очень тяжелая степень).

Для оценки *параметров родительских воспитательных установок* применены методики «ACB» – опросник «Анализ семейных взаимоотношений» Эйдемиллера-Юстицкиса (Эйдемиллер Э. Г., Юстицкис В., 2008) и Опросник родительского отношения («ОРО») Варги-Столина (Варга А.Я., Столин В.В., 1998).

2.4. Исследование биохимических параметров

Исследование включало определяемые в суточной моче: концентрации дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), их метаболитов – гомованилиновой кислоты (ГВК – метаболит ДА), ванилилминдалевой кислоты (ВМК – метаболит НА), 5-гидрокситриптофан (5-HTP – метаболит триптофана) и 5-оксииндолуксусная кислота (5-ОИУК - метаболит серотонина), а также их предшественников триптофана (Три – предшественник серотонина) и тирозина – (Тир - предшественник катехоламинов). Перечисленные биохимические показатели определялись в

суточной моче в Независимой лаборатории Северо-западного центра доказательной медицины методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией (ЭХД) с учетом возраста пациента и анализом соответственно референтных значений возрастной группы (Тиц Н.У., Меньшиков В.В., 2003; Хиггинс К., 2016). Учитывались референтные пределы для обследуемых детей в возрасте 6-9 лет.

Полученные данные представлены в таблице 2.4.1.

Таблица 2.4.1 - Референтные показателиmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма для детей 6-10 лет

Показатели	Референтные пределы
Адреналин (А), мкг/сут	0,2 – 10,0
Норадреналин (НА), мкг/сут	13,0 – 65,0
Дофамин (Д), мкг/сут	65,0 – 400,0
Серотонина (Сер), мг/сут	до 0,5
Гомованилиновая кислота (ГВК), мг/сут	1,4 – 8,8
Ванилилминдальная кислота (ВМК), мкг/сут	до 3,0
5-гидрокситриптофан (5-НТР)	до 0,25
5-оксииндолуксусная кислота (5-ОИУК), мг/сут	2,0 – 7,0
Тирозин (Тир), мг/сут	12,0 – 55,0
Триптофан (Три), мг/сут	5,0 – 39,0

Известно, что катехоламины, их предшественники и продукты метаболизма, определяемые в моче, отражают активность симпато-адреноаловой системы, оказывающей прямое воздействие на кору головного мозга через систему ретикулярной формации, и могут характеризовать состояние обмена катехоламинов в центральной нервной системе (Maas J.W., 1984; Rogeness G.A., McClure E.B., 1996). Исследование указанных маркеров правомерно в

парадигме биологической психиатрии в контексте «периферической модели центральной нервной системы» (Узбеков М.Г., 2006; Узбеков М.Г., Гурович И.Я., Иванова С.А., 2016; Maas J.W., 1984). В связи с этим M.A. Dover (1998) ввел термин «центральная симпатическая система» и описал как механизмы патогенезаmonoаминов при ГР, так и состоятельность оценки их уринарной экскреции, опираясь на работы многих авторов (Valentino R.J., Foote S.L., Page M.E., 1993; Tassin J.P., 1998).

С целью косвенной оценки состояния ферментных систем обмена катехоламинов рассчитаны величины соотношения продуктов реакции к их предшественникам – ДА/Тир, ГВК/ДА, НА/ДА, А/НА и ВМК/(НА+А). Известно, что предшественником дофамина является тирозин, который, гидроксилируясь ферментом тирозингидроксилазой, образуется L-ДОФА. Последний, декарбоксилируясь ферментом L-ДОФА-декарбоксилазой, образует дофамин. Таким образом, отношение ДА/Тир косвенным образом отражает активность ферментов тирозингидроксилазой и L-ДОФА-декарбоксилазой. В дальнейшем осуществляется превращение дофамина в норадреналин с помощью фермента дофамин-β-гидроксилазы, уровень активности которого косвенно отражает отношение НА/ДА. А соотношение А/НА, в свою очередь отражает активность фермента фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы, обеспечивающего биосинтез адреналина из норадреналина. ВМК образуется путем инактивации катехоламинов ферментами катехол-O-метилтрансферазы и моноаминооксидазы (МАО). Уровень активности данных ферментов косвенно отражается отношением ВМК/(А+НА). МАО также участвует в образовании гомованилиновой кислоты. В этом случае отношение ГВК/ДА может служить косвенной оценкой уровня активности МАО в процессе дезаминирования дофамина (Meiser J., Weindl D., Hiller K., 2013). Серотонин синтезируется из аминокислоты триптофана под воздействием фермента 5-триптофангидроксилазы, в результате чего образуется интермедиатное

вещество — 5-гидрокситриптофан (5-HTP). Этот этап является ключевым в начале путей синтеза серотонина.

Дальнейший метаболизм серотонина (5-HT) осуществляется посредством окисления ферментом моноаминооксидазой (МАО), что приводит к образованию метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты (Курский М.Д., Бакшеев Н.С., 1974). Показатель активности соотношения 5-HTP/Тир служит индикатором активности фермента 5-триптофандигидроксилазы — важного элемента в регуляции синтеза серотонина.

Подготовка осуществлялась следующим образом. За 3 дня до проведения исследования исключались продукты, содержащие серотонин: бананы, авокадо, сыр, шоколад, чай, крепкий кофе, продукты, содержащие ванилин. Накануне избегалась чрезмерная физическая нагрузка, стрессы, болевые воздействия. При сборе мочи рекомендовался обычный питьевой режим.

Перед началом сбора суточной мочи родители обследуемых получали в лаборатории консервант (слабый раствор HCl) и стерильный пластиковый контейнер объемом 60 мл для транспортировки мочи. Порция мочи, полученная в ходе первого утреннего мочеиспускания (обычно 6-9 часов утра), выливалась в унитаз. Далее всю мочу, выделенную в течение суток, собирали в чистую сухую емкость (в которую предварительно добавляли консервант). Храстили мочу в холодильнике (без замораживания). Утром следующего дня мочевой пузырь дети опорожняли и эту порцию добавляли в емкость с собранной мочой. Вся моча перемешивалась, родителями измерялся полученный объем и записывался. Около 30 мл собранной мочи отбиралось в стерильный контейнер и доставлялось в лабораторию.

2.5. Методы нейровизуализации

Магнитно-резонансная томография проведена на аппарате Universal – Max (ВНИИКТ, USA - Россия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла в отделении лучевой диагностики Национального медицинского

исследовательского центра психиатрии и неврологии. МРТ проводили по общепринятой методике в трех проекциях (аксиальной, сагиттальной и коронарной), в режиме T1 (время релаксации спин - решеточное), T2 (время релаксации спин - спиновое) и протонной плотности с получением T1 - и T2 - взвешенных изображений головного мозга. Ориентация срезов осуществлена по стандартной методике с учетом применения контрастного усиления. Выраженность морфологических изменений оценена с помощью МРТ-морфометрического исследования.

2.6. Электроэнцефалографическое-исследование

Процедура проведения электроэнцефалографического (ЭЭГ) исследования осуществлялась с помощью цифрового оборудования «Телепат» (г. Санкт-Петербург), а также анализатора электрической активности мозга с возможностью топографического картирования «Энцефалан-131-01» (Россия), серийный номер 94/271-71.

Исследование выполнялось посредством наложения электродов на восемь симметричных точек поверхности головы, как в состоянии покоя, так и после применения стандартных нагрузочных проб, таких как ритмическая фотостимуляция с постепенно увеличивающейся частотой световых импульсов (от 1 до 20 Гц) при гипервентиляции, продолжавшейся 2 минуты. Обработаны были равномерные участки электроэнцефалограммы, проведён статистический анализ с вычислением спектральной мощности основных мозговых ритмов. В качестве контрольных данных использовалось ЭЭГ с доминирующим альфа-ритмом, показатель которого не превышал 50%, характеризовался регулярностью частот, амплитуда составляла до 40–60 мкВ, четко выражались зональные различия, присутствовала активность бета-ритма средней и высокой частоты, а также наблюдался низкий индекс, асинхронное распределение, амплитуда менее 10 мкВ и наличие одиночных медленных волн.

На втором этапе исследования выполнялись не только анализ средних гармоник в диапазонах альфа-, бета-, тета- и гамма-ритмов, но и топографическое картирование спектров мощности по этим частотным диапазонам, а также оценка нестационарной спектральной плотности ЭЭГ.

Электроэнцефалографическое исследование у всех пациентов проводилось однократно при поступлении в стационар, с использованием международной схемы наложения электродов «10-20» (разработанной Н.Н. Джаспером в 1958 году и Т. Радмуссеном в том же году). Активные электроды размещались в точках F1, F2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, T3, T4. Индифферентными электродами служили пластины на мочках ушей слева и справа. Частота оцифровки сигналов составляла 250 Гц. В процессе регистрации использовались параметры: время постоянной 0,3 секунды (позволял получать частоты до 0,5 Гц), а фильтр верхних частот — до 30 Гц. Точки T3-T6 исключались из анализа из-за частых движений, вызванных особенностями изучаемой патологии, что приводило к большому числу движковых артефактов. У детей электродная карта выполнялась при закрытых и открытых глазах в состоянии двигательного покоя, с длительностью записи 60–75 секунд. В рамках ЭЭГ выделяли следующие диапазоны: тета (4–8 Гц), альфа (8–13 Гц) и бета-1 (14–20 Гц). Также рассчитывали отношение мощности между тета- и бета-ритмами (тета/бета).

Визуальный анализ включал оценку степени выраженности широких нарушений биоэлектрической активности мозга и основных показателей ЭЭГ. Степень диффузных изменений определялась по характеру организации общего паттерна ЭЭГ и проводилась в соответствии с классификацией Е.А. Жирмунской (1991). При этом оценивались следующие параметры: 1) доминирующая активность; 2) особенности альфа-ритма, такие как модуляции, региональные амплитудные различия, наличие или отсутствие синхронных явлений в передних, задних отделах, а также генерализованные формы, а также смена альфа-ритма или его диссинхронизация (кратковременная или длительная); 3) наличие или отсутствие билатеральных вспышек медленных

волн; 4) наличие локальных или пароксизмальных нарушений в биоэлектрической активности; 5) характер изменений, выявленных при выполнении функциональных проб.

В соответствии с современными представлениями (Жирмунская Е.А., Лосев В.С., 1984; Жирмунская Е.А., 1991; Гнездецкий В.В., Генрихс Е.Е., Кошурникова Е.Е., Корепина О.С., 2004; Мисюк Н.Н., 2006; Зенков Л.Р., 2012), нормативные показатели в ЭЭГ подразумевают следующее:

1. Доминирование альфа-ритма, особенно в теменно-затылочных областях, с амплитудой в диапазоне от 30 до 100 мкВ.
2. Явное наличие градиента амплитуд между фронтальной и затылочной зонами, демонстрирующего чёткую разницу в мощности сигналов.
3. Выраженная модуляция альфа-ритма, свидетельствующая о хорошо выраженной флюктуации в этом диапазоне.
4. Наличие низкоамплитудного бета-ритма, который преимущественно наблюдается в передних отделах мозга.
5. Возможность появления единичных волн тета и дельта диапазонов, амплитуда которых значительно ниже, чем у альфа-ритма, с преобладанием их в передних зонах полушарий.
6. Отсутствие локальных вспышек и пароксизмальных изменений активности, что является признаком нормальной электрической регуляции мозга.

Спектральный анализ предоставляет возможность детально охарактеризовать амплитудно-частотные свойства электрофизиологического сигнала, выявить пропорции между различными ритмическими компонентами и определить преобладание определённых частотных диапазонов в выбранной области ЭЭГ.

Для обработки использовались пятнадцать 4-секундных отрезков записи ЭЭГ, зафиксированных в условиях физиологического покоя: с закрытыми глазами, свободные от физиологических и технических артефактов, а также без признаков пароксизмальной активности. Первичная обработка данных

осуществлялась с помощью метода быстрого преобразования Фурье, что позволило перейти от временной области к спектральной.

В спектральном анализе для всех 16 областей конвекситальной поверхности мозга в качестве ключевых метрик оценивались абсолютные значения спектральной мощности (выраженной в мкВ), распределённой по следующим частотным диапазонам:

- 1) дельта-активность (0,5-3,9 Гц);
- 2) тета-активность (4,0—7,9 Гц);
- 3) альфа- активность (8,0-13,0 Гц);
- 4) бета1-активность (13,1-20,0 Гц);
- 5) бета2- активность (20,1-30,0 Гц).

Анализируемая основная (доминирующая) частота — это та частота, на которой спектр мощности канала достигает своего максимального значения.

2.7. Статистический анализ

Для определения достоверности различий результатов использовали t-критерий Стьюдента для парных связанных и непарных выборок (Большев Л.Н., Смирнов Н.В., 1993). Для выявления связей между параметрами проводили корреляционный анализ. Достоверность различий при изучении качественных показателей определяли с помощью F-критерия Фишера (Плохинский Н.А., 1970). Различие считали достоверным при $p < 0,05$. Использовались F-критерий и хи-квадрат для таблиц сопряженности признаков, ф-преобразователь Фишера, а также корреляционный и дисперсионный анализы (Лакин Г.Ф., 1973). Метод хи-квадрата, где определяли для всех пар таблицы сопряженности признаков и строили нулевую гипотезу о независимости переменных, показывает вероятность сопряженности исследуемых параметров, основанную на различном распределении лиц с данным признаком в

сравниваемых группах. Для выявления взаимосвязи между исследуемыми показателями данные обрабатывались также с использованием линейного корреляционного анализа. При представлении данных на гистограммах и в таблицах, если это не оговорено особо, использовался 95%-ный доверительный интервал ($p < 0,05$) для среднего значения показателей выборки ($X_{ср} \pm 2 \text{ mx}$). Значимость корреляционных связей исследуемых параметров определялась значениями коэффициента корреляции r от 0,4 до 1,0 при достоверности уровня (P) не выше 0,05. Обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica» 10.0 (Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А., 2016) и Microsoft Excel для статистической обработки в среде Windows. Кроме того, применялся иерархический кластерный анализ агglomerативного иерархического семейства способом Ward'a, при котором в кластерах оптимизируют минимальную дисперсию, в результате создавались кластеры приблизительно одинаковых размеров. Данный метод в качестве меры отличия использует квадратичное евклидово расстояние, которое дает возможность увеличить контрастность кластеров (Гитис Л., 2022). Для анализа факторов риска применялся метод расчета отношения шансов (OR) по формуле $OR = a \times b / c \times d$, где a — число случаев исхода при наличии фактора риска, b — число отсутствия случаев исхода при наличии фактора риска, c — число случаев исхода при отсутствии фактора риска, d — число случаев отсутствия исхода при отсутствии фактора риска. Далее оценивалась значимость отношения шансов факторов риска, где рассчитывались границы 95% доверительного интервала, верхние и нижние границы (Szumilas M., 2010).

Глава 3. ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

3.1. Изменения периферических параметровmonoаминов у пациентов с гиперкинетическим расстройством

Анализ уровня содержания monoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма в основной группе сравнили с аналогичными показателями пациентов группы контроля. Полученные данные представлены в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 - Показатели экскреции monoаминов, их предшественников и продуктов метаболитов, а также отношения этих показателей у детей с гиперкинетическим расстройством

	Основная группа, мкг/сутки, мг/сут	Контроль, мкг/сутки, мг/сут	p
A	9,58±5,79*	4,51±3,71	0,0001
НА	12,88±2,4*	20,44±2,9	0,0001
ДА	117,9±68,74*	167,15± 86,54	0,0001
Тир	16,74±7,25*	20,94±13,21	0,0001
ГВК	3,15±1,54*	3,73±1,78	0,0017
ВМК	2,22±0,82*	2,55±1,06	0,0013
ДА/Тир	7,43±3,69*	9,31±4,47	0,0001
НА/Тир	0,86±0,44*	1,14±0,45	0,0001
НА/ДА	0,14±0,11	0,13±0,04	0,4026
А/НА	0,86±0,57*	0,25±0,19	0,0001
ГВК/ДА	0,033±0,02	0,029±0,02	0,4122
ВМК/ (НА+А)	0,11±0,06	0,12±0,05	0,7113
Три	11,31±5,09*	12,85±8,65	0,0255
5-НТР	0,1±0,23*	0,24±0,39	0,0001
Сер	0,15±0,19	0,15±0,12	0,8033
5-ОИУК	3,78±1,46*	4,26±2,02	0,0101
5-НТР /Три	0,009±0,019*	0,017±0,021	0,0011

Примечание: * - значимость различий между основной группой группой контроля

Как видно из таблицы 3.1, основная группа детей с гиперкинетическим расстройством отличалась от контрольной по большинству биохимических параметров.

В основной группе выявлено статистически значимое преобладание показателей содержания адреналина в суточной моче ($9,58\pm5,79$ по сравнению с $4,51\pm3,71$ у контрольной группы; $p=0,01$), а также соотношения А/НА ($0,86\pm0,57$ против $0,25\pm0,19$; $p=0,01$) по сравнению с группой контроля. Дополнительно отмечается статистически значимое снижение уровней норадреналина ($12,88\pm2,4$ против $20,44\pm2,9$; $p=0,01$), дофамина ($117,9\pm68,74$ против $167,15\pm86,54$; $p=0,001$), тирозина ($16,74\pm7,25$ против $20,94\pm13,21$; $p=0,001$), гомовалининовой кислоты ($3,15\pm1,54$ против $3,73\pm1,78$; $p=0,002$), ванилилминдальной кислоты ($2,22\pm0,82$ против $2,55\pm1,06$; $p=0,001$), триптофана ($11,31\pm5,09$ против $12,85\pm8,65$; $p=0,026$), 5-гидрооксииндолуксусной кислоты ($3,78\pm1,46$ против $4,26\pm2,02$; $p=0,01$). Аналогично наблюдается статистически значимое снижение соотношений показателей ДА/Тир ($7,43\pm3,69$ против $9,31\pm4,47$; $p=0,001$), НА/Тир ($0,86\pm0,44$ против $1,14\pm0,45$; $p=0,001$) и 5-HTP/Три ($0,009\pm0,019$ против $0,017\pm0,021$; $p=0,001$) в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой.

Далее проводилась комплексная оценка состояния показателей экскрецииmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, которая осуществлялась посредством сравнения полученных данных с установленными референтными значениями, характерными для детей соответствующей возрастной группы. В ходе анализа было выявлено, что у исследуемых участников не наблюдались случаи значительных отклонений от нормальных значений: в частности, показатели уровня адреналина, 5-гидрокситриптофана и серотонина, которые были ниже референтных значений, не встречались у детей в исследуемой группе. Аналогично, не зафиксировано было случаев повышения уровней норадреналина, дофамина и триптофана по сравнению с нормативными показателями.

Таким образом, в таблице 3.1.2 представлены конкретные данные по этим показателям, где отражены отсутствующие или незначительные отклонения от нормы.

Таблица 3.1.2 - Частота показателей экскреции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, находящихся за пределами референтных значений у детей с гиперкинетическим расстройством (n=404)

Показатели	Повышенные относительно референтных значений		Сниженные относительно референтных значений	
	n	%	n	%
А	138	34,16	0	0
НА	0	0	256	63,37
ДА	0	0	30	7,46
Тир	0	0	108	26,73
ГВК	4	0,9	4	0,9
ВМК	40	9,9	36	8,91
Три	0	0	22	5,45
5-НТР	16	3,96	0	0
Сер	24	5,94	0	0
5-ОИУК	12	2,97	12	2,97

Примечание: частота повышенных и пониженных относительно референтных пределов показателей у одного пациента может встречаться в разных соотношениях, поэтому указана удельная частота встречаемости

Среди показателей экскреции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, находящихся за пределами референтных значений у детей с гиперкинетическим расстройством данного возраста (данные показатели для разных возрастных групп отличаются и имеют разные значения) наиболее выраженные по частоте встречаемости показателями оказались повышенные показатели адреналина (34,16%), сниженные показатели норадреналина (63,37%) и тирозина (26,73%). Полученные данные представлены в качестве иллюстрации и дополненными другими показателями для получения общей картины на рисунке 3.1.1.

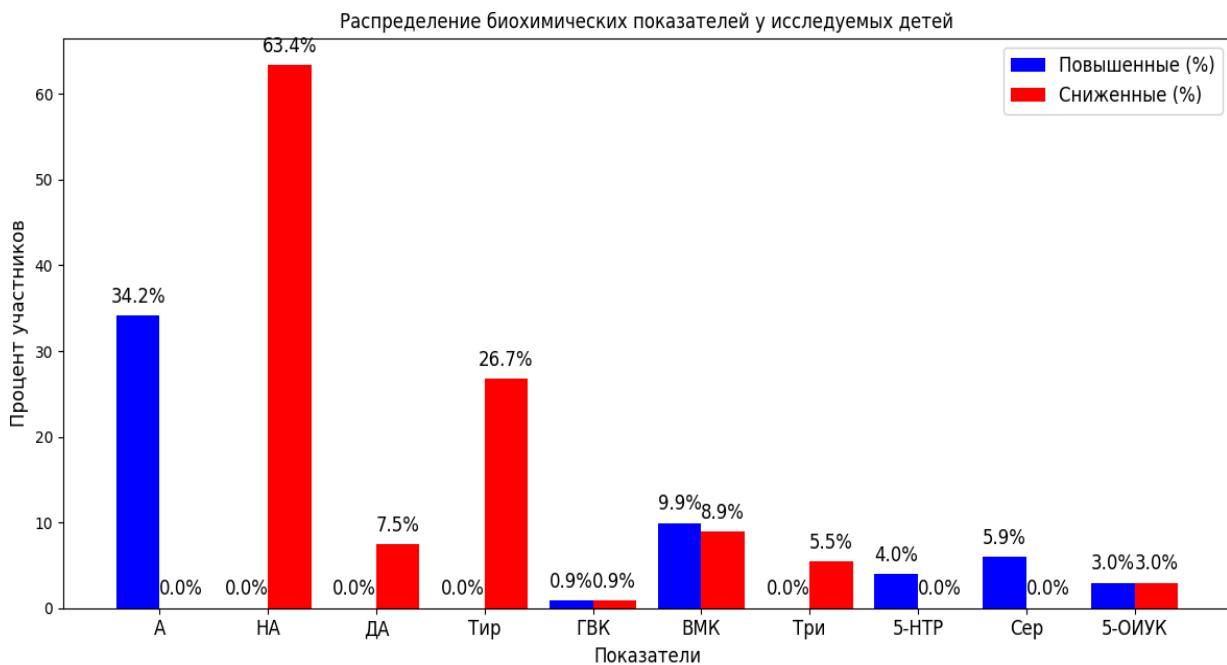


Рисунок 3.1.1 - Распределение частоты встречаемости показателейmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, выходящих за пределы референтных значений

Распределение частот встречаемости показателей monoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, выходящих за установленные референтные границы, свидетельствует о возможной гетерогенности клинической подгруппы детей с гиперкинетическим расстройством. В центре данной гетерогенности находится дисрегуляция уровней адреналина и норадреналина относительно нормативных значений, что указывает на их ключевую роль в патофизиологической структуре данного расстройства.

3.2. Дифференциация гиперкинетического расстройства

Первоначально осуществлялся визуальный анализ полученных данных по уровням monoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, с целью выявления возможных отклонений от установленных нормативных значений. Для адреналина в данной возрастной группе нормативные показатели в суточной моче ограничиваются значением 10 мкг/сут, а для норадреналина —

13,0–65,0 мкг/сут, что отражает его нормальные уровни у детей этого возраста и служит ориентиром для оценки функционирования адренергической системы. Референтные показатели дофамина составляют 45,0–450 мкг/сут, а ванилилминдальной кислоты — не более 3,0 мкг/сут. Для тирозина нормативы у детей 6–9 лет варьируют в диапазоне 12,0–55,0 мг/сут; показатели 5-гидроксииндолуксусной кислоты — 2,0–7,0 мг/сут. Значения гомовалининовой кислоты находятся в пределах 1,4–8,8 мг/сут; 5-гидрокситриптофан — не более 0,25 мг/сут; серотонин — не более 0,5 мг/сут. Референтные значения триптофана — 5,0–39,0 мг/сут.

Анализ показал вариации: у некоторых пациентов отмечалось повышение уровня адреналина при одновременном снижении норадреналина; у других — снижение норадреналина без существенных изменений по другим показателям; у третьих — все показателиmonoаминов находились в пределах нормы. Визуальный анализ полученных результатов позволил выявить следующие особенности: у ряда пациентов наблюдалось устойчивое повышение уровня адреналина при одновременном снижении показателя норадреналина относительно референтных границ; у других пациентов отмечалось только снижение уровня норадреналина по сравнению с возрастными нормативами; у некоторых обследованных все показатели находились в пределах установленной возрастной нормы. Эти наблюдения подчеркивают гетерогенность метаболических профилей и возможную разнородность патофизиологических механизмов, лежащих в основе клинических проявлений и вариаций биохимических показателей. В целом полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего углубленного анализа для определения патогенетических особенностей и индивидуальных вариантов метаболической регуляции у детей с гиперкинетическими расстройствами.

Эти предварительные данные представлены на рисунках 3.2.1, 3.2.3 и 3.2.4 и служат основой для дальнейшего количественного анализа и интерпретации метаболических изменений у исследуемых пациентов.

ФМЛ
Независимые Медицинские Лаборатории

ООО "Независимые Медицинские Лаборатории"
(812) 905-27-24

Пациент:		Направление: Врач клиники	
Код	Параметр	Значение	Референтные пределы
+4585	Адреналин в суточной моче , мкг/сут	14.4	до 10.0
+4585	Норадреналин в суточной моче , мкг/сут	7.2	13.0 - 65.0
4585	Дофамин в суточной моче , мкг/сут	50.4	45.0 - 400.0
4518	Ваниллиминданская кислота, мкг/сут	1.92	до 3.0

Ляшенко О.В.

ФМЛ
Независимые Медицинские Лаборатории

ООО "Независимые Медицинские Лаборатории"
(812) 905-27-24

Пациент:		Направление: Врач клиники	
Исследование гормонов			
Код	Параметр	Значение	Референтные пределы
4594	Тур (тироzin), мг/сут	18.5	12.0 - 55.0
4594	5-НИАА (5-гидроксизиндол уксусная кислота), мг/сут	3.9	2.0 - 7.0
4594	HVA (гомованилиновая кислота), мг/сут	1.96	1.4 - 8.8
4594	5-OH-TRP (5-гидрокситриптофан), мг/сут	0.09	до 0.25
4594	Serotonin (серотонин), мг/сут	0.24	до 0.5
4594	TRP (триптофан), мг/сут	12.7	5.0 - 39.0

Ляшенко О.В.

Рисунок 3.2.1 - Пример бланка результатов анализа суточной мочи на содержаниеmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма (содержание адреналина повышенено, норадреналина - снижено)

ФМЛ
Независимые Медицинские Лаборатории

ООО "Независимые Медицинские Лаборатории"
(812) 905-27-24

Пациент:		Направление: Независимые Медицинские Лаборатории Медицинские лаборатории лицензия №78-01-002544	
Код	Параметр	Значение	Референтные пределы
4518	Ваниллиминданская кислота, мкг/сут	1.9	до 3.0
4585	Адреналин в суточной моче , мкг/сут	5.04	до 10.0
+4585	Норадреналин в суточной моче , мкг/сут	6.7	13.0 - 65.0
4585	Дофамин в суточной моче , мкг/сут	116.8	45.0 - 400.0

Гринжола Е.Н.

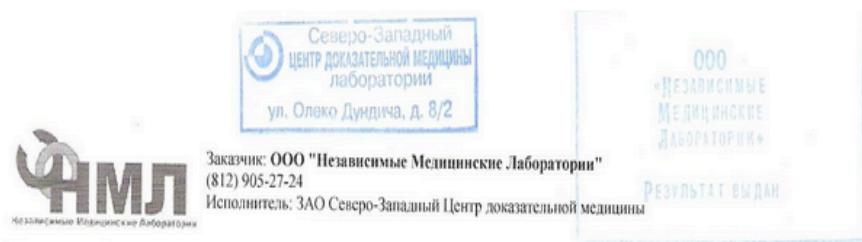
ФМЛ
Независимые Медицинские Лаборатории

ООО "Независимые Медицинские Лаборатории"
(812) 905-27-24

Пациент:		Направление: Независимые Медицинские Лаборатории Медицинские лаборатории лицензия №78-01-002544	
Исследование гормонов			
Код	Параметр	Значение	Референтные пределы
4594	Тур (тироzin), мг/сут	15.4	12.0 - 55.0
4594	5-НИАА (5-гидроксизиндол уксусная кислота), мг/сут	3.7	2.0 - 7.0
4594	HVA (гомованилиновая кислота), мг/сут	3.1	1.4 - 8.8
4594	5-OH-TRP (5-гидрокситриптофан), мг/сут	0.03	до 0.25
4594	Serotonin (серотонин), мг/сут	0.1	до 0.5
4594	TRP (триптофан), мг/сут	9.6	5.0 - 39.0

Гринжола Е.Н.

Рисунок 3.2.2 - Пример бланка результатов анализа суточной мочи на содержание monoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма (содержание норадреналина снижено)



Пациент:

Параметр	Значение	Референтные пределы
Адреналин в суточной моче , мкг/сут	1.7	до 10.0
Норадреналин в суточной моче , мкг/сут	21.8	13.0 - 65.0
Дофамин в суточной моче , мкг/сут	278.9	45.0 - 400.0
Параметр	Значение	Референтные пределы
ТУГ (тироzin) , мг/сут	20.4	12.0 - 55.0
5-HIAA (5-гидроксинаиндол уксусная кислота) , мг/сут	4.6	2.0 - 7.0
HVA (гомованилиновая кислота) , мг/сут	5.1	1.4 - 8.8
5-OH-TRP (5-гидрокситриптофан), мг/сут	0.312	до 0.25
Serotonin (серотонин), мг/сут	0.67	до 0.5
TRP (триптофан), мг/сут	23.5	5.0 - 39.0
Параметр	Значение	Референтные пределы
Ванилилмандельная кислота, мкг/сут	2.63	до 3.0

Рисунок 3.2.3 - Пример бланка результатов анализа суточной мочи на содержаниеmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма (все показатели находятся в референтных пределах)

Для проверки данного наблюдения проведен кластерный анализ, один из математических методов, заключающийся в распределении объектов на группы (Гитис Л., 2022). Анализировались все показатели, выходящие за пределы возрастной нормы, посредством агломеративного иерархического семейства, а именно способом Ward'a, при котором в кластерах оптимизируют минимальную дисперсию, в результате создавались кластеры приблизительно одинаковых размеров. Данный метод в качестве меры отличия использует квадратичное евклидово расстояние, которое дает возможность увеличить контрастность кластеров. Таким образом получили в качестве результата иерархического кластерного анализа «сосульчатую диаграмму» или дендрограмму, которая представлена на рисунке 3.2.4.

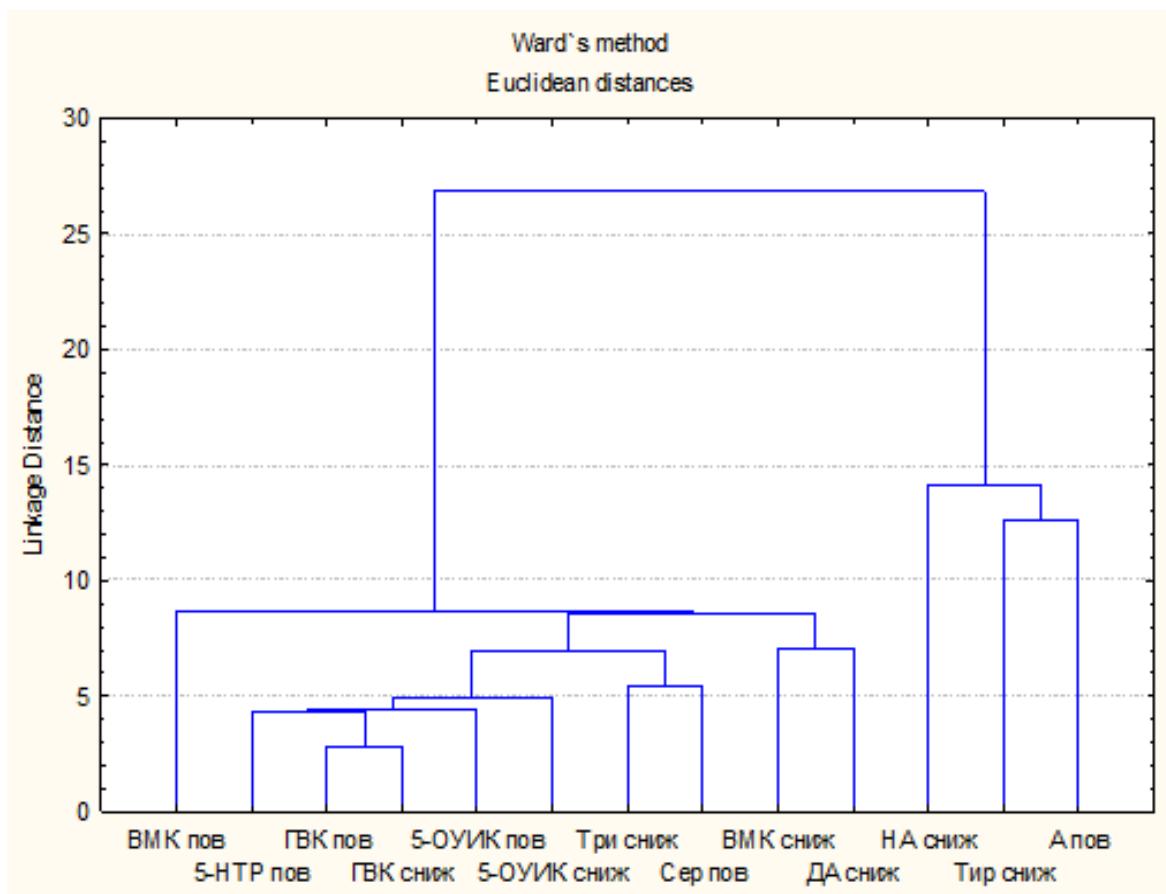


Рисунок 3.2.4 - Вертикальная дендрограмма кластеризации изменения параметровmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма

Метод кластеризации позволил выделить 2 кластера: кластер 1, включающий параметры норадреналина, находящиеся ниже референтных пределов, и кластер 2, в который попали остальные показатели экскреции суточной мочи, выступающие за пределы референтных значений. В процессе модификации переменных кластер 1, в свою очередь, подразделился при снижении квадратичного евклидового расстояния до 14 на 2 кластера, один из которых включал ряд пациентов с уровнем норадреналина ниже референтных пределов, во второй включались пациенты со снижением уровня норадреналина ниже референтных значений и показатели адреналина, находящиеся выше референтных пределов.

В результате визуального исследования показателей обменаmonoаминов, выполненного после предварительного использования разведывательного кластерного анализа, удалось разделить основную выборку детей с гиперкинетическим расстройством на три отдельные группы в зависимости от характеристик периферических биохимических параметров monoаминов:

1 группа характеризовалась сочетанием уровня адреналина, превышающего референтные значения, и норадреналина, находящегося ниже референтных значений;

2 группа включала обследуемых с уровнем норадреналина, находящимся ниже референтных значений;

3 группу составили дети с гиперкинетическим расстройством, у которых изучаемые биохимические параметры регистрировались в пределах референтных значений.

Распределение по выявленным группам представлено следующими значениями. В 1 группе оказалось 120 человек (29,7%), во 2 группе – 136 человек (33,7%), в 3 группы включены 148 детей (36,6%). Показатели распределения детей с гиперкинетическим расстройством представлены на рисунке 3.2.5.

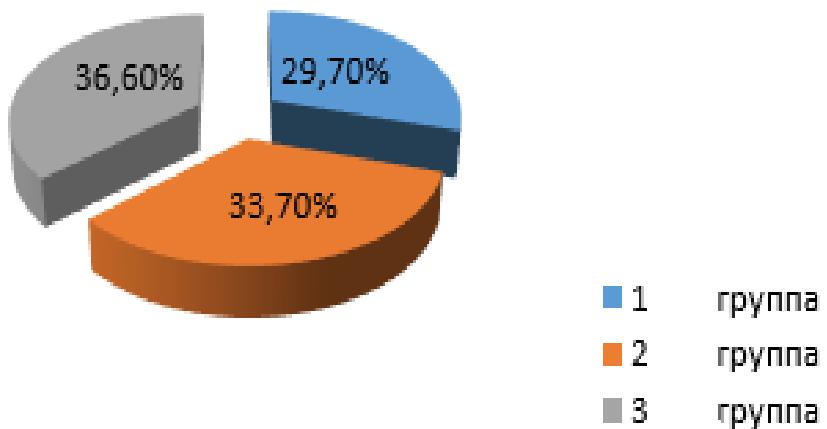


Рисунок 3.2.5 - Разделение на группы детей с гиперкинетическим расстройством

3.3. Анализ периферических параметров катехоламинов в выделенных группах детей с гиперкинетическим расстройством

Все дети с ГР подразделялись на 3 группы по направлению активностиmonoаминовых систем (таб. 3.3.1): 1 группа – 120 человек (108 мальчиков, 12 девочек), 2 группа – 136 человек (124 мальчика, 12 девочек), 3 группа - 148 детей (132 мальчика, 16 девочек).

Средний уровень адреналина в 1 группе составил $12,75 \pm 2,2$ мкг/сутки, а норадреналина – $9,27 \pm 2,4$ мкг/сутки. При сравнении показателей с контрольной группой обнаружено достоверно более высокие значения адреналина ($p=0,0000004$) и отношения А/НА ($p=0,000008$) и более низкие показатели дофамина ($p=0,012$) и отношения ДА/Тир ($p=0,047$). Сравнение биохимических показателей группы 1 и группы 2 обнаружило достоверное преобладание адреналина ($p=0,001$) и отношения показателей А/НА ($p=0,023$). А по сравнению с группой 3 наблюдалась достоверно более низкие значения норадреналина ($p=0,0012$), дофамина ($p=0,03$).

Во 2 группе средний уровень норадреналина составил $8,31 \pm 2,9$ мкг/сутки. Сравнение показателей с контрольной группой позволило выявить достоверно более высокие показатели адреналина ($p=0,023$) и отношения А/НА ($p=0,00007$). А достоверно более низкими оказались показатели норадреналина ($p=0,017$) и дофамина ($p=0,012$).

Сравнение показателей изучаемых показателей экскреции суточной мочи III группы с группой контроля обнаружило значимое преобладание показателей уровня адреналина ($p=0,03$) и отношения А/НА ($p=0,017$).

Для выявления специфики распределения рассматриваемых периферических биохимических параметров осуществлялось сравнение групп основной группы между собой. Результаты статистической обработки параметрических данных обнаружили следующие особенности. Сравнение биохимических показателей первой и второй группы обнаружило достоверное преобладание адреналина ($p=0,001$) и отношения показателей А/НА ($p=0,023$).

А по сравнению с третьей группой (то есть между первой и второй группами) наблюдалась достоверно более низкие значения норадреналина ($p=0,0012$), дофамина ($p=0,03$). Вторая группа уступала третьей по показателям адреналина ($p=0,007$), норадреналина ($p=0,0001$) и дофамина ($p=0,045$) и обнаруживала более достоверно высокие ($p=0,034$) показатели отношения ВМК/(А+НА). Полученные данные представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 - Показатели экскреции катехоламинов их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки, мг/сут), а также отношения этих показателей у детей с гиперкинетическим расстройством

	Гиперкинетическое расстройство			Контроль (n=90)
	Группа 1 (n=120)	Группа 2 (n=136)	Группа 3 (n=148)	
А	12,75±2,2 ^{a,b}	6,43±3,0 ^{a,d}	9,12±8,75 ^a	4,51±3,71
НА	9,27±2,4 ^c	8,31±2,9 ^{a,d}	18,99±6,35	20,44±2,9
ДА	71,52±27,6 ^{a,c}	87,075± 21,26 ^{a,d}	150,3±83,3	167,15± 86,54
Тир	13,98±3,7	14,64±4,73	19,58± 8,47	20,94±13,21
ГВК	2,18±0,87	2,2±0,78	3,47±1,79	3,73±1,78
ВМК	1,91±0,49	1,84±0,62	2,4±0,81	2,55±1,06
ДА/Тир	5,44±2,47 ^a	6,59±1,91	8,07±3,84	9,31±4,47
НА/Тир	0,67±0,65	0,57±0,61	0,97±0,75	1,14±0,45
НА/ДА	0,14±0,03	0,1±0,05	0,15±0,075	0,13±0,04
А/НА	1,53±0,76 ^{a,b,c}	0,74±0,36 ^a	4,23±0,45 ^a	0,25±0,19
ГВК/ДА	0,033±0,014	0,027±0,013	0,026±0,013	0,029±0,02
ВМК/ (НА+А)	0,09±0,02	0,16±0,12	0,09±0,034 ^d	0,12±0,05

Примечание: ^a - значимость различий между группой ГР и группой контроля, ^b - значимость различий между группой 1 и группой 2, ^c - значимость различий между группой 1 и группой 3, ^d - значимость различий между группой 2 и группой 3

Для определения биохимических отличий среди выделенных групп проведён корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Пирсона (r). В дальнейшем в рамках данного исследования акцент делается исключительно на статистически значимых результатах, то есть тех данных, у которых уровень значимости $p<0,05$. Такой подход позволяет исключить

влияние случайных факторов и сосредоточиться на действительно значимых взаимосвязях между исследуемыми показателями.

Анализ полученных данных показал тенденцию к увеличению числа корреляционных зависимостей между биохимическими показателями по мере перехода от группы 1 к группе 3. Например, в первой группе обнаружено всего 6 значимых корреляционных связей, во второй – уже 10, а в третьей – их число значительно возрастает и достигает 21. Это свидетельствует о более сложной и взаимосвязанной биохимической картине по мере усложнения группового деления. Также стоит отметить особенности в характере корреляций между катехоламинами. Ни в одной из групп не наблюдается ситуация, когда все катехоламины демонстрируют прямые корреляционные связи друг с другом одновременно. Вместе с тем, в каждой группе присутствуют прямые и положительные корреляционные связи между двумя конкретными катехоламинами. В частности, в группе 1 такие связи наблюдаются между норадреналином и дофамином; во второй группе – между норадреналином и адреналином; а в третьей – снова между норадреналином и дофамином. Эти особенности указывают на различия в паттернах взаимодействия катехоламинов в разных группах.

Полученные результаты были обобщены и систематизированы для более наглядного представления и анализа. Такой подход позволяет более полно понять биохимические особенности каждой выделенной группы, проследить динамику изменений взаимосвязей между ключевыми биомаркерами при переходе от одной группы к другой, а также выявить возможные закономерности или паттерны взаимодействий внутри исследуемых образцов. В целом, проведенный анализ способствует углубленному пониманию механизмов регуляции биохимических процессов и может служить основой для дальнейших исследований в данной области. Данные представлены в виде таблиц 3.3.2, 3.3.3 и 3.3.4, где подробно отражены все выявленные корреляционные связи и их характеристики для каждой группы.

Таблица 3.3.2 - Результаты корреляционного анализа (r) катехоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма у пациентов 1 группы

	A	НА	ДА	ВМК	Тир	ГВК	ДА/Тир	ГВК/ДА	НА/ДА	А/НА	ВМК/(A+НА)
A	1.0	-.78	-.35	-.11	.25	.40	-.48	.86*	-.45	.93*	-.15
НА	-.78	1.0	.85*	.51	.01	.21	.67	-.78	-.09	-.94*	.41
ДА	-.35	.85*	1.0	.78	.04	.55	.75	-.54	-.59	-.64	.62
ВМК	-.11	.51	.78	1.0	-.13	.23	.78	-.56	-.76	-.38	.96*
Тир	.25	.01	.04	-.13	1.0	.56	-.60	.36	.11	.06	-.27
ГВК	.40	.21	.55	.23	.56	1.0	-.04	.38	-.57	.11	-.03
ДА/Тир	-.48	.67	.75	.78	-.60	-.04	1.0	-.76	-.51	-.59	.78
ГВК/ДА	.86*	-.78	-.54	-.56	.36	.38	-.76	1.0	-.05	.89*	-.63
НА/ДА	-0,45	-.09	-.59	-.76	.11	-.57	-.51	-.05	1.0	-.19	-.65
А/НА	.93*	-.94*	-.64	-.38	.06	.11	-.59	.89*	-.19	1.0	-.36
ВМК/(A+НА)	-.15	.41	.62	.96*	-.27	-.03	.78	-.63	-.65	-.36	1.0

Таблица 3.3.3 - Результаты корреляционного анализа (r) катехоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма у пациентов 2 группы

	A	НА	ДА	ВМК	Тир	ГВК	ДА/Тир	ГВК/ДА	НА/ДА	А/НА	ВМК/(A+НА)
A	1.0	.74*	-.11	.17	.01	-.04	-.53	.01	.67	.86*	-.87*
НА	.74*	1.0	.01	.34	.36	.42	-.83*	.34	.77*	.34	-.75*
ДА	-.11	.01	1.0	.69	.70	-.16	-.12	-.63	-.62	-.13	.17
ВМК	.17	.34	.69	.01	.48	-.21	-.22	-.52	-.19	.01	.05
Тир	.01	.36	.70	.48	1.0	.03	-.65	-.32	-.18	-.18	-.16
ГВК	-.04	.42	-.16	-.21	.03	1.0	-.19	.85*	.41	-.43	-.02
ДА/Тир	-.53	-.83*	-.12	-.22	-.65	-.19	1.0	-.15	-.58	-.27	.77*
ГВК/ДА	.01	.34	-.63	-.52	-.32	.85*	-.15	1.0	.67	-.26	-.15
НА/ДА	.67	.77*	-.62	-.19	-.18	.41	-.58	.67	1.0	.40	-.74*
А/НА	.86*	.34	-.13	.01	-.18	-.43	-.27	-.26	.40	1.0	-.77*
ВМК/(A+НА)	-.87*	-.75*	.17	.05	-.16	-.02	.77*	-.15	-.74*	-.77*	1.0

В первой группе адреналин образует две положительные корреляционные связи с отношениями ГВК/ДА и А/НА. Последнее отрицательно связано с норадреналином, а норадреналин, в свою очередь, образует прямую корреляцию с дофамином.

Во второй группе адреналин образует положительные корреляции с норадреналином и отношением А/НА, а также отрицательную с ВМК/(A+НА).

Норадреналин положительно связан с адреналином и отношением НА/ДА и образует отрицательные связи с отношениями ДА/Тир и ВМК/(A+НА).

Обращает на себя внимание множество, больше, отрицательных связей с отношением ВМК/(A+НА).

Соотношение уровня ванилилминдальной кислоты по отношению к сумме адреналина и норадреналина демонстрирует обратную связь с рядом параметров: соотношением адреналина к норадреналину (A/НА), норадреналина к дофамину (НА/ДА), а также с индивидуальными уровнями адреналина (A) и норадреналина (НА).

Отношение показателя ванилилминдальной кислоты к сумме показателей адреналина и норадреналина образует положительные связи, с отношением дофамина к тирозину (ДА/Тир), которые в свою очередь, образуют цепь корреляционных зависимостей. Полученные данные представлены на рисунке 3.3.1

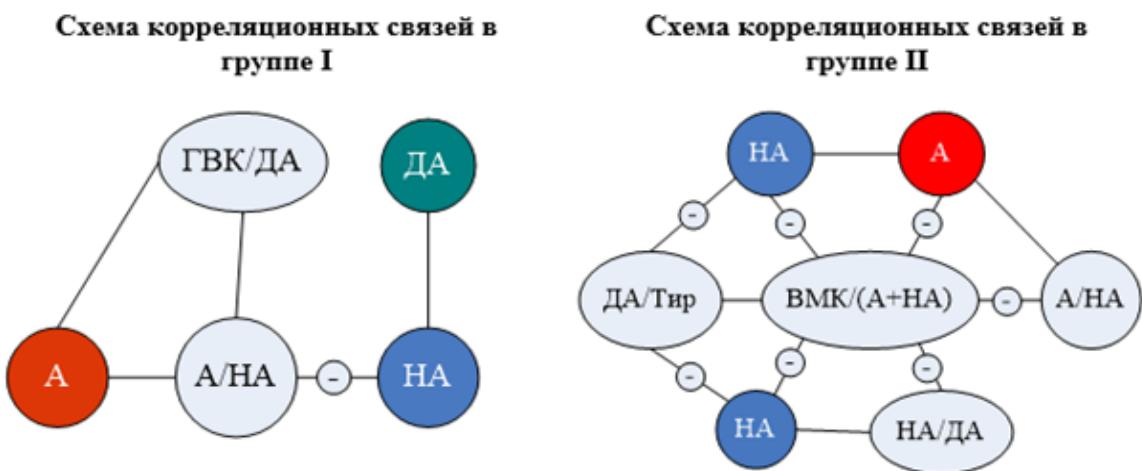


Рисунок 3.3.1 - Схема корреляционных связей в группах 1 и 2

В третьей группе выявляется ряд выраженных положительных корреляционных связей между уровнем дофамина и такими параметрами, как норадреналин, тирозин, гомованилиновая кислота, а также в отношении дофамина к тирозину (ДА/Тир) и адреналину к норадреналину (A/НА). А также образуются отрицательные корреляции дофамина с ванилилминдальной

кислотой и с отношениями показателей: гомованилиновой кислоты к дофамину (ГВК/ДА), норадреналина к дофамину (НА/ДА), адреналина к норадреналину (А/НА) и отношением показателя ванилилминдалевой кислоты к сумме показателей адреналина и норадреналина (ВМК/А+НА). Данные представлены в таблице 3.3.4.

Таблица 3.3.4 - Результаты корреляционного анализа (r) катехоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма у пациентов 3 группы

	A	НА	ДА	ВМК	Тир	ГВК	ДА/Тир	ГВК/ДА	НА/ДА	А/НА	ВМК/(А+НА)
A	1.0	.26	-.37	-.03	-.17	-.24	-.20	-.04	.47*	.84*	-.70*
НА	.26	1.0	.51*	.46*	.53*	.17	.06	-.42*	.19	-.24	-.06
ДА	-.37	.51*	1.0	.57*	.57*	.54*	.57*	-.50*	-.68*	-.51*	.45*
ВМК	-.03	.46*	.57*	1.0	.35	.26	.35	-.25	-.23	-.18	.63*
Тир	-.17	.53*	.57*	.35	1.0	.34	-.24	-.26	-.23	-.43*	.29
ГВК	-.24	.17	.54*	.26	.34	1.0	.31	.35	-.44*	-.28	.19
ДА/Тир	-.20	.06	.57*	.35	-.24	.31	1.0	-.36	-.62*	-.16	.28
ГВК/ДА	-.04	-.42*	-.50*	-.25	-.26	.35	-.36	1.0	.29	.15	-.13
НА/ДА	.47*	.19	-.68*	-.23	-.23	-.44*	-.62*	.29	1.0	.26	-.45*
А/НА	.84*	-.24	-.51*	-.18	-.43*	-.28	-.16	.15	.26	1.0	-.65*
ВМК/(А+НА)	-.70*	-.06	.45*	.63*	.29	.19	.28	-.13	-.45*	-.65*	1.0

Кроме того, в данной группе отмечаются положительные корреляции адреналина с отношением показателей норадреналина к дофамину (НА/ДА) и отношением показателей адреналина к норадреналину (А/НА). А также имеются отрицательная корреляционная связь адреналина с отношением показателя ванилилминдалевой кислоты к сумме показателей адреналина и норадреналина (ВМК/А+НА).

Отмечаются и корреляции норадреналина: положительные - с показателями дофамина, тирозина и ванилилминдалевой кислоты, и отрицательные с отношением показателей гомованилиновой кислоты к дофамину (ГВК/ДА). Схема корреляционных связей в третьей группе представлена на рисунке 3.3.2.

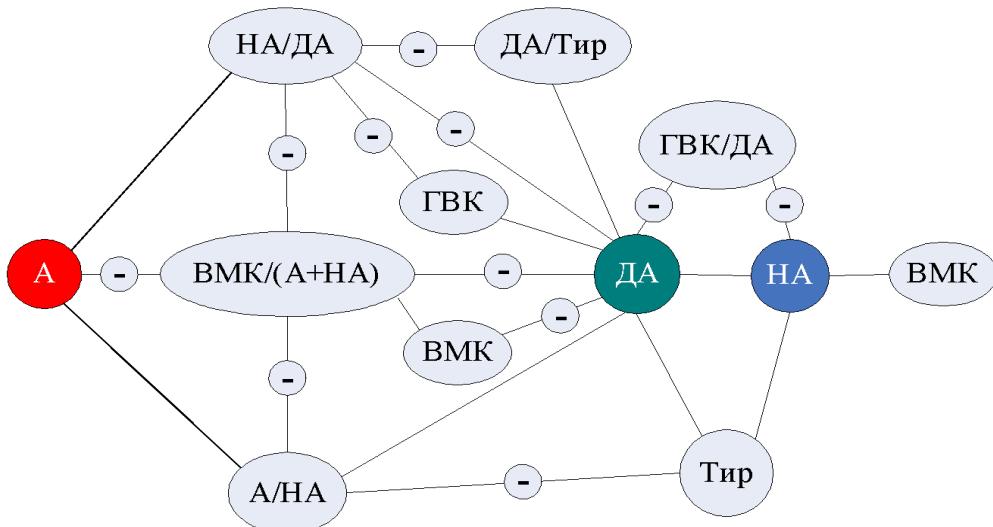


Рисунок 3.3.2 - Схема корреляционных связей в группе 3

Таким образом, складывается впечатление, что если в первой группе корреляционные зависимости заключены в корреляции уровней норадреналина и дофамина с косвенной связью с адреналином, то во второй группе корреляции «вращаются» вокруг отношения ВМК/(А+НА) с прямой корреляционной связью уровней адреналина и норадреналина. А для третьей группы характерны многочисленные корреляционные зависимости вокруг дофамина, включающие прямую корреляцию с уровнем норадреналина и косвенную, - с адреналином.

Соединяя данные статистического анализа, можно сделать предварительные выводы об особенностях обмена катехоламинов в выделенных группах детей с гиперкинетическим расстройством. С известной долей вероятности в данном случае можно говорить только о различии протекания метаболических и катаболических процессов в цепи превращений дофамина, норадреналина и адреналина у детей с ГР.

Более точное представление может быть получено лишь при исследовании уровня содержания ферментов, осуществляющих эти процессы. Однако предварительные результаты позволяют наметить направления дальнейших

исследований, а последующий анализ приведенных выше результатов может служить основой формирования гипотезы.

В первой группе, вероятно, ключевую роль играет повышение активности фермента фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы, осуществляющего синтез адреналина из норадреналина, о чем свидетельствуют: патологически высокий уровень адреналина и достоверно более высокие показатели адреналина и отношения А/НА, чем в группе контроля; положительная корреляционная связь показателей адреналина и А/НА, а также отрицательная корреляционная зависимость отношения А/НА и норадреналина, имеющего патологически низкие значения.

Вероятно, также наблюдается снижение активности ферментативных систем тирозин-гидроксилаза, допамин-декарбоксилазы и дофамин-β-гидроксилазы, что может объясняться патологически низким уровнем норадреналина, характерным для данной группы; более низким, по сравнению с группой контроля уровнем дофамина на фоне нормальных показателей его предшественника, тирозина (хотя и более и более низкого по сравнению с группой контроля), более низкими по сравнению с контрольной группой значениями ДА/Тир и отрицательной корреляцией показателей норадреналина и А/НА. И, наконец, положительные корреляции патологически высокого уровня адреналина с отношением ГВК/ДА на фоне патологически низкого уровня норадреналина могут свидетельствовать об активном регулирующем влиянии МАО и катехол-О-метилтрансферазы.

Во второй группы также может наблюдаться активность фермента фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы, как это описывалось в отношении первой группы: более высокий по сравнению с группой контроля уровень адреналина (но не выходящий за пределы референтных значений) и А/НА; положительная корреляция показателей А и А/НА; патологически низкий уровень норадреналина, уступающий значениям группы контроля. В отличие от группы 2, вероятно, ферментативная система тирозин-гидроксилазы не

играет ключевого значения на формирование особенностей катехоламинергического статуса данной группы.

В данном случае можно предположить снижение активности фермента дофамин- β -гидроксилазы: отрицательная корреляционная связь норадреналина и отношение показателей ДА/Тир при патологически низких значениях норадреналина (НА) и его более низких показателях по сравнению с контрольной группой. А в отличие от первой группы, где вероятно, ферментативные системы МАО и катехол-О-метилтрансфераза оказывали лишь регулирующее влияние, в группе 2 вероятно снижение активности этих ферментов: патологически низкий уровень норадреналина (НА), более низкий по сравнению с группой контроля уровень дофамина при нормальном уровне его предшественника, тирозина, с отсутствием различия по уровню тирозина от группы контроля; более низким по сравнению с группой контроля значением отношения показателей ДА/Тир; отрицательная корреляция показателей норадреналина (НА) и отношения показателей А/НА.

В третьей группе дофамин образует множественно корреляционных связей со звеньями собственного метаболизма и корреляционные связи с норадреналином и адреналином, прямые и косвенные, что свидетельствует о ведущей роли собственно дофамина в патогенезе расстройства.

Положительные корреляционные связи норадреналина с дофамином, тирозином и ванилилминдалевой кислотой и отрицательная связь с ГВК/ДА может отражать незначительную степень участия ферментативной системы дофамин- β -гидроксилазы в данной группе.

Кроме того, для данной группы может быть характерными умеренная активизация фермента фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы и/или умеренное снижение активности МАО и катехол-О-метилтрансферазы, о чем могут свидетельствовать следующие данные: более высокие уровни адреналина (при нормальном уровне показателя) и А/НА по сравнению с группой контроля; положительная корреляция показателей адреналина и А/НА, и отрицательная

корреляционная связь с адреналина с ВМК/(А+НА), где показатели адреналина и норадреналина не отличаются от референтных значений возрастной нормы.

Доказательства, полученные в рамках данного исследования, также свидетельствуют о том, что влияние периферических биохимических показателей проявляется как в норадренергической, так и в дофаминергической системах, что отражает их системное воздействие на развитие гиперкинетического расстройства. Вместе с тем, характер взаимосвязи между периферическими параметрами норадренергической и дофаминовой систем различается кардинально в выделенных группах. Так, с одной стороны, исследования отмечается снижение числа связей норадренергической системы с метаболическими показателями, тогда как с другой — наблюдается увеличение количества связей дофаминовой системы с аналогичными метаболическими параметрами.

Эти особенности свидетельствуют о том, что механизмы взаимодействия этих систем с обменными процессами в организме имеют разную динамику и степень вовлеченности в патофизиологические процессы, связанные с гиперкинетическим расстройством.

В целом, в от 1 к 3 группе снижается взаимосвязь периферических показателей норадренергической с таковыми дофаминовой системы.

3.4. Анализ периферических параметров системы серотонина в выделенных группах детей с гиперкинетическим расстройством

Статистически значимых различий в уровнях экскреции индоламинов, их предшественников и метаболических продуктов (измеренных в микрограммах за сутки), а также между соотношениями этих показателей внутри каждой группы, между различными группами и контрольной выборкой выявлено не было. Это означает, что уровни выведения указанных биохимических параметров у исследуемых групп не демонстрируют статистически значимых изменений или отличий по сравнению с контрольной группой.

Полученные данные по этим показателям представлены в таблице 3.4.1, где подробно отражены все измеренные значения и их сравнительный анализ.

Таблица 3.4.1 - Показатели экскреции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки, мг/сут), также отношения этих показателей у детей с гиперкинетическим расстройством

	Гиперкинетическое расстройство			Контроль
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
A	12,75±2,2 а,в	6,43±3,0 а,d	9,12±8,75 а	4,51±3,71
НА	9,27±2,4 с	8,31±2,9 а,d	18,99±6,35	20,44±2,9
ДА	71,52±27,6 а,c	87,075± 21,26 а,d	150,3±83,3	167,15± 86,54
Тир	13,98±3,7	14,64±4,73	19,58± 8,47	20,94±13,21
ГВК	2,18±0,87	2,2±0,78	3,47±1,79	3,73±1,78
ВМК	1,91±0,49	1,84±0,62	2,4±0,81	2,55±1,06
ДА/Тир	5,44±2,47 а	6,59±1,91	8,07±3,84	9,31±4,47
НА/Тир	0,67±0,65	0,57±0,61	0,97±0,75	1,14±0,45
НА/ДА	0,14±0,03	0,1±0,05	0,15±0,075	0,13±0,04
A/НА	1,53±0,76 а,в,с	0,74±0,36 а	4,23±0,45 а	0,25±0,19
ГВК/ДА	0,033±0,014	0,027±0,013	0,026±0,013	0,029±0,02
ВМК/(НА+A)	0,09±0,02	0,16±0,12	0,09±0,034 d	0,12±0,05
Три	10.22±1.45	10.33±4.24	14.39±7.37	0.12±0,05
5-НТР	0.05±0.024	0.09±0.068	0.25±0.47	12,85±8,65
Сер	0.09±0.075	0.22±0.23	0.22±0.36	0.24±0,39
5-ОИУК	3.9±0.44	3.12±0.78	4.5±2.19	0,15±0,12
5-НТР /Три	0.004±0.002	3.12±0.78	0.016±0.04	4.26±2,02

Примечание: ^а - значимость различий между группой ГР и группой контроля, ^в - значимость различий между группой 1 и группой 2, ^с - значимость различий между группой I и группой 3, ^d - значимость различий между группой I и группой 3.

С целью выявления биохимических особенностей выделенных групп проведен корреляционный анализ, осуществляемый методом расчета коэффициента Браве-Пирсона (r). Здесь и далее будут рассматриваться только

достоверно значимые ($p<0,05$) данные. Общим для всех выделенных групп относительно влияния серотонинового пути обмена триптофана являются прямые корреляции уровней:

- 1) Тирозина с Триптофаном,
- 2) 5НТ с 5НТ/Три,
- 3) 5-ОИУК со звеньями обмена норадренергической системы.

Прямые корреляции уровней тирозина и триптофана

Тирозин является предшественником метаболизма катехоламинов, тогда как триптофан – серотонина. Кроме того, в процессе непосредственного катаболизма этих аминокислот участвует пиридоксин (витамин В6). Роль этого вещества при ГР отмечалась О.А. Громовой (1976), которые обнаружила у пациентов с указанным расстройством снижение уровня пиридоксина в крови. При участии коферментной группы, образующейся из витамина В6, в организме осуществляются реакции азотистого обмена: переаминирование и декарбоксилирование аминокислот. Также известно, что пиридоксин участвует и в обмене тирозина (Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А., 2008).

Кроме того, повышение уровня кортизола в условиях гиперфункции норадренергической системы активирует фермент триптофан-пирролазу, которая переводит обмен триптофана на кинурениновый путь (Lapin I.P., 1996; Lapin I.P., Mutovkina L.G., Ryzov I.V., Mirzaev S., 1996), что, в свою очередь, ведет к снижению биосинтеза серотонина (Curzon G., Green A.R., 1969; Németh S., 1978). С другой стороны, усиленная секреция кортизола повышает активность тирозин-трансферазы, и приводит к снижению содержания тирозина, способствуя, в том числе и понижению уровень норадреналина (Németh S., 1978, 1978a).

Таким образом, корреляции между показателями тирозина и триптофана отражают роль связь периферических биохимических показателей между путем

обмена катехоламинов и индоламиновой системой при гиперкинетическом расстройстве.

Прямые корреляция уровня 5НТР и 5НТР/Гри

5-гидрокситриптофан декарбоксилируется в серотонин (5-гидрокситриптамин или 5-НТ) в результате действия декарбоксилазы ароматических аминокислот также с участием витамина пиридоксина (Rahman M.K., Nagatsu T., Sakurai T., Hori S. et al., 1982; Rahman M.K., Nagatsu T., 1982). Отношение отражает условную активность декарбоксилазы ароматических аминокислот и подтверждает значительную роль пиридоксина в патогенезе расстройства. 5-НТР играет важную роль в развитии коры головного мозга. Из всех областей коры, лобной доли является областью наиболее обогащенный серотонинергической аксонов и 5-НТ-рецепторов, где 5-НТ и селективные агонисты рецептора модулируют возбудимость нейронов коры и их скорость разряда через активацию нескольких подтипов рецепторов (Celada P., Bortolozzi A., Artigas F., 2013; Celada P., Puig M.V., Artigas F., 2013). Таким образом 5-НТР оказывает влияние на периферические показатели системы катехоламинов.

Прямые корреляция уровня 5-ОИУК с показателями обмена норадренергической системы

5-ОИУК коррелирует с катехоламинами норадренергической системы и продуктами их обмена (А, НА, Тир, ВМК и отношение А/НА). Серотонин и его основной метаболит 5-оксигидроксусной кислоты (5-ОИУК) в плазме принято считать независимой популяцией, поведение которой не совпадает с ни с динамикой, ни с направлением перестроек содержания 5-НТ (Artigas F., Sarrias M.J., Martínez E., Gelpí E. et al., 1989; Artigas J., Grosse G., Niedobitek F., 2012). Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО-А) и препаратов, подавляющие синтез

серотонина, вызывают снижение концентрации серотонина и 5-ОИУК в плазме, при этом уровень 5-HT остается практически неизменным (Ortiz J., Artigas F., Gelpí E., 1988; Artigas F., Sarrias M.J., Martínez E., Gelpí E. et al., 1989, 1989a). Такой феномен частично объясняет отдаленность основного метаболита серотонинового пути от звеньев собственной системы обмена триптофана. Гормональный уровень кортикотропина (ГВК) и 5-ОИУК, как известно, связаны с центральными синаптическими процессами (Коган Б.М., Дроздов А.З., Кекелидзе З.И., Юсупова И.У., 1998). Особенность этого взаимодействия привлекает внимание с точки зрения потенциального модулирующего воздействия 5-ОИУК на норадренергическую систему.

По мере продвижения от первой к третьей группе усиливается участие метаболита серотонинового пути обмена триптофана, что приводит к увеличению числа значимых корреляционных связей с элементами норадренергической системы. Если в первой и второй группах 5-ОИУК образует по одной корреляционной связи — с А в группе 1 и с Тир в группе 2, — то в третьей группе данный метаболит показывает корреляцию с НА и ВМК. Полученные данные представлены в таблицах 3.4.2, 3.4.3 и 3.4.4.

Таблица 3.4.2 - Результаты корреляционного анализа (r) катехоламинов и индоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма у пациентов 1 группы

	А	НА	ДА	Сер	ВМК	Тир	5-ОИУК	ГВК	5-НТР	Три	ДА/Тир	НА/Тир	ГВК/ДА	НА/ДА	А/НА	ВМК/А+НА
А	1.0	-.78	-.35	.18	-.11	.25	.84*	.40	.39	.30	-.48	-.73	.86*	-.45	.93*	-.15
НА	-.78	1.0	.85*	-.21	.51	.00	-.38	.21	-.42	-.05	.67	.67	-.78	-.09	-.94*	.41
ДА	-.35	.85*	1.0	-.24	.78	.04	.15	.55	-.25	.08	.75	.54	-.54	-.59	-.64	.62
Сер	.18	-.21	-.24	1.0	.03	.69	-.16	-.09	.79	.89*	-.49	-.50	.07	.21	.09	.09
ВМК	-.11	.51	.78	.03	1.0	-.13	.30	.23	.33	.19	.78	.54	-.56	-.76	-.38	.96*
Тир	.25	.00	.04	.69	-.13	1.0	.06	.56	.21	.88*	-.60	-.71	.36	.11	.06	-.27
5-ОИУК	.84*	-.38	.15	-.16	.30	.06	1,0	.63	.17	.13	.01	-.34	.59	-.83*	.66	.19
ГВК	.40	.21	.55	-.09	.23	.56	.63	1.0	-.26	.37	-.04	-.35	.38	-.57	.11	-.03
5-НТР	.39	-.42	-.25	.79	.33	.21	.17	-.26	1.0	.62	-.17	-.26	.03	-.18	.32	.46
Три	.30	-.05	.08	.89*	.19	.88*	.13	.37	.62	1.0	-.42	-.57	.18	-.09	.08	.13
ДА/Тир	-.48	.67	.75	-.49	.78	-.60	.01	-.04	-.17	-.42	1.0	.92*	-.76	-.51	-.59	.78

НА/ Тир	-.73	.67	.54	-.50	.54	-.71	-.34	-.35	-.26	-.57	.92*	1.0	-.88*	-.15	-.71	.60
5-НТ/ Три	.28	-.37	-.20	.58	.44	-.10	.16	-.41	.95*	.37	.07	.00	-.13	-.26	.25	.61
ГВК/ ДА	.86*	-.78	-.54	.07	-.56	.36	.59	.38	.03	.18	-.76	-.88*	1.0	-.05	.89*	-.63
НА/ ДА	-.45	-.09	-.59	.21	-.76	.11	-.83*	-.57	-.18	-.09	-.51	-.15	-.05	1.0	-.19	-.65
A/НА	.93*	-.94*	-.64	.09	-.38	.06	.66	.11	.32	.08	-.59	-.71	.89*	-.19	1.0	-.36
ВМК/ A+НА	-.15	.41	.62	.09	.96*	-.27	.19	-.03	.46	.13	.78	.60	-.63	-.65	-.36	1.0

Таблица 3.4.3 - Результаты корреляционного анализа (r) катехоламинов и индоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма у пациентов 2 группы

	A	НА	ДА	Сер	ВМК	Тир	5-ОИУК	ГВК	5-НТР	Три	ДА/ Тир	НА/ Тир	ГВК / ДА	НА/ ДА	A/НА	ВМК/ A+НА
A	1.0	.74*	-.11	0,38	.17	.01	.17	-.04	.18	.07	-.53	.65	.01	.67	.86	-.87*
НА	.74*	1.0	.00	-.28	.34	.36	.27	.42	-.13	.55	-.83*	.42	.34	.77*	.34	-.75*
ДА	-.11	.00	1.0	-.32	.69	.70	.38	-.16	-.38	.65	-.12	-.76*	-.63	-.62	-.13	.17
Сер	.38	-.28	-.32	1.0	-.30	-.54	-.19	-.61	.33	-.69	.31	.40	-.35	-.01	.73*	-.25
ВМК	.17	.34	.69	-.30	1.0	.48	.40	-.21	.08	.81*	-.22	-.29	-.52	-.19	.00	.05
Тир	.01	.36	.70	-.54	.48	1.0	.73*	.03	-.68	.79*	-.65	-.64	-.32	-.18	-.18	-.16
5-ОИУК	.17	.27	.38	-.19	.40	.73*	1.0	-.46	-.14	.46	-.66	-.30	-.48	-.00	.18	-.38
ГВК	-.04	.42	-.16	-.61	-.21	.03	-.46	1.0	-.35	.22	-.19	.15	.85*	.41	-.43	-.02
5-НТР	.18	-.13	-.38	.33	.08	-.68	-.14	-.35	1.0	-.38	.35	.59	-.04	.19	.35	-.01
Три	.07	.55	.65	-.69	.81*	.79*	.46	.22	-.38	1.0	-.52	-.41	-.16	-.02	-.29	-.02
ДА/ Тир	-.53	-.83*	-.12	.31	-.22	-.65	-.66	-.19	.35	-.52	1.0	-.09	-.15	-.58	-.27	.77*
НА/ Тир	.65	.42	-.76*	.40	-.29	-.64	-.30	.15	.59	-.41	-.09	1.0	.50	.82*	.58	-.55
5-НТ/ Три	.36	-.17	-.66	.69	-.34	-.77*	-.23	-.39	.79*	-.70	.36	.76*	.02	.31	.58	-.20
ГВК/ ДА	.01	.34	-.63	-.35	-.52	-.32	-.48	.85*	-.04	-.16	-.15	.50	1.0	.67	-.26	-.15
НА/ ДА	.67	.77*	-.62	-.01	-.19	-.18	-.00	.41	.19	-.02	-.58	.82*	.67	1.0	.40	-.74*
A/НА	.86*	.34	-.13	.73*	.00	-.18	.18	-.43	.35	-.29	-.27	.58	-.26	.40	1.0	-.77*
ВМК/ A+НА	-.87*	-.75*	.17	-.25	.05	-.16	-.38	-.02	-.01	-.02	.77*	-.55	-.15	-.74*	-.77*	1.0

Таблица 3.4.4 - Результаты корреляционного анализа (r) катехоламинов и индоламинов, их предшественников и продуктов метаболизма у пациентов 3 группы

	A	НА	ДА	Сер	ВМК	Тир	5-ОИУК	ГВК	5-НТР	Три	ДА/Тир	НА/Тир	ГВК / ДА	НА/ДА	А/НА	ВМК/А+НА
A	1.0	.26	-.37	.04	-.03	-.17	.32	-.24	.07	.12	-.20	.33	-.04	.47*	.84*	-.70*
НА	.26	1.0	.51*	.22	.46*	.53*	.43*	.17	.24	.65*	.06	.17	-.42*	.19	-.24	-.06
ДА	-.37	.51*	1.0	.13	.57*	.57*	.32	.54*	.00	.48*	.57*	-.20	-.50*	-.68*	-.51*	.45*
Сер	.04	.22	.13	1.0	-.10	.09	-.08	.19	.91*	.26	.00	.07	-.06	.11	-.08	-.19
ВМК	-.03	.46*	.57*	-.10	1.0	.35	.79*	.26	-.00	.13	.35	.18	-.25	-.23	-.18	.63*
Тир	-.17	.53*	.57*	.09	.35	1.0	.28	.34	.02	.80*	-.24	-.63*	-.26	-.23	-.43*	.29
5-ОИУК	.32	.43*	.32	-.08	.79*	.28	1.0	.26	-.02	.28	.25	.19	-.16	-.12	.10	.33
ГВК	-.24	.17	.54*	.19	.26	.34	.26	1.0	-.01	.43*	.31	-.17	.35	-.44*	-.28	.19
5-НТР	.07	.24	.00	.91*	-.00	.02	-.02	-.01	1.0	.04	-.07	.22	-.05	.26	-.05	-.15
Три	.12	.65*	.48*	.26	.13	.80*	.28	.43*	.04	1.0	-.14	-.41	-.23	-.07	-.26	-.06
ДА/Тир	-.20	.06	.57*	.00	.35	-.24	.25	.31	-.07	-.14	1.0	.44*	-.36	-.62*	-.16	.28
НА/Тир	.33	.17	-.20	.07	.18	-.63*	.19	-.17	.22	-.41	.44*	1.0	-.01	.37	.22	-.17
5-НТ/Три	.12	.17	-.08	.91*	-.11	-.07	-.09	-.11	.98*	-.00	-.07	.25	-.07	.30	.02	-.22
ГВК/ДА	-.04	-.42*	-.50*	-.06	-.25	-.26	-.16	.35	-.05	-.23	-.36	-.01	1.0	.29	.15	-.13
НА/ДА	.47*	.19	-.68*	.11	-.23	-.23	-.12	-.44*	.26	-.07	-.62*	.37	.29	1.0	.26	-.45*
А/НА	.84*	-.24	-.51*	-.08	-.18	-.43*	.10	-.28	-.05	-.26	-.16	.22	.15	.26	1.0	-.65*
ВМК/А+НА	-.70*	-.06	.45*	-.19	.63*	.29	.33	.19	-.15	-.06	.28	-.17	-.13	-.45*	-.65*	1.0

Примечание: * - p<0.05

В процессе синтеза 5-ОИУК ключевую роль играют ферменты моноаминооксидаза (МАО) и альдегидредуктаза, которые обеспечивают превращение предшественников в конечные метаболиты. Одновременно при образовании адреналина из норадреналина участвует фермент фенолэтаноламин-N-метилтрансфераза, активируемый активностью альдегидредуктазы. Таким образом, альдегидредуктаза является критическим ферментом как в синтезе 5-ОИУК, так и в образовании адреналина, что позволяет ей служить важным регулятором, моделирующим корреляционные

связи между этими метаболитами. В первой группе отмечается значительно повышенный уровень альдегидредуктазы, что подчеркивает её важность в этих процессах. Экспериментальные данные подтверждают участие этого фермента в возбуждении симпатоадреналовой системы: при моделировании иммобилизационного стресса у двухмесячных крыс была зафиксирована повышенная активность альдегидредуктазы (Редько А.В., Сухова Л.Л., Давыдов В.В., 2009). Следовательно, в первой группе периферический уровень продукта метаболизма серотонинового пути триптофана оказывает влияние на показатели норадреналиновой системы, вероятно, через участие альдегидредуктазы.

Кроме того, уровень серотонина в первой группе демонстрирует значимую корреляцию с концентрацией тирозина, что свидетельствует о тесной взаимосвязи этихmonoаминов в рамках метаболических процессов организма. Биодоступность триптофана для центральной нервной системы определяется преимущественно конкуренцией с другими аминокислотами — тирозином, валином, лейцином, изолейцином и фенилаланином — за транспорт через гематоэнцефалический барьер, обеспечиваемый специфическим транспортным белком (Fernstrom J.D., 1977; Fernstrom J.D., Hirsch M.J., 1977; Fernstrom J.D., Munro H.N., Wurtman R.J., 1977). Этот процесс является ключевым фактором, определяющим уровень триптофана в мозге и, соответственно, синтез серотонина.

Тирозин играет важную роль в обменных процессах норадренергической системы, участвуя в синтезе и метаболизме норадреналина, а также косвенно влияя на ее функциональное состояние. Этот аминокислота оказывает влияние на проявление различных состояний, таких как гиперфункция или гипофункция норадренергической системы, что может проявляться в изменениях настроения, уровня активности и реакции организма на стрессовые ситуации. В связи с этим периферические показатели обмена триптофана в серотониновом пути оказывают косвенное влияние на показатели норадренергической системы, поскольку оба эти monoамина связаны между собой через сложные

метаболические и регуляторные механизмы. Наличие взаимосвязи между уровнями серотонина и норадреналина подтверждается многочисленными исследованиями и демонстрируется на рисунке 3.4.1.

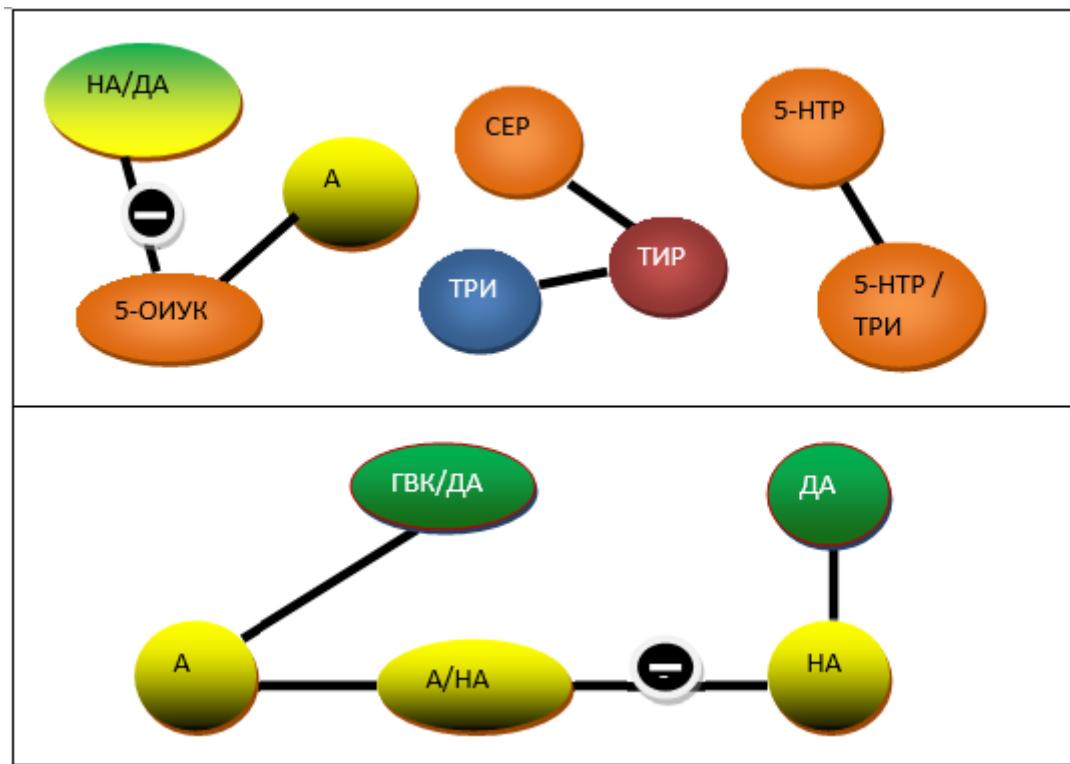


Рисунок 3.4.1 - Схема корреляционных связей показателей обмена триптофана с показателями обмена катехоламинов в 1 группе детей с гиперкинетическим расстройством

Во 2 группе, где также наблюдается снижение корреляционных связей периферических показателей в сторону продуктов метаболизма норадренигической системы, 5-ОИУК образует корреляционную связь с тирозином. В изученной группе фиксируется явная положительная корреляция между этим метаболитом и тирозином, что, по всей вероятности, связано с механизмами регуляции взаимодействия катехоламинов с кортикостероидами. Известно, что гормоны кортикостероидной группы оказывают непосредственное воздействие на связывание норадреналина с белками миокарда (Krugers H.J., Karst H., Joels M., 2012). В условиях активности

кортикостероидов в печени активируется фермент триптофан-пирролаза, который переводит триптофан на альтернативный, непуриновый метаболический путь, что вызывает снижение его концентрации в головном мозге и, как следствие, снижение синтеза серотонина (Green A.R., Curzon G., 1968).

Также известно, что под действием кортикостероидов усиливается активность тирозин-трансферазы в печени, что ведет к снижению уровня тирозина в кровотоке (Rahman M.K., Nagatsu T., 1982). Во второй группе выявлена связь между уровнем серотонина и соотношением А/НА, что свидетельствует о регулирующей роли фермента фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы — ключевого катализатора перехода НА в А. Низкое содержание НА может свидетельствовать о сниженной активности данного фермента, в то время как серотонин, по всей вероятности, оказывает влияние на его функционирование, опосредуя снижение активности фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы. В результате, в этой группе серотонин ассоциирован со снижением уровня НА, что предполагает его участие в регуляции ферментативных процессов.

Считается, что серотонин выполняет функцию тормозного нейромедиатора. Согласно некоторым исследованиям, норадреналин способен подавлять выброс серотонина (Maura G., Gemignani A., Raiteri M., 1982). Особый интерес представляют наблюдения А.В. Павличенко (2010), который показал, что блокада альфа-2 адренорецепторов норадреналина вызывает увеличение концентрации обоих нейромедиаторов — норадреналина и серотонина — в синаптической щели за счет отрицательной обратной связи. В процессе этого активируется подавление активности фенолэтаноламин-N-метилтрансферазы и моноаминооксидазы, в то время как усиливается деятельность катехол-O-метилтрансферазы (Casimir V., Cohen W.R., Parvez S., Hobel C. et al., 1993; Dynarowicz I., Paprocki M., 1993; Dynarowicz I., Watkowski T., 1993).

Также установлено, что дефицит серотонина и норадреналина способствует усиленной секреции кортизола. Повышенные концентрации этого гормона вызывают активизацию моноаминоксидазы, ускоряя деградацию нейромедиаторов, и одновременно нарушают процессы их биосинтеза, что создает условий для еще более глубокого дефицита (Узбеков М.Г., 2006).

Полученные для 2 группы корреляционные связи показателей серотониновой системы и системы обмена катехоламинов представлены на рисунке 3.4.2.

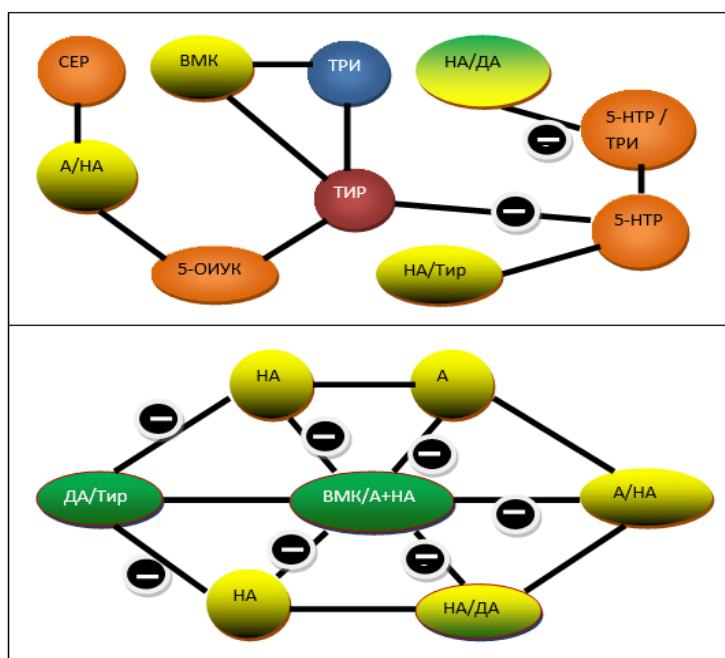


Рисунок 3.4.2 - Схема корреляционных связей показателей обмена триптофана показателями обмена катехоламинов во 2 группе детей с гиперкинетическим расстройством

В третьей группе исследования наблюдается значительное снижение количества корреляционных связей между параметрами обмена катехоламинов, что свидетельствует о возможном ослаблении межпараметрических взаимодействий внутри норадренергической системы. Это может указывать на изменение регуляторных механизмов, отвечающих за

баланс и взаимодействие между различными компонентами катехоламинового обмена в данной группе пациентов. В то же время, в этой же группе выявляется наличие значимых корреляций между уровнем 5-ОИУК и показателями тирозина и норадреналина, что свидетельствует о расширении корреляционных связей с норадренирической системой. Подобный паттерн может отражать адаптационные или компенсаторные механизмы, возникающие в ответ на изменения в обмене катехоламинов, а также свидетельствовать о более сложной регуляторной динамике в рамках данного патологического состояния.

Полученные результаты косвенно подтверждаются исследованиями Л.А. Мальцевой и А.Н. Саланжий (2013), в рамках которых изучались нейрогуморальные аспекты формирования механизмов возникновения синдрома профессионального выгорания. В их работе было выявлено снижение активности норадренирической системы на фоне доминирования синтеза серотонина над процессами окислительного дезаминирования. Особенno примечателен показатель соотношения Сер/5-ОИУК, отражающий баланс между производством серотонина и его инактивацией — он показал увеличение более чем на 30% по сравнению с контрольной группой. Эти данные свидетельствуют о существенной дисбалансировке между системами серотонинергической и норадренирической регуляции, что, в свою очередь, является важным ключом к раскрытию патофизиологических основ развития стрессовых состояний и связанных с ними психофизиологических расстройств.

Кроме того, в третьей группе периферические показатели серотонинового пути обмена триптофана формируют больше корреляционных связей, что указывает на усиление роли серотонинергической системы в регуляции метаболических процессов у данной категории пациентов. Эти связи подробно представлены на рисунке 3.4.3, где видно, что показатели обмена триптофана демонстрируют тесную взаимосвязь с рядом метаболических параметров, что подчеркивает важность серотонинергического пути в метаболическом статусе и его возможное участие в патогенезе рассматриваемого состояния. Анализ этих данных позволяет предположить наличие более сложных механизмов

регуляции нейрохимических систем в третьей группе, что требует дальнейших исследований для более глубокого понимания их роли в клинической картине заболевания и потенциальных путей коррекции нарушений.

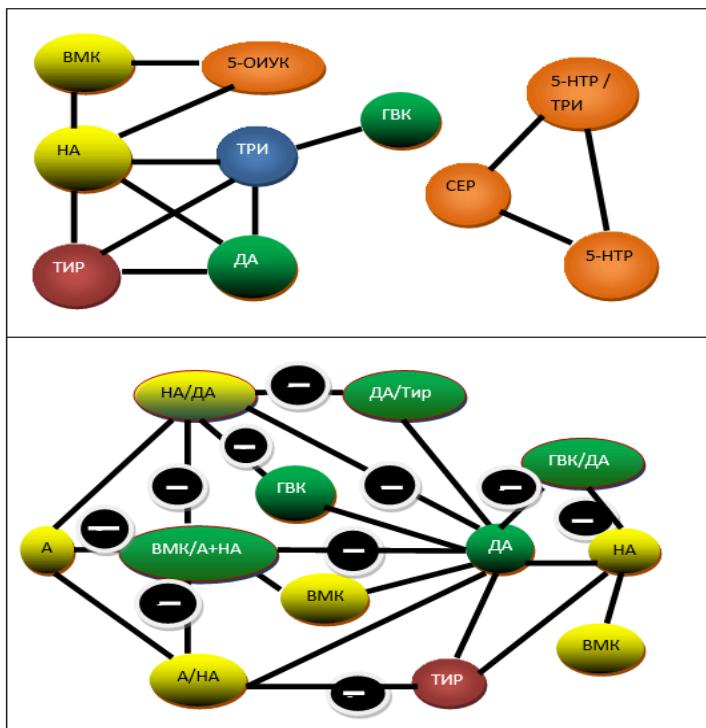


Рисунок 3.4.3 - Схема корреляционных связей показателей обмена триптофана с показателями обмена катехоламинов в 3 группе детей с гиперкинетическим расстройством

Обобщая результаты проведенного статистического анализа, можно сделать предварительные прогнозы относительно того, как процессы обмена триптофана влияют на особенности преобразования катехоламинов у детей с гиперкинетическим расстройством, а также о роли этого обмена в формировании клинической картины заболевания. В каждой из исследуемых групп детей с гиперкинетическим синдромом выявлены связи между периферическими биохимическими показателями обмена катехоламинов и индоламинов, что указывает на глубокую взаимозависимость этих систем в патогенетическом развитии состояния. Важнейшую роль в формировании этой связи играют активность декарбоксилазы ароматических аминокислот и обмен

пиридоксина, являющиеся ключевыми регуляторами метаболических путей, отвечающих за синтез и метаболизм соответствующих нейромедиаторов, что подчеркивает их значение в патофизиологии данного расстройства. Таким образом, влияние периферических биохимических параметров норадренирической и дофаминергической систем можно рассматривать как отражение системного воздействия рассматриваемых показателей на формирование гиперкинетического расстройства. Однако характер связи периферических показателей норадренирической и дофаминовой систем в выделенных группах, по результатам анализа, демонстрирует принципиальные различия: с одной стороны, наблюдается снижение количества связей норадренирической системы с показателями собственного обмена, что может свидетельствовать о ослаблении ее регуляторных функций или изменениях в ее активности; с другой стороны, нарастает количество связей дофаминовой системы с периферическими показателями собственного обмена, что указывает на возможное усиление ее роли или изменение механизмов взаимодействия при гиперкинетическом расстройстве.

В целом, по мере перехода от первой к третьей группе снижается взаимосвязь периферических показателей норадренирической системы с аналогичными показателями дофаминовой системы, что может свидетельствовать о смещении баланса между этими двумя системами при вероятных изменениях в его патофизиологии. Кроме того, по мере перехода от первой к третьей группе усиливается роль метаболита серотонинового пути обмена триптофана, что выражается в увеличении числа значимых корреляционных связей с компонентами норадренирической системы. Эти наблюдения хорошо согласуются с концепцией Е.А. Громовой (1976), которая высказывала идею о взаимозависимости серотонинергической и норадренирической систем: активизация одной из них вызывает подавление другой. Такой механизм подчеркивает критическую важность равновесия между этими системами для нормального функционирования нервной регуляции и психоэмоционального состояния человека.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

4.1. Показатели импульсивности, невнимательности и гиперактивности

Рассматривая гиперкинетическое расстройство, необходимо учитывать, что тяжесть состояния расстройства определяется, прежде всего, степенью выраженности невнимательности, гиперактивности и импульсивности. Во всех случаях основные симптомы данного расстройства отмечались настолько выражено, что приводили к нарушению адаптации детей во всех сферах деятельности, а степень их тяжести можно определить довольно условно. В этой связи степень тяжести определялась по шкале SNAP-IV, позволяющей измерить уровни невнимательности, гиперактивности и импульсивности. По шкале SNAP-IV вычисляемые референсные пределы показателей нормы составляют: невнимательность - до 2,13, гиперактивность – до 1,89 и импульсивность – до 1,95 условных единицы (Swanson J.M., 1992). В анализ включены показатели, превышающие нормальные значения.

В основной группе уровень невнимательности составил $2,62 \pm 0,29$, гиперактивности - $1,93 \pm 0,55$, а импульсивности - $2,22 \pm 0,63$ баллов. Отмечалось достоверное преобладание уровня невнимательности над показателями гиперактивности и импульсивности. Такая же закономерность справедлива и для каждой из выделенных групп. Однако с учетом того, что и нормативные показатели невнимательности выше таковых гиперактивности и импульсивности, здесь и далее преобладание невнимательности над остальными показателями SNAP-IV рассматриваться не будет. Гораздо больший интерес представляет соотношение показателей импульсивности и гиперактивности. Повышенный уровень импульсивности (выше значения 1,95) наблюдался у 76% обследованных, тогда как превышающий нормативные значения показатель гиперактивности (выше значения 1,89) отмечался у

62,17%. Показатели импульсивности в основной группе преобладали не только по частоте, но и в условных единицах с достоверность $p=0,38$. Разделение на группы позволило выделить их особенности и подчеркнуть не только неоднородность основной группы, включающей всех пациентов, страдающих гиперкинетическим расстройством, по биохимическим параметрам, но и по тяжести заболевания. Так группа 1 обнаружила сходство с группой 2 тем, что повышенный уровень невнимательности отмечался у всех детей, тогда как в группе 3 повышенный уровень показателя невнимательности наблюдался только у 75%. По частоте повышенного показателя гиперактивности группа 1 и группа 3 имела равную представленность – по 50%.

Во второй группе наблюдалась высокая распространенность признаков гиперактивности, показатели которых существенно превосходили стандартные нормативы, что делало этот аспект доминирующим по сравнению с другими группами исследования. В частности, доля случаев с выраженным проявлением гиперактивности достигла 87,5%, что свидетельствует о существенной преобладающей тенденции к гиперактивному поведению в данной группе. Особенность проявления импульсивности, оцененная через частоту превышения установленных границ, демонстрировала значительные различия между всеми тремя исследуемыми группами, подчеркивая разнообразие уровней и форм выраженности этого симптома. Максимальные показатели по импульсивности были зафиксированы в группе 1 и достигли 83,33%, затем в группе 2 этот показатель снизился до 75%, а в группе 3 — до 60,71%. Такой градационный характер указывает на снижение проявлений импульсивности с изменением группового статуса или уровня симптоматики. Методика сравнения групп по показателям невнимательности, гиперактивности и импульсивности, выраженным в условных единицах для более точной оценки степени выраженности симптомов, не выявила статистически значимых различий. Это свидетельствует о том, что, несмотря на очевидные различия в частотных характеристиках, показатели в условных единицах оказались достаточно близкими и не дали оснований для установления значимых

различий между группами. Все полученные результаты и подробные данные по анализируемым параметрам представлены в таблице 4.1.1.

Таблица 4.1.1 - Показатели невнимательности, гиперактивности и импульсивности у детей с гиперкинетическим расстройством по шкале SNAP-IV

Показатели	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	у.е.	%	у.е.	%	у.е.	%
Невнимательность	2,69±0,28 ^A	100	2,6±0,3 ^A	100	2,62±0,31 ^A ^B	75
Гиперактивность	1,83±0,59	50	1,96±0,49	87,5	1,92±0,58	50
Импульсивность	2,34±0,52	83,33	2,25±0,56	75	2,23±0,67	60,71

Примечание: у.е. – условные единицы измерения параметров; значимыми ($p<0,05$) являются только различия среди показателей каждой группы:
невнимательность и гиперактивность – ^A,
невнимательность и импульсивность – ^B,
импульсивность и гиперактивность – ^C.

Для установления возможных взаимосвязей между биохимическими параметрами исследуемых групп и клиническими показателями невнимательности, гиперактивности и импульсивности был проведён комплексный корреляционный анализ. В результате анализа для группы 3 не выявлено статистических значимых взаимосвязей между изучаемыми переменными, что свидетельствует об отсутствии или большей сложности для поиска очевидных биохимических маркеров или кратчайших метаболических путей, связывающих эти показатели с поведенческими симптомами в данной группе. В группе 1 обнаружены положительные корреляционные связи между показателем импульсивности и уровнями норадреналина, дофамина, ванилилминдалевой кислоты, а также с отношением показателей ДА/Тир. Эти результаты указывают на возможное участие данных биохимических маркеров

в регуляции импульсивных проявлений у участников данной группы. В группе 2 выявлены более сложные взаимосвязи: положительная корреляция показателя импульсивности с концентрациями гомованилиновой кислоты, а также отрицательная корреляция показателя невнимательности с уровнем гомованилиновой кислоты. Кроме того, наблюдается положительная связь между показателем импульсивности и отношением А/НА. Данные указывают на возможное участие метаболитов гомованилиновой кислоты и соотношения А/НА в механизмах формирования симптомов гиперактивности и импульсивности у исследуемой группы. Полный объем полученных результатов представлен в таблице 4.1.1, обеспечивая детальное понимание выявленных связей.

Таблица 4.1.2 - Корреляционная зависимость биохимических показателей в суточной моче с уровнями невнимательности (Невн), гиперактивности (Гипер) и импульсивности (Имп) у детей с гиперкинетическим расстройством

	Группа 1			Группа 2			Группа 3		
	Невн	Гипер	Имп	Невн	Гипер	Имп	Невн	Гипер	Имп
A	.14	-.47	-.51	.19	-.58	-.20	-.01	-.05	-.03
НА	.15	.23	.90*	-.21	.01	.46	-.37	-.26	-.05
ДА	.48	.06	.97*	-.04	.37	.05	-.28	.02	.14
ВМК	.56	.46	.83*	.04	.02	-.01	.03	.29	.29
Тир	-.65	-.21	-.05	.01	.59	.51	-.01	.02	.12
ГВК	.22	-.66	.33	-.91*	.52	.78*	-.09	-.03	.02
ДА/Тир	.73	.37	.82*	-.11	-.26	-.52	-.25	.01	.08
ГВК/ДА	-.13	-.73	-.73	-.65	.25	.61	.19	.14	.10
НА/ДА	-.78	.13	-.49	.12	-.24	.30	.01	-.21	-.20
A/НА	.06	-.45	-.76	.54	-.77*	-.60	.16	.19	.11
ВМК/(A+НА)	.51	.64	.72	-.27	.30	-.04	.21	.24	.18
Примечание: * - p<.05									

Первую и вторую группы объединяет частоты встречаемости патологически высокого уровня невнимательности и сниженный уровень норадреналина, что предполагает связь невнимательности с обменов норадренигической системы. Это согласуется с данными V.A. Russell (2002), которые на модели животных выдвинул гипотезу дисбаланса дофаминовой и норадренигической систем. Он писал, что поведенческие нарушения являются результатом дисбаланса между норадренигических и дофаминергических систем в префронтальной коре, со снижением дофаминергической активностью на фоне активизации норадренигической. Этой же точки зрения придерживается R.D. Oades (2002), сравнивая метаболизм катехоламинов у детей с психическими расстройствами и у здоровых, и обнаружил корреляцию ДА/НА со снижением функции избирательного внимания. Патологически высокий уровень импульсивности с большей частотой встречается в группе 1 и по частоте снижается по направлению от группы 1 к группе 3 (в последней он приобретает минимальные значения). Корреляция уровня импульсивности с катехоламинами в 1 группе обнаруживает положительную связь с норадреналином, дофамином и отношением ДА/Тир. Следовательно, можно предположить, что импульсивность в большей мере ассоциируется с дефицитом влияния системы обмена дофаминергической системы, что согласуется с точкой зрения некоторых авторов (Zald D.H., Cowan R.L., Riccardi P., Baldwin R.M. et al., 2008). Во второй группе наблюдается более высокая распространенность патологически повышенных уровней гиперактивности по сравнению с первой и третьей группами. Этот показатель демонстрирует корреляцию с отношением А/НА и, возможно, отражает более выраженную активность периферических параметров норадренигической системы именно в этой группе. Согласно исследованиям S.R. Pliszka, J.T. McCracken и J.W. Maas (1996), влияние норадренигической системы на клинические проявления гиперактивности связывали с гиперактивацией симпато-адреналовой системы, что подчеркивает потенциал этой системы в патогенетическом механизме симптомов гиперактивности.

Полученные данные распределения периферических биохимических параметров обмена моноаминов в группах ГР с разной представленностью повышенных показателей основных симптомов (невнимательность, гиперактивность и импульсивность) привели к предположению о возможности разделения всей основной группы ГР (404 человека) по выраженности основных симптомов. Анализировались все периферические биохимические показатели обмена моноаминов, выходящие за пределы возрастной нормы, относительно повышенных показателей невнимательности, гиперактивности и импульсивности посредством агломеративного иерархического семейства, а именно способом Ward'a, при котором в кластерах оптимизируют минимальную дисперсию, в результате создавались кластеры приблизительно одинаковых размеров. Данный метод в качестве меры отличия использует квадратичное евклидово расстояние, которое дает возможность увеличить контрастность кластеров. Таким образом получили в качестве результата иерархического кластерного анализа «сосульчатую диаграмму» или дендрограмму, которая представлена на рисунке 4.1.1.

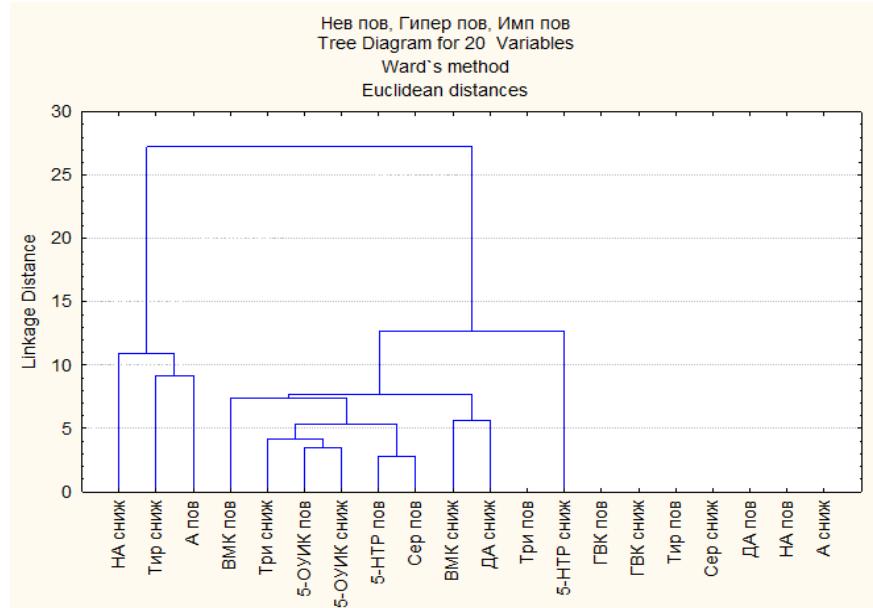


Рисунок 4.1.1 - Иерархический кластерный анализ периферических биохимических показателей в моче относительно повышенных показателей основных симптомов гиперкинетического расстройства

Кластеризация основной группы по повышенным либо сниженным периферическим биохимическим показателям относительно повышенных показателей основных симптомов ГР совпадала даже при исключении учета повышенных показателей невнимательности, гиперактивности и импульсивности.

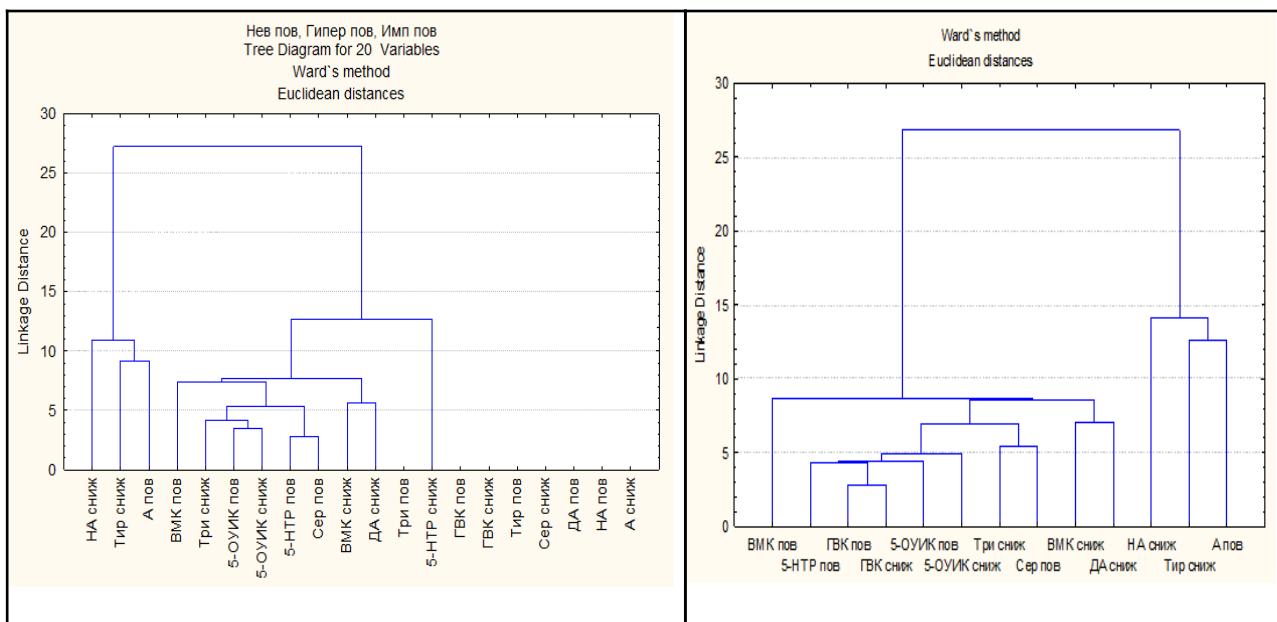


Рисунок 4.1.2 - Сравнение результатов иерархического кластерного анализа периферических биохимических показателей в моче относительно повышенных показателей основных симптомов гиперкинетического расстройства и без учета основных симптомов ГР

В соответствии с полученными результатами первой группе детей с ГР можно присвоить название “импульсивный тип гиперкинетического расстройства”, второй группе - “гиперактивный тип гиперкинетического расстройства”, третьей группе - “гиперкинетическое расстройство невнимательного типа”.

Таким образом, группа детей с гиперкинетическим расстройством представляется не только гетерогенной по составу, но и по уровню представленностиmonoаминергических систем, которые во всех случаях в разной степени обуславливают симптомы невнимательности, импульсивности и гиперактивности. Мы разделяем точку зрения F. Aboitiz с соавт. (2014), которые

объясняли развитие симптомокомплекса гиперкинетического расстройства у детей нарушением регуляции базального тонизирующего уровня катехоламинергических систем нарушением фазической сигнализации в сетях базового режима (default mode network), выявления значимости (salience network) и исполнительного управления (executive-control network).

4.2. Коморбидные состояния

4.2.1. Головные боли

Одним из наиболее распространённых сопутствующих гиперкинетическому расстройству состояний являются головные боли. Подробный анализ клинико-анамнестических данных позволил установить наличие 196 случаев цефалгий у детей, страдающих гиперкинетическим расстройством (из всего числа 404 участников), что составляет примерно 48,5% без учета разделения на подгруппы. В контрольной группе, включающей 90 человек, головные боли выявлены только у 5 участников (5,6%). Большая часть (189 случаев, или 46,8% от основной выборки и 96,4% от всех случаев цефалгий) характеризовалась диффузной локализацией боли без выраженной очаговости и описывалась как ноющие, сжимающие или давящие ощущения. Согласно классификации Международной ассоциации по изучению головной боли (IHS, 2018), такие цефалгии были отнесены к типу головных болей напряжения (ГБН). Эпизодические головные боли, возникающие на фоне различных стрессовых событий и психотравмирующих ситуаций, наблюдались у 126 пациентов — это 31,2% всей исследуемой группы и 64,3% всех зарегистрированных цефалгий. Они появлялись с частотой 3–5 раз в месяц. В контрольной группе подобные ГБН встречались у 5 участников (5,6%), а эпизодические боли — у 3,3%. Хронические головные боли напряжения выявлены у 63 участников основной группы, что составило 15,6% от общего числа и 32,1% от всех случаев цефалгий. Эти боли отличались устойчивостью и

проявлялись регулярно — от 3 до 7 дней в неделю, преимущественно во второй половине дня, чаще после окончания школьных занятий по будням. В контрольной группе хронические ГБН зарегистрированы у 3 участников (2,3%). Кроме того, в основной группе отмечено 7 случаев острых пульсирующих головных болей, локализующихся преимущественно в височных областях, сопровождавшихся тошнотой, рвотой и светобоязнью. Согласно классификации IHS, такие боли были квалифицированы как мигренеподобные. В контрольной группе мигренеподобные боли не выявлялись. Все результаты подробно представлены в таблице 4.2.1.1.

Таблица 4.2.1.1 - Распределение детей гиперкинетическим расстройством с цефалгиями в основной группе

Разновидности цефалгий	Основная группа (N=404)		Контроль (N=90)	
	N	%	N	%
Эпизодические	126	31,2%	3	3,3%
Хронические	63	15,6%	2	2,3%
Мигренеподобные	7	1,7%	0	0
Всего	196	48,5%	5	5,6%

Распределение различных типов головных болей в выделенных группах представляет значительный интерес с точки зрения патофизиологических механизмов и клинической картины.

В рамках исследуемой выборки, состоящей из 120 участников с импульсивным типом гиперкинетического расстройства, были выявлены специфические особенности.

Так, цефалгии наблюдались у 68 участников, что составляет 56,6%, и при этом статистически значимо превышает их распространенность в контрольной группе — 5,6% ($p=0,001$).

Эпизодические головные боли фиксировались у 54 участников (45%), что также значительно выше по сравнению с контрольной группой, где такие боли наблюдались у 3,3% ($p=0,001$). Хронические боли напряжения (ГБН) выявлены у 13 человек (10,8%) и существенно отличались от показателей контрольной группы — 2,3% ($p=0,003$).

Мигренеподобные цефалгии регистрировались крайне редко — всего у одного участника (0,8%) — и их частотность не отличалась от контрольной группы

В группе с гиперактивным типом гиперкинетического расстройства, включающей 136 участников, наблюдалась схожая ситуация: головные боли регистрировались у 69 человек (50,7%), что значительно превышает показатели контрольной группы (5,6%, $p=0,001$).

Наиболее частым типом головных болей среди этих участников являлись эпизодические ГБН, зафиксированные у 42 детей, что составляет 30,9%. Этот показатель значительно превышает частоту таких болей в контрольной группе — всего 3,3% ($p=0,001$).

Хронические ГБН были выявлены у 26 участников (19,1%) и имели существенную разницу по сравнению с группой контроля (2,3%, $p=0,001$). Мигренеподобные цефалгии встречались крайне редко — только в одном случае (0,7%).

В группе с невнимательным типом расстройства из 148 участников головные боли отмечены у 59 человек (39,9%), что статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой (5,6%, $p=0,002$).

Из них эпизодические ГБН встречались у 30 участников (20,3%), хронические ГБН — у 24 человек (16,2%), оба варианта существенно отличались от соответствующих показателей контрольной группы (3,3% и 2,3% соответственно; $p=0,001$ для обоих случаев).

Мигренеподобные головные боли выявлены у 5 участников (3,4%). Все данные подробно представлены в таблице 4.2.1.2

Таблица 4.2.1.2 - Распределение детей с цефалгиями по типам гиперкинетического расстройства

Разновидности цефалгий	Импульс тип (N=120)		Гиперакт тип (N=136)		Невним тип (N=148)		Основная группа (N=404)		Контроль (N=90)		p1-к, p2-к, p3-к	p1-2, p1-3, p2-3
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Эпизодические	54	45	42	30,9	30	20,3	126	31,2	3	3,3	0,001, 0,001, 0,001	0,18, 0,004, 0,11
Хронические	13	10,8	26	19,1	24	16,2	63	15,6	2	2,3	0,003, 0,001, 0,001	0,05, 0,054, 0,79
Мигрене подобные	1	0,8	1	0,7	5	3,4	7	1,7	0	0	-, -, 0,043	-, 0,14, 0,14
Всего	68	56,6	69	50,7	59	39,9	196	48,5	5	5,6	0,001, 0,001, 0,002	-
p э-х, p э-м, p х-м		0,001, 0,001, 0,005		0,09, 0,001, 0,001		0,48, 0,001, 0,002		0,001, 0,001, 0,001	0,69, 0,11, -	-		-

p1-к, p2-к, p3-к – статистическая значимость различий между показателем группы ГР и группы контроля; p1-2, p1-3, p2-3 – статистическая значимость различий между группами ГР; p э-х, p э-м, p х-м – статистическая значимость различий между частотой цефалгий в пределах одной группы.

Анализ собранных данных позволил выявить важные отличия в prevalence цефалгий у детей с различными подтипами гиперкинетического расстройства. Так, при импульсивном типе ГР наблюдался наибольший процент цефалгий — 56,6%, что значительно превосходит показатели гиперактивного типа (50,7%, p=0,001) и импульсивного типа (39,9%, p=0,001). В то же время, у детей с невнимательным типом частота головных болей была минимальной, хуже чем у гиперактивных (p=0,002), что говорит о возможной связи между типами ГР и распространённостью цефалгий.

Что касается эпизодических ГБН, их частота у групп с импульсивным и гиперактивным типами оказалась сходной — 45% и 30,9% соответственно

($p=0,18$), а также не имела значимых различий между гиперактивным и невнимательным типом (30,9% и 20,3%, $p=0,11$). Единственное статистически значимое отличие наблюдалось между импульсивным и невнимательным типами ($p=0,004$), где у последних отмечалась меньшая частота.

Наиболее ярко выраженное преобладание выявлено в случае хронических ГБН: при гиперактивном типе их наличие составляло 19,1%, тогда как в импульсивной группе — всего 10,8% ($p=0,005$). При этом эти показатели не отличались существенно от данных невнимательного типа (15,6%, $p=0,79$). Аналогично, между импульсивным и невнимательным типами не обнаружено значимых различий в частоте встречаемости хронических ГБН ($p=0,054$).

Что касается мигренеподобных цефалгий, то их встречаемость была крайне низкой во всех группах — 0,8%, 0,7% и 1,7% соответственно — и не показывала статистически значимых различий. Эти результаты иллюстрированы на рисунке 4.2.1.

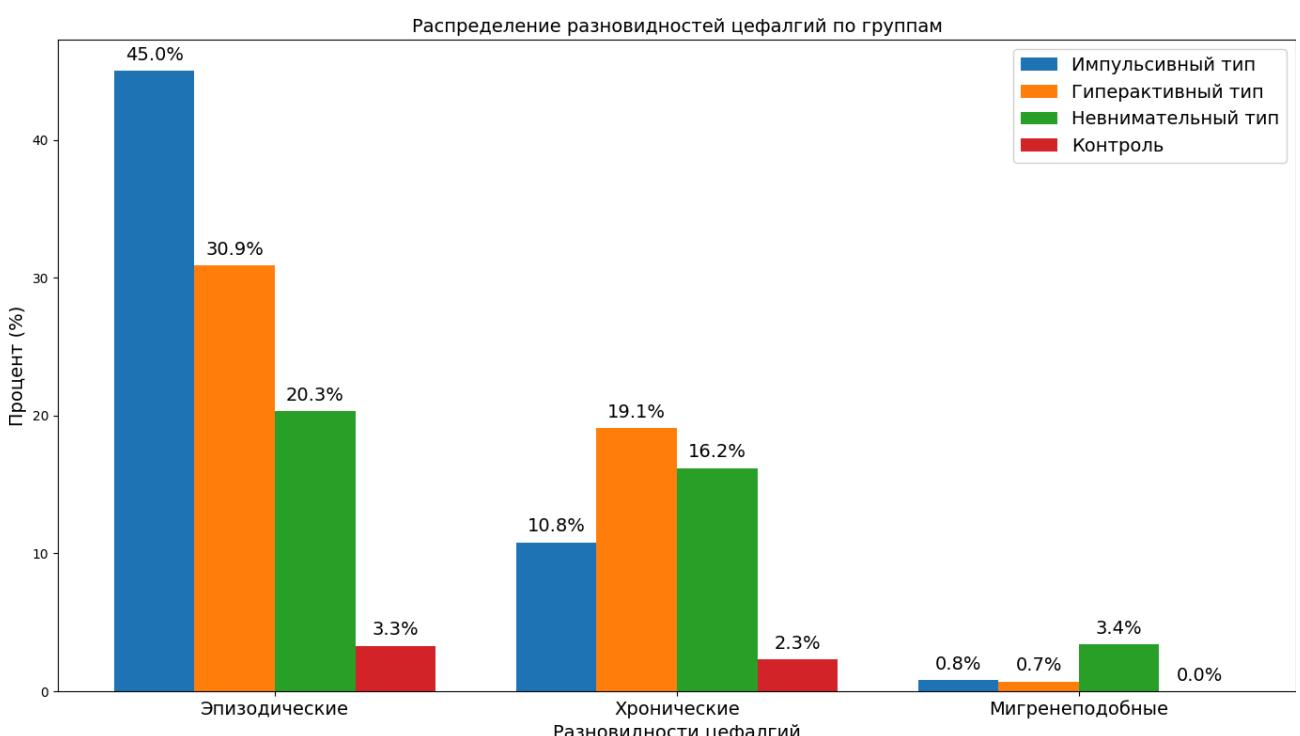


Рисунок 4.2.1.1 - Распределение детей с цефалгиями по типам гиперкинетического расстройства

Таким образом, частота встречаемости цефалгий у детей с гиперкинетическим расстройством составляет 48,5%, что соответствует данным литературы.

Авторитетные исследования указывают на значительный рост распространенности головных болей в детском и подростковом возрасте: у малышей доля страдающих колеблется от 3 до 8%, а у подростков она достигает впечатляющих 57–82% (Hershey A.D., Power S.W., Winner P., Kabbouche M.A., 2009). В медицинской практике первичные головные боли выявляются у примерно 18,6–27,9% детей и подростков и характеризуются преобладанием мигрени и головных болей напряжения (Stovner L., Hagen K., Jensen R., Katsarava Z. et al., 2007; Hershey A.D., Powers S.W., Nelson T.D., Kabbouche M.A. et al., 2009). Одной из ключевых проблем является высокая коморбидность первичных головных болей: в соответствующих исследованиях отмечается, что около 24,7% детей, страдающих головными болями, имеют сопутствующие трудности в обучении, а также фиксирована сильная связь с гиперкинетическим расстройством — у 28% таких пациентов (Genizi J., Gordon S., Kerem N.C., Strugo I. et al., 2013).

Наш анализ показал, что среди детей с гиперкинетическим расстройством наиболее часто диагностируются эпизодические головные боли напряжения, тогда как мигренеподобные головные боли наблюдаются крайне редко. Более того, при импульсивном типе гиперкинетического расстройства значительно чаще регистрируются эпизодические ГБН по сравнению с гиперактивным типом, тогда как у детей с гиперактивным типом преобладают хронические ГБН, что указывает на возможные различия в патогенетических механизмах и клинической картине (см. рисунок 4.2.1.1).

4.2.2. Астенические состояния

В последние годы наблюдается ярко выраженная тенденция к существенному росту распространенности астенических симптомов среди

населения. Этот процесс обусловлен сочетанием множества факторов, среди которых особенно выделяются ускорение темпов современной жизни, снижение адаптивных потенциалов организма к стрессовым воздействиям и увеличение информационной нагрузки.

Постоянное информационное перенапряжение, а также осложнения, связанные с текущей эпидемиологической ситуацией, значительно способствуют увеличению числа случаев астенического состояния, что представляет собой актуальную проблему для здравоохранения и требует особого внимания специалистов (Estévez-López F., Mudie K., Wang-Steverding X., Bakken I.J. et al., 2020; Estévez-López F., Dall'Aglio L., M. Rodriguez-Ayllon, Xu B. et al., 2023).

Эта патология стала все чаще диагностироваться у детей и подростков, что вызывает особую тревогу у специалистов в области детской психиатрии (Lim E.J., Ahn Y.C., Jang E.S., Lee S.W. et al., 2020). Утомляемость и истощение, нередко проявляющиеся у данной возрастной группы, часто выступают в качестве основных клинических признаков астенического состояния.

При сохранении симптомов после полноценного отдыха у пациентов диагностируют астенический синдром, который может сопровождаться разнообразными умеренно выраженным соматическими проявлениями: колебаниями температуры тела, головными болями разной локализации и интенсивности, нарушениями сна и другими дисфункциями (Bansal A.S., 2016).

В патогенезе астении существенную роль играет гипоперфузия головного мозга, способствующая нарушению нейротрансмиттерных процессов и развитию вегетативных дисфункций.

Эти нарушения сопровождаются повышенной тревожностью, снижением настроения, раздражительностью и ухудшением сна, что существенно снижет качество жизни страдающих (Maksoud R., du Preez S., Eaton-Fitch N., Thapaliya K. et al., 2020).

Наблюдающиеся эпизоды чрезмерной усталости и дневная сонливость, особенно в сочетании с головными болями напряжения, являются

характерными проявлениями астенических состояний. Например, у 119 детей с гиперкинетическим расстройством частота указанных симптомов достигала около 29,4%, что статистически значительно превосходило показатели контрольной группы, где такие проявления наблюдались всего у 2 человек (2,2%) при $p=0,001$.

Сравнительный анализ выявил, что астенические симптомы особенно преобладают у детей с импульсивным типом гиперкинетического расстройства: у 65 детей (43,9%), в сравнении с гиперактивным — у 28 (23,3%) и невнимательным типом — у 26 (19,1%).

Статистическая обработка данных подтвердила наличие значимых различий между группами и контрольной выборкой. При этом импульсивный и гиперактивный типы гиперкинетического расстройства демонстрировали сходство по частоте проявлений астенических симптомов.

Дополнительно было установлено выраженное неравномерное распределение астенических состояний внутри структуры гиперкинетического расстройства с тенденцией к увеличению их частоты именно при невнимательном типе.

Данные представлены в таблице 4.2.2.1 и на рисунке 4.2.2.1.

Таблица 4.2.2.1 - Распределение детей с астенией по типам гиперкинетического расстройства

Импульсивный тип (N=120)		Гиперактивный тип (N=136)		Невнимательный тип (N=148)		Основная группа (N=404)		Контроль (N=90)		p1-k, p2-k, p3-k	p1-2, p1-3, p2-3
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
28	23,3	26	19,1	65	43,9	119	29,4	2	2,2	0,001, 0,003, 0,001	0,26, 0,003, 0,001

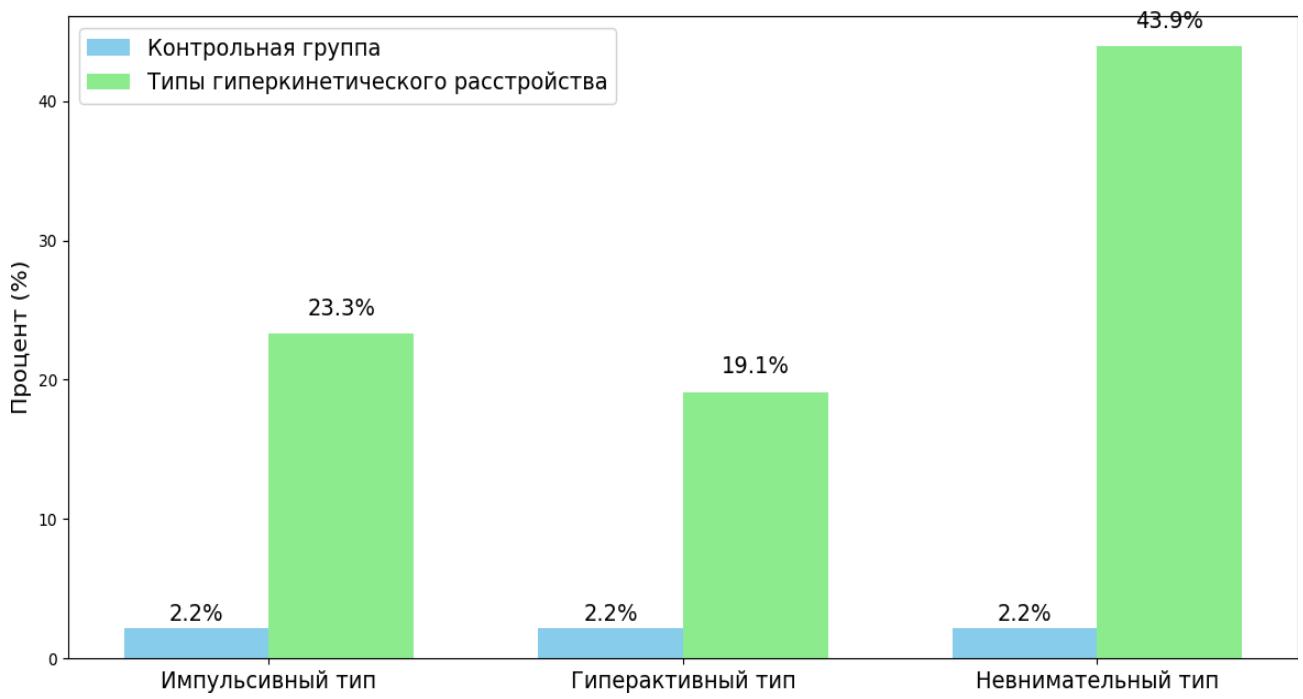


Рисунок 4.2.2.1 - Распределение детей с астенией по типам гиперкинетического расстройства

Астенические проявления широко распространены у детей с гиперкинетическим расстройством, и согласно данным ряда авторов, такие состояния наблюдаются у примерно трети пациентов с этим диагнозом (Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Никишина И.С., Анисимова Т.И., 2013). Наше исследование полностью подтверждает эти показатели, демонстрируя высокую частоту встречаемости астенических симптомов в данной группе и подчеркивая их значимость для диагностики и коррекции гиперкинетических расстройств у детей.

4.2.3. Энурез, энкопрез у детей с гиперкинетическим расстройством

Гиперкинетическое расстройство занимает одну из ведущих позиций среди сопутствующих психоневрологических проявлений у детей с энурезом. В масштабных популяционных исследованиях, охвативших 1379 детей в возрасте

около шести лет, установлено, что клинически значимая симптоматика гиперкинетического расстройства встречается у 9,4% детей, в то время как у детей без недержания мочи данный показатель составляет всего 3,4% (von Gontard A., Moritz A.M., Thome-Granz S., Freitag C., 2011). По данным D. Baeyens с соавт. (2006), среди детей, госпитализированных по поводу энуреза, уровень гиперкинетических расстройств достиг 28,3%. Особенно выражена тенденция к прогрессирующему течению: через два года у 65% детей с ГР сохранялся энурез, тогда как у контрольной группы данный показатель составлял всего 37%. В популяционных исследованиях выявлено, что у 20-30% детей с энурезом наблюдаются сопутствующие поведенческие и эмоциональные нарушения, что в 2-3 раза превышает их частоту среди детей без этого состояния (Feehan M., McGee R., Stanton W., Silva P.A., 1990; Van Herzele C., De Bruyne P., De Bruyne E., Walle J.V., 2015). Эти результаты находят полное подтверждение в нашем исследовании, где первичное энурез у детей с гиперкинетическим расстройством выявлен у 12,2–30,8% случаев, что свидетельствует о высокой распространённости данного сочетания.

В ходе настоящего исследования у 69 из 404 обследованных детей (17,1%) диагностирован неорганический энурез (по классификации МКБ-10). Наиболее выраженная связь прослеживается у детей с импульсивным типом гиперкинетического расстройства: у 37 из 120 детей (30,8%) отмечался первичный энурез, что существенно превышает показатели у детей с гиперактивным типом — у 14 из 136 (10,3%) и у детей с невнимательным типом — у 18 из 148 (12,2%). В контрольной группе, включавшей 90 детей, первичный энурез наблюдался у 8 участников (8,9%). Статистический анализ показал значимое преобладание первичного энуреза у детей с импульсивным ГР по сравнению с контрольной группой ($p=0,005$). В то же время, у детей с гиперактивным и невнимательным типами частота энуреза не отличалась существенно от контрольных данных ($p=0,64$ и $p=0,074$ соответственно). При этом наиболее выраженная концентрация первичного энуреза наблюдается у детей с импульсивным типом гиперкинетического расстройства — 30,8%, что

значительно превышает показатели гиперактивного (10,3%, $p=0,007$) и невнимательного (12,2%, $p=0,016$) типов. Взаимные различия между гиперактивным и невнимательным типами по частоте первичного энуреза статистически не выявлены ($p=0,52$). В большинстве случаев регрессия в форме вторичного энуреза возникала на фоне психотравмирующих ситуаций и фиксировалась у 4 детей (2,7%), при этом все случаи были связаны с невнимательным типом ГР. Детальные данные представлены в таблице 4.2.3.1 и иллюстрированы на рисунке 4.2.3.1.

Таблица 4.2.3.1 - Распределение детей с первичным энурезом по типам гиперкинетического расстройства

Импульсивный тип (N=120)		Гиперактивный тип (N=136)		Невнимательный Тип (N=148)		Основная группа (N=404)		Контроль (N=90)		p1-k, p2-k, p3-k	p1-2, p1-3, p2-3
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
37	30,8%	14	10,3%	18	12,2%	69	17,1%	8	8,9%	0,005, 0,64, 0,074	0,0007, 0,016, 0,52

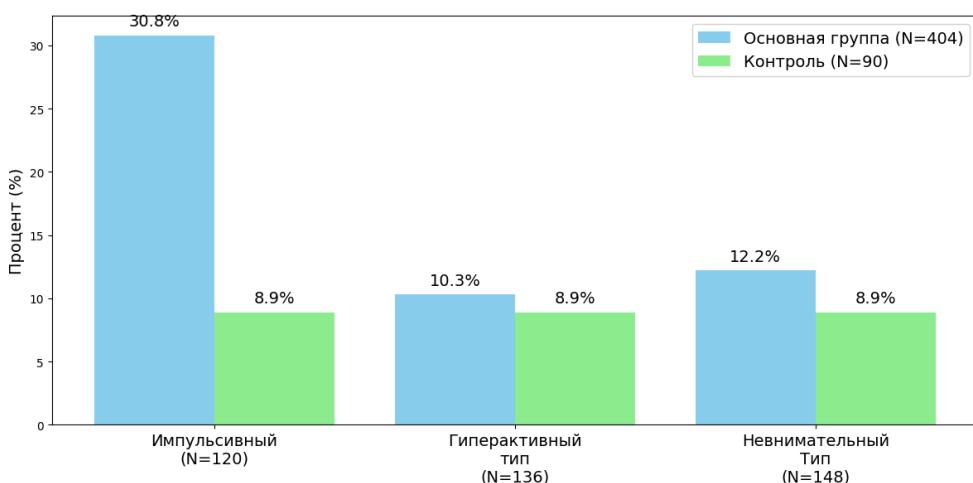


Рисунок 4.2.3.1 - Распределение детей с первичным энурезом по типам гиперкинетического расстройства

Гиперкинетическое расстройство является одним из наиболее распространенных психоневрологических синдромов, часто сопутствующих энурезу, что обусловлено общими патогенетическими механизмами,

связанными с нарушением контроля над поведением. В условиях сна у детей с гиперкинетическим расстройством наблюдается дефект подавления рефлекса мочеиспускания и, одновременно, снижение способности к пробуждению, что способствует развитию ночных недержания мочи (Khadke D.N., Dasila P., Kadam N.N., Siddiqui M.S., 2023). Статистические исследования показывают, что частота сочетания гиперкинетического расстройства с энурезом достигает 28,3%, что значительно превышает показатель в 10,3% среди общей популяции (Baeyens D. et al., 2006). В рамках проведенного нами исследования было выявлено, что у 8,9% детей из контрольной группы регистрировался ночной энурез, что соответствует данным, полученным в других научных источниках, подтверждая устойчивость результатов. Дополнительно у 16 обследованных детей (3,9%) была поставлена диагностика энкопреза, который в данном случае носил неорганический характер в соответствии с МКБ-10. У всех пациентов он проявлялся как вторичный симптом, возникший на фоне острых или хронических психотравмирующих ситуаций.

Распределение данных случаев по группам было равномерным, и у всех наблюдался единичный приступ, что свидетельствует о вариабельности и многофакторной природе данного проявления. Этот факт вносит важный вклад в понимание сопряженности расстройств контроля мочеиспускания с другими аспектами психического здоровья у детей и подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и терапии.

4.2.4. Тикозные гиперкинезы

Единые этиологические факторы, подобные патогенетические механизмы тикозных расстройств и гиперкинетического расстройства на первый взгляд складываются в картину симptomокомплекса, в которой либо тикозные расстройства в ряде случаев могут выступать в качестве одного из симптомов ГР (в таком случае требуется прицельное исследование на предмет выделения особого подтипа расстройства), либо одним из проявлений гиперкинетических

расстройств, где импульсивность, дефицит внимания и гиперактивность необходимо относить к симптомам основного заболевания, а не считать сопутствующим. И данный вопрос не ограничивается теоретической значимостью, а имеет вполне практическое значение, поскольку связан с поиском способов медикаментозной коррекции состояний с учетом как симптомов гиперкинезов, так и гиперкинетического расстройства. В настоящем исследовании анализировалась частота изолированных моторных тиков, вокальных тиков, где наблюдались немногочисленные моторные тики, и смешанных распространяющихся тиков в выделенных группах детей с ГР. При импульсивном типе по частоте достоверно преобладали вокальные тики (30, 6%) над моторными (5%, $p<0,05$) и смешанными (15%, $p<0,05$), достоверно реже встречались моторные локальные тики по сравнению и с вокальными и смешанными. При гиперактивном типе преобладали смешанные тики (29,4%) над моторными (11,8%, $p<0,05$) и вокальными (15, 4%, $p<0,05$); отличие моторных и вокальных тиков оказалось недостоверным. При невнимательном типе преобладали изолированные моторные тики (21,6%), достоверно отличаясь и от вокальных (8,1%, $p<0,05$) и от смешанных (10,8%, $p<0,05$), отличие частоты вокальных и смешанных тиков оказалось недостоверным. Общее количество тикозных расстройств во всех выделенных типах по частоте не отличалось и составляло от 40 до 56%. Полученные данные представлены в таблице 4.2.4.1.

Таблица 4.2.4.1 - Распределение по частоте тиков у детей в выделенных типах гиперкинетического расстройства

	Моторные тики	Вокальные тики	Смешанные тики	Всего тикозных расстройств
Импульсивный тип	5%*, **, ² М	30,6%***, ¹ В, ² В	15% ¹ ст	45,8%
Гиперактивный тип	11,8%**	15,4%***	29,4% ³ ст	56,6%
Невнимательный тип	21,6%*, **	8,1%	10,8%	40,6%

* - моторные и вокальные тики одной группы, $p<0,05$, ** - моторные и смешанные тики одной группы, $p<0,05$, *** - вокальные и смешанные тики одной группы, $p<0,05$, ²М -

моторные тики 1 и 3 группы, $p<0,05$, ¹в – вокальные тики 1 и 2 группы, $p<0,05$, ²в – вокальные тики 1 и 3 группы, $p<0,05$, ¹ст – смешанные тики 1 и 2 группы, $p<0,05$, ³ст – смешанные тики 2 и 3 группы, $p<0,0$

Сравнение показателей тяжести тика по балльным оценкам выявило достоверное преобладание тяжести моторных тиков при невнимательном типе над таковой при импульсивном типе, и вокальных тиков над балльными оценками тяжести тиков при импульсивном и гиперактивном типах; балльные оценки смешанных тиков в группах достоверно не отличались. Легкая степень тяжести тика встречалась достоверно чаще встречается при невнимательном типе ГР, чем при импульсивном и гиперактивном типах, а средняя тяжесть – чаще при гиперактивном, чем при невнимательном типе. Полученные данные отражены в таблице 4.2.4.2.

Таблица 4.2.4.2 - Распределение по балльным оценкам и степени тяжести тика (по опроснику Йельской глобальной шкалы тяжести тиков) при гиперкинетическом расстройстве

	Импульсив тип	p	Гиперактив тип	p	Невнимательн тип	p
Моторные	$11,67\pm4,68$	0,1293*	$14,94\pm4,2$	0,389**	$15,84\pm2,94$	0,006***
Вокальные	$22,29\pm4,98$	0,9213*	$22,14\pm5,62$	0,043**	$25,92\pm3,4$	0,026***
Смешанные	$28,28\pm1,02$	0,4033*	$28,00\pm1,22$	0,255**	$28,38\pm0,72$	0,753***
Легкая тяжесть тика	15,83%	0,6693 ¹	20,32%	0,041 ²	22,3%	0,048 ³
Средняя тяжесть тика	29,17%	0,8345 ¹	39,84%	0,042 ²	18,24%	0,068 ³

Таким образом, при всех типах гиперкинетического расстройства (ГР) у пациентов с моторными тиками наблюдалась только легкая степень их тяжести, в то время как у пациентов с вокальными тиками встречались как легкие, так и средние степени тяжести. У пациентов со смешанными тиками же отмечалась только средняя степень тяжести. Во всех группах пациенты с моторными тиками демонстрировали минимальные балльные оценки по степени тяжести, уступая по этим показателям как пациентам с вокальными, так и со

смешанными тиками. При этом у пациентов со смешанными тиками наблюдались максимальные балльные оценки, и такие показатели преобладали как над моторными, так и над вокальными тиками. В рамках анализа различных типов ГР было выявлено, что при импульсивном и гиперактивном типах частота случаев легкой степени тяжести тика уступала частоте случаев средней тяжести.

В то же время у невнимательного типа не было обнаружено достоверных различий между этими показателями. Среди всех полученных результатов особое внимание привлекает невнимательный тип ГР: в нем балльные оценки тяжести моторных тиков преимущественно превышают показатели импульсивного типа, при этом не отличаясь от гиперактивного типа. Однако по тяжести вокальных тиков достоверно максимальные показатели наблюдаются именно в группе невнимательного типа по сравнению с другими группами.

Кроме того, при невнимательном типе ГР легкая степень тяжести встречается чаще, чем в остальных группах, что, вероятно, связано с преобладанием вокальных тиков легкой и средней тяжести. В то же время частота случаев средней степени тяжести тика при гиперактивном типе выше, чем при невнимательном типе, что свидетельствует о различиях в клинических проявлениях этих подтипов ГР.

Во всех группах ГР выявлялась обратная корреляция уровня гиперактивности и импульсивности с баллами тяжести тиков. При импульсивном типе у пациентов с вокальными тиками обнаружена обратная корреляция тяжести тиков ($22,29 \pm 4,98$) с уровнем невнимательности ($2,44 \pm 0,23$; $r=-0,4$; $p=0,025$); при гиперактивном типе у пациентов со смешанными тиками обнаружена достоверная прямая корреляция тяжести тиков ($28,0 \pm 1,22$) с уровнем импульсивности ($2,53 \pm 0,46$; $r=0,32$; $p=0,043$). Корреляция частоты показателей повышения параметров основных симптомов с частотой легкой и средней тяжести тиков позволили обнаружить только обратные корреляции во всех случаях.

При импульсивном типе повышенный уровень гиперактивности обратно коррелирует со средней тяжестью тика, а повышенной уровень импульсивности обратно коррелирует и с легкой, и со средней тяжестью тика. При гиперактивном типе получены похожие закономерности с тем лишь различием, что повышенный уровень импульсивности коррелирует лишь со средней тяжестью тика.

Невнимательный тип демонстрирует принципиально иные зависимости, где повышенный уровень невнимательности прямо коррелирует с легкой степенью тяжести тика. Относительно моторных, вокальных и смешанных тиков достоверных связей не обнаружено ни при одном из выделенных типах.

Связь показателей тяжести тика с повышенными показателями основных симптомов ГР выявило сходство импульсивного и гиперактивного типа, где достоверными оказались корреляции показателя тика с повышенным уровнем импульсивности. Невнимательный тип ГР в этом отношении отличается и обнаруживает достоверную связь показателя тяжести тика с повышенными уровнями гиперактивности. Кроме того, у детей со смешанными тиками при невнимательном типе обнаружена связь показателей тяжести тика с повышенной импульсивностью ($F=5,15$, $p=0,039$).

В процессе поиска связи показателей основных симптомов с частотой выявления легкой и средней тяжестью тика обнаружены получены следующие результаты. Средняя тяжесть тиков достоверно связана с показателями гиперактивности и импульсивности в при импульсивном и невнимательном типах, тогда как при гиперактивном типе показатель невнимательности обнаруживает связь со средней тяжестью тиков.

При гиперактивном и невнимательном типах гиперкинетического расстройства (ГР) показатель невнимательности тесно связан с проявлением легкой степенью тиков, что свидетельствует о определенной взаимосвязи между этими симптомами и их выраженностью. В то же время, при импульсивном типе ГР показатель, характеризующий импульсивность, оказывается связанным именно с легкой степенью тиков, что указывает на

особую динамику проявлений этого типа расстройства. Таким образом, можно сделать вывод, что при гиперактивном типе ГР обнаружена значимая связь только с показателем невнимательности, в то время как при остальных типах — и при невнимательном, и при импульсивном — наблюдается связь со всеми основными симптомами ГР. Данные представлены в таблице 4.2.4.3.

Таблица 4.2.4.3 - Связь показателей и степени повышения основных симптомов ГР (шкала SNAP-IV) с показателями и степенью тяжести тика (Йельская глобальная шкала тяжести тиков)

	Импульсивный тип			Гиперактивный тип			Невнимательный тип		
	Тяжесть тика, баллы	Легкая тяжесть тика	Средняя тяжесть тика	Тяжесть тика, баллы	Легкая тяжесть тика	Средняя тяжесть тика	Тяжесть тика, баллы	Легкая тяж тика	Средн тяж тика
Уровень невнимательности	2,67±0,3; 10,58±12,31, r=-0,032, p=0,733	F=0,13; p=0,72	F=0,08; p=0,76	2,71±0,3; 13,41±12,68, r=0,098, p=0,733	F=9,12; p=0,003*	F=5,53; p=0,02*	2,62±0,28; 8,59±11,2; r=-0,15, p=0,063	F=5,83; p=0,017*	F=0,31; p=0,58
Уровень гиперактивности	1,95±0,44; 10,58±12,31, r=-0,29, p=0,0016*	F=2,81; p=0,096	F=16,01; p=0,0001*	2,1±0,5; 13,41±12,68, r=-0,23, p=0,0078*	F=2,89; p=0,91	F=3,18; p=0,077	1,99±0,56; 8,59±11,2; r=-0,3, p=0,0002*	F=3,27; p=0,073	F=7,35; p=0,007*
Уровень импульсивности	2,32±0,53; 10,58±12,31, r=-0,18, p=0,0001*	F=13,63; p=0,0003*	F=11,24; p=0,001*	2,45±0,51; 13,41±12,68, r=-0,17, p=0,045*	F=0,19; p=0,66	F=3,42; p=0,067	2,35±0,67; 8,59±11,2; r=-0,2, p=0,015*	F=0,05; p=0,83	F=7,73; p=0,006*
Повышенный уровень невнимательности	F=0,47; p=0,49	R=0,14	R=0,12	F=1,13; p=0,29	R=0,13	R=0,08	F=1,93; p=0,17	R=-0,31*	R=0,08
Повышенный уровень гиперактивности	F=2,97; p=0,087	R=0,17	R=-0,22*	F=0,97; p=0,33	R=-0,26*	R=0,03	F=5,04; p=0,026*	R=-0,15	R=-0,09
Повышенный уровень импульсивности	F=25,72; p=0,0001*	R=-0,29*	R=-0,32*	F=5,12; p=0,025*	R=-0,01	R=-0,19*	F=0,82; p=0,37	R=0,09	R=-0,13

* - p<0,05

При импульсивном типе ГР достоверные корреляционные зависимости определяются в большей степени с показателями норадренергической системы, где устанавливается отрицательные корреляции с показателем НА ($r=-0,33$) и отношением НА/Тир ($r=-0,34$) и положительные – с отношением А/НА ($r=0,28$)

и ВМК/(A+НА) ($r=0,36$). Выявленные корреляционные характеристики отражают прямую зависимость показателя тяжести тика от активности ферментов утилизации норадреналина и обратную корреляция со звеньями его синтеза.

Среди звеньев дофаминовой системы обнаружены только обратные корреляционные характеристики – ДА/Тир ($r=-0,21$) и НА/ДА ($r=-0,19$), что свидетельствует о связи показателя тяжести тика больше с катаболизмом составляющих дофаминовой системы. Среди звеньев серотониновой системы обнаружена как отрицательная корреляция с Сер ($r=-0,19$), так и положительная с Тир ($r=0,39$), что наводит на мысль о росте показателя тяжести тика в результате ослабления синтеза серотонина из его предшественника. В целом, при импульсивном типе складывается картина зависимости роста показателя тяжести тика в результате повышения катаболизмаmonoаминов. Кроме того, обнаружена положительная корреляция показателя тяжести тика с отношением ВМК/(A+НА) ($r=0,46$) для детей с изолированными вокальными тиками.

При гиперактивном типе ГР в корреляционные зависимости также вовлечены звенья всех рассматриваемых систем monoаминов. Значение норадренергической системы по сравнению с импульсивным типом возрастает, наблюдается больше прямых корреляций не только с показателями косвенной оценки активности ферментов катаболизма норадреналина (A/НА и ВМК/(A+НА), где $r=0,37$ и $0,39$, соответственно), но и с показателем A ($r=0,28$). Только отношение НА/Тир обнаруживает отрицательную корреляционную зависимость ($r=-0,19$).

Для дофаминовой системы обнаружены две достоверные корреляции – ДА/Тир ($r=-0,36$) и ГВК/ДА ($r=0,19$), которые косвенно описывают активность ферментативных систем образования дофамина и его катаболизм. По сравнению импульсивным типом здесь, при гиперактивном типе, направление активности дофаминовой системы больше склоняется уже не только в сторону

снижения образования катехоламина, но в сторону повышения его кatabолизма.

На этом фоне активность серотониновой системы по сравнению с импульсивным типом у детей с тикозными расстройствами возрастает: обнаружены прямые корреляции показателя тяжести тика с Сер ($r=0,31$) и Три ($r=0,18$). Кроме того, обнаружены корреляции показателя тяжести тика у детей со смешанными тиками: А ($r=-0,31$), Сер ($r=-0,31$) и отношение А/НА ($r=-0,43$), подчеркивающие, что выявленные закономерности больше справедливы для группы детей с сочетанием моторных и вокальных тиков.

При невнимательном типе гиперкинетического расстройства, в отличие от импульсивного и гиперактивного вариантов, достоверные корреляционные связи между показателями тяжести тика и звеньями дофаминергической системы не выявлены.

Единственная статистически значимая отрицательная корреляция обнаружена с продуктом метаболизма серотонина — 5-ОИУК ($r = -0,18$), что свидетельствует о более скромной роли серотониновой системы в патогенезе тиков при невнимательном типе по сравнению с другими вариантами.

Основные корреляционные зависимости в данной группе сосредоточены вокруг показателей норадренергической системы. Так, выявлены достоверные прямые корреляционные связи с продуктом метаболизма норадреналина — ВМК ($r = 0,21$) и отношением ВМК/(А+НА) ($r = 0,28$), что подчеркивает значимость кatabолизма норадреналина в регуляции тяжести тиков.

В то же время были установлены значительные отрицательные корреляции между уровнем показателя адреналина и отношением А/НА, с коэффициентами корреляции $r=-0,36$ и $r=-0,28$, соответственно. Эти результаты дополнительно уточняют существующую гипотезу о обратной зависимости между уровнем адреналина и степенью выраженности тиков у детей, что свидетельствует о том, что при увеличении уровня адреналина - уровень норадреналина снижается, и наоборот. Кроме того, была выявлена прямая корреляционная связь между показателем тяжести тика у детей с смешанными тиками и

уровнем адреналина, с коэффициентом корреляции $r=0,56$. Полученные данные представлены в таблице 4.2.4.4.

Таблица 4.2.4.4 - Показатели корреляцииmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки), а также отношения этих показателей детей основной группы с показателем тяжести тика

	Импульсивный тип, г		Гиперактивный тип, г		Невнимательный тип, г	
	Показатель, мкг/сутки	Уровень корреляции с показателем тяжести тика, г	Показатель, мкг/сутки	Уровень корреляции с показателем тяжести тика, г	Показатель, мкг/сутки	Уровень корреляции с показателем тяжести тика, г
А	12,75±2,2	0,012	6,43±3,0	0,28*	9,12±8,75	-0,36*
НА	9,27±2,4	-0,33*	8,31±2,9	-0,07	18,99±6,35	-0,05
ДА	71,52±27,6	0,03	87,075± 21,26	-0,27	150,3±83,3	0,01
Сер	0,09±0,075	-0,19*	0,22±0,23	0,31*	0,22±0,36	-0,15
Три	10,22±1,45	0,39*	10,33±4,24	0,18*	14,39±7,37	-0,10
Тир	13,98±3,7	0,16	87,075± 21,26	0,08	19,58± 8,47	-0,02
5-НТР	0,05±0,024	-0,03	0,09±0,068	0,02	0,25±0,47	-0,08
ГВК	2,18±0,87	-0,12	2,2±0,78	-0,09	3,47±1,79	0,08
ВМК	1,91±0,49	0,17	1,84±0,62	-0,09	2,4±0,81	0,21*
5-ОИУК	3,9±0,44	0,08	3,12±0,78	0,03	4,5±2,19	-0,24*
ДА/Тир	5,44±2,47	-0,21*	6,59±1,91	-0,36*	8,07±3,84	-0,08
НА/Тир	0,67±0,07	-0,34*	0,09±0,02	-0,19*	0,97±0,75	-0,15
5-НТР/Три	0,004±0,002	-0,15	3,12±0,78	-0,04	0,016±0,04	-0,13
А/НА	1,53±0,76	0,28*	0,74±0,36	0,37*	4,23±0,45	-0,26*
ГВК/ДА	0,033±0,014	-0,06	0,027±0,013	0,19*	0,026±0,013	0,02
НА/ДА	0,14±0,03	-0,19*	0,1±0,05	-0,06	0,15±0,075	0,01
ВМК/(А+НА)	0,09±0,02	0,36*	0,16±0,12	-0,25*	0,09±0,034	0,28*

* $p<0,05$

Таким образом, общим для всех рассматриваемых типов ГР характерно то, что показатели тяжести тика коррелируют, прежде всего, с повышенной импульсивностью. Степень же проявления основных симптомов ГР зависит от показателей тика и имеет конкурентное с его выраженностью поведение. Это состояние связано с особенностью распределения периферических биохимических показателей monoаминовых систем у детей с ГР.

Импульсивность рассматривается как неспособность остановить начало действия и включает в себя мозговой контур (центральная петля стриатума),

сосредоточенный на центральном стриатуме, связанный с таламусом, вентромедиальной префронтальной корой и передней корой поясной извилины. Об обязательности действия, составляющем основу компульсии, можно думать, как о неспособности прекратить текущие действия, и гипотетически она сосредоточена на другом мозговом контуре (дорзальная петля стриатума), а именно на дорсальном стриатуме, таламусе и орбитофронтальной коре. Импульсные действия, по мнению S.M. Stahl (2013), могут трансформироваться в компульсивные под влиянием нейропластических изменений, затрагивающих систему привычек дорсального стриатума, и приводят к тому, что импульсы в центральной петле мигрируют в дорсальную петлю. Вероятно, с этим процессом связана полученная обратная корреляционная связь между тяжестью тиков и симптомами гиперкинетического расстройства (импульсивностью и гиперактивностью).

Фактически, импульсивность и компульсивность не могут контролировать реакции: импульсивность выступает в качестве неспособности прекратить инициированные действия, а компульсивность отражает неспособность прекратить текущие. Оба патологических симптома в данном исследовании связаны с периферическими биохимическими показателями дофаминовой и норадренергической систем.

Таким образом, возникновение тикозных гиперкинезов у детей с гиперкинетическими расстройствами связано, прежде всего, с дискретным распределением показателей обмена моноаминовых систем, при этом отмечается вовлеченность не только дофаминергической и норадренергической, но и серотонинергической систем. О роли последних в патогенезе тикозных гиперкинезов ранее сообщали И.Ф. Федосеева, Т.В. Попонникова и А.В. Веремеев (2009), подчеркивая снижение уровней моноаминов у детей с тиками. В условиях коморбидности гиперкинетического расстройства с тикозными гиперкинезами у детей наблюдается модификация общего психопатологического профиля основного заболевания, проявляющаяся

в частичной трансформации симптоматики импульсивности в признаки компульсивных расстройств.

4.2.5. Тревожные расстройства

Одним из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний при ГР являются тревожные расстройства (ТР), включающие генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социальное тревожное расстройство (СТР) и фобическое тревожное расстройство (ФТР).

При анализе частоты и структуры тревожных расстройств получены следующие результаты. Наиболее часто у детей с ГР наблюдалось ГТР (15%), что почти вдвое превышает указанную С. Mancini с соавт. (1999) частоту тревожных расстройств (25%) при ГР, но не соответствует довольно высоким показателям частоты коморбидных ГР расстройств (49%), сообщаемой М. Юсе с соавт. (2013). Некоторые авторы отмечают, что чаще всего при ГР встречаются ГТР, что соответствует результатам настоящего исследования (Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Бондарчук Ю.Л., 2014). СТР и ФТР встречались достоверно реже (по 7%, $p=0,018$) и составили, включая ГТР, в общей сложности 29%.

В настоящем исследовании по баллам тревожности группа детей с ГР (182 человека) почти вдвое достоверно превышала контрольную группу, включающую 60 человек ($11,04\pm4,37$ и $6,8\pm3,38$, соответственно, $p=0,0098$). Дети с низкой тревожностью в основной группе составляли 15%, со средней – 45% и с высокой – 40%. Сравнение с группой контроля выявило достоверное различие по низкой тревожности (15% и 67%, $p=0,0268$) и высокой (40% и 6%, $p=0,0158$), по средней тревожности различия оказались недостоверными. Если сравнивать отношение уровней выраженности основной и контрольной групп, то в основной группе достоверно чаще встречаются уровни средней и высокой тревожности (40%, $p=0,0045$ и 45%, $p=0,0029$), чем низкая тревожность (15%). В контрольной группе достоверно чаще встречается уровень низкой тревоги

(67%) по сравнению с уровнем высокой (6%, $p=0,0159$). По уровню тревожности, выраженному в баллах, все группы достоверно отличаются от группы контроля ($6,8\pm3,38$): 1 группа - $13,0\pm4,03$, 2 группа - $10,9\pm4,31$ и 3 группа - $9,9\pm4,32$. При сравнении уровней тревоги между группами, обнаруживается, что достоверное различие показателей тревоги отмечается между импульсивным и невнимательном типами ($p=0,011$), различий гиперактивного типа с остальными не обнаружено. При сравнении частоты встречаемости низкой, средней и высокой тревожности между группами и группой контроля обнаружено, что при всех типах основной группы достоверно реже встречается низкая тревожность (10%, 15% и 19%), чем в группе контроля (67%). Высокая тревожность преобладала при импульсивном типе (65% и 6%, $p=0,0159$), средняя тревожность – при гиперактивном (44% и 27%, $p=0,0455$). Полученные данные отражены в таблице 4.2.5.1.

Таблица 4.2.5.1 - Распределение по выраженности тревоги основной группы с группой контроля (низкая, средняя, высокая, по опроснику Г.П. Лаврентьевой, Т.М. Титаренко)

	Выраженность тревоги основной группы, p			Контроль, p		
	Низкая тревожность	Средняя тревожность	Высокая тревожность	Низкая тревожность	Средняя тревожность	Высокая тревожность
Импульсивный тип	10%, $p=0,0269^*$	25%, $p=0,9816$	65%, $p=0,0159^*$	67%	27%	6%
Гиперактивный тип	15%, $p=0,0269^*$	44%, $p=0,0455^*$	41%, $p=0,8711$	67%	27%	6%
Невнимательный тип	19%, $p=0,0133^*$	59%, $p=0,0736$	22%, $p=0,3711$	67%	27%	6%

* - с группой контроля. НТ - низкая тревожность, СТ - средняя тревожность, ВТ - высокая тревожность

Междуд собой по выраженности тревоги при разных типах ГР также отличаются. Так, при импульсивном типе по частоте высокой тревожности (65%) достоверно превосходит гиперактивный и невнимательный типы (41% и

22%, соответственно, $p=0,0433$). Различия в частоте встречаемости низкой и средней тревожности между типами ГР не обнаружено. Кроме того, по частоте встречаемости низкой, средней и высокой тревожности между гиперактивным и невнимательном типами также не обнаружено. Данные представлены на рисунке 4.2.5.1.

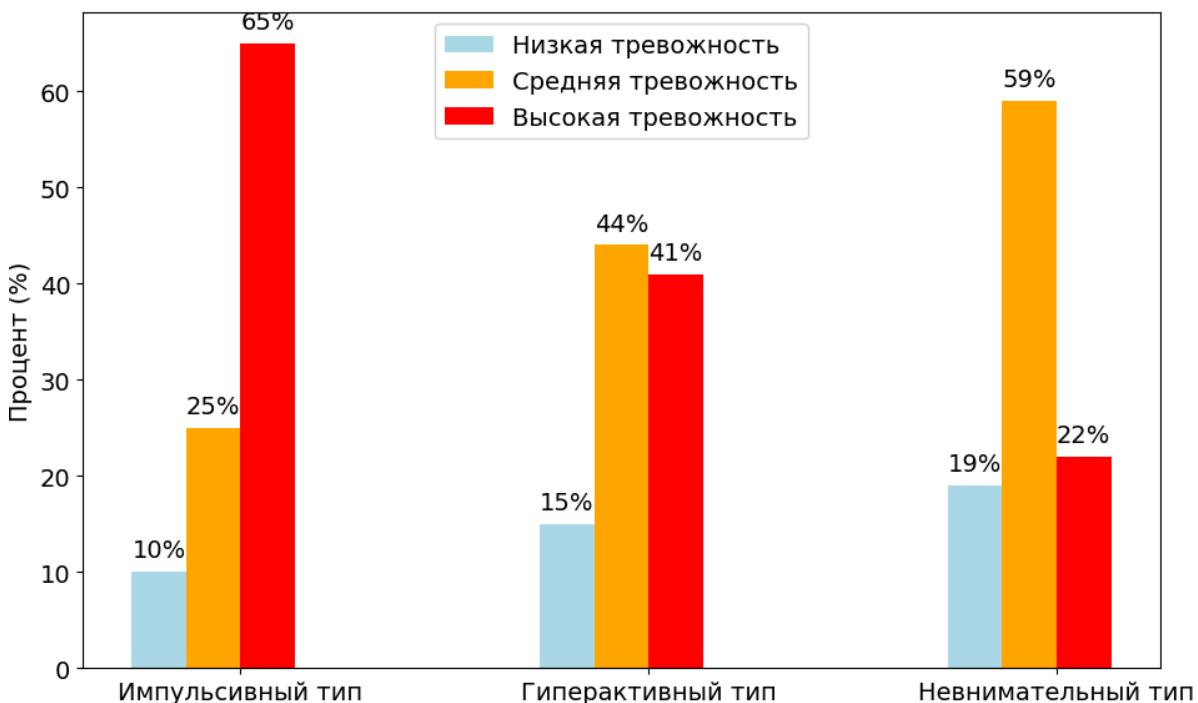


Рисунок 4.2.5.1 - Распределение уровней выраженности тревоги при гиперкинетическом расстройстве (опросник Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко)

Таким образом, средний балл тревожности у детей основной группы значительно превышает аналогичный показатель у группы контроля, практически вдвое. Анализ показал, что в основной группе, где преобладают уровни средней и выраженной тревожности, достоверно реже встречается низкий уровень тревожности и чаще — высокий уровень по сравнению с группой контроля, в которой преобладает низкая тревожность. В каждом из выделенных типов гиперкинетического расстройства наблюдается та же

закономерность: частота низкой тревожности статистически значимо ниже, чем у контрольной группы.

При более детальном анализе распределения уровней тревожности выявлено, что высокая тревожность достоверно отличается от группы контроля только при импульсивном типе расстройства. Кроме того, у детей с гиперактивным типом гиперкинетического расстройства чаще встречается средняя тревожность по сравнению с контрольной группой. Импульсивный тип характеризуется статистически значимым превышением частоты высокой тревожности (в 65% случаев), что связано с слабой представленностью периферических показателей дофаминовой системы и выраженной активностью норадренергической системы. В то же время, при гиперактивном типе, где преобладает средняя тревожность (в 59% случаев), отмечается увеличение показателей серотониновой системы.

Очевидно, что повышение уровня тревожности в обеих группах связано преимущественно с активностью норадренергической системы. Однако при гиперактивном типе преобладание средней тревожности сочетается с увеличением показателей серотониновой системы. Таким образом, различия в патогенетических механизмах и биохимических профилях между типами гиперкинетического расстройства отражают особенности проявления тревожных симптомов и их связь сmonoаминными системами.

Для оценки взаимосвязи и влияния показателей невнимательности, гиперактивности и импульсивности на уровень и выраженность симптомов тревоги была проведена комплексная статистическая обработка данных, включающая как методы параметрической и непараметрической статистики, так и дисперсионный анализ (ANOVA). В рамках исследования рассматривались корреляционные связи между показателями невнимательности, импульсивности и гиперактивности с баллами тревожности, а также частотами проявления низкой, средней и высокой тревожности. Кроме того, анализировалось влияние указанных симптомов на распределение

уровней тревожности, а также обратное влияние уровня тревожности на проявления невнимательности, гиперактивности и импульсивности.

Из всего массива полученных данных выявлена лишь одна статистически значимая зависимость посредством дисперсионного анализа: уровень импульсивности оказывал влияние на частоту встречаемости высокой тревожности при импульсивном типе расстройства ($F=6,36$; $p=0,021$).

В свете этих результатов проблема влияния тревоги на основные симптомы гиперкинетического расстройства представляется неоднозначной. Учитывая достоверное преобладание высокой тревожности при импульсивном типе по сравнению с другими типами и группой контроля, а также наличие связи между импульсивностью и высоким уровнем тревожности, можно заключить, что только при повышенной вовлеченности периферических показателей норадренергической системы — вне зависимости от состояния серотониновой системы — высокий уровень тревожности способствует усилию проявлений импульсивных симптомов. В противоположность этому, при увеличении вовлеченности периферических биохимических параметров серотониновой системы с ростом числа корреляционных связей наблюдается снижение уровня тревожности у детей с гиперкинетическим расстройством.

Для оценки состояния тревоги в контексте различных характеристикmonoаминовых систем в разных группах исследовались корреляционные зависимости между следующими параметрами: уровнями monoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, а также их соотношениями с показателями тревожных симптомов. В основной группе выявлены достоверные положительные корреляции ($p<0,05$) между уровнем тревожности у детей с гиперкинетическим расстройством и следующими показателями: адреналином ($r=0,22$), норадреналином ($r=0,49$), дофамином ($r=0,25$), ванилилминдальной кислотой ($r=0,29$), тирозином ($r=0,28$), 5-ОИУК ($r=0,22$), а также отношением НА/Тир ($r=0,22$). Одновременно обнаружены отрицательные корреляции между уровнем тревожности и показателем ВМК/(А+НА) ($r=-0,21$), что свидетельствует о сложной взаимосвязи между активностью monoаминовых

систем и уровнем тревоги у данной категории пациентов. Данные отражены в таблице 4.2.5.2.

Таблица 4.2.5.2 - Показатели корреляции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки), также отношения этих показателей детей основной группы с показателем тревоги

	Группы детей с гиперкинетическим расстройством			Общая группа
	Импульсивный тип, г	Гиперактивный тип, г	Невнимательный тип, г	
A	-0,40	0,37*	0,19	0,22*
НА	0,84*	0,84*	0,91*	0,49*
ДА	-0,17	0,15	0,61*	0,25*
Сер	0,06	-0,18	0,33*	0,09
Три	-0,40	0,02	0,53*	0,18*
Тир	-0,20	0,19	0,58*	0,28*
5-НТР	-0,28	0,29	0,39*	0,19
ГВК	0,37	0,18	0,12	0,14
ВМК	0,38	0,41*	0,31	0,29
5-ОИУК	0,01	0,17	0,36*	0,22*
ДА/Тир	0,05	-0,13	0,09	-0,01
НА/Тир	0,60*	0,37*	0,14	0,22*
5-НТР/Три	-0,04	0,18	0,31	0,17
А/НА	-0,81*	-0,18	-0,32	-0,13
ГВК/ДА	0,13	0,09	-0,40*	-0,05*
НА/ДА	0,33	0,08	0,07	0,06
ВМК/(НА+А)	0,29	-0,33	-0,15	-0,21*

* p<0,05

Большинство корреляционных связей в общей выборке пациентов осуществляются со звеньями норадренергической системы, где показатели предшественника моноаминов, тирозина, адреналина, норадреналина и их продукта метаболизма ванилилминдальной кислоты, а также отношения НА/Тир, характеризующего активность фермента образования норадреналина коррелируют с уровнем тревоги, а косвенный показатель катаболизма адреналина и норадреналина отрицательно коррелирует с ним.

При импульсивном типе достоверные корреляционные зависимости определяются только со звеньями норадренергической системы, где положительные корреляции устанавливаются между показателем НА ($r=0,84$) и отношением НА/Тир ($r=0,6$), характеризующим активность фермента образования норадреналина, и отрицательные с отношением А/НА ($r=-0,81$), характеризующим активность фермента разрушения адреналина. Такая же картина с преобладанием участия норадренергической системы наблюдается при гиперактивном типе, где определяются положительные корреляции уровня тревоги с показателями А ($r=0,37$), НА ($r=0,84$), их продуктом метаболизма ВМК ($r=0,41$) и отношением НА/Тир, характеризующим активность фермента превращения норадреналина из тирозина ($r=0,37$). Невнимательный тип ГР качественно отличается от импульсивного и гиперактивного, в данном случае определяются корреляционные зависимости между звеньями дофаминовой (Тир, $r=0,58$; ДА, $r=0,61$; ГВК/ДА, $r=-0,4$), норадренергической (НА, $r=0,91$) и серотониновой систем (Три, $r=0,53$; Сер, $r=0,33$; 5-HTP, $r=0,39$; 5-ОИУК, $r=0,36$), причем последняя образует множество положительных связей, а первые две слабо представлены параметрами корреляции.

Кроме того, при анализе совокупной группы детей с ГР складывается ошибочное представление, что в уровень тревоги зависит от показателей обмена норадренергической, в большей степени, и дофаминовой и серотониновой, в меньшей степени. В том же случае, когда рассматриваются корреляционные зависимости каждого из выделенных типов, оказывается, что при импульсивном и гиперактивном типах образуются корреляционные зависимости только с периферическими показателями норадренергической системой, невнимательный же тип в этом отношении принципиально отличается, образуя корреляции со всеми рассматриваемыми моноаминовыми системами, и, в большей степени, - с серотониновой.

Дополнительный анализ проведен между непараметрическими данными: корреляционные зависимости между частотой повышенных либо сниженных уровней моноаминов (относительно референтных для возраста ребенка

показателей) и частотой, низкой, средней и высокой, тревожности, чтобы более детально выяснить, какой уровень тревожности определяется влиянием повышения или снижения уровней моноаминов. В основной группе низкий уровень тревожности положительно коррелирует со сниженными показателями дофамина, т.е. чем ниже показатель дофамина, тем более вероятен низкий уровень тревожности ($R=0,19$, $p<0,05$). Средний уровень тревожности коррелирует как со звеньями норадренергической системы, так и серотониновой, где повышенный уровень А и сниженный уровень норадреналина отрицательно коррелируют с уровнем средней тревожности ($R=-0,26$, $p<0,05$; $R=-0,24$, $p<0,05$, соответственно), а уровень 5-ОИУК отрицательно коррелирует со средней тревожностью ($R=-0,17$, $p<0,05$), т.е. чем выше показатель норадреналина, 5-ОИУК и ниже уровень А, тем более вероятен уровень средней тревожности. И, наконец, уровень высокой тревожности также коррелирует и с норадренергической и с серотониновой системами, все корреляции положительные: повышение А и ВМК ($R=0,31$, $p<0,05$; $R=-0,15$, $p<0,05$, соответственно) и снижение НА и Тир ($R=0,15$, $p<0,05$), а также повышение 5-HTP ($R=0,16$, $p<0,05$) способствуют большей вероятности обнаружения высокого уровня тревожности. Таким образом, в основной группе детей с ГР складываются следующие закономерности: чем ниже представлена и количество связей показателей дофаминовой системы, тем более вероятен низкий уровень тревожности; чем выше уровень норадреналина и ниже адреналина, и выше уровень их метаболита серотонина, тем вероятнее средний уровень тревоги. И, наконец, чем выше уровень адреналина и ниже уровень норадреналина, а также их показателя и выше уровень непосредственного предшественника серотонина, тем вероятнее обнаружения высокого уровня тревоги.

Более детальное рассмотрение основной группы детей с ГР заключалось в проверке гипотезы о биологической, в том числе биохимической, неоднородности периферических показателей моноаминов. И уже на данном этапе обнаружено различие между импульсивным и гиперактивным типами.

Анализ корреляционных связей между уровнем тревожности и звеньямиmonoаминовых систем показывает, что в разных типах гиперкинетического расстройства проявляются различные паттерны взаимодействия.

Низкая тревожность образовала положительные корреляционные связи: при импульсивном и невнимательном типах со сниженными показателями ДА ($R=0,69$, $p<0,05$; $R=0,35$, $p<0,05$, соответственно), при гиперактивном - со сниженными показателями предшественника и продукта метаболизма норадреналина, Тир и ВМК ($R=0,46$, $p<0,05$; $R=0,36$, $p<0,05$, соответственно).

Средняя тревожность образует корреляционные связи со звеньями норадренергической системы при импульсивном типе (повышенный уровень А ($R=-0,40$, $p<0,05$) и сниженный уровень Тир ($R=-0,38$, $p<0,05$)) и при невнимательном типе (повышенный уровень ВМК ($R=0,15$, $p<0,05$); сниженнный уровень Тир $R=0,15$, $p<0,05$)); при гиперактивном типе образуются корреляции со звеньями серотониновой системы: отрицательная корреляция с продуктом метаболизма серотонина, 5-ОИУК ($R=-0,28$, $p<0,05$).

Анализ показывает, что с повышением уровня тревожности от импульсивного к невнимательному типу увеличивается влияние серотониновой системы. Высокий уровень тревожности от импульсивного к невнимательном типу наращивает влияние серотониновой системы: при импульсивном типе отмечаются корреляции только со звеньями норадренергической системы (повышенный уровень А ($R=0,31$, $p<0,05$), сниженнный уровень Тир ($R=0,48$, $p<0,05$)); при гиперактивном типе уже помимо корреляции со звеном норадренергической системы (повышенный уровень ВМК, $R=0,25$, $p<0,05$) обнаружена отрицательная корреляция с повышенным уровнем серотонина (повышенный уровень Сер, $R=-0,26$, $p<0,05$); при невнимательном типе - корреляции со звеньями норадренергической системы (повышенный уровень ВМК ($R=0,30$, $p<0,05$), сниженнный уровень Тир ($R=-0,28$, $p<0,05$)) и с множеством звеньев серотониновой (повышенные уровни Сер ($R=0,33$, $p<0,05$), 5-HTP ($R=0,45$, $p<0,05$), 5-ОИУК ($R=0,33$, $p<0,05$)). Полученные данные представлены в таблице 4.2.5.3.

Таблица 4.2.5.3 - Показатели корреляции частоты повышенных/сниженных уровней моноаминов с частотой низкой, средней и высокой тревожности

	Типы гиперкинетического расстройства								
	Импульсивный тип, R			Гиперактивный тип, R			Невнимательный тип, R		
	НТ	СТ	ВТ	НТ	СТ	ВТ	НТ	СТ	ВТ
А пов.	0,08	-0,40*	0,31*	1,0	1,0	1,0	-0,03	-0,08	0,13
НА сниж.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
ДА сниж.	0,69*	-0,13	-0,31	0,06	-0,3	-0,1	0,35*	0,20	-0,09
Сер пов.	1,0	1,0	1,0	0,16	0,14	-0,26*	-0,14	-0,16	0,33*
5-HTP пов.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,17	-0,24	0,45*
Тир сниж.	-0,22	-0,38*	0,48*	0,46*	-0,05	-0,28	-0,09	0,30*	-0,28*
5-OИУК пов.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,14	-0,16	0,33
5-OИУК сниж.	1,0	1,0	1,0	0,16	-0,28*	0,16	1,0	1,0	1,0
ВМК пов.	1,0	1,0	1,0	-0,15	-0,14	0,25*	-0,03	-0,23*	0,30*
ВМК сниж.	-0,11	0,19	-0,10	0,36*	-0,14	-0,12	-0,12	0,19	-0,13
	Основная группа, R								
	НТ		СТ			ВТ			
А пов.	-0,06		-0,26*			0,31*			
НА сниж.	-0,81		-0,24*			0,30*			
ДА сниж.	0,19*		-0,05			-0,09			
Сер пов.	0,01		0,03			-0,03			
5-HTP пов.	-0,09		-0,09			0,16*			
Тир сниж.	0,09		0,01			-0,08			
5-OИУК пов.	-0,08		-0,04			0,10			
5-OИУК сниж.	0,09		-0,17*			0,10			
ВМК пов.	-0,11		-0,5			0,15*			
ВМК сниж.	-0,5		-0,1			-0,1			

Примечание: НТ – низкая тревожность, СТ – средняя тревожность, ВТ – высокая тревожность, * - $p < 0,05$

Из таблицы 4.3.5.3 видно, что уровень низкой тревожности положительно коррелирует со сниженным уровнем ДА в основной группе и при импульсивном и гиперактивном типах. Гиперактивный тип в этом отношении отличается. Здесь определяются положительные корреляции со сниженными показателями норадренергической системы, причем как с предшественниками, так и продуктами метаболизма норадреналина. Таким образом, низкий уровень

тревожности можно объяснить снижением уровня периферических биохимических показателей обмена моноаминов.

Не подразделяя основную группу детей с ГР, мы могли бы получить ошибочное представление о том, что во всех случаях задействовано снижение активности дофаминовой системы. Однако при тщательном анализе оказывается, что только при импульсивном и невнимательном типах ГР низкий уровень тревожности обеспечивается снижением представленности и числа корреляционных связей дофаминовой системы, при гиперактивном типе это зависит от снижения активности представленности и числа связей показателей обмена норадренергической.

Средний уровень тревожности в общей выборке пациентов отрицательно коррелирует как со звеньями норадренергической системы, так и серотониновой: с одной стороны, повышение активности норадреналина со снижением активации адреналина, с другой, - с повышением уровня показателей катаболизма серотонина. В основной группе средний уровень тревожности определяется ростом влиянием показателей обмена норадренергической системы с представленности показателей обмена системы серотонина.

Анализ распределения активности моноаминовых систем в связи с уровнем тревожности по группам выявляет существенные различия.

При импульсивном и невнимательном типах средний уровень тревожности определяется увеличением уровня и числом корреляционных связей показателей обмена норадренергической системы.

В этих группах наблюдается рост представленности показателей обмена норадреналина и их связей, что свидетельствует о большей вовлеченности периферических биохимических показателей норадренергической активности при умеренной тревожности.

В противоположность этому, при гиперактивном типе средний уровень тревожности связан с показателями обмена серотониновой системы, особенно с продуктами метаболизма серотонина. Здесь отмечается увеличение

представленности и корреляционных связей показателей серотониновой системы, что указывает на большую вовлеченность периферических биохимических показателей серотониновой системы при среднем уровне тревожности.

Общая тенденция по выделенным группам показывает, что повышение средней тревожности сопровождается увеличением вовлеченности и связей в серотониновой системе и снижением представленности показателей адренергической системы. Это отражает характерную динамику: при росте тревожности в основной группе усиливается вовлеченность периферических показателей — роль серотониновой системы, а представленность норадренергической снижается.

Высокий уровень тревожности в основной группе ассоциируется с усилением корреляционных связей с показателями обмена адренергической системы и снижением связей с серотониновой системой. В группах же уровень тревожности связан с показателями обмена обеих систем, причем:

При импульсивном типе — увеличивается представленность и показатели обмена норадренергической системы.

При гиперактивном типе — наблюдается рост числа показателей катаболизма серотонина.

При невнимательном типе — фиксируется снижение корреляционных связей как показателями катаболизма адренергической, так и серотониновой систем, а также снижение их представленности.

Таким образом, различия в паттернах активностиmonoаминовых систем отражают особенности формирования уровня тревожности в зависимости от типа гиперкинетического расстройства: у импульсивных — преобладает норадренергическая активность; у гиперактивных — активизация серотониновых механизмов; у невнимательных — снижение вовлеченности обеих систем.

Описанные механизмы представлены в рисунке 4.2.5.2.

Выраженность тревожности	Основная группа	Группы основной группы		
		1 группа	2 группа	3 группа
Низкая тревожность	ДА	ДА	НА	ДА
Средняя тревожность	НА Сер	НА	Сер	А НА
Высокая тревожность	А Сер	НА	Сер	А НА Сер

Примечание: 1 группа - импульсивный тип, 2 группа - гиперактивный тип, 3 группа - невнимательный тип ГР

Рисунок 4.2.5.2 - Распределение представленности периферических показателей обменаmonoаминовых систем при разной выраженности тревожности у детей с гиперкинетическим расстройством

Классификация гиперкинетического расстройства с использованием анализа распределения периферических показателей monoаминовых систем представляется важным инструментом для детального понимания биохимических механизмов, лежащих в основе уровней тревожности у пациентов. Такой подход позволяет выявить нюансы вовлеченности отдельных нейрохимических путей и их взаимосвязей с клиническими проявлениями.

У представителей импульсивного типа гиперкинетического расстройства отмечается значительная корреляционная связь между низким уровнем тревожности и ослабленной представленностью, а также сокращением числа корреляционных связей периферических маркеров дофаминовой системы. Это свидетельствует о доминировании дисрегуляции дофаминовых путей, где снижение их активности ассоциировано с минимальной тревожностью. В то же время, повышение выраженности тревожных симптомов до средне-высокого уровня осуществляется за счет усиления активности норадренергической

системы, что подтверждается ростом показателей обмена и расширением корреляционных связей, указывающих на её роль в регуляции эмоциональных и тревожных реакций.

При гиперактивном типе гиперкинетического расстройства сохраняется противоположная динамика: низкий уровень тревоги сопутствует снижению представленности и уменьшению связей обмена норадренергической системы, что отражает её недостаточную активацию в этом контексте. В то же время, увеличение тревожных проявлений связано с усилением активности серотониновой системы, проявляющимся в росте показателей обмена и расширении сети корреляций, что указывает на её модифицирующую функцию в формировании тревожных настроений и поведения.

Наиболее сложной и многофакторной является картина у невнимательного типа гиперкинетического расстройства. Низкий уровень тревожности в данном случае тесно связан с уменьшением показателей обмена дофаминовой системы, что может указывать на её недостаточную активность или регулятивный дисбаланс. В противоположность этому, рост тревожных симптомов у этой группы сопровождается снижением активности и представленности маркеров обмена адренергической системы, что может свидетельствовать о дисфункции её регуляторных механизмов. Значительно усложняется картинка при высокой выраженности тревожности: здесь наблюдается не только снижение показателей обмена серотониновой системы, но и уменьшение количества корреляционных связей между её периферическими метками, указывающее на возможное нарушение серотонинергической регуляции, что усиливает клиническую картину и подчеркивает сложность межсистемных взаимодействий в патогенезе данного феномена.

Оценивая поведение основных симптомов ГР в условиях коморбидности с тревожными расстройствами, мы сравнивали показатели невнимательности, гиперактивности и импульсивности при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР), социальном тревожном расстройстве (СТР) и фобическом тревожном расстройстве (ФТР). Оказалось, что при ГТР уровень

невнимательности достоверно выше, чем уровень гиперактивности ($2,6 \pm 0,35$; $1,86 \pm 0,56$, $p < 0,001$), а уровень гиперактивности, в свою очередь, ниже уровня импульсивности ($1,86 \pm 0,56$; $2,36 \pm 0,59$, $p < 0,005$). При СТР уровень невнимательности, также, как и при ГТР, оказался достоверно выше, чем уровень гиперактивности ($2,68 \pm 0,28$; $2,09 \pm 0,51$, $p < 0,001$), а уровень гиперактивности также ниже уровня импульсивности ($2,09 \pm 0,51$; $2,67 \pm 0,3$, $p < 0,005$). При ФТР мы обнаружили подобную ГТР и СТР картину: невнимательности достоверно выше, чем уровень гиперактивности ($2,63 \pm 0,28$; $1,95 \pm 0,27$, $p < 0,001$), а уровень гиперактивности, в свою очередь, ниже уровня импульсивности ($1,95 \pm 0,27$; $2,75 \pm 0,3$, $p < 0,005$). Таким образом, во всех случаях коморбидных тревожных состояний при ГР преобладает уровень импульсивности над невнимательностью и гиперактивностью.

Влияние параметрических показателей основных симптомов ГР (невнимательность, импульсивность, гиперактивность) на формирование тревожных расстройств изучалось методом дисперсионного анализа. Полученные данные отражены в таблице 4.2.5.4.

Таблица 4.2.5.4 - Влияние уровней невнимательности, импульсивности и гиперактивности на формирование тревожных расстройств у детей с гиперкинетическим расстройством

	ГТР		СТР		ФТР	
	F	p	F	p	F	p
Уровень невнимательности	1,41	0,24	0,23	0,63	1,72	0,19
Уровень гиперактивности	3,51	0,06	0,36	0,55	0,01	0,99
Уровень импульсивности	0,06	0,81	3,09	0,08	6,09	0,01*

ГТР – генерализованное тревожное расстройство, СТР – социальное тревожное расстройство, ФТР – фобическое тревожное расстройство, * - $p < 0,05$

Из таблицы 4.2.5.4 видно, что достоверным можно назвать только влияние уровня импульсивности у детей основной группы на формирование

фобического тревожного расстройства. Непараметрический метод статистики (Spearman Rank Order Correlations), выполненный для выявления корреляций между повышенными уровнями невнимательности, гиперактивности и импульсивности (относительно референтных возрасту ребенка показателей) и частотой генерализованного, социального и фобического тревожных расстройств выявил достоверную и отрицательную корреляцию с повышенным уровнем невнимательности при ГТР ($R=-0,25$, $p<0,05$). Таким образом, можно сделать вывод, что повышенный уровень невнимательности снижает вероятность формирования ГТР.

Обобщая полученные данные, можно сделать вывод, что у детей с гиперкинетическим расстройством (ГР) проявление импульсивности способствует развитию фобического тревожного расстройства, тогда как повышенная невнимательность снижает вероятность формирования генерализованного тревожного расстройства.

Данные исследования требуют дальнейшего уточнения и подтверждения на более обширных клинических выборках и с использованием дополнительных методов. В литературе существует неоднозначное мнение относительно влияния симптомов ГР на развитие тревожных состояний. Например, некоторые авторы подчеркивают связь когнитивных нарушений, таких как избирательное внимание и рабочая память, с клиникой генерализованного тревожного расстройства (Yang Y., Zhang X., Zhu Y., Dai Y. et al., 2015). В исследовательских работах утверждается, что недостаточное функционирование базовых когнитивных механизмов, особенно снижение способности к адаптивному переключению внимания, играет ключевую роль в возникновении и прогрессировании генерализованных форм тревожных расстройств. Эти данные отчетливо подтверждают и дополняют высказывания M.E. Renna с соавт. (2018), которые выявляют тесную связь между нарушениями в механизмах регулировки внимания и центральными когнитивными дисфункциями, лежащими в основе симптоматики ГТР. Такой консолидированный подход подчеркивает, что механизмы когнитивной

гибкости и способности к эффективной перераспределению внимания являются критическими факторами в патогенезе генерализованной тревоги и требуют особого внимания в рамках разработки целенаправленных терапевтических стратегий. Комплексное понимание взаимосвязи между когнитивными дефицитами и тревожной симптоматикой открывает новые горизонты для исследований, направленных на выявление потенциала когнитивно-обучающих методов и вмешательств, способных восстановить нарушенные механизмы внимания и снизить уровень тревожных проявлений.

Относительно роли импульсивности и гиперактивности в формировании тревожных состояний мнения расходятся. Так, A. Piero (2010) предполагает, что только моторный компонент импульсивности напрямую связан с тяжестью симптомов ГТР, а уровень импульсивности определяется влиянием дофаминовой и норадреналиновой систем и зависит от индивидуальных особенностей характера.

Интересные данные представлены в исследовании K. Mogg с соавт. (2015), где у 860 детей выявлено снижение функции внимания у тех, кто страдает тревожными расстройствами — за исключением случаев специфических фобий или фобических тревожных расстройств. Это свидетельствует о связи между нарушениями внимания и развитием тревожных состояний у детей с ГР.

Некоторые исследователи отмечают существующую связь между проявлениями специфических фобий и склонностью к импульсивности: в процессе развития фобий тревожный триггер зачастую вызывает интенсивные импульсивные реакции агрессии и дезорганизации поведения (Schröder A., Vulink N., Denys D., 2013). Такой подход подчеркивает сложную межсистемную динамику, в которой когнитивные и аффективные компоненты тесно переплетаются, формируя клиническую картину тревожных расстройств у детей с гиперактивностью и гиперкинетическими проявлениями. Эта концептуализация акцентирует внимание на необходимости комплексного анализа взаимодействия эмоциональных реакций и когнитивных процессов в

патогенезе и разработке методов профилактики и терапии тревожных состояний у данной группы пациентов.

Таким образом, существующие данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для более точного понимания роли симптомов ГР в развитии различных форм тревожных состояний у детей, а также о важности учета индивидуальных особенностей когнитивной регуляции и уровня импульсивности при диагностике и коррекции этих нарушений.

Для более глубокого и всестороннего понимания механизмов, которые лежат в основе формирования и проявления характерных симптомов гиперкинетического расстройства (ГР), особенно в условиях его коморбидности с различными формами тревожных расстройств (ТР), был проведён комплексный анализ биохимических показателей. В рамках данного исследования были выбраны и изучены средние уровни различных биохимических маркеров, которые выражены в единицах измерения мкг/сут и мг/сут. Эти показатели включают в себя концентрации различных веществ, таких как норадреналин (НА), дофамин (ДА), серотонин (Сер), тирозин (Тир), триптофан (Три), а также метаболитыmonoаминов, такие как 5-гидроксииндол-3-уксусная кислота (5-HTP), 5-окситриптамин-3-уксусная кислота (5-ОИУК), а также показатели, связанные с обменом веществ, такие как гомованилиновая кислота (ГВК) и ванилилминдалевая кислота (ВМК). Значения этих показателей были зафиксированы следующим образом: А — $9,11 \pm 5,78$; НА — $13,06 \pm 6,03$; ДА — $118,08 \pm 68,63$; Сер — $0,16 \pm 0,21$; Тир — $16,82 \pm 7,44$; Три — $11,37 \pm 5,3$; 5-HTP — $0,11 \pm 0,24$; 5-ОИУК — $3,76 \pm 1,51$; ГВК — $3,17 \pm 1,54$; ВМК — $2,23 \pm 0,84$.

Дополнительно был осуществлён всесторонний анализ корреляционных связей между выраженностью основных симптомов ГР — таких как невнимательность, гиперактивность и импульсивность — и изученными биохимическими параметрами.

В частности рассматривались уровни monoаминов и их предшественников в моче. Особое внимание уделялось выявлению возможных статистически

значимых связей между степенью выраженности симптоматики и концентрациями указанных веществ у пациентов с различными формами сопутствующих тревожных расстройств: генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социальное тревожное расстройство (СТР) и фобическое тревожное расстройство (ФТР). Полученные результаты представлены в таблице 4.2.5.5.

Таблица 4.2.5.5 - Результаты корреляционного анализа между показателямиmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма и основными симптомами ГР (невнимательность, импульсивность, гиперактивность) при генерализованном, социальном и фобическом тревожными расстройствами

Показатели monoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма	Генерализованное тревожное расстройство			Социальное тревожное расстройство			Фобическое тревожное расстройство		
	Нев	Гип	Имп	Нев	Гип	Имп	Нев	Гип	Имп
A	-0,31	-0,62*	-0,54*	0,33	0,07	-0,43	0,45	-0,54	0,17
НА	-0,36	-0,38*	-0,30	-0,15	0,10	0,43	0,15	0,08	0,16
ДА	-0,40*	0,01	-0,04	-0,28	-0,04	0,40	0,05	-0,04	-0,05
Сер	0,23	0,21	0,10	-0,37	0,12	0,52	0,02	-0,15	0,57
ВМК	0,13	0,10	0,28	0,49	0,46	0,05	0,41	-0,45	-0,39
Тир	-0,34	-0,46*	-0,48*	0,56	0,40	0,12	0,39	-0,67	-0,67
5-ОИУК	-0,57*	-0,61*	-0,57*	0,35	0,36	-0,01	0,37	-0,32	0,01
ГВК	-0,35	-0,55*	-0,50*	0,17	-0,01	0,37	0,29	-0,16	-0,53
5-HTP	0,23	0,24	0,16	-0,01	0,22	0,36	-0,12	0,44	-0,11
Три	-0,32	-0,61*	-0,59*	-0,17	0,34	0,31	0,58	-0,75*	-0,50
ДА/Тир	-0,08	0,41*	0,56*	-0,88*	-0,40	0,34	-0,13	0,27	0,32
НА/Тир	-0,01	0,09	0,16	-0,97*	-0,41	0,28	-0,15	0,48	0,61
5-HT/Три	0,28	0,25	0,18	-0,30	0,11	0,53	-0,36	0,72*	0,09
ГВК/ДА	0,12	-0,29	-0,16	0,45	0,17	-0,08	-0,01	0,25	-0,14
НА/ДА	0,04	-0,29	-0,21	0,59	0,48	-0,34	-0,10	0,48	0,51
A/НА	-0,28	-0,45*	-0,41*	0,35	0,11	-0,45	0,47	-0,76*	-0,33
ВМК/(A+НА)	0,51*	0,45*	0,51*	0,31	0,32	0,10	0,02	-0,11	-0,36

Нев – показатель невнимательности, Гип – показатель гиперактивности, Имп – показатель импульсивности, * p<0,05

Из таблицы 4.2.5.5 видно, что при ГТР образуется наибольшее количество достоверных корреляционных зависимостей, которые, в основном, связаны с уровнями гиперактивности и импульсивности и, в меньшей степени, с показателями невнимательности.

Уровни невнимательности, гиперактивности и импульсивности, являющиеся ключевыми клиническими характеристиками гиперкинетического расстройства (ГР), демонстрируют статистически значимую положительную корреляцию с концентрациями 5-окситриптамин-3-уксусной кислоты (5-ОИУК), которая является метаболитом обмена серотонина.

Этот факт свидетельствует о том, что увеличение периферических уровней 5-ОИУК связано с усилением выраженности симптомов, таких как невнимательность, гиперактивность и импульсивность. В то же время наблюдается обратная корреляционная связь между этими симптомами и отношением ВМК/(А+НА), которое служит индикатором активности метаболизма катехоламинов, таких как адреналин (А) и норадреналин (НА). Эти данные позволяют предположить, что дисбаланс в метаболических путях серотонинергической и катехоламинергической систем играет важную роль в патогенезе клинической картины данного расстройства.

Дополнительно было выявлено, что уровень невнимательности при генерализованном тревожном расстройстве (ГТР) отрицательно коррелирует с концентрацией дофамина (ДА), что указывает на возможную роль дефицита дофаминергической активности в формировании симптомов невнимательности у данной категории пациентов. Это подтверждает гипотезу о том, что снижение дофаминовой передачи способствует ухудшению когнитивных функций и функции внимания. Такой патофизиологический механизм может объяснять трудности с концентрацией внимания и исполнительными функциями у пациентов с ГТР.

Более того, проведён анализ выявил наличие значимых отрицательных корреляций между степенью выраженности гиперактивности и импульсивности с показателями уровней адреналина и норадреналина. Эти

результаты свидетельствуют о том, что снижение активности норадренергической системы ассоциировано с усилением симптоматики гиперактивности и импульсивности. Также обнаружена отрицательная корреляция между уровнем триптофана — предшественника тирозина — и проявлениями гиперактивности, что подчеркивает важность метаболических путей предшественников нейромедиаторов в патогенезе симптомов ГР. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня триптофана может способствовать развитию или усугублению симптомов гиперактивности за счет недостаточной функции синтеза серотонина.

Кроме того, установлена положительная корреляция между отношением ДА/Тир и уровнем импульсивности. Это свидетельствует о ведущей роли ферментативных систем метаболизма дофамина и тирозина в регуляции поведения и проявлений симптоматики ГР.

В целом полученные результаты подчеркивают значимость дисбалансов в метаболических путях катехоламинов и серотонина для понимания патофизиологических механизмов развития клинических проявлений данного расстройства. Они также указывают на необходимость дальнейших исследований для уточнения роли конкретных ферментативных систем и их взаимодействий в регуляции когнитивных функций и поведенческих аспектов ГР.

В целом, комплексный анализ данных биохимических показателей позволяет сделать вывод о существенной роли дисбалансов в системахmonoаминов — серотонинергической, дофаминергической и норадренергической — в патогенезе симптоматики гиперкинетического расстройства.

Эти результаты подчеркивают необходимость дальнейших исследований для определения точных механизмов взаимодействия ферментативных систем метаболизма нейромедиаторов и их влияния на когнитивные функции, поведенческие реакции и клиническую картину заболевания. В перспективе это может привести к разработке новых методов диагностики и терапии,

основанных на модуляции соответствующих биохимических путей для более эффективного управления симптомами ГР и сопутствующих состояний. Описанные данные отражены в рисунке 4.2.5.3.

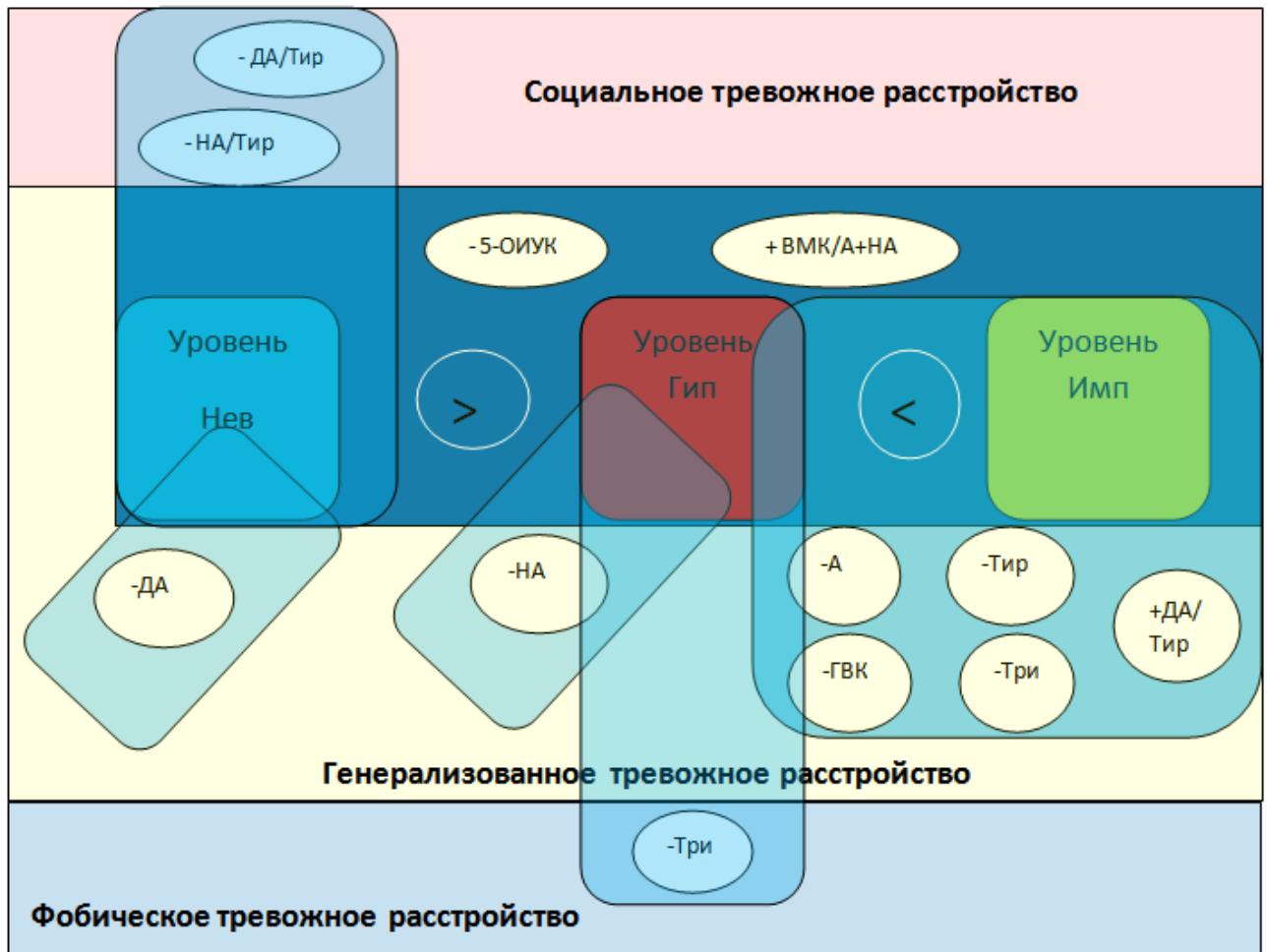


Рисунок 4.2.5.3 - Распределение показателей обменаmonoаминов при генерализованном, социальном и фобическом тревожных расстройствах у детей с гиперкинетическим расстройством и их связь с невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью

При СТР и ФТР выявлены немногочисленные достоверные корреляционные зависимости. Для СТР они связаны с показателями невнимательности и обратно коррелируют с отношениями ДА/Тир и НА/Тир. Достоверной связи основных показателей ГР с периферическими показателями

обмена серотонина при СТР не обнаружено. Для ФТР достоверные корреляции обнаружены с показателем гиперактивности: отрицательные корреляции с предшественником серотонина триптофаном и отношением А/НА, косвенно отражающими активность ферментов преобразования катехоламинов, и положительные – с отношением 5-НТ/Три.

Таким образом, у детей с гиперкинетическим расстройством в условиях коморбидности с тревожными состояниями повышение уровней невнимательности и/или гиперактивности с импульсивностью снижают вероятность формирования тревожных расстройств. Складывается впечатление, что не только гиперкинетическое расстройство создает предпосылки для формирования тревожных расстройств, но и сами сопутствующие тревожные расстройства ослабляют основные симптомы ГР. И во всех случаях условием формирования тревожных расстройств у детей с гиперкинетическим расстройством является достоверно высокий относительно других симптомов уровень импульсивности, что свидетельствует в пользу центральной роли импульсивности в патогенезе рассматриваемых коморбидных состояний.

По данным литературы, симптомы тревоги часто наблюдаются у пациентов с другими психическими расстройствами. Эпидемиологические исследования среди населения в целом показывают, что тревожные расстройства вне зависимости от возраста имеют распространенность примерно 21%, и значительное число пациентов с тревожными расстройствами не полностью отвечают на лечение (Nutt D.J., Ballenger J.C., Sheehan D., Wittchen H.U., 2002). Тревога и импульсивность являются двумя основными факторами риска суицида (Pierò A., 2010). Импульсивность играет важную роль во многих психопатологических состояниях, она не является унитарным явлением и влияет на патогенез, течение, клиническую тяжесть многих психических расстройств (Swann A.C., 2010).

Традиционно указывалось, что импульсивность демонстрирует отрицательную связь с тревогой. Такой подход основывался на теоретическом предположении, что тревога ориентирует человека на потенциальную

опасность и способствует подавлению поведения в условиях повышенной угрозы (Preve M., Mula M., Calugi S., Lari L. et al., 2012). На практике же, напротив, выявляется высокая частота коморбидности между тревожными расстройствами и расстройствами импульсного контроля (Taylor C.T., Hirshfeld-Becker D.R., Ostacher M.J., Chow C.W. et al., 2008). Необходимы дальнейшие исследования для диагностики уровня импульсивности при тревожных расстройствах, а также для оценки влияния импульсивности на исходы тревожных расстройств. Следует установить, как считает С.Т. Taylor с соавт. (2008), может ли снижение импульсивности привести к снижению тревожности или, наоборот, может ли снижение тревожности привести к снижению импульсивности.

Ключевую роль в этом процессе играют показатели серотониновой системы, снижение представленности которых, вероятно, способствует формированию сопутствующих тревожных расстройств: в большей степени - генерализованного тревожного расстройство, в меньшей - социального тревожного. Во всех случаях отмечается изменение представленности периферических показателей обмена моноаминов.

4.2.6. Специфические расстройства учебных навыков

Тесная связь нарушений устной и письменной речи с гиперкинетическим расстройством, заключающаяся в общих генетических предикторах, общие патогенетические механизмы коморбидных расстройств с участием дофаминовой системой и, главным образом, неоднородность патогенетических механизмов ГР, создали предпосылки к исследованию частоты и роли дислалии, дислексии, дисграфии и дискалькулии в условиях патогенетической неоднородности гиперкинетического расстройства.

Распространенность нарушений устной и письменной речи, по данным литературы, отличается не только в работах отечественных и зарубежных авторов, но и носит противоречивый характер. Однако резкое возрастание

частоты встречаемости дислалии, дислексии, дисграфии и дискалькулии у детей с ГР отмечается во всех исследованиях. В каждом случае рассматриваются группы детей с ГР без учета патогенетических особенностей. В связи с этим мы сравнили частоту нарушений устной и письменной речи, а также частоту представленности дискалькулии как в общей популяции обследуемых нами детей с ГР, так и в каждом из выделенных типов. Полученные данные представлены на рисунке 4.2.6.1.

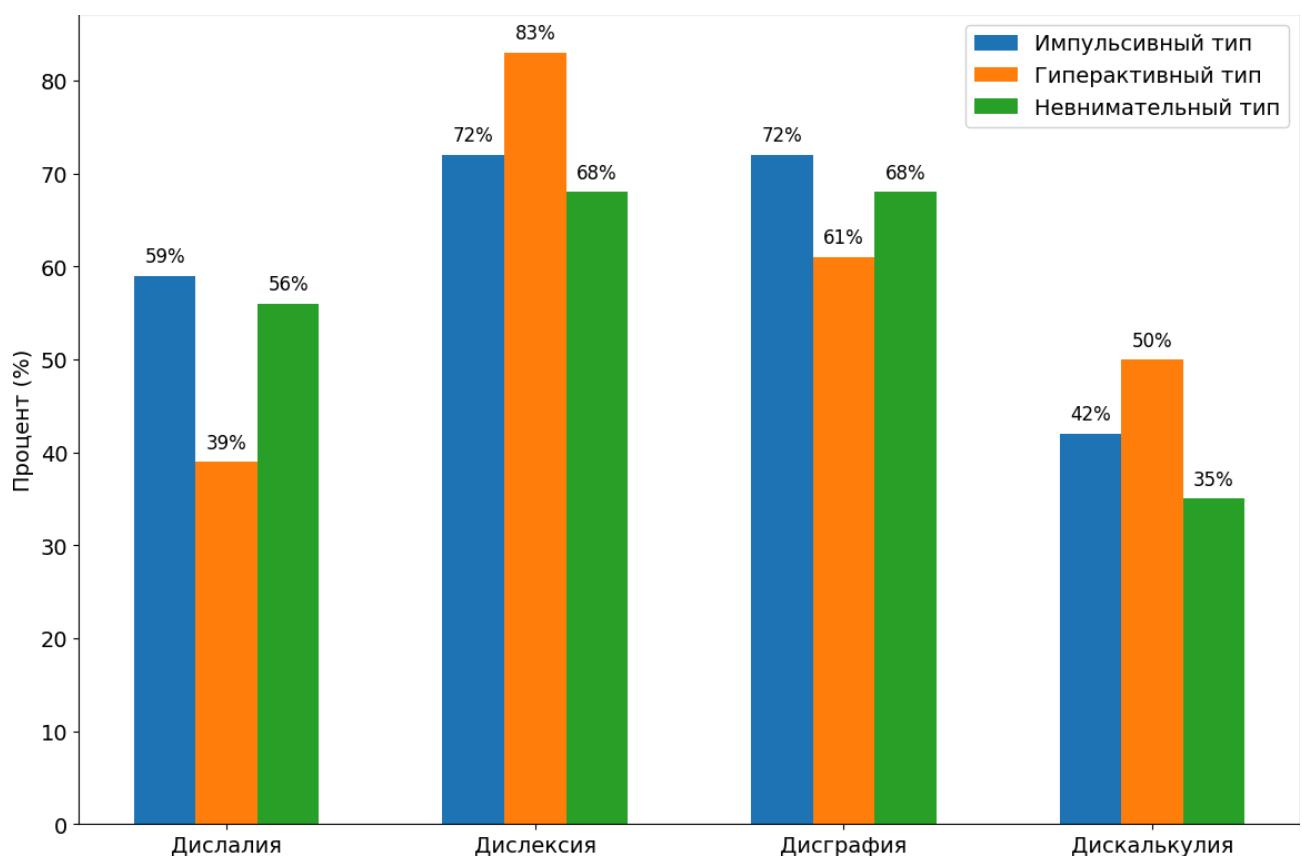


Рисунок 4.2.6.1 - Частота встречаемости дислалии, дислексии, дисграфии и дискалькулии у детей с гиперкинетическим расстройством

Анализ вариаций изученных частотных характеристик не обнаружил значимых отличий ни между всей группой детей с гиперкинетическим расстройством (ГР), ни между отдельными типами, за исключением выявленной разницы в распространенности дислексии: у детей с

гиперактивным типом этот показатель составил 83%, у детей с импульсивным — 71%, при статистической значимости $p=0,049$. Это свидетельствует о более высокой распространенности дислексии при снижении периферического уровня норадреналина, что подтверждает статистические данные. Общие патогенетические механизмы рассматриваемых расстройств у детей с ГР в основном связаны с активностью дофаминовой системы, что подтверждается генетическими исследованиями. Наиболее вероятно, что важнейшую роль играет снижение функциональности мезокортикального дофаминового пути, идущего от центральной области покрышки среднего мозга к префронтальной коре (Орловская Д.Д., 2006). Многие исследователи отмечают, что снижение активности этого дофаминового тракта связано с когнитивными нарушениями, такими как снижение внимания, ухудшение оперативной памяти и сниженную эффективность исполнительских функций (Репина Н.В., Воронцов Д.В., Юматова И.И., 2003).

К основным симптомам ГР относятся невнимательность, гиперактивность и импульсивность, создающие, условно называемое «ядро» данного расстройства. Мы проанализировали показатели этих симптомов (по шкале SNAP-IV) в группах относительно наличия или отсутствия в них нарушений устной и письменной речи.

Полученные результаты не показали достоверных различий уровней нарушения внимания, гиперактивности и импульсивности ни в общей группе детей с ГР, ни в группах. Исключение составил показатель гиперактивности в группе с гипофункцией дофаминовой системы (импульсивный тип) относительно дислексии. Уровень гиперактивности детей в при данном типе оказался достоверно выше при наличии дислексии ($1,44\pm0,2$ и $2,02\pm0,44$, $p=0,045$).

Корреляционный анализ, проведенный в каждой из групп, выявил значительные различия в достоверно значимых показателях корреляционных связей и их направлении. Так, при импульсивном типе ГР наличие дисграфии у детей положительно коррелировало с дислексией (Spearman Rank Order

Correlations 0,56, p <,05), при гиперактивном типе ГР значимых корреляционных связей между дислалией, дислексией, дисграфией и дискалькулией не обнаружено.

Напротив, при невнимательном типе ГР обнаружена положительная корреляционная связь между дискалькулией и дисграфией (Spearman Rank Order Correlations 0,52, p <,05) и отрицательная – между дислалией и дисграфией (Spearman Rank Order Correlations -0,36, p <,05). Таким образом, очевидно, что дислексия и дисграфия связаны с периферическими показателями обмена дофаминовой, где дислексия образует положительную и прямую корреляцию с одним из основных симптомов ГР, а дисграфия – положительную, но опосредованную через дислексию корреляцию.

При гиперактивном типе гиперкинетического расстройства корреляция с расстройствами устной и письменной речи у детей с ГР не обнаруживается. Тогда как при невнимательном типе ГР и не определяются прямые корреляции с основными симптомами ГР (нарушением внимания, гиперактивностью и импульсивностью), установлена корреляция дисграфии и дискалькулии и отрицательная между дислалией и дисграфией. Это согласуется с данными, полученными E. Adi-Japha с соавт. (2007), где авторы убедительно показали, что дислексия и дисграфия у детей с ГР не связаны с пространственным восприятием, являются чисто лингвистическими по своей природе и отражают нарушения в графемном буфере и в кинематическом моторном производстве, иначе говоря - в развитии статико-моторной функции.

Полученные результаты подчеркивают неоднородность и сложность патогенетических механизмов ГР, где нарушения устной и письменной речи, а также дискалькулии связаны с разными звеньями патогенеза, образуя патогенетически неоднородную популяцию.

Очевидно, роль показателей обмена дофамина в формировании сопутствующих специфических расстройствах развития речи и языка (дислалия) и специфических расстройствах учебных навыков (дислексия, дисграфия, дискалькулия) преувеличена и требуют дополнительных

исследований по изучению патогенетических механизмов, учитываю высокий уровень коморбидности с гиперкинетическим расстройством.

4.2.7. Эмоциональные нарушения

Эмоциональные нарушения у детей с гиперкинетическим расстройством обусловлены, так называемым, эмоциональным интеллектом, который оказывает значимое влияние на социальную адаптацию детей, во многом определяются детско-родительскими отношениями и приводят к различного рода нарушениям поведения как в семейной среде, так и вне ее. Кроме того, эмоциональные реакции на обстоятельства депривации потребностей, создающие межличностные проблемы детей, реализуются на основе так называемой биологической базы, включая особенности наследственности, экзогенно-органическим патологических факторов и отталкиваются из биохимическим возможностей, регулирующих психические проявления.

С целью более глубокого выявления и анализа особенностей эмоциональных реакций у детей, страдающих гиперкинетическим расстройством (ГР), было проведено исследование уровней проявлений различных форм агрессии, включая физическую, вербальную и косвенную агрессию. Помимо этого, в рамках исследования оценивались такие важные эмоциональные характеристики, как негативизм, раздражительность, подозрительность, обида, чувство вины и тревожность. Для получения объективных данных использовались стандартизованные опросники Басса-Дарки и Лаврентьевой, которые позволяют количественно определить степень выраженности указанных эмоциональных состояний и реакций у детей. В частности, по опроснику Басса-Дарки сравнивались показатели, характеризующие вышеперечисленные проявления в различных выделенных группах детей с ГР. Прежде всего, согласно данным представленным в таблице 4.2.7.1, по результатам статистического анализа различий показателей опросника Басса-Дарки между группами и с группой контроля не выявлено за

исключением показателей невнимательного типа по показателю “Обида”, который значимо отличался от группы контроля. При невнимательном типе ГР статистически значимо отличается показатель «Обида» от группы контроля, который от превышает ($Z=2,08$; $p= 0,037$), проявляющаяся в виде зависти и ненависти к окружающим за реальные или относимыми к таковым действия или поступки окружающих. В литературе в многочисленных исследованиях отражается связь тревоги агрессивных, враждебных действий. Эти группы были сформированы на основе клинических критериев и особенностей течения расстройства и представлены в таблицах 4.2.7.1, 4.2.7.2, 4.2.7.3 и 4.2.7.4.

Таблица 4.2.7.1 - Статистически значимые различия средних значений по показателям агрессивности и враждебных реакций у контрольной группы и выделенных типа ГР (опросник Басса-Дарки) по U-критерию Манна-Уитни

Показатель		Импульсивный тип	Гиперактивный тип	Невнимательный тип	Контроль
1.	Физическая агрессия	8,4	8,4	7,5	4,7
2.	Вербальная агрессия	7,2	8,4	8,2	6,1
3.	Косвенная агрессия	5,1	6,1	8,1	4,2
4.	Негативизм	3,5	3,5	3,8	1,2
5.	Раздражительность	7,1	7,1	8,1	3,2
6.	Подозрительность	2,05	2,1	2,1	2,1
7.	Обида	5,5	5,6	4,5*	3,3*
8.	Чувство вины	7,5	6,6	6,5	4,2

* - $p<0,005$

С целью более детального выяснения и анализа особенностей взаимосвязей между различными психологическими характеристиками у детей с гиперкинетическим расстройством (ГР) был проведен комплексный корреляционный анализ. В частности, исследовались связи между проявлениями агрессивных поступков и намерений, которые оценивались с помощью опросника Басса-Дарки, а также уровнем тревожности, измеряемым по опроснику Лаврентьевой. Анализ проводился в рамках выделенных групп

детей с ГР, что позволило выявить возможные различия и закономерности в проявлении данных характеристик в зависимости от клинических особенностей. Среди множества выявленных значимых корреляционных связей особое внимание уделялось только тем, которые образовали статистически значимые связи с показателями тревоги (таблицы 4.2.7.2, 4.2.7.3 и 4.2.7.4).

Таблица 4.2.7.2 - Корреляционный анализ показателей опросника Басса-Дарки с опросником тревожности (Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко) при импульсивном типе ГР

Показатель		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
(1)	Физическая агрессия	1,00	0,68*	0,45*	0,31*	0,10	-0,17	0,10	0,31*	0,36*
(2)	Вербальная агрессия	0,68*	1,00	0,67*	0,00	-0,17	-0,11	0,00	0,00	0,22*
(3)	Косвенная агрессия	0,45*	0,67*	1,00	0,00	-0,11	-0,08	0,00	-0,33*	0,32*
(4)	Негативизм	0,31*	0,00	0,00	1,00	0,33*	0,23*	0,00	0,20*	0,09
(5)	Раздражительность	0,10	-0,17	-0,11	0,33*	1,00	-0,08	0,00	0,00	0,18
(6)	Подозрительность	-0,17	-0,11	-0,08	0,23*	-0,08	1,00	-0,23*	-0,23*	-0,26*
(7)	Обида	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,23*	1,00	0,20*	-0,29*
(8)	Чувство вины	0,31*	0,00	-0,33*	0,20*	0,00	-0,23*	0,20*	1,00	0,07
(9)	Тревожность	0,36*	0,22*	0,32*	0,09	0,18	-0,26*	-0,29*	0,07	1,00

* - p<0,005

Таблица 4.2.7.3 - Корреляционный анализ показателей опросника Басса-Дарки с опросником тревожности (Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко) при гиперактивном типе ГР

Показатель		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
(1)	Физическая агрессия	1,00	-0,28*	-0,07	-0,01	-0,07	0,14	-0,28*	0,31*	-0,04
(2)	Вербальная агрессия	-0,28*	1,00	0,42*	0,29*	0,42*	-0,01	-0,34*	0,04	0,03
(3)	Косвенная агрессия	-0,07	0,42*	1,00	0,33*	0,27*	-0,10	-0,14	0,07	-0,10
(4)	Негативизм	-0,01	0,29*	0,33*	1,00	0,33*	0,12	-0,23*	-0,23*	0,11
(5)	Раздражительность	-0,07	0,42*	0,27*	0,33*	1,00	0,27*	-0,35*	0,28*	0,14
(6)	Подозрительность	0,14	-0,01	-0,10	0,12	0,27*	1,00	-0,35*	0,07	0,14
(7)	Обида	-0,28*	-0,34*	-0,14	-0,23*	-0,35*	-0,35*	1,00	-0,07	0,22*
(8)	Чувство вины	0,31*	0,04	0,07	-0,23*	0,28*	0,07	-0,07	1,00	0,16
(9)	Тревожность	-0,04	0,03	-0,10	0,11	0,14	0,14	0,22*	0,16	1,00

* - p<0,005.

Таблица 4.2.7.4 - Корреляционный анализ показателей опросника Басса-Дарки с опросником тревожности (Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко) при невнимательном типе ГР

Показатель		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
(1)	Физическая агрессия	1,00	0,16	-0,29*	-0,01	0,18*	-0,23*	-0,40*	0,13	0,04
(2)	Верbalная агрессия	0,16	1,00	-0,139	-0,01	0,08	-0,11	-0,04	0,01	-0,16
(3)	Косвенная агрессия	-0,29*	-0,13	1,00	0,13	-0,10	0,37*	-0,12	-0,09	-0,19*
(4)	Негативизм	-0,01	-0,01	0,13	1,00	0,15	-0,22*	0,18*	-0,45*	-0,09
(5)	Раздражительность	0,18*	0,08	-0,10	0,15	1,00	-0,08	-0,20*	0,01	0,08
(6)	Подозрительность	-0,23*	-0,11	0,37*	-0,22*	-0,08	1,00	-0,26*	0,01	-0,15
(7)	Обида	-0,40*	-0,04	-0,12	0,18*	-0,21*	-0,26*	1,00	0,03	-0,18*
(8)	Чувство вины	0,13	0,01	-0,09	-0,45*	0,01	0,01	0,03	1,00	-0,31*
(9)	Тревожность	0,04	-0,16	-0,19*	-0,09	0,08	-0,15	-0,18*	-0,31*	1,00

* - p<0,005

При импульсивном и невнимательном типах устанавливаются отрицательные корреляции, т.е. чем выше чувство обиды на окружающих, тем более низкую тревожность испытывают пациенты с ГР. То есть в данных случаях обида становится активным процессом отреагирования тревоги. При невнимательном типе – единственным способом, при импульсивном реализуется еще и в виде вербальной и физической агрессии. При гиперактивном типе ГР положительные корреляции устанавливаются корреляции между обидой и тревогой. По направлению от импульсивного к невнимательному типу постепенно меняется роль тревоги в выражении агрессии (вербальной и косвенной). При импульсивном типе внутреннее напряжение, выражающееся в обиде и подозрительности, приводит к снижению тревоги и связанными с ней вербальной и физической агрессией. Таким образом в данном случае выход тревоги реализуется в виде возрастания внутреннего напряжения. При гиперактивном типе тревога не реализуется ощущением внутреннего напряжения и взаимно усиливает данный процесс. При невнимательном типе, также, как и при импульсивном повышение внутреннего напряжения, и (в противоположность импульсивному типу)

агрессия приводят к снижению тревоги. Таким образом, для снижения тревоги при невнимательном типе ГР реализуются как внешние, так и внутренние механизмы отреагирования напряжения.

На рисунке 4.2.7.1 для наглядности отражаются корреляционные зависимости.

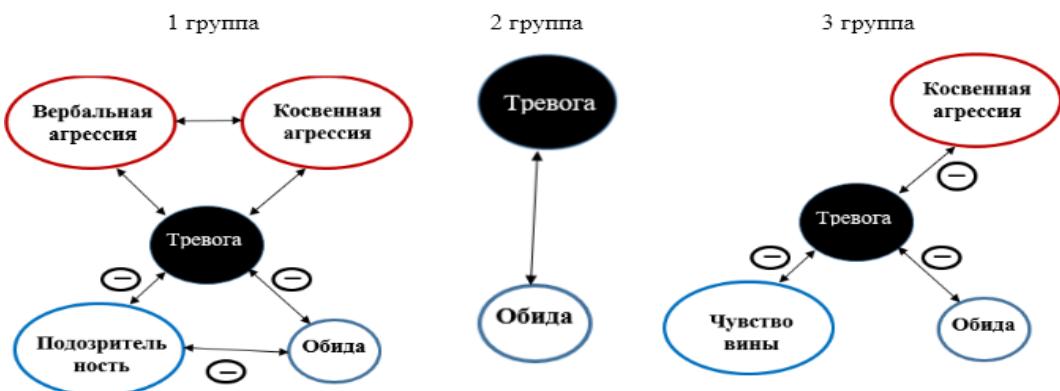


Рисунок 4.2.7.1 - Особенности корреляционных связей при выделенных типах гиперкинетического расстройства между показателями опросника Басса-Дарки и опросника Лаврентьевой

Обнаружено существенное различие в взаимосвязи между уровнем тревожности и проявлениями агрессивных реакций. Анализ показывает, что у всех исследуемых групп тревожные состояния тесно коррелируют с ощущением обиды, что является универсальной особенностью процесса вне зависимости от типа. Такие данные свидетельствуют о наличии общих паттернов в психологических механизмах взаимодействия тревоги и агрессии. Безусловно, процесс развития тревоги у детей с гиперкинетическим развитием протекает по-разному у каждого ребенка, что обусловлено индивидуальными особенностями их психологического и физиологического состояния. Этот процесс включает в себя различные механизмы компенсации, которые связаны с особенностями моноаминового баланса в организме, а также с индивидуальными особенностями нервной системы и генетическими предрасположенностями. Однако изначально развитие тревожных состояний у

таких детей формируется под воздействием внешних факторов, прежде всего социальных условий, семейной среды, уровня стрессовых ситуаций и межличностных взаимодействий. Именно эти внешние факторы играют ключевую роль в начальном формировании тревожных реакций и могут оказывать значительное влияние на дальнейшее течение и проявление тревожных расстройств у детей с гиперкинетическим развитием. Особенности воспитания детей тесно связано с их поведением и адаптацией в обществе. В связи с этим мы провели методику АСВ. Оценка достоверности различий между изучаемыми показателями выполнена с помощью критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в таблице 4.2.7.5.

Таблица 4.2.7.5 - Результаты опроса матерей детей с ГР по методике «АСВ»

Шкалы	Импульсивн тип	Гиперакт тип	Невнимател тип	Контроль	Критическое значение по шкале
Гиперпротекция ($\Gamma+$)	3,10*	3,50	5,70	5,07**	7
Гипопротекция ($\Gamma-$)	3,85	2,06	2,11	2,87	8
Потворствование ($Y+$)	1,95	2,09	4,62	4,47	8
Игнорирование потребностей ребенка ($Y-$)	1,10	1,09	1,27	1,01	4
Чрезмерность требований - обязанностей ребенка ($T+$)	2,05	4,12	1,51	1,41	4
Недостаточность требований-обязанностей ребенка ($T-$)	2,05	1,50	2,49	2,14	4
Чрезмерность требований-запретов ($Z+$)	3,90	1,50	1,11	2,01	4
Недостаточность требований-запретов ($Z-$)	2,05	2,03	1,65	1,47	3
Чрезмерность санкций ($C+$)	1,10	3,94	1,05	1,20	4
Минимальность санкций ($C-$)	2,50*	2,82	2,49	3,20	4
Неустойчивость стиля воспитания	2,05	2,03	2,00	1,47	5

* - $p<0,05$ между показателями 1 и 2 группы, ** - $p<0,05$ между показателями 1 группы и группой контроля

По итогам комплексной статистической обработки всех собранных и проанализированных данных выявлено, что значимые различия наблюдаются только в сфере родительских воспитательных установок, и эти различия проявляются исключительно в сравнении импульсивного типа и группы контроля в аспекте гиперпротекции. В частности, у представителей контрольной группы уровень гиперпротекции достаточно низкий и значительно уступает таковому у детей с гиперактивным типом поведения. Это свидетельствует о том, что уровень гиперпротекции, как часть воспитательных установок, может играть важную роль в формировании определенных эмоциональных и поведенческих особенностей у детей.

Для более глубокого понимания и выявления факторов, которые могут оказывать влияние на повышение уровня тревожности у детей с гиперактивно-импульсивным расстройством (ГР), был проведен подробный корреляционный анализ. В ходе этого анализа исследовалась степень взаимосвязи между разнообразными аспектами родительских воспитательных установок и уровнем тревожности у детей, что позволяет проследить потенциальные причины и механизмы развития тревожных состояний в данном контексте.

Таким образом, проведённый анализ дает возможность понять, насколько именно воспитательные установки, особенно гиперпротекция, могут способствовать развитию тревожных состояний у детей с гиперактивностью, и подчеркивает важность учета данных факторов при разработке программ коррекционной работы и профилактики тревожных расстройств у данной категории детей.

Результаты данного анализа, содержащие детальные числовые показатели и статистические коэффициенты, представлены в таблице под номером 4.2.7.6. Эти данные позволяют более четко увидеть взаимосвязи и определить наличие значимых корреляционных связей. В дополнение к таблице, для более наглядного восприятия и иллюстрации полученных результатов, они отображены на рисунке 4.2.7.2.

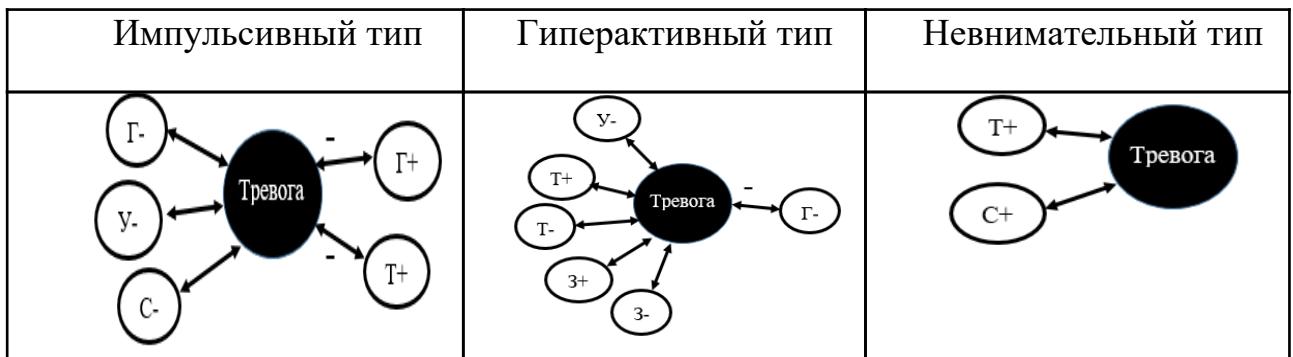


Рисунок 4.2.7.2 - Особенности корреляционных связей в выделенных типах гиперкинетического расстройства между показателями опросника «ACB» и Опросника Лаврентьевой

Таблица 4.2.7.6 - Особенности корреляционных связей в выделенных типах гиперкинетического расстройства между показателями опросника «ACB» и Опросника Лаврентьевой

Шкалы	Импульсивный тип	Гиперактивный тип	Невнимательный тип
Гиперпротекция (Г+)	-0,24*	0,10	-0,10
Гипопротекция (Г-)	0,43*	-0,28*	-0,09
Потворствование (У+)	0,10	0,14	-0,04
Игнорирование потребностей ребенка (У-)	0,26*	0,17*	-0,02
Чрезмерность требований-обязанностей ребенка (Т+)	-0,38*	0,18*	0,18*
Недостаточность требований-обязанностей ребенка (Т-)	0,02	0,24*	-0,05
Чрезмерность требований-запретов (З+)	-0,18	0,32*	-0,02
Недостаточность требований-запретов (З-)	0,02	0,23*	-0,11
Чрезмерность санкций (С+)	0,18	0,12	0,20*
Минимальность санкций (С-)	0,32*	-0,06	0,00
Неустойчивость стиля воспитания	0,02	-0,019	0,00

* - p<0,05

Среди многочисленных корреляционных зависимостей обращает на себя внимание такое любопытное наблюдение: во всех группах у детей с ГР отмечается корреляция чрезмерности требований-обязанностей ребенка (Т+) с тревожностью. Однако, если при гиперактивном и невнимательном типах

обнаружена положительная корреляция с тревогой, т.е. чем выше требования к ребенку, тем выше тревога, то при импульсивном типе, напротив, отмечается отрицательная корреляция: повышение требований к ребенку способствует снижению тревожности. Вероятно, чрезмерность требований к ребенку приводит к повышению тревоги, которую, в силу ослабления внутренних ресурсов, сложно реализовать, чтобы ослабить внутреннее напряжение в отличие от остальных групп, в которых имеют значение различие воспитательные родительские установки в формировании тревоги, но более успешно компенсируются внутренними механизмами.

Таким образом, имеются различия в эмоциональной сфере при разных типах гиперкинетического расстройства. Формирование тревоги связано как с биохимическими особенностями, так и социальными условиями. И реализуются события внутреннего напряжения различными способами. В этих условиях требуются также особенные подходы в психокоррекции: в одних случаях необходимо усиление внешнего контроля, в других – более деликатное отношение.

4.3. Когнитивные нарушения

В структуре гиперкинетического расстройства (ГР) особое значение придается нарушению внимания, которое считается одним из ключевых компонентов. Современные исследователи рассматривают внимание как сложную, многослойную систему, состоящую из различных функциональных модулей, каждый из которых включает специфические операции, реализуемые в отдельных нейронных сетях. В связи с этим предлагаемое исследование сосредоточено на изучении зрительно-моторной координации у детей с ГР в условиях патогенетической гетерогенности, что позволяет более глубоко понять вариативность нарушений и особенности взаимодействия систем внимания и моторики у данной категории пациентов. При импульсивном типе субтест «Понятливость» располагался ниже возрастной нормы и достоверно

уступал показателям группы сравнения ($9,3\pm2,58$ и $11,07\pm1,21$, соответственно, при $p=0,034$). Его низкие значения могут указывать как на низкий социальный интеллект испытуемого, эмоциональную незрелость, так и на нарушения речи. Известно, что субтест «Понятливость» отражает способность к «мобилизации общепринятых понятий и адекватную эмоциональную ориентировку в ситуации - «здравый смысл» (Глазерман Т.Б., 1983). При выполнении данного субтеста реализуются следующие психофизиологические функции: долговременная слухоречевая память, анализ ситуации, абстрактное и логическое мышление, способность к построению развернутого высказывания и умение применять правила, а также произвольная регуляция деятельности и эмоциональная зрелость (Безруких М.М., Логинова Е.С., 2006). Один из субтестов неверbalного интеллекта «Недостающие детали», хотя и не отличается от группы сравнения по показателям, но находится ниже нормативных значений ($9,0\pm2,0$ и $9,93\pm1,44$, соответственно, при $p=0,19$). Субтест «Недостающие детали» - позволяет определить уровень развития организации и концентрации зрительного внимания (Глазерман Т.Б., 1983). Важным компонентом субтеста «Недостающие детали» является внимание, в чем и состоит его сходство с субтестами «Арифметика» и «Повторение цифр». Но в отличие от указанных субтестов в субтесте «Недостающие детали» преимущественную роль играет зрительное внимание (Глазерман Т.Б., 1983). Показатель неверbalного интеллекта (НИП) при импульсивном типе достоверно ниже такового группы сравнения ($110,1\pm9,29$ и $117,29\pm6,16$, соответственно, при $p=0,032$), хотя интегральные показатели НИП достоверно не отличаются. Очевидно, что показатели неверbalного интеллекта у детей с данным типом расстройства значительно снижены по сравнению с группой сравнения, что обусловлено низкими значениями показателей зрительного внимания. Эти результаты свидетельствуют о наличии определенных нарушений в области когнитивных функций, связанных с организацией и управлением внимания, а также с возможными трудностями в переработке и интеграции визуальной информации.

Таким образом, при характеристике пациентов данного типа можно говорить о наличии выраженного дефицита в организации функций внимания и произвольной регуляции этих функций, что проявляется в сниженной эффективности контроля за вниманием и его переключением. Полученные данные представлены в таблице 4.3.1.

Таблица 4.3.1 - Показатели верbalного и неверbalного интеллекта у детей с ГР и в группе контроля (средние значения по группам в баллах)

Субтесты	Импульсивный тип		Гиперактивный тип		Невнимательный тип		Группа контроля, баллы
	баллы	p	баллы	p	баллы	p	
1	14,1±3,38	0,47	11,0±3,14	0,063	12,22±3,57	0,41	13,14±2,98
2	9,3±2,58* **	0,034	8,35±2,57* **	0,0011	9,67±3,92	0,2	11,07±1,21
3	10,7±3,09	0,69	8,94±2,11*	0,019	10,56±2,94	0,5	11,21±2,99
4	12,3±2,67	0,71	11,18±3,73	0,19	11,78±3,48	0,39	12,64±1,82
5	10,3±1,89	0,25	9,53±2,4*	0,04	9,26±2,9*	0,03	11,14±1,61
6	9,0±2,0	0,19	8,24±2,02*	0,013	8,93±2,42	0,16	9,93±1,44
7	11,6±1,71	0,13	10,59±2,83*	0,016	11,07±2,18*	0,012	13,07±2,53
8	13,5±2,01	0,53	12,88±3,64	0,29	12,7±1,96	0,053	14,07±2,3
9	12,1±2,18	0,11	10,41±3,0*	0,0024	11,48±3,27	0,056	13,29±1,33
10	10,9±3,57	0,24	9,24±3,29*	0,0065	10,15±3,47*	0,038	12,43±2,65
ВИП	108,4±13,77	0,48	98,35±12,33*	0,002	104,22±17,57	0,14	111,71±8,77
НИП	110,1±9,29*	0,032	102,35±15,96*	0,0026	105,4±11,86*	0,0012	117,29±6,16
ОИП	110,3±12,31	0,21	100,24±14,92*	0,0017	105,74±13,92*	0,019	115,57±7,93

Примечание: 1—5 - вербальные субтесты; 6—10 - невербальные субтесты; ВИП — вербальный интегральный показатель; НИП — невербальный интегральный показатель; ОИП — общий интеллектуальный показатель; * — значимость между группой ГР и группой контроля ($p < 0,05$); ** — значимость между импульсивным и гиперактивным типами ($p=0,024$)

При гиперактивном типе обнаружено наибольшее количество достоверных различий с группой сравнения, как в субтестах вербального, так и невербального интеллекта. Субтесты вербального интеллекта «Понятливость», «Арифметика» и «Повторение цифр» достоверно уступают по своим значениям показателям группы сравнения и находятся ниже нормативных границ

($8,35\pm2,57$, $p=0,0011$; $8,94\pm2,11$, $p=0,019$ и $9,53\pm2,4$, $p=0,04$, соответственно). Субтесты «Арифметика» и «Повторение цифр» отражают уровень развития вербально-логическое мышление, пространственные представления, активное (Арифметика) и пассивное (Повторение цифр) внимание, а также кратковременную память (оба субтеста) (Глазерман Т.Б., 1983).

В данной группе почти все субтесты невербального интеллекта, за исключением субтеста «Кубики Кооса», достоверно ниже показателей группы сравнения. Из них два субтеста «Недостающие детали» и «Кодирование» находятся ниже нормативных показателей ($8,24\pm2,02$, $p=0,013$ и $9,24\pm3,29$, $p=0,0065$, соответственно), свидетельствующие о нарушении свойств перцептивного (зрительного) внимания, низкой сосредоточенности и низкой скорости выполнения заданий на фоне недостаточно развитой зрительно-моторной координации (Глазерман Т.Б., 1983). Причем, если говорить о процессах пространственного синтеза и анализа у данной группы детей, которые обнаруживаются при выполнении субтестов «Кубики Кооса» и «Сложение фигур», оба субтеста находятся в пределах нормативных значений ($12,88\pm3,64$, $p=0,29$ и $10,41\pm3,0$, $p=0,0024$, соответственно). Но только субтест «Сложение фигур» значимо уступает по своим показателям группе сравнения.

Таким образом, при относительной сохранности процессов пространственного синтеза и анализа, в данной группе обследуемых слабее развита функция пространственного синтеза. Среднегрупповые интегральные вербальные (ВИП), невербальные (НИП) и общего (ОИП) показатели при гиперактивном типе достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($98,35\pm12,33$, $p=0,002$; $102,35\pm15,96$, $p=0,0026$; $100,24\pm14,92$, $p=0,0017$, соответственно), хотя и находятся в пределах нормативных значений.

Данные изменения определяются достоверными различиями интегральных характеристик как вербального, так и невербального подструктур общего интеллекта и служат основанием для суждения не только о дефицитарности организации функций внимания и произвольной регуляции, более выраженной,

чем при импульсивном типе, на фоне сохранности операциональной системы различных видов деятельности.

При невнимательном типе определяется небольшое количество достоверных различий с группой сравнения, как в субтестах верbalного, так и невербального интеллекта. Из вербальных субтестов достоверно отличается от показателей группы сравнения только субтест «Повторение цифр» ($9,26\pm2,9$, $p=0,03$), располагаясь ниже уровня нормативных значений, обнаруживая не только низкий уровень пассивного внимания и кратковременной памяти в целом, но и достоверно более низкие его показатели относительно группы сравнения. Среди невербальных субтестов показатели данной группы достоверно уступали показателям группы сравнения «Последовательные картинки» и «Кодировка» ($11,07\pm2,18$, $p=0,012$ и $10,15\pm3,47$, $p=0,038$, соответственно), хотя и находились в пределах нормативных значений.

Субтест «Последовательные картинки» отражает способность субъекта из отдельных частей смыслового сюжета организовать цельное представление о протекающем процессе, в основе которого лежит развитие наглядно-образного и вербально-логического мышления, реализующие функции установления причинно-следственных связей. Среднегрупповые значения данных показателей находятся в пределах нормативных значений, однако достоверно уступают показателям группы сравнения, обнаруживая более низкую скорость выполнения заданий и более слабо развитые зрительно-моторные координации ((Глезерман Т.Б., 1983; Кинтанар Л., Соловьева Ю., Бония Р., 2006). Среднегрупповые интегральные невербальные (НИП) и общий (ОИП) показатели в группе З достоверно ($105,4\pm11,86$, $p=0,0012$; $105,74\pm13,92$, $p=0,019$, соответственно) ниже, чем у детей группы сравнения, хотя и находятся в пределах нормативных значений.

Поскольку обнаружены достоверные различия как интегральных невербальных и общих показателей когнитивных процессов, так и субтестов, образующих эти данные, можно говорить о дефицитарности организации функций внимания и произвольной регуляции, более выраженной, чем при

импульсивном типе, но менее выраженной, чем при гиперактивном, на фоне сохранности на фоне сохранности операциональной системы различных видов деятельности.

Таким образом, анализируя полученные данные, мы находим существенные различия между выделенными группами. Наибольшие различия обнаружены при гиперактивном типе, как среди субтестов невербального, так и субтестов верbalного интегрального показателей.

С другой стороны, минимальные различия с группой сравнения обнаружены при импульсивном типе ГР и только среди субтестов вербального интегрального показателя.

Все группы объединяет более низкий НИП по отношению к группе сравнения и только при гиперактивном типе все интегральные показатели (ВИП, НИП, ОИП) имеют более низкие значения, чем в группе сравнения. Между группами достоверных различий не выявлено за исключением показателя субтеста «Осведомленности» между импульсивным и гиперактивным типами, который достоверно ниже в группе НА ($14,1\pm3,38$ и $11,0\pm3,14$, соответственно, при $p=0,024$), хотя сами показатели находятся в пределах нормативных значений.

Выводы наших исследований не противоречат результатам исследования М.М. Безруких и Е.С. Логиновой (2006) об устойчивой сохранности операциональной системы разных видов деятельности. Однако дополняют данные о различии степени и характере дефицитарности организации функций внимания и произвольной регуляции в выделенных группах. В настоящем исследовании показано, что дефицитарность организации функций внимания и произвольной регуляции в разных группах нарастает от импульсивного типа группы к невнимательному и приобретает наибольшую выраженность в гиперактивном типу ГР.

Складывается впечатление, что степень выраженности дефицитарности организации функций внимания и произвольной деятельности напрямую связана с дисбалансом моноаминергических систем, поддерживающим

своеобразное патологическое состояние, описанное Н.П. Бехтеревой с соавт. (1978), где дофаминовая система играет ключевую роль.

Проведенный корреляционный анализ показателей невербального интеллекта, отражающих состояние зрительно-моторных взаимодействий, выявил уникальные особенности каждой из выделенных групп. В ходе исследования были определены статистически значимые связи между элементами невербального интеллекта, составляющими блок зрительно-моторных координаций, и показателями верbalного интеллекта, что позволило проследить особенности их взаимосвязи в различных группах испытуемых. По результатам анализа ни при импульсивном, ни при невнимательном типах прямых корреляционных зависимостей показателей зрительно-моторных координаций с показателями, характеризующими активное и пассивное внимание, не обнаружено.

И при импульсивном и при невнимательном типах наблюдалась прямые корреляционные зависимости между субтестами Сложение фигур и Кубики Кооса ($r=0.77$ в 1 группе и $r=0.65$ в 3 группе).

Связь зрительно-моторных координаций с показателями внимания в этих группах описывалась как косвенная и осуществлялась через субтесты Сходства (Сходство – Кубики Кооса, $r=0.90$; Сходство – Сложение фигур, $r=0.91$) и Осведомленности (Осведомленность – Сложение фигур, $r=0.75$) при импульсивном типе и через субтесты Сходства (Сходство – Кубики Кооса, $r=0.39$) и Понятливости (Понятливость – Сложение фигур, $r=0.42$) – при невнимательном

Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между развитием зрительно-моторных навыков и вниманием у детей с импульсивным типом, что может указывать на их взаимное влияние или общие нейрофизиологические механизмы. В то же время, при невнимательном типе расстройства связь между этими показателями проявлялась через субтесты Сходства (с использованием Кубиков Кооса, $r=0.39$) и Понятливости (с использованием задания по сложению фигур, $r=0.42$).

Эти результаты указывают на более слабую, но все же значимую ассоциацию между зрительно-моторной координацией и вниманием у детей с невнимательным типом.

Все полученные данные подробно представлены на рисунке 4.3.1, который иллюстрирует характер связей и их силу в различных группах пациентов.

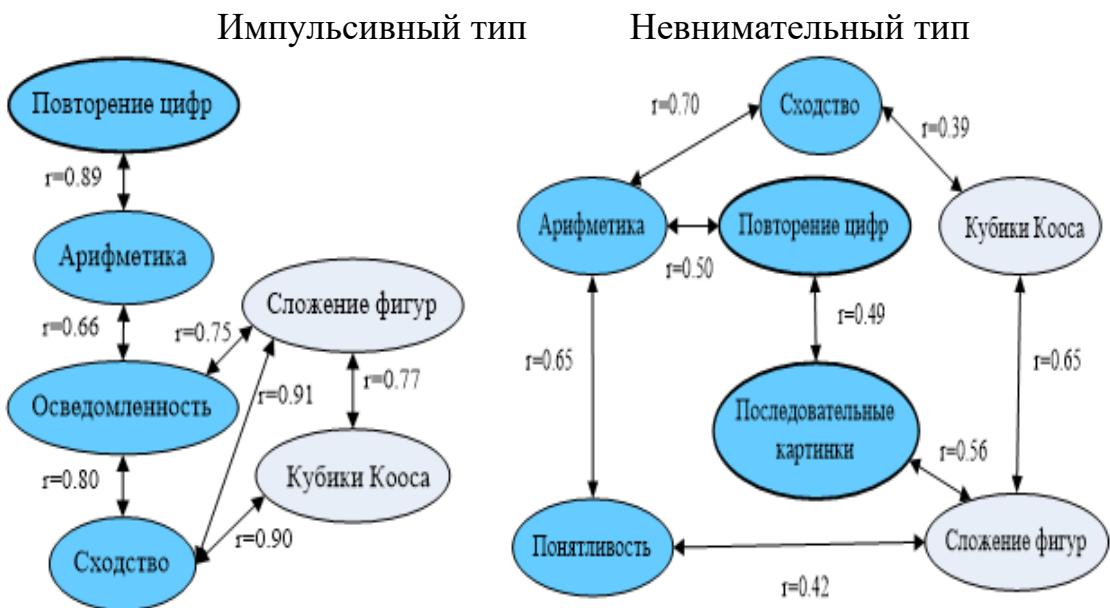


Рисунок 4.3.1 - Корреляционные связи вербальных и невербальных субтестов теста Вексслера у детей с гиперкинетическим расстройством: импульсивный и невнимательный типы

Корреляционные связи, выявленные у детей с гиперактивным типом поведения, отличаются принципиальными и существенными особенностями. В данном случае наблюдаются явные и ярко выраженные прямые корреляционные связи между различными субтестами, которые предназначены для оценки уровня и особенностей внимания, а именно – между показателями, характеризующими пассивное и активное внимание, и показателями, отражающими степень зрительно-моторных координаций. Эти взаимосвязи

представляют собой четкую картину, демонстрирующую, как различные компоненты когнитивных и моторных функций у детей с гиперактивностью взаимно влияют и связаны между собой, образуя единую систему взаимодействий.

Результаты, полученные в ходе анализа и выявления этих корреляционных связей, были детально зафиксированы и представлены в виде наглядного изображения на рисунке 4.3.2.



Рисунок 4.3.2 - Корреляционные связи вербальных и невербальных субтестов теста Векслера у детей с гиперкинетическим расстройством: гиперактивный тип ГР

Поддерживающий роль в модуле зрительно-моторных координаций субтест «Сложение фигур», отражающий умения пространственного синтеза на предметном уровне, выявил множество положительных корреляционных связей с обоими типами интегративных показателей интеллекта — невербальными и

вербальными. Таким образом, структурный анализ зависимостей между зрительно-моторными функциями и интеллектуальными характеристиками демонстрирует принципиальные различия у детей с разными типами гиперкинетического расстройства. Особенно выраженные корреляции и прямые связи с аспектами пассивного и активного внимания обнаруживаются у детей с гиперактивным типом, тогда как у детей с невнимательным типом такие связи отсутствуют. Эти результаты не только не опровергают существующую модель функционирования нейронных сетей (Barkley R.A., 1997; Petersen S.E., Posner M.I., 2012), а, напротив, позволяют внести уточнения в ее особенности. Более того, полученные данные показывают, что нарушения зрительно-моторной координации (такие как дисграфия, дислексия, дискалькулия и другие) у детей с ГР не являются лишь сопутствующими состояниями, а представляют собой сопутствующие проявления, а не результат сопутствующих заболеваний.

Глава 5. НЕЙРОАНАТОМИЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЯ

5.1. Нейровизуализационные исследования у детей с гиперкинетическим расстройством

В литературе широко обсуждается роль органического поражения головного мозга в формировании синдрома нарушения внимания с гиперактивностью (Гузева В.И., 2009; Фесенко Ю.А., 2019; Nelson K.B., Ellenberg J.H., 1981; Volpe J.J., Inder T.E., 2024). Некоторые исследователи представляют интранатальные поражения головного мозга (вследствие стимуляции родовой деятельности в связи с длительным безводным периодом или слабости схваток при неполном раскрытии родовых путей, либо, напротив, вследствие стремительных родов, кесарева сечения, тугого обвития пуповиной, большой массы и размеров плода и т.п.) основными причинами развития гиперкинетического расстройства (Яременко Б.Р., Яременко А.Б., Горяннова Т.Б., 1999).

Для установления связи факторов резидуально-органического поражения головного мозга с особенностями патогенеза при ГР проведено МРТ головного мозга.

При нейрорадиологическом исследовании (МРТ головного мозга) визуализировались: расширения желудочковых систем и субарахноидальных пространств, в том числе кистозные; расширенные перивентрикулярные пространства по ходу penetрирующих сосудов на уровне базальных ганглиев, в белом веществе полушарий мозга, в проекции полуovalных центров; единичные мелкие очаги глиоза; арахноидальные и ретроцеребеллярные кисты. При импульсивном типе ГР наиболее часто визуализируются расширенные желудочковые системы (20%), которое значимо превышают по частоте как группу контроля, так и каждую из групп. И правостороннюю локализацию обнаруженных патологических изменений (33,8%), не отличающуюся от частоты встречаемости в группе контроля, но значимо превышающую

показатели остальных групп. При гиперактивном типе ГР не обнаружены значимые различия ни между группами, ни между группой контроля. При невнимательном же типе ГР чаще, чем в других группах, визуализируются участки глиоза (25%). Данные представлены в таблице 5.1.1 и рисунке 5.1.1.

Таблица 5.1.1 - Результаты МРТ-исследования у больных основной группы (%)

Характер МРТ-изменений	Обследованные пациенты			Группа контроля, %
	Импульсивный типа, %	Гиперактивный типа, %	Невнимательный типа, %	
Расширение желудочковых систем	20* **	2,9	5,4	0
Расширение субарахноидальных пространств	35	55,9	56,8	53,3
Расширение жел систем и субарахн пространств	0	0	2,7	0
Очаги патологической плотности	0	2,9	25*	20
Лобные доли	25	35,3	37,8	26,7
Височные доли	0	14,7	13,5	13,3
Теменные доли	5	29,4	16,2	26,7
Лобные и теменные доли	5	20,6	10,8	0
Лобные и височные доли	0	2,9	5,4	0
Теменные и височные доли	0	0	2,7	0
Базальные ядра	15	17,6	24,3	13,3
Арахноидальная Киста	45	35,3	46,7	46,7
Участок глиоза	0	0	25**	20
Справа	33,8**	17,6	13,5	26,7
Слева	5	11,8	16,2	0
Билатерально	20	44,1	32,4	0
Ретроцеребеллярная киста	5	11,8	8,1	0

Примечание: сумма значений по каждой группе может быть больше 100%, поскольку у одного пациента может наблюдаться несколько признаков. Различие между группой и группой контроля - *. Различие между группами - ** p≤0,05

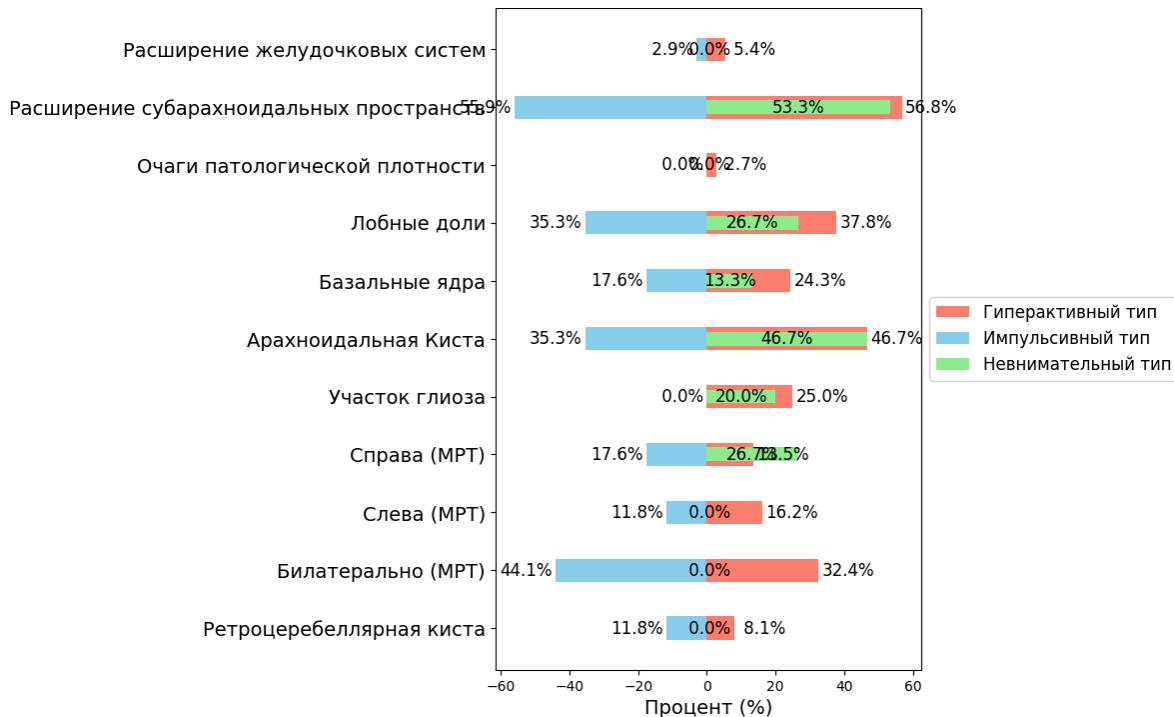


Рисунок 5.1.1 - Изменения МРТ в выделенных типах гиперкинетического расстройства (%)

Корреляционный анализ, проведенный между показателями невнимательности, гиперактивности, импульсивности и показателями, полученными методом МРТ, в основной группе, включающей всех пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, обнаружил положительную корреляцию повышенного по шкале SNAP-IV уровня невнимательности и очагами патологической плотности в виде единичных мелких очагов глиоза ($p = 0.004$).

Анализ корреляционной зависимости с использованием тех же показателей не обнаружил зависимости для импульсивного и гиперактивного типов. Однако при невнимательном типе ГР обнаружена такая же корреляция ($p = 0.034$), что и в основной группе. Полученные результаты, во-первых, не только подтверждают представление о биологической гетерогенности гиперкинетического расстройства, но и поддерживают выбранные критерии деления на типы. Во-вторых, позволяют объяснить принципиально иные механизмы метаболизмаmonoаминергических систем при невнимательном

типе, где не обнаружено повышенных относительно референсных значений периферических биохимических показателей более 10% группы. Очевидно, это связано с обнаруженными резидуально-органическими изменениями головного мозга у детей с ГР.

Настоящее исследование подтвердило обсуждаемую многими авторами клиническую (Steinhausen H.C., Metzke C.W., Meier M., Kannenberg R., 1998; Angold A., Costello E.J., Erkanli A., Worthman C.M., 1999; Kuntsi J., 2004; Biederman J., Petty C., Faraone S.V., Hirshfeld-Becker D.R., 2005, 2005a; Biederman J., Faraone S.V., 2005; Spencer T.J., 2006; Steinhausen H.C., Nøvik T.S., Baldursson G., Curatolo P. et al., 2006) и морфологическую (Castellanos F.X., 2002, 2002a; Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W., Jeffries N.O., Greenstein D.K. et al., 2002; Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E., Henkenius A.L. et al., 2003; Durston S., 2008; Durston S., de Zeeuw P., Staal W.G., 2009) вариабельность гиперкинетического расстройства. В нашем исследовании при невнимательном типе гиперкинетического расстройства обнаружены участки глиоза. Подобные находки отмечаются в немногочисленных исследованиях (Pastura G. et al., 2011) и не типичны для детей с ГР. Хотя считается, что при гиперкинетическом расстройстве часто отмечаются явления аномальной пролиферации глиозных клеток (Oades R.D. et al., 2010), но обнаруженные изменения считают сопутствующими и не связанными с гиперкинетическим расстройством. Гораздо больше обсуждается вопрос о снижение объема мозга при снижении представленности коркового вещества, преимущественно, в лобных отделах, и расширение желудочковых систем как компенсаторный механизм изменения объема мозга (Roza S.J .et al., 2008; Wu Z.M. et al., 2019).

5.2. Функциональные исследования при гиперкинетическом расстройстве

5.2.1. Визуальный анализ ЭЭГ

Изучались качественные характеристики ЭЭГ, где степень выраженности диффузных изменений биоэлектрической активности отражает совокупное

представление о характере нарушений биоэлектрической активности. Полученные данные представлены в таблице 5.2.1.1.

Таблица 5.2.1.1 - Степень выраженности диффузных изменений биоэлектрической активности (БЭА) при гиперкинетическом расстройстве

Степень выраженности	Импульсивный тип (n=120)		Гиперактивный тип (n=136)		Невнимательный тип (n=148)		Контроль (n=90)		p 1-к p 2-к p 3-к	p 1-2 p 2-3 p 1-3
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Незначительная	82	68,3	92	67,6	43	29,1	54	60	0,1151 0,3409 0,0121*	0,8093 0,0000* 0,000003*
Умеренная	38	31,7	28	32,4	91	61,5	36	40	0,7829 0,0019* 0,0028*	0,0444* 0,0000* 0,00009*
Средняя	0	0	0	0	11	7,4	0	0	-	-
Выраженная	0	0	0	0	3	2	0	0	-	-

* - p≤0,05

При оценке степени выраженности диффузных нарушений биоэлектрической активности головного мозга выяснилось, что во всех выделенных группах преобладает незначительно выраженная и умеренная степень. Средняя и выраженная степени диффузных изменений регистрировались только при невнимательном типе, где составили, соответственно 7,4% и 2%. При невнимательном типе ГР частота незначительной выраженности значимо уступали и группе контроля (29,1% и 60%, соответственно, при p=0,0121) и импульсивному (68,3%, p=0,000003*) и гиперактивному типам (67,6%, p=0,0000*), а частота умеренной степени выраженности преобладала как над группой контроля (61,5% и 40%, соответственно, при p=0,0028*), так и над импульсивным (31,7%, p=0,00009*) и гиперактивным (32,4%, p=0,0000*) типами ГР. Полученные данные отражены на рисунке 5.2.1.1.

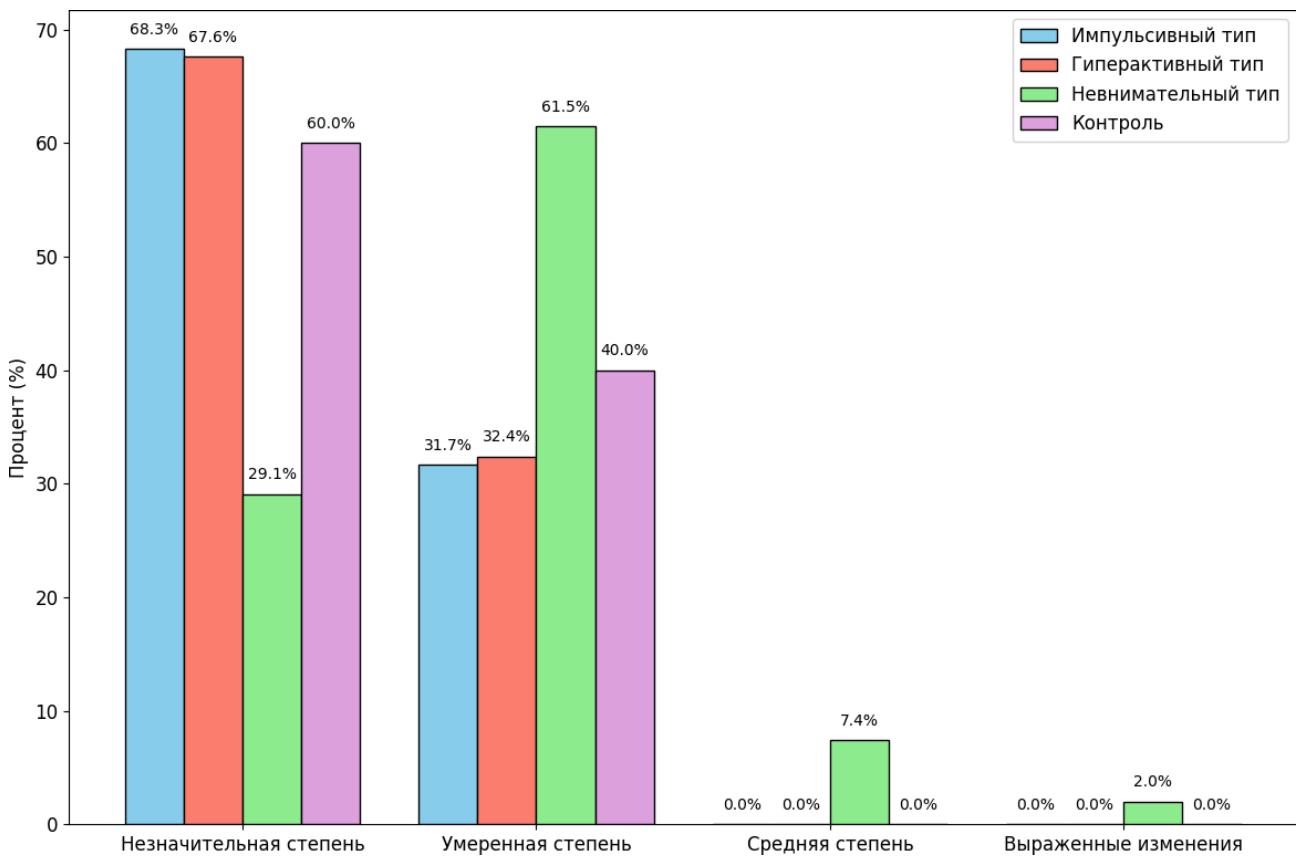


Рисунок 5.2.1.1 - Степень выраженности диффузных изменений ЭЭГ при гиперкинетическом расстройстве

Импульсивный и гиперактивный типы по частоте незначительной степени выраженности (68,3% и 7,6%, соответственно) не отличались от группы контроля (60%) и между собой, но преобладали над невнимательным типом (40% при $p=0,000003$ и $p=0,0000$, соответственно). По частоте умеренной выраженности диффузных изменений если импульсивный тип не отличался от группы контроля, то гиперактивный тип незначительно уступал (32,4% и 40%, соответственно, при $p=0,0019$).

Кроме того, при гиперактивном типе ГР частота умеренной степени выраженности очень незначительно, но значимо превышала таковую при импульсивном типе (32,4% и 31,7%, при $p= 0,0444$).

Таким образом, по степени выраженных диффузных изменений биоэлектрической активности импульсивный и гиперактивный типы почти не

отличаются между собой и отличаются лишь по умеренным изменениям, где гиперактивный тип очень незначительно преобладает по частоте над импульсивным.

Основные отличия наблюдаются при невнимательном типе, который значимо уступает по частоте незначительной степени и преобладает по умеренной степени выраженности и над группой контроля, и над остальными группами за счет преобладания медленной тета-активности. Данные представлены в таблице 5.2.1.2.

Таблица 5.2.1.2 - Показатели визуального анализа ЭЭГ у обследуемых групп

Наименование группы и количество лиц в группе	Сравнительные признаки электроэнцефалограммы по группам						
	Распределение альфа-активности нормальное	Очаг полиморфной активности в тем.-зат. обл.	Иrrитация тем.- зат. отделов коры больших полушарий	Пароксизмальная активность в фоновой записи	Функциональные пробы		
					Эпикактивность на ГВ	Реакция на фотостимуляцию	
Импульсивный тип (n=120)	Абс	50	18	21	4	5	2
	%	41,7	15	17,5	3,3	4,2	1,7
Гиперактивный тип (n=136)	Абс	49	25	49	11	11	13
	%	36	18,4	36	8,1	8,1	9,6
Невнимательный тип (n=148)	Абс	58	67	93	55	36	56
	%	39,2	45,3	62,8	37,2	24,3	37,8
Контроль (n=90)	Абс	70	3	3	11	7	7
	%	77,8	3,3	3,3	12,2	7,8	7,8
р 1-к		0,0008*	0,0025*	0,0409*	0,1118	0,3105	0,0587
р 2-к		0,00001*	0,0031*	0,000002*	0,6951	0,8203	0,7897
р 3-к		0,00021*	0,0000*	0,0000*	0,0019*	0,0164*	0,00015*
р 1-2		0,5501	0,3547	0,0053*	0,1578	0,1578	0,0414*
р 2-3		0,3318	0,0002*	0,00007*	0,0000*	0,0019*	0,00001*
р 1-3		0,9030	0,00002*	0,0000*	0,0000*	0,0003*	0,0000*

* - p≤0,05

Также рассматривалась частота случаев нормального распределения альфа-активности в группах и группе контроля, частота случаев наличия очага полиморфной низкоамплитудной активности в теменно-затылочных отведениях, а также наличия явлений ирритации в теменно-затылочных отведениях и частота случаев наличия пароксизмальной активности в фоне, на фоне проведения пробы на гипервентиляцию и фотостимуляцию.

Обработка статистических данных показала, что по частоте нормальное распределение альфа-активности в группе контроля (77,8%) достоверно преобладала над частотой выявления случаев данного критерия визуального анализа ЭЭГ во всех группах ГР (41,7%, $p=0,0008$; 36%, $p=0,00001$; 39,2%, $p=0,0021$). Частота нормального распределения альфа-активности в группах ГР значимо не отличалась между собой.

По частоте выявления очагов полиморфной активности в теменно-затылочных отведениях наблюдалась обратная картина: значимое преобладание в группах (15,5%, $p=0,0025$; 18,4%, $p=0,031$; 45,3%, $p=0,0000$) над группой контроля (3,3%). Причем, если импульсивный и гиперактивный типы между собой значимо не отличались, то по частоте выявленных случаев данного критерия невнимательный тип (45,3%) преобладал и над импульсивным (15,5, $p=0,0002$) и над гиперактивным (18,4%, $p=0,0002$) типами.

Распределение частот нормального распределения альфа-активности и очагов полиморфной активности в теменно-затылочных отведениях в группах и группе контроля на первый взгляд выглядит подобным с учетом анализа значимого преобладания с учетом того, что альфа-ритм оценивается именно в теменных и затылочных отведениях. Однако проверка данного тезиса путем проведения корреляционного анализа по методу Spearman Rank выявила обратную статистически значимую зависимость лишь при невнимательном типе между рассматриваемыми критериями ($R=-0,17$, $p<0,05$). В остальных группах ГР и в группе контроля не обнаружена связь критериев.

По частоте выявления явлений локальной ирритации в теменно-затылочных отведениях отмечается значимое преобладание в группах

(17,5%, $p=0,0409$; 36%, $p=0,000002$; 62,8%, $p=0,0000$) над группой контроля (3,3%). В данном случае частота критерия между группами значимо отличается и нарастает от импульсивного к невнимательному, приобретая при невнимательном типе максимальные значения (62,8%).

Пароксизмальная активность регистрировалась во всех случаях в виде локальных паттернов, без тенденции к генерализации. Неспецифическая пароксизмальная активность в фоновой активности представлена высокоамплитудными медленными волнами. По частоте при импульсивном (3,3%) и гиперактивном (8,1%) типах значимо не отличалась от группы контроля (12,2%). При невнимательном типе выявлено статистически значимое преобладание частоты выявление неспецифической пароксизмальной активности в фоне над группой контроля (37,2% и 12,2%, соответственно, при $p=0,0019$). Частота выявленных случаев данного критерия не отличалась между импульсивным и гиперактивным типами, но значимо уступала таковой невнимательному (гиперактивный и невнимательный типы: 8,1% и 37,2%, соответственно, при $p=0,0000$; импульсивный и невнимательный типы: 3,3% и 37,2%, соответственно, при $p=0,0000$).

Оценка статистически значимого различия частоты выявленных случаев специфической пароксизмальной активности (эпиактивности) при проведении гипервентиляции обнаружила отсутствие значимых отличий между импульсивным (4,2%) и гиперактивным (8,1%) типами и группой контроля (7,8%). По частоте выявленных случаев рассматриваемого критерия невнимательный тип (24,3%) преобладала над группой контроля ($p=0,0164$) и над импульсивным и гиперактивным типами ($p=0,0003$ и $p=0,019$, соответственно).

Эпиактивность на фотостимуляцию при импульсивном и гиперактивном типах выявлялась редко (1,7% и 9,6%, соответственно) и значимо не отличалась от группы контроля (7,8%). При невнимательном типе частота эпиактивности на фотостимуляцию (37,8%) преобладала над группой контроля ($p=0,00015$) и над импульсивным и гиперактивным типами ($p=0,0000$ и

$p=0,00001$, соответственно). Импульсивный и гиперактивный типы также отличались между собой, где частота выявленных случаев эпикактивности на фотостимуляцию при импульсивном типе (1,7%) незначительно уступала таковой при гиперактивном (9,6%, $p=0,0414$).

Описанные характеристики представлены на рисунке 5.2.1.2.

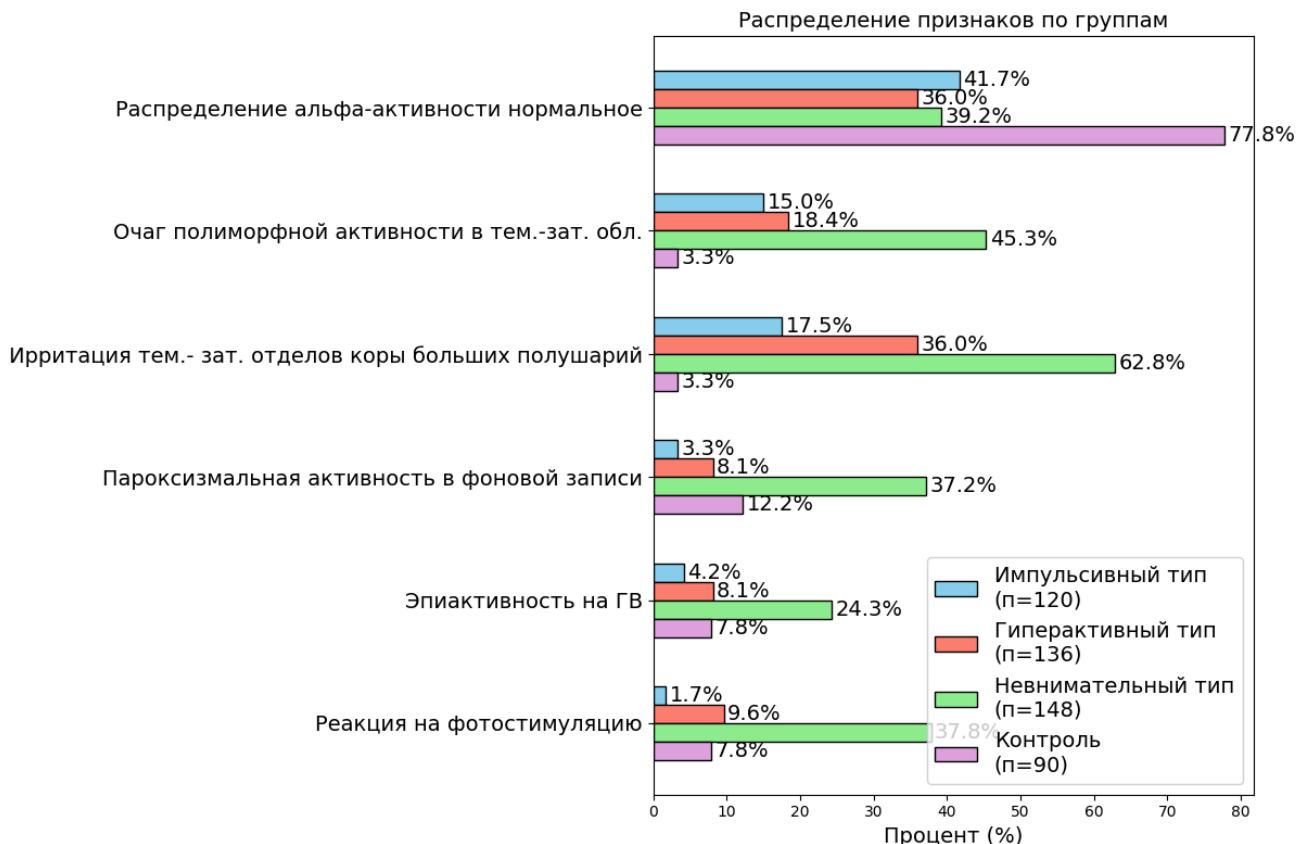


Рисунок 5.2.1.2 - Показатели визуального анализа ЭЭГ в обследуемых типах гиперкинетического расстройства

Полученные данные показывают преобладание патологической активности (очаг полиморфной активности и явления ирритативного характера в теменно-затылочных отведениях, неспецифическая пароксизмоподобная активность, локальная эпикактивность при проведении проб на гипервентиляцию и фотостимуляцию) при невнимательном типе.

Импульсивный и гиперактивный типы не отличаются от группы контроля и незначительно отличаются между собой по частоте выявленных ирритативных явлений и эпикактивности на фотостимуляцию, где устанавливается тенденция к возрастанию частоты данных критериев от первой группы ко второй.

Патологические особенности в электроэнцефалограмме (ЭЭГ) свидетельствуют о наличии резидуально-органического поражения различных уровней головного мозга, причем степень выраженности варьирует (см. рис. 5.2.1.2). В частности, в минимальной форме эти проявления представлены увеличением медленных волн, повышенной активностью быстрых ритмов и эпипроявлениями, при этом уровень их выраженности прогрессивно возрастает от импульсивного к невнимательному типу. У особей с невнимательным типом данные признаки наиболее ярко выражены. Высокоамплитудная дельта-активность указывает на поражение коры головного мозга. Появление тета-волны (нижнего частотного диапазона) связано с поражением среднего уровня ствола мозга, а активность бета-ритмов свидетельствует о вовлеченности среднего мозга (Picken C., Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R. et al., 2020). Низкоамплитудная или, наоборот, высокоамплитудная заостренная альфа-активность характерны для повреждений нижнего ствола мозга (Aboitiz F., Concha M.L., González-Billault C., Mpodozis J., 2018).

5.2.2. Количественный анализ ЭЭГ

В ходе анализа данных ЭЭГ установлено, что характеристики мощности ритмов у обследованных детей отличаются в широком диапазоне. При этом устанавливается пропорциональное увеличение всех диапазонов и поддиапазонов (тета и бета1).

В связи с этим, а также учитывая указания многих авторов на чувствительность показателей тета/бета1, проведен анализ данных отношений в группах и контрольной группе здоровых детей. Результаты исследования представлены в таблице 5.2.2.1.

Таблица 5.2.2.1 - Отношения спектральных мощностей (тета/бета), T-test

Отведения	Импульсивный типа (1) (n=120)	Гиперактивный типа (2) (n=136)	Невнимательный типа (3) (n=148)	Контроль (n=90)	p 1-к p 2-к p 3-к	p 1-2 p 2-3 p 1-3
	тета/бета1, M (S.D.)					
F1	5,81 (2,98)	6,67 (3,34)	7,45 (4,18)	4,49 (2,1)	,0004* ,0000* ,0000*	,0259* ,0971 ,0003*
F2	5,06 (2,14)	7,52 (3,72)	6,6 (4,23)	3,8 (2,38)	,0001* ,0000* ,0000*	,0000* ,0543 ,0004*
F3	6,45 (3,0)	7,34 (3,52)	6,38 (3,43)	4,51 (2,07)	,0000* ,0000* ,0001*	,0309* ,0201* ,8584
F4	5,62 (2,16)	8,5 (4,28)	6,82 (3,6)	4,73 (2,8)	,01* ,0000* ,0001*	,0000* ,0004* ,0016*
C3	6,82 (3,1)	8,52 (3,99)	5,97 (3,62)	5,98 (3,78)	,076 ,0000* ,9776	,0002* ,0000* ,0403*
C4	6,17 (2,5)	8,18 (4,63)	5,98 (3,42)	5,54 (4,32)	,19 ,0000* ,3897	,0000* ,0000* ,6081
P3	6,11 (3,57)	7,97 (4,37)	5,57 (3,02)	5,78 (3,67)	,52 ,0001* ,6233	,0003* ,0000* ,1802
P4	5,84 (3,29)	7,06 (3,64)	5,15 (2,7)	4,79 (2,88)	,017* ,0000* ,3386	,0000* ,0000* ,0608
O1	6,16 (3,26)	6,77 (4,77)	4,8 (3,54)	5,33 (3,4)	,07 ,0133* ,2548	,2408 ,0001* ,0013*
O2	4,71 (1,82)	6,97 (3,67)	4,75 (3,43)	4,58 (3,08)	,028* ,0000* ,6982	,0109* ,0000* ,0051*

* - p <0,05

Как видно из таблицы 5.2.2.1 в лобных отведениях (F1-F4) показатель отношения мощности ритмов тета/бета1 во всех группах превышает показатель группы контроля.

Сравнение тета/бета1 между группами выявило, что при импульсивном типе он принимает наименьшее значение, максимальное – при гиперактивном типе в заднелобных отведениях (F3, F4). И при невнимательном типе он уступает таковому гиперактивного типа в заднелобных отведениях и значимо не отличается от невнимательного в переднелобных отведениях.

В исследовании, проведенном с использованием электроэнцефалографии, было выявлено, что в центрально-теменных и затылочных отведениях показатели тета/бета у детей с гиперактивным типом превышают аналогичные показатели у группы контроля только при данном типе.

При этом у детей с импульсивным и невнимательным типами наблюдается отсутствие значимых отличий данных показателей от показателей контрольной группы за исключением правых теменных (P4) и затылочных (O2) отведений, где разница всё же отмечается, но не столь заметна.

Дополнительные сравнительные анализы показателей тета/бета в центрально-теменных и затылочных отведениях позволяют более четко выделить гиперактивный тип, у которого наблюдается явное преобладание данного показателя. В научной литературе показатель соотношения тета/бета считается одним из ключевых электрофизиологических маркеров невнимательности, об этом свидетельствуют многочисленные исследования (Corbetta M., Akbudak E., Conturo T.E., Snyder A.Z. et al., 1998; Picken C., Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R. et al., 2020).

Интерес представляет тот факт, что именно при гиперактивном типе гиперкинетического расстройства наблюдается преобладание показателя тета/бета, что связано с особенностями функционирования центральной нервной системы в этой группе. Это особенно актуально на фоне данных о снижении уровня норадреналина у данной группы пациентов, что, по всей видимости, играет ключевую роль в патогенезе гиперкинетического расстройства.

Эти факты имеют важное клиническое значение, так как позволяют лучше понять патофизиологические механизмы, лежащие в основе гиперактивного

поведения, а также способствуют поиску новых методов диагностики и терапии. В дальнейшем, более глубокое исследование взаимосвязи между уровнем норадреналина и электрофизиологическими показателями, такими как тета/бета, может помочь в разработке индивидуализированных подходов к лечению и коррекции данного расстройства.

В недавних научных исследованиях, например, в работе W.V. Herrera-Morales с соавт. (2023), была обнаружена существенная связь между симптомами гиперкинетического расстройства и низкой производительностью рабочей памяти, что сопровождалось более высокими показателями отношения тета/бета по сравнению с контрольной группой. Эти результаты позволяют предположить, что повышенное соотношение тета/бета связано с нарушениями когнитивных функций, особенно в отношении функции внимания и выполнения задач, требующих повышения концентрации и памяти.

Известно, что механизмы регуляции внимания и его поддержания в фокусе осуществляются при непосредственном участии нейромедиатора норадреналина, что подтверждают исследования N. Holland, T.W. Robbins и J.B. Rowe (2021). В контексте всех этих данных становится ясно, что электрофизиологические показатели, такие как тета/бета, являются важными индикаторами и маркерами для диагностики и понимания патофизиологических особенностей гиперкинетического расстройства, особенно его гиперактивного типа, а также для оценки эффективности

С целью проверки влияние биохимических показателей на рассматриваемые характеристики электроэнцефалографических ритмов проведен корреляционный анализ, где выделялись значимые связи отношения мощности тета/бета ритмов с показателями активности моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма. Полученные данные представлены в таблицах 5.2.2.2, 5.2.2.3 и 5.2.2.4.

Таблица 5.2.2.2 - Показатели корреляции отношения мощности ритмов тета/бета1 с уровнямиmonoаминов, их предшественниками и продуктами метаболизма при импульсивном типе ГР (N=120)

Периферические биохимические показатели	тета /бета , г									
	F1	F2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
A	-0,24*	0,09	-0,11	0,04	-0,11	0,06	0,03	0,01	-0,09	-0,04
НА	0,25*	-0,02	0,21*	-0,11	0,06	0,00	0,09	0,00	0,08	0,00
ДА	-0,15	0,08	-0,10	0,02	-0,14	0,06	-0,06	-0,11	-0,21*	0,00
Сер	0,07	0,21*	0,21*	0,14	0,14	0,16	0,08	0,17	0,07	-0,02
ВМК	-0,30*	-0,31*	-0,41*	-0,48*	-0,54*	-0,60*	-0,47*	-0,64*	-0,50*	-0,26*
Тир	-0,33*	-0,06	-0,45*	-0,19*	-0,46*	-0,34*	-0,34*	-0,32*	-0,39*	-0,29*
5-ОИУК	-0,17	-0,22*	-0,34*	-0,36*	-0,46*	-0,47*	-0,40*	-0,32*	-0,36*	-0,12
ГВК	-0,28*	-0,21*	-0,20*	-0,16	-0,27*	-0,30*	-0,32*	-0,33*	-0,26*	0,16
5-НТР	-0,18*	-0,13	-0,23*	-0,32*	-0,38*	-0,29*	-0,24*	-0,31*	-0,33*	-0,09
Три	-0,36*	0,13	-0,46*	-0,02	-0,36*	-0,12	-0,19*	-0,20*	-0,34*	-0,50*

* - p < 0,05

Таблица 5.2.2.3 - Показатели корреляции отношения мощности ритмов тета/бета с уровнями monoаминов, их предшественниками и продуктами метаболизма при гиперактивном типе ГР (N=136)

Показатели уровня monoаминов	тета /бета1, г									
	F1	F2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
A	-0,04	-0,13	-0,08	-0,17*	-0,07	-0,09	-0,09	-0,19*	-0,10	-0,28*
НА	-0,13	-0,11	-0,14	-0,17*	-0,29*	-0,26	-0,24*	-0,28*	-0,32	-0,41*
ДА	0,02	0,16	0,03	0,12	-0,15	-0,05	-0,19*	-0,03	-0,25	-0,34*
Сер	0,21*	0,15	0,07	0,23*	0,26*	0,36	0,15	0,21*	0,10	0,08
ВМК	-0,15	0,00	-0,14	-0,09	-0,30*	-0,13	-0,23*	-0,13	-0,31*	-0,25*
Тир	-0,14	-0,12	-0,22*	-0,21*	-0,33*	-0,20	-0,29*	-0,34*	-0,46*	-0,48*
5-ОИУК	0,07	-0,16	-0,16	-0,23*	-0,26*	-0,18	-0,24*	-0,25*	-0,42*	-0,28*
ГВК	-0,24*	-0,09	-0,25*	-0,19*	-0,42*	-0,20	-0,23*	-0,17	-0,25*	-0,29*
5-НТР	-0,11	-0,18*	-0,29*	-0,07	-0,26*	-0,24	-0,22*	-0,26*	-0,20*	-0,35*
Три	-0,08	-0,14	-0,07	-0,27*	-0,27*	-0,25	-0,24*	-0,41*	-0,33*	-0,49*

* - p < ,05

Таблица 5.2.2.4 - Показатели корреляции отношения мощности ритмов тета/бета с уровнямиmonoаминов, их предшественниками и продуктами метаболизма при невнимательном типе ГР (N=148)

Показатели уровня моноаминов	тета /бета1, г									
	F1	F2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
A	0,04	0,02	0,12	0,11	0,06	-0,01	-0,08	-0,05	-0,02	0,12
НА	-0,08	-0,22*	-0,14	-0,06	-0,15	-0,03	0,02	-0,07	-0,16*	-0,14
ДА	0,07	0,01	-0,10	-0,05	-0,21*	0,01	0,02	-0,01	-0,10	-0,03
Сер	0,22*	0,12	0,12	0,22*	0,17*	0,33*	0,25*	0,08	-0,04	-0,08
ВМК	-0,06	-0,09	-0,16*	-0,20*	-0,21*	-0,14	-0,15	-0,14	-0,27*	-0,19*
Тир	0,36*	0,26*	0,06	0,10	-0,01	0,06	0,12	0,03	0,03	0,03
5-ОИУК	0,04	-0,01	-0,18*	-0,15	-0,23*	-0,13	-0,15	-0,18*	-0,13	-0,13
ГВК	0,12	0,14	-0,05	-0,03	-0,10	-0,02	0,03	-0,05	0,05	-0,04
5-НТР	0,21*	-0,01	0,12	0,14	0,17	0,26*	0,23*	-0,05	-0,15	-0,18*
Три	0,17*	0,09	-0,03	0,06	-0,10	0,03	0,02	-0,06	-0,04	-0,04

* - p < ,05

Как видно из таблиц 5.2.2.2-4 во всех группах преобладают значимые отрицательные корреляционные зависимости с наибольшим количеством достоверных корреляций при импульсивном типе и наименьшим - при невнимательном. Положительные корреляции при импульсивном типе ГР устанавливаются с уровнями норадреналина и серотонина, при гиперактивном – только с серотонином, при невнимательно типе – с серотонином, тирозином и триптофаном.

Очевидно, что по направлению от импульсивного к гиперактивному типам положительные корреляционные связи смещаются от уровня показателей катехоламинов к умножению корреляционных связей со звеньями обмена триптофана. Это определенно соответствует возрастанию активности вовлечения периферических биохимических показателей серотониновой системы от импульсивного типа к гиперактивному. Отрицательные корреляционные связи образуются со многими переменными во всех группах.

Обращает на себя внимание распределение корреляционных зависимостей с показателями моноаминов.

При импульсивном типе отсутствуют корреляции с норадреналином, при невнимательном – с адреналином для отношений тета/бета.

Также необходимо отметить, что корреляционные зависимости с уровнем дофамина при импульсивном и невнимательном типах устанавливаются только с левыми отведениями (при импульсивном типе – с левыми затылочными, при невнимательном – с левыми центральными). Вышеописанные данные представлены на рисунке 5.2.2.1.

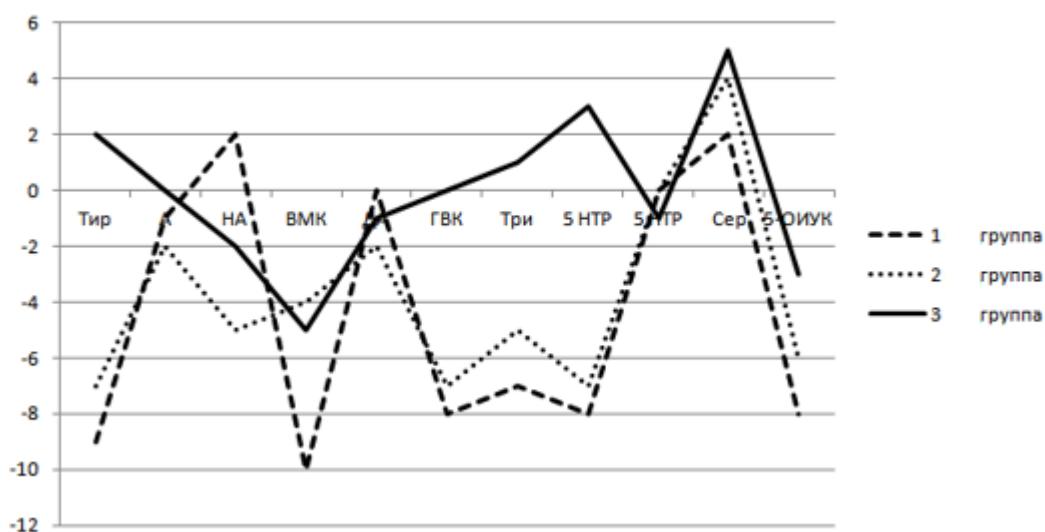


Рисунок 5.2.2.1 - Число статистически значимых положительных и отрицательных корреляционных зависимостей между отношением мощности ритмов тета/бета1 в отведениях F1 – O2

На рис.5.2.2.1 отмечено количество положительных и отрицательных связей показателей моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма (моль/л) с показателями отношения мощностей ритмов тета/бета в группах. В данном случае во всех группах большое количество отрицательных корреляций со звеньями обмена всех изучаемых систем моноаминов.

Значимые положительные корреляционные связи во всех группах устанавливаются с уровнем серотонина. При импульсивном типе дополнительно с показателем норадреналина, при невнимательном – с уровнем тирозина и триптофана и 5-гидрокситриптофана. Мы видим, что количество значимых связей периферических показателей серотониновой системы с показателям тета/бета1 возрастает по направлению от импульсивного типа к невнимательному, включая как предшественник, так и продукт обмена триптофана в третьей группе. И только при гиперактивном типе наблюдается положительная корреляция с уровнем норадреналина.

Результаты настоящего исследования показали, что общей и ключевой особенностью корреляции мощностей тета/бета во всех выделенных на группах детей с гиперкинетическим расстройством, является корреляционная связь с уровнем серотонина. Анализ взаимосвязи спектральной мощностей ритмов ЭЭГ и биохимических показателей обменаmonoаминов более гармонично выстраивается при рассмотрении отношения тета/бета в лобных отведениях.

Учитывая распределение и значимость различия отношения ритмов, необходимо обратить внимание на иерархическое распределение показателя тета/бета, который именно в лобных отведениях значимо преобладает над данными показателями группы контроля во всех группах и, одновременно, устанавливаются положительные корреляционные связи с уровнем серотонина.

Анализируя изменение отношения тета/бета по вертикали, т.е. от лобных отведений к затылочным, мы видим, что при импульсивном типе ГР этот показатель значимо уступает таковому гиперактивного и невнимательного типов в переднелобных отведениях и затем, продолжая значимо преобладать над группой контроля, выравнивается с показателями отношения мощности показателя тета/бета в заднелобных отведениях при невнимательном типе.

Эти данные лишь отчасти согласуются с результатами исследования других авторов в зарубежной и отечественной литературе, упомянутыми выше, демонстрируя, что в качестве маркера ЭЭГ гиперкинетического расстройства

перспективно разрабатывать модель изменения отношения ритмов тета/бета в лобных отведениях.

Известно, что нейромедиаторные системы имеют достаточно определенную пространственную топографию в коре больших полушарий для осуществления функции внимания и самоконтроля.

Принято считать, что серотонинергические проекции направляются преимущественно в теменно-затылочные зоны коры для обработки сенсорной информации, особенно зрительной, а также в пространственном восприятии и внимании, дофаминергические – в лобно-височные, норадренергические проекции широко распространены и располагаются диффузно. И логично получить корреляционные зависимости со звеньями дофаминовой и норадренергической системами в лобных отведениях. Но не с серотониновой.

Однако в результате настоящего исследования определяющей в оказались периферические биохимические показатели цепи обмена именно серотониновой системы. Причем, разделение на группы, опираясь на биохимическиеmonoаминовые показатели особенности детей с ГР, не позволило получить значимые различия.

Единственной особенностью, глобально отличающей группы между собой, оказалось нарастание индекса тета/бета, соответствующее росту вовлеченности периферических показателей серотониновой системы от импульсивного типа к невнимательному.

Полученные данные позволяют утверждать, что, электроэнцефалографический показатель тета/бета₁ может служить маркером невнимательности у детей с гиперкинетическим расстройством и связан с периферическими показателями в большей степени системы триптофана.

Поиск нейрофизиологических маркеров поведения monoаминовых систем у детей с гиперкинетическим расстройством обусловлен, прежде всего, заинтересованностью практических врачей в подборе схем эффективной и персонализированной терапии в связи с тем, что, электроэнцефалографическое

исследование относится к неинвазивным методикам обследования, рутинным методам диагностики, внесенных в стандарты диагностики.

В связи с этим данные о зависимости отношения мощности тета/бета1 ритмов в ЭЭГ от уровня активности периферических показателей серотониновой системы в перспективных исследованиях могут служить основой для поиска потенциальных периферических биохимических маркеров ГР.

Однако проверка этих данных требует проведения дополнительных исследований с проведением изотопных методов и учетом данных о биохимической гетерогенности гиперкинетического расстройства.

В ходе проведения анализа данных электроэнцефалограммы (ЭЭГ) было установлено, что характеристики мощности ритмов у обследованных детей значительно варьируются и отличаются в широком диапазоне. Эти различия проявляются в изменениях интенсивности и распределения мощности в различных частотных диапазонах, что свидетельствует о высокой вариабельности нейрофизиологических особенностей у данной группы пациентов.

При этом наблюдается пропорциональное изменение мощности в диапазонах тета и альфа-активности, что указывает на возможную взаимосвязь между этими ритмами и их ролью в регуляции когнитивных и эмоциональных процессов. В связи с этим, а также учитывая многочисленные рекомендации и указания многих авторов, подчеркивающих высокую чувствительность показателей соотношения тета/альфа к различным состояниям нервной системы и психологическим характеристикам, был проведен сравнительный анализ полученных данных.

Этот анализ позволил более подробно оценить особенности нейрофизиологических механизмов у обследованных детей и выявить возможные закономерности в изменениях мощности ритмов в зависимости от клинических особенностей или других факторов.

Результаты исследования представлены в таблице 5.2.2.5.

Таблица 5.2.2.5 - Отношения спектральных мощностей (тета/альфа), T-test

Отведения	Основная группа (n=404)			Контроль (n=90)			p		
	M (S.D.), мкВ ²								
	тета	альфа	тета/ альфа	тета	альфа	тета /альфа	тета	альфа	тета/ альфа
F1	21,68 (12,69)	22,44 (23,28)	1,21 (0,7)	8,77 (6,69)	9,62 (11,09)	1,28 (0,51)	**	**	0,3437
F2	20,83 (13,76)	22,48 (26,99)	1,26 (0,87)	8,03 (5,21)	9,71 (10,01)	1,81 (2,17)	**	**	0,0001*
F3	23,08 (12,55)	23,54 (17,89)	1,34 (0,85)	9,33 (7,77)	9,36 (11,13)	1,62 (0,99)	**	**	0,0067*
F4	22,12 (12,84)	24,44 (22,6)	1,27 (0,9)	8,69 (5,94)	9,82 (10,47)	1,23 (0,91)	**	**	0,7269
C3	22,41 (12,04)	27,93 (17,83)	1,04 (0,75)	10,56 (10,93)	12,86 (24,35)	1,53 (0,77)	**	**	0,0000*
C4	21,81 (11,85)	30,2 (22,69)	1,01 (0,78)	8,43 (8,63)	12,2 (16,61)	1,24 (1,18)	**	**	0,0205*
P3	22,21 (12,85)	36,65 (22,4)	0,85 (0,69)	10,12 (8,36)	21,58 (38,27)	1,15 (0,83)	**	**	0,0003*
P4	23,69 (18,25)	39,9 (29,1)	0,81 (0,59)	9,1 (8,48)	18,94 (25,94)	1,09 (1,26)	**	**	0,0013*
O1	26,68 (18,37)	62,75 (41,57)	0,73 (1,17)	12,28 (8,88)	26,25 (29,02)	0,92 (0,81)	**	**	0,1386
O2	26,33 (19,04)	73,19 (54,82)	0,55 (0,48)	9,03 (6,88)	30,57 (42,74)	0,88 (0,97)	**	**	0,0000*

* - p < 0,05, ** - p=0,0000

Как видно из таблицы 5.2.2.5, мощности тета- и альфа ритмов в основной и контрольной группах значимо отличаются во всех отведениях, а их отношения преобладают в группе контроля во всех отведениях правой гемисфера и билатерально в центрально-теменных отведениях.

У детей с ГР изучалось содержание периферических показателейmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма с целью дальнейшего выявления связей с нейрофизиологическими показателями, что иллюстрируется данными, представленными в таблице 5.2.2.6.

Таблица 5.2.2.6 - Показатели экскреции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки, мг/сут), также отношения этих показателей при гиперкинетическом расстройстве

Биохимические показатели	Основная группа, мкг/сутки	Контроль, мкг/сутки	p
A	9,58±5,79*	4,51±3,71	0,0001
НА	12,88±2,4*	20,44±2,9	0,0001
ДА	117,9±68,74*	167,15± 86,54	0,0001
Тир	16,74±7,25*	20,94±13,21	0,0001
ГВК	3,15±1,54*	3,73±1,78	0,0017
ВМК	2,22±0,82*	2,55±1,06	0,0013
Три	11,31±5,09*	12,85±8,65	0,0255
5-НТР	0,1±0,23*	0,24±0,39	0,0001
Сер	0,15±0,19	0,15±0,12	0,8033
5-ОИУК	3,78±1,46*	4,26±2,02	0,0101

* - p < 0,05

Как видно из таблицы 5.2.2.6, основная группа детей с ГР значимо отличалась от контрольной по всем биохимическим параметрам за исключением показателя серотонина.

С целью установления связи между биохимическими параметрами и показателями невнимательности, гиперактивности и импульсивности у детей основной группы проведен корреляционный анализ.

Результаты анализа обнаружили значимые корреляционные связи только со звеньями обмена катехоламинов с показателями невнимательности, гиперактивности и импульсивности и не обнаружились взаимосвязь основных клинических показателей ГР со звеньями индоламиновой системы, за исключением их предшественника, триптофана. Причем уровень триптофана образует корреляционные зависимости со всеми клиническими показателями. Однако, если с показателем невнимательности уровень триптофана образует положительную корреляционную связь, то с показателями гиперактивности и импульсивности – отрицательную. Данные представлены в таблице 5.2.2.7.

Таблица 5.2.2.7 - Корреляционная зависимость биохимических показателей в суточной моче с уровнями невнимательности, гиперактивности и импульсивности по шкале SNAP-IV при гиперкинетическом расстройстве, г

	Основная группа		
	Невнимательность, 2,66±0,29 у.е.	Гиперактивность, 2,02±0,51 у.е.	Импульсивность, 2,35±0,58 у.е.
A	-.04	-.12*	-.06
НА	-.21*	-.14*	.02
ДА	-.13*	.01	.02
Тир	-.11*	-.04	.03
ГВК	.01	.03	.08
ВМК	.01*	.08	.25*
Три	.20*	-.12*	-.10*
5-НТР	.02	.03	.01
Сер	.04	-.07	-.09
5-ОИУК	.02	.03	-.03

* - $p < .05$

Полученные результаты отчасти согласуются с данными V.A. Russell, который в 2002 году на модели животных выдвинул гипотезу дисбаланса дофаминовой и норадренергической систем. Он писал, что поведенческие нарушения являются результатом дисбаланса между норадренергической и дофаминергической системами в префронтальной коре, со снижением дофаминергической активности на фоне активизации норадренергической (Russell V.A., 2002).

Наибольшее количество значимых корреляционных связей уровней моноаминов у детей с гиперкинетическим расстройством обнаружено с показателями невнимательности, наименьшее - с показателями импульсивности. Но во всех случаях отмечается вовлечение разных звеньев обмена моноаминов. Это согласуется с точкой зрения F. Aboitiz, высказанной в 2014 году, согласно которой, развитие гиперкинетических симптомокомплексов у детей связано с нарушением регуляции уровня

катехоламинергических систем в нейронных сетях пассивного режима, выявления значимости и экзекуторных функций (Aboitiz F., Ossandón T., Zamorano F., Palma B., Carrasco X., 2014; Aboitiz F., Concha M.L., González-Billault C., Mpodozis J., 2018).

Между показателями тета/альфа и уровнемmonoаминов получены многочисленные (в основном, отрицательные) корреляции во всех отведениях. Однако с показателями клинических симптомов ГР, напротив, значимыми оказались лишь единичные отрицательные корреляции отношения тета/альфа. С целью установления связей между показателем тета/альфа с основными симптомами ГР (невнимательностью, гиперактивностью, импульсивностью) и звеньями обмена monoаминов проводился корреляционный анализ, что представлено в таблицах 5.2.2.8 и 5.2.2.9.

Таблица 5.2.2.8 - Показатели корреляции отношения мощности ритмов тета/альфа с уровнями monoаминов, их предшественниками и продуктами метаболизма при ГР (N=404)

Показатели уровня monoаминов	тета/альфа, г									
	F1	F2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
A	-.11*	.02	.06	-.01	-.03	-.08	-.10	-.14*	-.06	-.09
НА	-.05	-.02	.02	-.13*	-.22*	-.18*	-.16*	-.21*	-.18*	-.19*
ДА	-.04	-.03	.04	-.18*	-.23*	-.18*	-.19*	-.23*	-.17*	-.21*
Сер	.13*	.18*	.11*	.16*	.15*	.19*	.15*	.14*	-.08	.03
ВМК	-.25*	-.11*	-.11*	-.32*	-.39*	-.30*	-.32*	-.31*	-.25*	-.33*
Тир	-.07	-.02	-.12*	-.19*	-.28*	-.29*	-.23*	-.32*	-.19*	-.25*
5-ОИУК	-.08	-.10	-.08	-.19*	-.24*	-.23*	-.20*	-.26*	-.17*	-.26*
ГВК	-.12*	-.04	-.21*	-.16*	-.23*	-.17*	-.18*	-.14*	-.13*	-.17*
5-HTP	.11*	.10*	.04	-.00	-.06	-.04	-.08	-.12*	-.08	-.13*
Три	-.05	-.06	.02	-.10*	-.22*	-.26*	-.19*	-.33*	-.18*	-.21*

* - p<0.05

Таблица 5.2.2.9 - Показатели корреляции отношения мощности ритмов тета/альфа с показателями невнимательности, импульсивности и гиперактивности (N=404)

Показатели основных симптомов	тета/альфа, г									
	F1	F2	F3	F4	C3	C4	P3	P4	O1	O2
Невнимательность	-.05	-.03	.01	-.02	.01	.03	-.08	-.00	.03	-.08
Гиперактивность	-.01	-.09	-.05	-.11*	.03	.03	-.02	.06	.00	.09
Импульсивность	-.04	.01	-.01	-.10*	-.10*	.01	-.12*	.03	.01	-.00

* - p<0.05

Полученные результаты формируют сложную схему корреляционных связей между симптомами гиперактивности и импульсивности и показателем отношения тета/альфа в различных областях головного мозга. В частности, установлено, что показатель гиперактивности отрицательно коррелирует с отношением тета/альфа исключительно в правых заднелобных отведениях. При этом, несмотря на наличие статистически значимой корреляционной связи, данный показатель гиперактивности в данной области не отличается по уровню от соответствующих показателей у группы контроля, как подробно показано в таблице 5.2.2.7. Эти данные свидетельствуют о том, что хотя существует определенная взаимосвязь между симптомами гиперактивности и нейрофизиологическими характеристиками, она проявляется в специфических областях мозга и не всегда сопровождается значимыми различиями по сравнению с нормой. Такой вывод подчеркивает важность дальнейшего изучения локальных особенностей мозговых ритмов и их роли в проявлении симптомов гиперактивности и импульсивности у детей.

Напротив, показатель импульсивности, кроме отрицательной корреляции с отношением тета/альфа в правых заднелобных отведениях, образует значимые корреляционные связи с показателем тета/альфа в левых центральных и теменных отведениях, где он значимо уступает группе контроля.

Следовательно, взаимосвязь нейрофизиологической характеристики (отношение тета/альфа), периферических биохимических параметров (уровни экскрецииmonoаминов) и клинических симптомов ГР целесообразно производить только в отношении показателя импульсивности, что иллюстрируется рисунком 5.2.2.2.

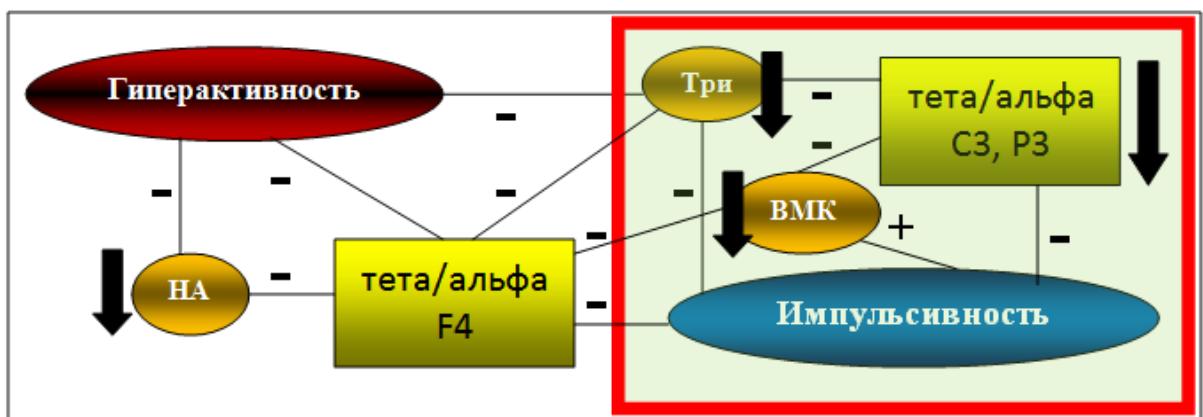


Рисунок 5.2.2.2 - Модель взаимосвязи отношения тета/альфа, показателей monoаминов и клинических симптомов гиперкинетического расстройства

Оценивая показатель импульсивности, необходимо отметить, что он отрицательно коррелирует со сниженным относительно группы контроля показателем тета/альфа в левых центрально-теменных отведениях.

В свою очередь, более низкий по сравнению с группой контроля уровень триптофана отрицательно связан как с отношением тета/альфа в левых центрально- pariетальных отведениях, так и с показателем импульсивности. С другой стороны, содержание продукта обмена катехоламинов, ванилилминдалевой кислоты (также значимо уступающее группе контроля), положительно коррелирует только с показателем импульсивности и связано с отношением тета/альфа в левых центрально- pariетальных отведениях.

Таким образом, чем выше показатель импульсивности у детей с ГР, тем ниже отношение тета/альфа в левых центрально- pariетальных отведениях. И, чем ниже уровень триптофана, тем выше показатель отношения тета/альфа в

левых центрально-теменных отведений. С другой стороны, повышение уровня продукта метаболизма катехоламинов, ванилилминдалевой кислоты, связано с повышением импульсивности и снижением показателя тета/альфа.

Объединяя полученные данные, можно сделать вывод о том, что картина распределения вектора корреляционной зависимости с отношением мощности ритмов тета/бета1 и тета/альфа имеет определенную структуру и проявляется следующим образом: во всех исследуемых группах наблюдаются положительные корреляции между уровнем серотонина и отношением мощностей ритмов тета/бета, что свидетельствует о связи между уровнем серотонина и балансом данных частотных диапазонов. В частности, в группах с импульсивным и невнимательным типами (группы 1 и 3) положительные корреляции также устанавливаются с уровнем серотонина для отношений мощности ритмов тета/альфа, что подчеркивает важность серотонинергической системы в регуляции этих показателей у данных групп. В то же время, во всех группах только отрицательные корреляции выявляются с предшественникомmonoаминов тирозином и продуктами метаболизма дофамина и серотонина для отношения мощностей ритмов тета/бета. Эти результаты указывают на наличие обратной связи или регуляторных механизмов, связанных с monoаминовой системой, которые оказывают влияние на соотношение этих частотных диапазонов. Таким образом, совокупность данных демонстрирует сложную взаимосвязь между нейрохимическими показателями и характеристиками мозговых ритмов, что может иметь важное значение для понимания патофизиологических механизмов различных психоневрологических состояний.

Таким образом, анализ взаимосвязи спектральной мощностей ритмов ЭЭГ и биохимических показателей обмена monoаминов более гармонично выстраивается при рассмотрении отношения тета/бета в лобных отведениях.

Данные представлены на рисунке 5.2.2.3.

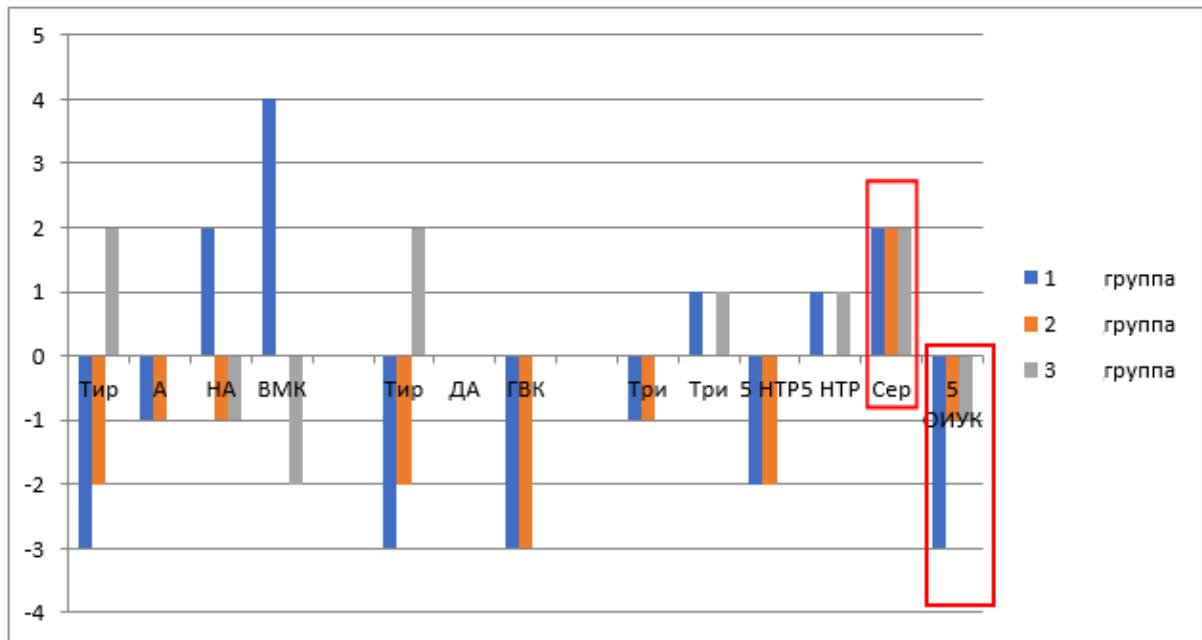


Рисунок 5.2.2.3 - Число статистически значимых положительных и отрицательных корреляционных зависимостей между отношением мощности ритмов тета/бета в отведениях F1 –F4

Из рисунка 5.2.2.3 видно, что во всех лобных отведениях у всех группы обследованных детей положительные корреляционные связи отношения мощности тета/бета ритмов устанавливаются с показателем моноаминов, отрицательные с продуктами обмена серотонина – 5-ОИУК.

Данное исследование выделяет связь импульсивности с левыми центрально-париетальными отделами головного мозга, которые методом ЭЭГ, отражаются на динамике отношения тета/альфа. Ранее, в работах M.I. Posner и S.E. Petersen (1990) обсуждалось, что теменные зоны, расположенные вокруг внутритеменной борозды, включаются в звенья системы переключения зрительного внимания. Совместно с фронтальными они активизируются в ситуациях, требующих реализации механизмов избирательного внимания, составляя, так называемую, «фронтопариетальную систему внимания» (Corbetta M., 1998; Corbetta M., Akbudak E., Conturo T.E., Snyder A.Z. et al., 1998).

Механизмы формирования импульсивности оказались гораздо сложнее расстройства функции внимания, поскольку, с одной стороны, обеспечиваются несостоятельностью системы внимания, а с другой, - формируют нарушения поведения в широком спектре психопатологических синдромов (Крыжановский Г.Н., 1980; Бобров А.Е., Усатенко Е.В., 2021; Barkley R.A., Anastopoulos A.D., Guevremont D.C., Fletcher K.E., 1992; Ernst M., Liebenauer L.L., King A.C., Fitzgerald G.A. et al., 1994; Barkley R.A., Grodzinsky G., DuPaul G.J., 1992; Baving L., Laucht M., Schmidt M.H., 1999; Magara F., Ricceri L., Wolfer D.P., Lipp H.P., 2000; Ptak R., Schnider A., 2011).

Известно, что серотониновая и норадренергическая системы тесно связаны. Так, норадреналин может оказывать как прямое, активирующее влияние на функции серотониновых рецепторов, так и обратное, тормозящее (Lucki I., O'Leary O.F., 2004). В свою очередь, серотонин подавляет активность норадреналина (Wolff M.C., Leander J.D., 2002). Возможно, по этой причине в настоящем исследовании повышение уровня импульсивности положительно коррелирует с содержанием продукта обмена катехоламинов, ванилилминдалевой кислотой, которая, в свою очередь, обратно коррелирует с отношением тета/альфа.

Некоторые исследователи также отмечали роль серотониновой гипофункции в модуляции импульсивного акта (Wolff M.C., Leander J.D., 2002; Seo D., Patrick C.J., Kennealy P.J., 2008), что согласуется с результатами настоящего исследования, где повышение уровня импульсивности обратно коррелирует с содержанием триптофана, предшественника серотонина.

Поиск нейрофизиологических маркеров поведения моноаминовых систем у детей с гиперкинетическим расстройством обусловлен, прежде всего, заинтересованностью практических врачей в подборе схем эффективной и персонализированной терапии в связи с тем, что, электроэнцефалографическое исследование относится к неинвазивным методикам обследования, рутинным методам диагностики, внесенных в стандарты диагностики. Поэтому данные о зависимости отношения мощности тета/альфа ритмов в ЭЭГ от уровня

активности серотониновой и норадренергической систем в перспективных исследованиях могут служить ориентиром терапевтической эффективности в комплексной реабилитации детей с ГР.

Глава 6. ФАКТОРЫ РИСКА ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ

Биологические факторы играют ключевую роль в развитии хронических расстройств, выступая в качестве наследственных механизмов, неспецифических инициирующих триггеров, а также факторов, связанных с ранним повреждением головного мозга. Эти элементы вместе формируют фундаментальную основу для понимания патогенеза таких состояний, воздействуя на различные уровни физиологического и клеточного функционирования.

Эти компоненты оказывают существенное влияние на развитие и течение заболевания, а также обеспечивают индивидуальные особенности каждого клинического случая. В частности, наследственные механизмы могут определять предрасположенность к развитию расстройства, в то время как неспецифические «пусковые» факторы могут инициировать его проявление у предрасположенных лиц. Кроме того, повреждения головного мозга в раннем возрасте могут способствовать формированию патологического состояния и усложнять его течение. Факторы взаимодействуют между собой, создавая сложную патогенетический механизм, который способствует поддержанию и закреплению симптоматики заболевания (Давыдовский И.В., 1962).

Гиперкинетическое расстройство, являясь хроническим и непроцессуальным нарушением детского возраста, согласно данным современной литературы, проявляет сходные закономерности развития и патогенеза. Многокомпонентный этиопатогенетический механизм объясняет сложность диагностики и необходимость комплексного подхода к выявлению факторов риска. В литературных источниках подчеркивается, что развитие гиперкинетического расстройства связано с совокупностью биологических, психологических и социальных факторов, что подтверждается многочисленными исследованиями (Ясюкова Л.А., 1997; Заваденко Н.Н., 2014; Sandberg S., 1996).

В связи с этим перед нами стояла задача не только уточнить перечень факторов риска в исследуемой выборке пациентов, но и определить их относительную значимость как в отдельности, так и в совокупности с другими факторами в анамнезе заболевания. Такой подход позволял более полно понять патогенетическую структуру нарушения и выявить наиболее значимые предрасполагающие условия. Для этого были проведены опросы родителей с целью выявления предполагаемых причин развития данного нарушения у их детей. Анализ факторов осуществлялся по каждой из выделенных групп обследованных пациентов с учетом особенностей их клинической картины.

Особое внимание уделялось соотношению полов среди участников исследования: в каждой группе соотношение мальчиков и девочек составило примерно 9:1. Это привело к тому, что численность представителей каждой половой категории различалась. Однако при статистическом анализе данных было установлено отсутствие значимых различий в распространенности факторов риска между мальчиками и девочками. В связи с этим при обработке результатов не было произведено разделение по полу для более объективной оценки влияния факторов риска на развитие гиперкинетического расстройства.

Результаты оценки медико-биологических факторов риска данного нарушения представлены в таблице 6.1.

Таблица 6.1 - Распространенность медико-биологических факторов риска развития гиперкинетического расстройства

N	Факторы риска	Импульсивный тип		Гиперактивный тип		Невнимательный тип		Контроль		p*1-к, p*2-к, p*3-к	p*1-2, p*1-3, p*2-3
		n	%	n	%	n	%	n	%		
1	Вес при рождении										
		- до 2500г	10	8,3%	15	11%	34	23%	0	0	0,01, 0,11, 0,00
		- до 3000г	11	9,2%	12	8,8%	54	36,5%	19	21,1%	0,04, 0,00, 0,33
		- до 3500г	46	38,3%	50	36,8%	24	16,2%	39	43,3%	0,59, 0,02, 0,00
2	Рост при рождении	- до 4000г	41	34,2%	46	33,8%	23	15,5%	31	34,4%	0,49, 0,00, 0,08
		- до 50см	25	20,8%	29	21,3%	43	29,1%	36	40%	0,02, 0,03, 0,00
		- до 60см	95	79,2%	107	78,7%	105	70,9%	54	60%	0,02, 0,01, 0,00

3	Возраст отца к моменту рождения ребенка - 18-29 лет - 30-39 лет - 40-49 лет	80 35 5	66,7% 29,2% 4,2%	83 51 2	61% 37,5% 1,5%	80 55 13	54,1% 37,2% 8,8%	82 8 0	91,1% 8,9% 0	0,00, 0,01, 0,00 0,00, 0,01, 0,00 0,04, -, -	0,01, 0,00, 0,00 0,00, 0,00, 0,31 0,11, 0,73, 0,00
4	Возраст матери к моменту рождения ребенка - 18-29 лет - 30-39 лет - 40-49 лет	25 69 26	20,8% 57,5% 21,2%	22 77 37	16,2% 56,6% 27,2%	37 59 52	25% 39,9% 35,1%	28 41 21	31,1% 45,6% 23,3%	0,16, 0,64, 0,10 0,11, 0,83, 0,89 0,65, 0,66, 0,85	0,03, 0,61, 0,01 0,59, 0,00, 0,00 0,09, 0,02, 0,02
5	Обострение хронической патологии у матери в период беременности	9	7,5%	11	8,1%	19	12,8%	3	3,3%	0,26, 0,22, 0,14	-, -, 0,09
6	Хронические заболевания до рождения ребенка - у матери - у отца	32 4	26,7% 3,3%	31 2	22,8% 1,5%	52 8	35,1% 5,4%	2 0	2,2% 0	0,00, 0,02, 0,00 0,11, -, -	0,03, 0,74, 0,06 -, -, 0,04
7	Беременность протекала с осложнениями	19	15,8%	22	16,2%	61	41,2%	6	6,7%	0,04, 0,53, 0,00	0,59, 0,00, 0,00
8	Токсикоз	30	25%	36	26,5%	62	41,9%	19	21,1%	0,45, 0,31, 0,00	0,46, 0,00, 0,00
9	Угроза выкидыша	17	14,2%	17	12,5%	32	21,6%	8	8,9%	0,31, 0,14, 0,14	0,59, 0,31, 0,01
10	Анемия беременных	20	16,7%	22	16,2%	34	23%	7	7,8%	0,08, 0,62, 0,01	-, 0,36, 0,06
11	АбORTы до беременности	16	13,3%	19	14%	22	14,9%	20	22,2%	0,26, 1,0, 0,08	0,59, 0,59, 1,0
12	Осложнения в родах / Патологическое течение родов - у матери - у ребенка	40 18	33,3% 15%	20 20	14,7% 14,7%	1 26	0,7% 17,6%	4 2	4,4% 2,2%	0,11, -, - 0,00, 0,08, 0,01	0,11, 0,00, 0,22 0,59, 0,22, 0,01
13	Родовая травма	12	10%	16	11,8%	33	22,3%	1	1,1%	0,09, 0,00, 0,00	0,36, 0,36, 0,22
14	Фебрильные судороги	5	4,2%	8	5,9%	20	13,5%	0	0	0,016, 0,04, 0,00	0,11, 0,11, -
15	Преждевременные роды	20	16,7%	15	11%	11	7,4%	3	3,3%	0,04, 0,11, 0,04	0,03, 0,53, 0,012
16	Слабая родовая деятельность	14	11,7%	16	11,8%	25	16,9%	7	7,8%	0,01, 0,14, 0,00	0,59, 0,59, 0,36
17	Гипоксия в родах	16	13,3%	17	12,5%	19	12,3%	3	3,3%	0,49, 0,46, 0,16	-, 0,09, 0,02
18	Указание на признаки раннего повреждения ЦНС в анамнезе	20	16,7%	23	16,9%	28	18,9%	7	7,8%	0,03, 0,06, 0,01	0,59, 0,00, 0,00
19	Отставание в моторном развитии (удержание головы, посадка, ходьба)	19	15,8%	22	16,2%	98	66,2%	2	2,2%	0,7, 0,35, 0,00	0,59, 0,00, 0,00

20	В период до 1 года выставлялись диагнозы: перинатальная энцефалопатия или гипоксически-ишемическая энцефалопатия	21	17,5%	24	17,6%	49	33,1%	3	3,3%	0,01, 0,02, 0,00	0,59, 0,00, 0,00
21	На первом году жизни отмечались проявления синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	52	43,3%	18	13,2%	100	67,6%	3	3,3%	0,01, 0,02, 0,00	0,00, 0,00, 0,00
22	ЧМТ (сотрясение головного мозга)	3	2,5%	2	1,5%	37	25%	1	1,1%	0,59, 0,00, 0,01	-, -, -

Примечание: * при $p < 0,05$ различие статистически значимо; $p 1\text{-к}, p 2\text{-к}, p 3\text{-к}$ – значимость различия частот группы ГР и группы контроля; $p 1\text{-2}, p 1\text{-3}, p 2\text{-3}$ – значимость различия частот факторов между группами

Необходимо отметить, что среди всех выделенных медико-биологических факторов аборты до беременности и обострение хронической патологии матери во время беременности не имели статистически значимого различия ни между каждой из выделенных групп и группой контроля, ни между собой. Кроме того, такие факторы, как «возраст матери к моменту рождения ребенка» и «угроза выкидыша» не отличаются по частоте выявления от группы контроля, хотя и отличаются между собой.

Во всех изучаемых группах наблюдается статистически значимое преобладание ряда медико-биологических факторов по сравнению с контрольной выборкой. Так, у участников групп чаще фиксируется вес при рождении около 3500 г, а рост превышает 50 см. Средний возраст отца в момент рождения ребенка преимущественно варьируется в диапазоне 30–39 лет, тогда как среди молодых отцов (19–29 лет) наблюдается меньшая частота. Преобладающими являются хронические заболевания у матерей, в то время как фебрильные приступы, несмотря на редкость, также встречаются. В первые сутки жизни у многих детей отмечаются признаки перинатальной энцефалопатии, а в течение первого года — проявления синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. Все перечисленные факторы выглядели характерными для рассматриваемого расстройства, но не являлись

специфическими для выделенных групп. Детализированные данные представлены на рисунке 6.1.

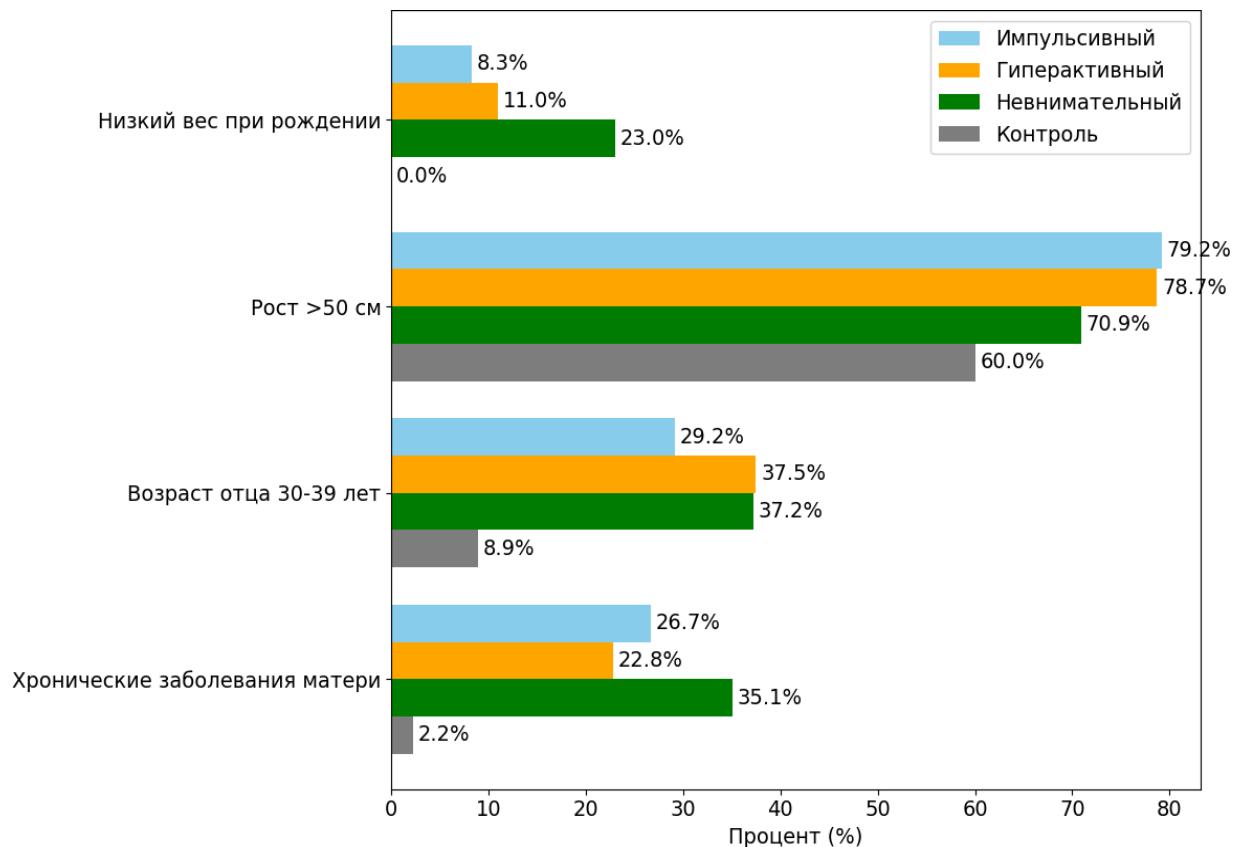


Рисунок 6.1 - Распределение медико-биологических факторов, статистически значимо преобладающих при всех типах гиперкинетического расстройства

Ряд медико-биологических факторов со статистически значимым преобладанием над группой контроля отмечался не во всех группах, а только в отдельных случаях. Так, при невнимательном типе гиперактивности и расстройства (ГР) у обследованных женщин чаще наблюдались осложнения беременности: их доля составляла 41,2%, тогда как в группе контроля — всего 6,7%, при этом уровень статистической значимости был $p=0,04$. Кроме того, у женщин с невнимательным типом ГР значительно чаще регистрировался токсикоз во время беременности — 41,9% по сравнению с 21,1% в контрольной группе ($p=0,001$). Также у данной категории женщин отмечалась более высокая

частота анемии беременных — 23% против 7,8% в контрольной группе ($p=0,01$), а случаи преждевременных родов составляли 7,4% против 3,3%, что также было статистически значимо ($p=0,04$). Не менее важным фактором было отставание в моторном развитии у детей — наблюдалось у 66,2% детей с невнимательным ГР по сравнению с всего 2,2% в контрольной группе ($p=0,001$).

Некоторые другие медико-биологические факторы со статистически значимым преобладанием по частоте встречаемости также выявлялись не во всех группах и не только при невнимательном типе ГР. Например, родовая травма регистрировалась при гиперактивном и невнимательном типах расстройства — у 11,8% и 22,3% соответственно — что значительно превышало показатели контрольной группы (1,1%), при этом уровень статистической значимости был $p=0,001$. Слабая родовая деятельность отмечалась при импульсивном и невнимательном типах ГР — у 11,7% и 16,9%, тогда как в контрольной группе этот показатель составлял всего 7,8%, что также было статистически значимо ($p=0,001$). Указание на признаки раннего поражения центральной нервной системы (ЦНС) встречалось чаще при импульсивном и невнимательном типах ГР — у 16,7% и 18,9%, соответственно — по сравнению с всего лишь 7,8% в группе контроля ($p=0,01$). И наконец, случаи черепно-мозговых травм (ЧМТ, сотрясение головного мозга), отмечались при гиперактивном и невнимательном типах ГР — у 1,5% и целых 25%, тогда как в контрольной группе этот показатель составлял всего 1,1%, что также было статистически значимым ($p=0,01$).

При этом стоит отметить, что частота обнаружения родовых травм, слабой родовой деятельности и ЧМТ среди анамнестических данных пациентов всех выделенных типов ГР не выявила статистически значимых различий между собой. В то же время такие факторы как «указание на признаки раннего поражения ЦНС» и «отставание в моторном развитии» по частоте значительно преобладали именно при невнимательном типе ГР. Все эти данные подробно представлены на рисунке 6.2.

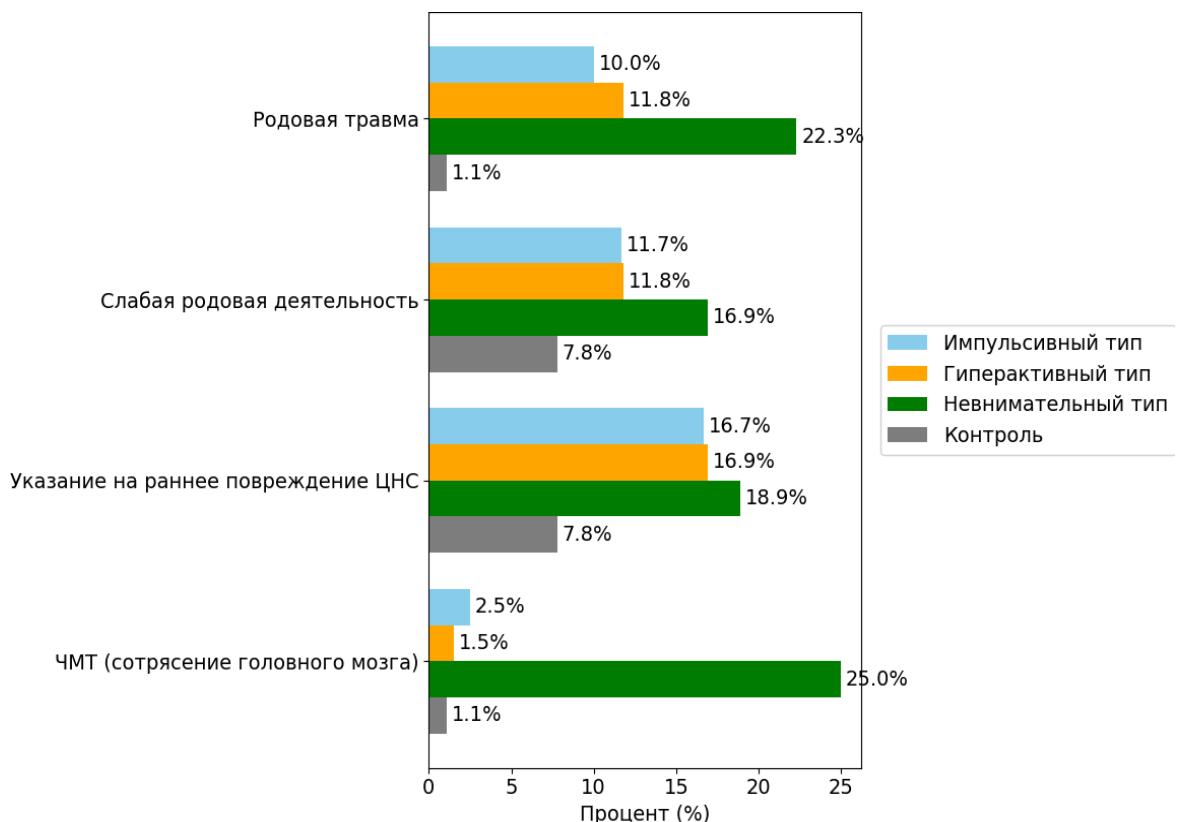


Рисунок 6.2 - Распределение медико-биологических факторов, статистически значимо преобладающих при некоторых типах гиперкинетического расстройства

Для медико-биологических факторов риска была рассчитана метод расчета отношение шансов (OR) по формуле $OR = a \times b / c \times d$, где a — число случаев исхода при наличии фактора риска, b — число отсутствия случаев исхода при наличии фактора риска, c — число случаев исхода при отсутствии фактора риска, d — число случаев отсутствия исхода при отсутствии фактора риска. Далее оценивалась значимость отношения шансов факторов риска, где рассчитывались границы 95% доверительного интервала, верхние и нижние границы.

Оценивались отношения шансов для каждой из выделенных групп (таблицы 6.2, 6.3 и 6.4).

Таблица 6.2 - Отношение шансов (OR) медико-биологических факторов риска при импульсивном типе гиперкинетического расстройства

Фактор	Импульсивный тип		Контрольная группа		p	OR	ДИ min	ДИ max
	абс	%	абс	%				
Вес при рождении								
- до 2500г	10	8,3%	-	-	<0,05	8,091	1,016	64,413
- до 3000г	11	9,2%	19	21,1%	<0,05	0,377	0,169	0,840
- до 3500г	46	38,3%	39	43,3%	>0,5	0,813	0,466	1,418
- до 4000г	41	34,2%	31	34,4%	>0,5	0,988	0,555	1,756
Возраст отца к моменту рождения ребенка								
- 18-29 лет	80	66,7%	82	91,1%	<0,05	0,195	0,086	0,443
- 30-39 лет	35	29,2%	8	8,9%	<0,05	4,221	1,848	9,639
- 40-49 лет	5	4,2%	-	-	>0,5	3,870	0,444	33,716
Возраст матери к моменту рождения ребенка								
- 18-29 лет	25	20,8%	28	31,1%	>0,5	0,583	0,311	1,091
- 30-39 лет	69	57,5%	41	45,6%	>0,5	1,617	0,932	2,804
- 40-49 лет	26	21,2%	21	23,3%	>0,5	0,909	0,473	1,747
Обострение хронической патологии у матери в период беременности	9	7,5%	3	3,3%	>0,5	2,351	0,618	8,948
Хронические заболевания до рождения ребенка	32	26,7%	2	2,2%	<0,05	16,000	3,720	68,814
- у матери	4	3,3%	-	-	>0,5	3,138	0,345	28,561
- у отца								
Беременность протекала с осложнениями	19	15,8%	6	6,7%	<0,05	2,634	1,006	6,895
Токсикоз	30	25%	19	21,1%	>0,5	1,246	0,648	2,394
Угроза выкидыша	17	14,2%	8	8,9%	>0,5	1,809	0,749	4,370
Анемия беременных	20	16,7%	7	7,8%	>0,5	2,371	0,956	5,883
АбORTы до беременности	16	13,3%	20	22,2%	>0,5	0,538	0,261	1,111
Осложнения в родах / Патологическое течение родов								
- у матери	40	33,3%	4	4,4%	<0,05	10,750	3,680	31,402
- у ребенка	18	15%	2	2,2%	<0,05	7,765	1,753	34,400
Родовая травма	12	10%	1	1,1%	<0,05	9,889	1,261	77,529
Фебрильные судороги	5	4,2%	-	-	>0,5	4,333	0,497	37,776
Преждевременные роды	20	16,7%	3	3,3%	<0,05	7,250	2,075	25,328
Слабая родовая деятельность	14	11,7%	7	7,8%	>0,5	1,566	0,605	4,056
Гипоксия в родах	16	13,3%	3	3,3%	<0,05	4,462	1,258	15,817
Указание на признаки раннего повреждения ЦНС в анамнезе	20	16,7%	7	7,8%	>0,5	2,371	0,956	5,883
Отставание в моторном развитии (удержание головы, посадка, ходьба)	19	15,8%	2	2,2%	<0,05	8,277	1,875	36,537
В период до 1 года выставлялись диагнозы: перинатальная энцефалопатия или гипоксически-ишемическая энцефалопатия	21	17,5%	3	3,3%	<0,05	6,152	1,774	21,333
На первом году жизни отмечались проявления синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	52	43,3%	3	3,3%	<0,05	22,176	6,638	74,091
ЧМТ (сотрясение головного мозга)	3	2,5%	1	1,1%	>0,5	2,244	0,230	21,932

Примечание: p -значимость различий между группами, OR -отношение шансов

При проведенном анализе факторов, ассоциированных с развитием импульсивного типа гиперкинетического расстройства (ГР), были выявлены и подтверждены статистически значимые показатели, свидетельствующие о повышенной вероятности его возникновения при наличии определенных перинатальных и послеродовых факторов.

В частности, низкий вес при рождении (до 2500 г) оказался связан с увеличением риска, при этом доля детей с таким показателем составила 8,3%, а отношение шансов (OR) достигло значения 8,091, что указывает на значительную ассоциацию (95% доверительный интервал, ДИ: 1,016–64,413). Аналогично, возраст отца в диапазоне 30–39 лет был отмечен у 66,7% случаев, связанных с импульсивным типом ГР, с OR равным 4,221 (ДИ: 1,848–9,639), что свидетельствует о повышенной вероятности развития расстройства у детей в данной группе.

Дополнительные факторы, связанные с риском развития гиперкинетического расстройства, включают наличие хронических заболеваний у матери до рождения ребенка — этот фактор был выявлен у 26,7% случаев. При этом значение Odds Ratio (OR) составило 1,848, а доверительный интервал (ДИ) — от 3,720 до 68,814, что свидетельствует о существенной и статистически значимой связи между состоянием здоровья матери и повышенным риском возникновения данного расстройства у ребенка. Также важным фактором является течение беременности с осложнениями — такие случаи отмечены у 7,5% детей, при этом OR равен 2,634, а доверительный интервал — от 1,006 до 6,895. Это говорит о том, что наличие осложнений в беременности значительно увеличивает вероятность развития гиперкинетического расстройства у ребенка.

Осложнения в родах у матери были зафиксированы у трети наблюдавшихся случаев (33,3%), и их наличие имело очень высокий OR — 10,75 (ДИ: 3,680–31,402), что подчеркивает их важность как одного из сильных предикторов развития гиперкинетического расстройства. Осложнения в родах у

ребенка также оказались значимым фактором: их наличие было зафиксировано у 15% случаев и связано с OR равным 7,765 (ДИ: 1,753–34,4), что свидетельствует о высокой степени связи между травмами или осложнениями в родах и последующим развитием расстройства.

Родовые травмы обнаружены у 10% детей и характеризуются исключительно высоким Odds Ratio — 9,889 (доверительный интервал: 1,261–77,529), что свидетельствует о мощной связи между травматическими повреждениями во время родов и развитием гиперкинетического расстройства. Кроме того, преждевременные роды составляли 16,7% случаев и были связаны с OR равным 7,250 (ДИ: 2,075–25,328), подчеркивая их важность как потенциального предиктора данного заболевания. Эти показатели указывают на существенный вклад различных перинатальных осложнений в риск возникновения гиперкинетического расстройства у детей, что делает их ключевыми аспектами при оценке факторов риска. В тоже время, гипоксия во время родов зафиксирована у 13,3% детей и связана с повышением вероятности развития расстройства, с OR около 4,462 (ДИ: 1,258–15,817). Отставание в моторном развитии обнаружено у 15,8% детей, что ассоциировано с Odds Ratio примерно 8,277 (ДИ: 1,875–36,537). Диагноз перинатальной энцефалопатии (ПЭП) был отмечен у примерно 17,5% детей в возрасте до одного года, при этом значение OR приближалось к тому же уровню (около 17,5), а доверительный интервал варьировал от 1,774 до 21,333.

Особое значение в оценке факторов риска развития гиперкинетического расстройства имеет наличие признаков повышения нервно-рефлекторной возбудимости — этот фактор был обнаружен у значительной части обследуемых детей, составляя 43,3%. Анализ показал, что наличие таких признаков связано с очень высоким показателем Odds Ratio (OR), который составляет примерно 22,176, а доверительный интервал (ДИ) — от 6,638 до 74,091. Эти данные подчеркивают его важность как одного из ключевых предикторов развития импульсивного гиперкинетического типа гиперкинетического расстройства (таблица 6.2).

Таблица 6.3 - Отношение шансов (OR) медико-биологических факторов риска при гиперактивном типе гиперкинетического расстройства

Фактор	Гиперактивный тип		Контрольная группа		p	OR	ДИ min	ДИ max
	абс	%	абс	%				
Вес при рождении								
- до 2500г	15	11%	0	0	<0,05	11,281	1,463	8,972
- до 3000г	12	8,8%	19	21,1%	<0,05	0,362	0,166	0,788
- до 3500г	50	36,8%	39	43,3%	>0,5	0,760	0,442	1,309
- до 4000г	46	33,8%	31	34,4%	<0,05	0,973	0,555	1,705
Возраст отца к моменту рождения ребенка								
- 18-29 лет	83	61%	82	91,1%	<0,05	0,153	0,068	0,341
- 30-39 лет	51	37,5%	8	8,9%	<0,05	6,150	2,750	13,752
- 40-49 лет	2	1,5%	0	0	>0,5	1,358	0,121	15,201
Возраст матери к моменту рождения ребенка								
- 18-29 лет	22	16,2%	28	31,1%	>0,5	0,427	0,226	0,809
- 30-39 лет	77	56,6%	41	45,6%	>0,5	1,560	0,913	2,665
- 40-49 лет	37	27,2%	21	23,3%	>0,5	1,228	0,662	2,277
Обострение хронической патологии у матери в период беременности	11	8,1%	3	3,3%	>0,5	2,552	0,692	9,417
Хронические заболевания до рождения ребенка								
- у матери	31	22,8%	2	2,2%	<0,05	12,990	3,024	55,809
- у отца	2	1,5%	0	0	>0,5	1,358	0,121	15,201
Беременность протекала с осложнениями	22	16,2%	6	6,7%	<0,05	2,702	1,049	6,956
Токсикоз	36	26,5%	19	21,1%	>0,5	1,345	0,714	2,535
Угроза выкидыша	17	12,5%	8	8,9%	>0,5	1,464	0,604	3,552
Анемия беременных	22	16,2%	7	7,8%	>0,5	2,288	0,934	5,607
АбORTы до беременности	19	14%	20	22,2%	>0,5	0,568	0,284	1,138
Осложнения в родах / Патологическое течение родов								
- у матери	20	14,7%	4	4,4%	<0,05	3,707	1,223	11,239
- у ребенка	20	14,7%	2	2,2%	<0,05	7,586	1,727	33,317
Родовая травма	16	11,8%	1	1,1%	<0,05	11,867	1,545	91,156
Фебрильные судороги	8	5,9%	-	-	>0,5	5,688	0,699	46,269
Преждевременные роды	15	11%	3	3,3%	<0,05	3,595	1,010	12,800
Слабая родовая деятельность	16	11,8%	7	7,8%	>0,5	1,581	0,623	4,012
Гипоксия в родах	17	12,5%	3	3,3%	<0,05	4,143	1,177	14,578
Указание на признаки раннего повреждения ЦНС в анамнезе								
23	16,9%	7	7,8%	>0,5	2,413	0,989	5,890	
Отставание в моторном развитии	22	16,2%	2	2,2%	<0,05	8,491	1,944	37,080
В период до 1 года выставлялись диагнозы: перинатальная энцефалопатия или гипоксически-ишемическая энцефалопатия	24	17,6%	3	3,3%	<0,05	6,214	1,812	21,314

На первом году жизни отмечались проявления синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	18	13,2%	3	3,3%	<0,05	4,424	1,263	15,491
ЧМТ (сотрясение головного мозга)	2	1,5%	1	1,1%	>0,5	1,328	0,119	14,870
Примечание: р - значимость различий между группами, OR -отношение шансов								

При анализе факторов, связанных с гиперактивным типом гиперкинетического расстройства (ГР), были выявлены следующие достоверные показатели. Низкий вес при рождении ребенка до 2500 г отмечен у 11% случаев, при этом отношение шансов (OR) составляет 11,281 (95% доверительный интервал, ДИ: 1,463–86,972), что свидетельствует о высокой связи между этим фактором и развитием гиперактивного типа ГР. Возраст отца в диапазоне 30–39 лет был зафиксирован у 37,5% детей с гиперактивным типом, с OR равным 6,15 (ДИ: 2,75–13,752), что указывает на значительную ассоциацию. Наличие хронических заболеваний у матери до рождения ребенка наблюдалось у 22,8% случаев и связано с повышенным риском — OR составляет 12,99 (ДИ: 3,024–55,809). Течение беременности с осложнениями было отмечено у 16,2% детей и имело OR равный 7,586 (ДИ: 1,049–6,895), что подтверждает его роль как фактора риска. Осложнения в родах у матери зафиксированы у третьей части детей (33,3%) и связаны с OR равным 10,75 (ДИ: 3,680–6,956). Осложнения в родах у ребенка наблюдались у 14,7% случаев и имели OR равный 7,765 (ДИ: 1,727–33,317). Родовая травма была зафиксирована у 11,8% детей и связана с очень высоким OR — 11,867 (ДИ: 1,545–91,156). Преждевременные роды отмечены у 11% детей и связаны с OR равным 7,250 (ДИ: 3,595–12,8). Гипоксия в родах зафиксирована у 12,5% случаев и связана с OR около 4,143 (ДИ: 1,177–14,578). Отставание в моторном развитии наблюдалось у 16,2% детей и имело очень высокий OR — 8,277 (ДИ: 8,491–37,08), что подчеркивает его значимость как предиктора гиперактивного типа ГР. Диагноз перинатальной энцефалопатии (ПЭП) до одного года был поставлен у 17,6% детей и связан с OR равным примерно 6,214 (ДИ: 1,812–21,314), что иллюстрируется данными таблицы 6.3.

Таблица 6.4 - Отношение шансов (OR) медико-биологических факторов риска при невнимательном типе гиперкинетического расстройства

Фактор	Невнимательный тип		Контрольная группа		p	OR	ДИ min	ДИ max
	абс	%	абс	%				
Вес при рождении								
- до 2500г	34	23%	0	0	<0,05	27,140	3,645	22,074
- до 3000г	54	36,5%	19	21,1%	<0,05	2,147	1,170	3,939
- до 3500г	24	16,2%	39	43,3%	<0,05	0,253	0,138	0,463
- до 4000г	23	15,5%	31	34,4%	<0,05	0,350	0,188	0,652
Возраст отца к моменту рождения ребенка								
- 18-29 лет	80	54,1%	82	91,1%	<0,05	0,115	0,254	0,052
- 30-39 лет	55	37,2%	8	8,9%	<0,05	6,062	2,727	13,476
- 40-49 лет	13	8,8%	0	0	<0,05	8,763	1,127	68,158
Возраст матери к моменту рождения ребенка								
- 18-29 лет	37	25%	28	31,1%	>0,5	0,738	0,413	1,320
- 30-39 лет	59	39,9%	41	45,6%	>0,5	0,792	0,467	1,345
- 40-49 лет	52	35,1%	21	23,3%	>0,5	1,780	0,983	3,223
Обострение хронической патологии у матери в период беременности	19	12,8%	3	3,3%	<0,05	4,271	1,227	14,874
Хронические заболевания до рождения ребенка								
- у матери	52	35,1%	2	2,2%	<0,05	23,833	5,637	100,759
- у отца	8	5,4%	0	0	>0,5	5,200	0,640	42,277
Беременность протекала с осложнениями	61	41,2%	6	6,7%	<0,05	9,816	4,029	23,917
Токсикоз	62	41,9%	19	21,1%	<0,05	2,694	1,475	4,921
Угроза выкидыша	32	21,6%	8	8,9%	<0,05	2,828	1,239	6,451
Анемия беременных	34	23%	7	7,8%	<0,05	3,536	1,495	8,367
АбORTы до беременности	22	14,9%	20	22,2%	>0,5	0,611	0,312	1,197
Осложнения в родах / Патологическое течение родов								
- у матери	1	0,7%	4	4,4%	>0,5	0,146	0,016	1,330
- у ребенка	26	17,6%	2	2,2%	<0,05	9,377	2,169	40,545
Родовая травма	33	22,3%	1	1,1%	<0,05	25,539	3,427	190,345
Фебрильные судороги	20	13,5%	0	0	<0,05	14,219	1,874	107,863
Преждевременные роды	11	7,4%	3	3,3%	>0,5	2,328	0,632	8,583
Слабая родовая деятельность	25	16,9%	7	7,8%	>0,5	2,410	0,996	5,829
Гипоксия в родах	19	12,3%	3	3,3%	<0,05	4,271	1,227	14,874
Указание на признаки раннего повреждения ЦНС в анамнезе								
28	18,9%	7	7,8%	<0,05	2,767	1,154	6,632	
Отставание в моторном развитии	48	66,2%	2	2,2%	<0,05	21,120	4,988	89,429
В период до 1 года выставлялись диагнозы: перинатальная энцефалопатия или гипоксически-ишемическая энцефалопатия								
49	33,1%	3	3,3%	<0,05	14,354	4,320	47,693	
На первом году жизни отмечались проявления синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	100	67,6%	3	3,3%	<0,05	60,417	18,173	200,853
ЧМТ (сотрясение головного мозга)	37	25%	1	1,1%	<0,05	29,667	3,992	220,482

Примечание: p - значимость различий между группами, OR -отношение шансов

При анализе факторов, связанных с невнимательным типом гиперкинетического расстройства (ГР), были выявлены и подтверждены статистически значимые показатели, свидетельствующие о высокой вероятности их влияния на развитие данного типа расстройства.

В частности, одним из наиболее значимых факторов является низкий вес при рождении ребенка до 2500 г, который отмечен у 23% случаев и имеет очень высокий показатель отношения шансов (OR) — 27,14 (ДИ: 3,645–202,074). Это свидетельствует о сильной связи между малым весом при рождении и развитием невнимательного типа ГР.

Также важным фактором является возраст отца в диапазоне 30–39 лет, зафиксированный у 37,2% детей с невнимательным типом, с OR равным 6,062 (ДИ: 2,727–13,476).

Аналогично, возраст отца в возрасте 40–49 лет указывает на повышенный риск — у 8,8% детей и OR составляет 8,763 (ДИ: 1,127–168,158).

Обострение хронической патологии у матери было отмечено у 12,8% случаев и связано с OR 4,271 (ДИ: 1,227–14,874), а наличие хронических заболеваний матери до рождения ребенка — у 35,1%, с очень высоким OR — 23,833 (ДИ: 5,637–100,759).

Течение беременности с осложнениями наблюдалось у 41,2% детей и имело OR равный 9,816 (ДИ: 4,029–23,917), что подчеркивает его значимость как фактора риска. Осложнения в родах у ребенка зафиксированы у 17,6% случаев и связаны с OR около 9,377 (ДИ: 2,169–40,545).

Родовая травма была отмечена у 22.3% детей и связана с очень высоким OR — 3.427 (ДИ: 3.427–190.345). Фебрильные судороги наблюдались у 13.5% детей и имели OR равный примерно 14.219 (ДИ: 1.874–107.863). Гипоксия в родах зафиксирована у 12.3% случаев и связана с OR около 4.271 (ДИ: 1.227–14.874).

Особое значение имеет отставание в моторном развитии — наблюдается у значительной части детей (66.2%) и связано с очень высоким OR — 21.12 (ДИ:

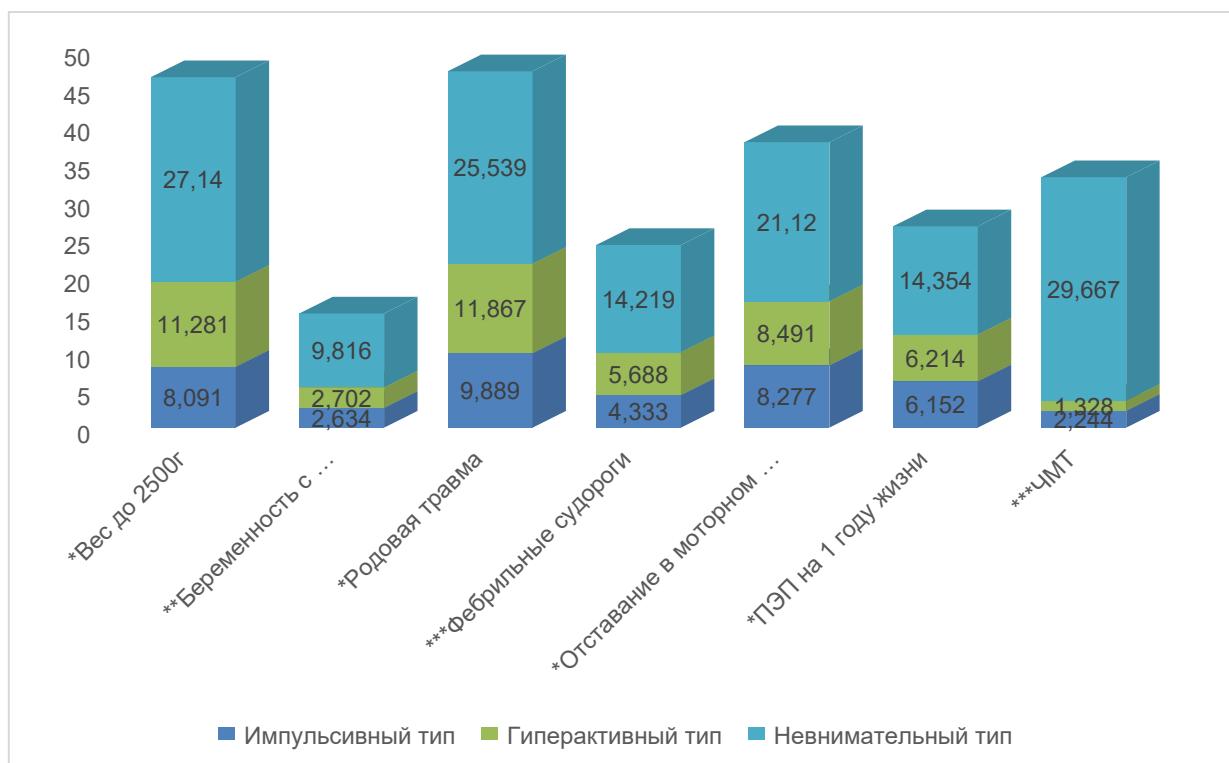
4.988–89.429). Диагноз перинатальной энцефалопатии (ПЭП) до одного года поставлен у 33.1% детей и связан с OR около 14.354 (ДИ: 4.32–47.693).

Признаки повышения нервно-рефлекторной возбудимости выявлены у большинства детей (67.6%) и связаны с очень высоким OR — примерно 60.417 (ДИ: 18.173–200.853).

Указание на черепно-мозговую травму (сотрясение мозга) также значительно повышает риск — OR равен примерно 29.667 (ДИ: 3.992–220.482), представленные в таблице 6.4.

Ранжирование наиболее значимых факторов по отношению шансов показывает их преобладание в следующем порядке (рисунок 6.3):

1. Черепно-мозговая травма (сотрясение мозга) — OR ≈29.67;
2. Вес при рождении до 2500 г — OR ≈27.14;
3. Родовая травма — OR ≈25.54;
4. Отставание в моторном развитии — OR ≈21.12;
5. Диагноз ПЭП на первом году жизни — OR ≈14.35;
6. Фебрильные судороги — OR ≈14.22;
7. Осложнения в период беременности — OR ≈9.81.



Примечание: * - OR <0.05 для всех типов ГР, ** - OR <0.05 для гиперактивного и невнимательного типов ГР, OR <0.05 только для невнимательного типа ГР

Рисунок 6.3 - Распределение медико-биологических факторов по отношению шансов (OR), статистически значимо преобладающих при гиперкинетическом расстройстве

Частота выявляемости психосоциальных и семейных факторов риска в выделенных группах гиперкинетического расстройства отличалась (таблица 6.5).

Таблица 6.5 - Распространенность психосоциальных и семейных факторов риска развития при гиперкинетическом расстройстве

Факторы риска	Импульсивный тип (1)		Гиперактивный тип (2)		Невнимательный тип (3)		Контроль		p*1-к, p*2-к, p*3-к	p*1-2, p*1-3, p*2-3
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Данная беременность нежеланной	1	0,8%	2	1,5%	4	2,7%	1	1,1%	-, -, -	-, -, -
Психотравма в период беременности	29	14,2%	31	22,8%	3	2%	4	4,4%	0,00, -, 0,01	0,59, 0,59, 0,73
Конфликтные отношения в семье	28	23,3%	29	21,3%	35	23,6%	12	12,3%	0,16, 0,03, 0,03	0,59, 0,59, 0,14
Состав семьи: неполная	36	30%	35	25,7%	34	23%	6	6,7%	0,00, 0,02, 0,00	0,07, 0,77, 0,02
В детстве у родителей наблюдалась невнимательность, гиперактивность, импульсивность										
- у отца	32	26,7%	33	24,3%	47	32,8%	0	0	0,00, 0,00, -	0,59, 0,00, 0,00
- у матери	38	31,7%	30	20,1%	6	4,1%	0	0	0,00, 0,00, 0,11	0,00, 0,00, 0,00
- у обоих родителей	21	17,5%	21	15,4%	3	2%	0	0	0,00, 0,00, -	0,36, 0,00, 0,00

* при $p < 0,05$ различие статистически значимо; p 1-к, p 2-к, p 3-к – значимость различия частот группы гиперкинетического расстройства и группы контроля; p 1-2, p 1-3, p 2-3 – значимость различия частот факторов между группами гиперкинетического расстройства

В рамках анализа психосоциальных факторов выявлено, что нежеланная беременность встречалась крайне редко и не демонстрировала статистически значимых различий между исследуемыми группами (0,8%, 1,5% и 2,7% соответственно для импульсивного, гиперактивного и невнимательного типов),

при этом показатели в контрольной группе составляли 1,1%. Остальные психосоциальные факторы, такие как «психотравма в период беременности», «конфликтные отношения в семье» и «неполная семья», практически не различались по частоте между группами. Однако отмечается тенденция к преобладанию данных факторов по сравнению с контрольной группой (6,7%), за исключением невнимательного типа ГР, где их распространенность достигала 23%. В частности, по фактору «неполная семья» при гиперактивном типе ГР наблюдалось статистически значимое снижение частоты по сравнению с невнимательным типом (25,7%, $p=0,02$).

Что касается факторов наследственной предрасположенности (семейных факторов), то их распространенность при импульсивном и гиперактивном типах превышала показатели контрольной группы. Особое внимание привлекал невнимательный тип: здесь частота семейных факторов не отличалась от контрольной, что свидетельствует о возможных особенностях генетической предрасположенности в данной подвыборке. Данные по этим аспектам представлены на рисунках 6.4 и 6.5.

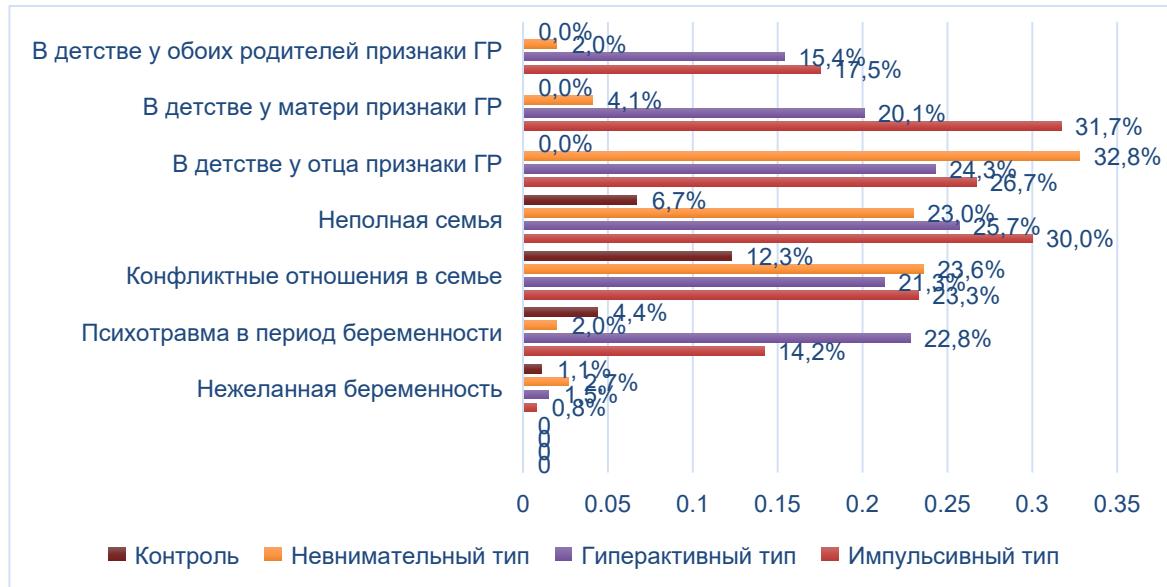


Рисунок 6.4 - Распределение психосоциальных и наследственных факторов, статистически значимо преобладающих при гиперкинетическом расстройстве над группой контроля

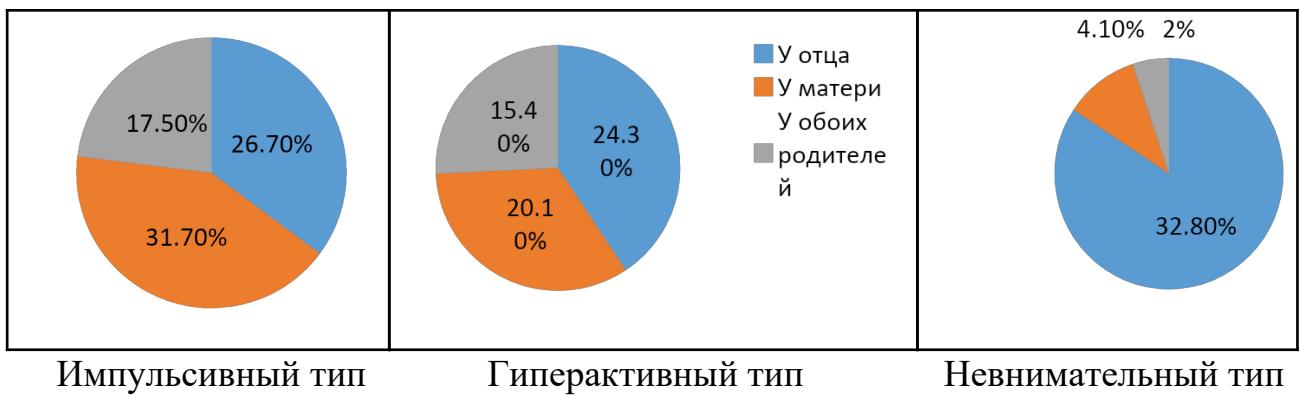


Рисунок 6.5 - Соотношение факторов наследственной предрасположенности при гиперкинетическом расстройстве

Для психосоциальных и семейных факторов также были рассчитаны отношения шансов для каждой из выделенных групп. В анализ включались следующие психосоциальные факторы: нежеланная беременность, психотравматические события в период беременности, конфликтные отношения в семье и неполная семья.

Эти факторы рассматривались как потенциальные предикторы развития гиперкинетического расстройства и его различных типов. Семейные факторы включали наличие основных симптомов гиперкинетического расстройства в детстве у одного из родителей или у обоих родителей, что также могло оказать значительное влияние на наследственную и поведенческую предрасположенность детей.

Таким образом, расчет отношений шансов для психосоциальных и семейных факторов позволил выявить важнейшие риски и направления для дальнейших исследований, а также подчеркнул значимость многофакторного подхода при изучении патогенеза гиперкинетических расстройств. Данные представлены в таблицах 6.6, 6.7 и 6.8.

Таблица 6.6 - Отношение шансов (OR) психосоциальных факторов риска развития при импульсивном типе гиперкинетического расстройства

Факторы риска	Импульсивный тип (n=120)		Контроль (n=90)		P	OR	ДИ min	ДИ max
	n	%	n	%				
Беременность нежеланной	1	0,8%	1	1,1%	p>0.5	0.748	0.046	12.121
Психотравма в период беременности	29	14,2%	4	4,4%	p<0.05	6.852	2.312	20.301
Конфликтные отношения в семье	28	23,3%	12	12,3%	p>0.5	1.978	0.943	4.148
Неполная семья	36	30%	6	6,7%	p<0.05	6.000	2.401	14.991

Таблица 6.7 - Отношение шансов (OR) психосоциальных факторов риска развития при гиперактивном типе гиперкинетического расстройства

Факторы риска	Гиперактивный тип (n=136)		Контроль (n=90)		P	OR	ДИ min	ДИ max
	n	%	n	%				
Беременность нежеланной	2	1,5%	1	1,1%	p>0.5	1.328	0.119	14.870
Психотравма в период беременности	31	22,8%	4	4,4%	p<0.05	6.348	2.156	18.685
Конфликтные отношения в семье	29	21,3%	12	12,3%	p>0.5	1.762	0.846	3.668
Неполная семья	35	25,7%	6	6,7%	p<0.05	4.851	1.947	12.090

Таблица 6.8 - Отношение шансов (OR) психосоциальных факторов риска развития при невнимательном типе гиперкинетического расстройства

Факторы риска	Невнимательный тип (n=148)		Контроль (n=90)		P	OR	ДИ min	ДИ max
	n	%	n	%				
Беременность нежеланной	4	2,7%	1	1,1%	p>0.5	2.472	0.272	22.474
Психотравма в период беременности	3	2%	4	4,4%	p>0.5	0.445	0.097	2.035
Конфликтные отношения в семье	35	23,6%	12	12,3%	p>0.5	2.013	0.984	4.121
Неполная семья	34	23%	6	6,7%	p<0.05	4.175	1.676	10.399

Анализ данных, представленных в таблицах 6.6, 6.7 и 6.8, свидетельствует о значимой роли двух психосоциальных факторов в формировании исследуемого состояния при импульсивном и гиперактивном типах ГР.

В частности, для обеих групп установлена статистическая значимость связей между факторами «психотравма в период беременности» и «неполная семья» с соответствующими показателями относительных шансов (OR).

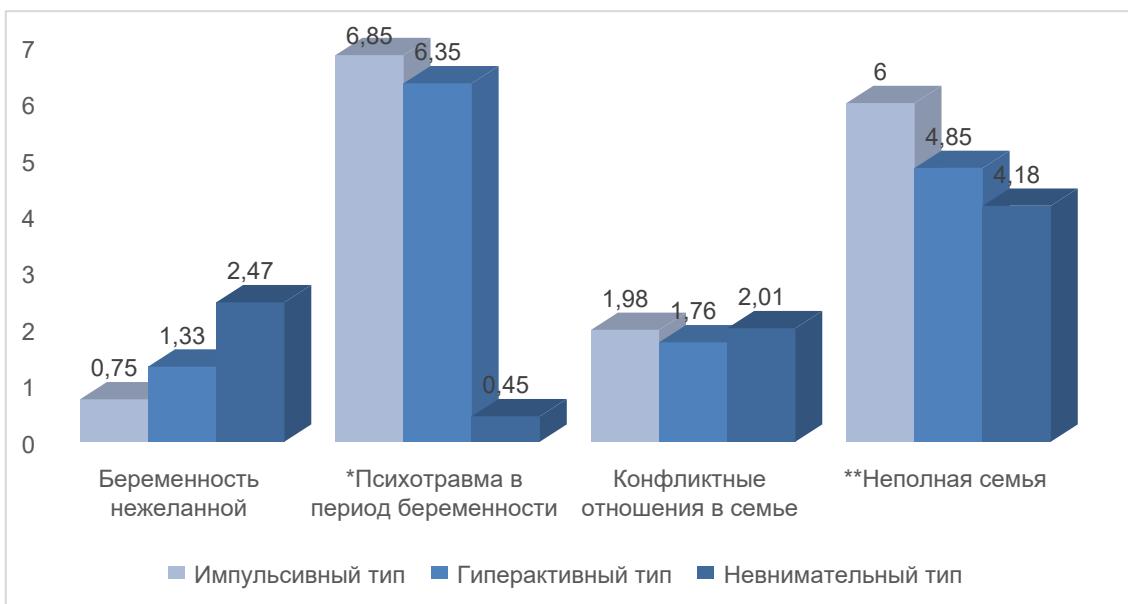
У детей с импульсивным типом гиперкинетического расстройства доля матерей, переживших психотравму во время беременности, составляет 14,2%, при этом значение OR достигает 6,85, что демонстрирует сильную ассоциацию. Аналогично, показатель «неполная семья» встречается у 30% таких детей и приводит к OR равному 6,0.

Для гиперактивного типа показатели чуть выше: 22,8% детей имеют матерей с психотравмой во время беременности, с OR 6,35, а 25,7% живут в неполных семьях — OR 4,85.

В то же время, при невнимательном типе ГР выявлен лишь один существенно связанный фактор — «неполная семья», встречающаяся у 23% детей, с OR около 4,175.

Таким образом, психосоциальные условия, как по частоте возникновения, так и по силе связи с различными типами гиперкинетического расстройства, существенно превосходят показатели, характерные для невнимательного типа данного расстройства. В частности, полученные данные свидетельствуют о том, что влияние социальных и психологических факторов играет более значимую роль при импульсивных и гиперактивных типах. Эти выводы подчеркивают важность учета широкого спектра внешних условий, эмоциональных и семейных аспектов при анализе патогенеза и диагностики гиперкинетического расстройства у разных групп исследуемых детей и подростков.

Особое значение имеет тот факт, что при импульсивном и гиперактивном типах влияние социальных факторов проявляется значительно ярче, что свидетельствует о возможности их более выраженного воздействия на развитие симптомов и течения расстройства(см. рисунок 6.6)



Примечание: * - OR <0.05 для 1 и 2 группы, ** - OR <0.05 для всех групп

Рисунок 6.6 - Распределение психосоциальных факторов по отношению шансов (OR) при гиперкинетическом расстройстве

Анализ данных, представленных ниже, в таблицах 6.9, 6.10 и 6.11, демонстрирует высокую статистическую значимость семейных факторов риска для всех исследуемых групп, что обусловлено отсутствием подобных факторов в контрольной группе. В частности, наличие симптомов ГР у отца выявлялось у 26,7% при импульсивном типе ГР с отношением шансов (OR) равным 33,01; при гиперактивном — у 24,3% (OR = 29,16); при невнимательном — у 32,8%, что соответствует OR 42,3. Аналогично, симптомы ГР у матери наблюдались у 31,77% при импульсивном типе (OR = 42,17), у 20,1% при гиперактивном типе (OR = 25,76) и у 4,1% при невнимательном типе (OR = 3,84). При наличии симптомов ГР у обоих родителей показатели составили: при импульсивном типе — 17,5% (OR = 19,3), при гиперактивном типе — 15,4% (OR = 16,62), и при невнимательном типе ГР — всего 2%, с OR равным 1,88.

Данные свидетельствуют о высокой ассоциации семейных факторов риска с развитием исследуемого состояния в при импульсивном и гиперактивном типах ГР по сравнению с контрольной группой (таблицы 6.9, 6.10, 6.11).

Таблица 6.9 - Отношение шансов (OR) семейных факторов риска развития при импульсивном типе гиперкинетического расстройства

Факторы риска	Импульсивный тип (n=120)		Контроль (n=90)		p	OR	ДИ min	ДИ max
	n	%	n	%				
Симптомы ГР у отца	32	26,7%	0	0	p<0.05	33.091	4.426	247.424
Симптомы ГР у матери	38	31,7%	0	0	p<0.05	42.171	5.662	314.081
Симптомы ГР у обоих родителей	21	17,5%	0	0	p<0.05	19.303	2.545	146.420

Примечание: p - значимость различий между группами, OR - отношение шансов

Таблица 6.10 - Отношение шансов (OR) семейных факторов риска развития при гиперактивном типе гиперкинетического расстройства

Факторы риска	Гиперактивный тип (n=136)		Контроль (n=90)		p	OR	ДИ min	ДИ max
	n	%	n	%				
Симптомы ГР у отца	33	24,3%	0	0	p<0.05	29.155	3.909	217.456
Симптомы ГР у матери	30	20,1%	0	0	p<0.05	25.755	3.444	192.599
Симптомы ГР у обоих родителей	21	15,4%	0	0	p<0.05	16.617	2.194	125.881

Примечание: p - значимость различий между группами, OR - отношение шансов

Таблица 6.11 - Отношение шансов (OR) семейных факторов риска развития при невнимательном типе гиперкинетического расстройства

Факторы риска	Невнимательный тип (n=148)		Контроль (n=90)		p	OR	ДИ min	ДИ max
	n	%	n	%				
Симптомы ГР у отца	47	32,8%	0	0	p<0.05	42.347	5.726	313.182
Симптомы ГР у матери	6	4,1%	0	0	p>0.5	3.845	0.455	32.464
Симптомы ГР у обоих родителей	3	2%	0	0	p>0.5	1.883	0.193	18.377

Примечание: p - значимость различий между группами, OR - отношение шансов

В результате проведенного анализа обнаружено явное превосходство симптомов гиперкинетического расстройства у детей гиперактивного типа по

показателю отношения шансов (OR). Конкретные значения OR для этой группы существенно выше по сравнению с импульсивным и невнимательным типами, что свидетельствует о более высокой вероятности развития данного расстройства у детей, чье семейное окружение обладает предрасположенностью к развитию гиперкинетического расстройства.

При этом, при невнимательном типе демонстрируются более низкие значения OR по сравнению с импульсивным и гиперактивным типами, что указывает на меньшую ассоциацию между семейными факторами и развитием симптомов ГР в данной подвыборке. В то же время, импульсивны тип занимает промежуточное положение, уступая гиперактивному типу по показателю OR, однако превосходит невнимательный тип, что свидетельствует о наличии определенной дифференциации в степени риска. Особое внимание привлекает фактор «симптомы ГР у обоих родителей», который, напротив, демонстрирует значительную преобладание при невнимательном типе. Это указывает на то, что наличие симптомов ГР у обоих родителей является особенно важным предиктором риска для детей именно этой группы. Данные тенденции иллюстрированы рисунком 6.7.

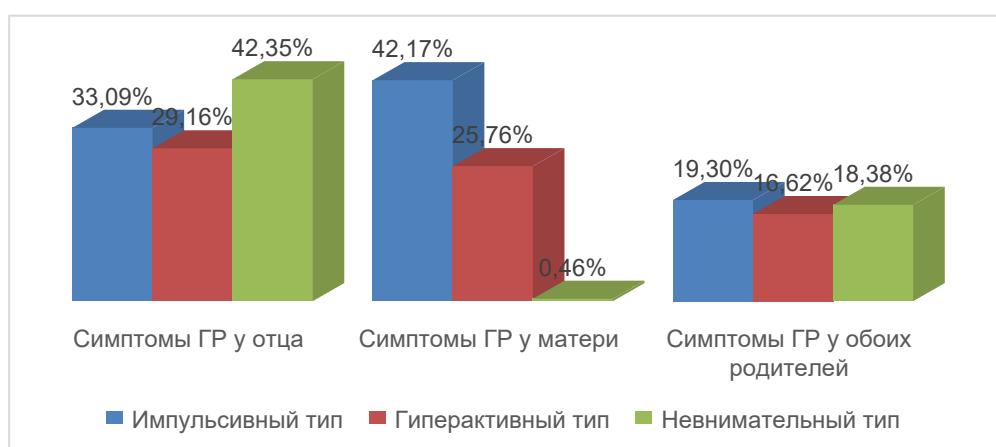


Рисунок 6.7 - Распределение семейных факторов по отношению шансов (OR) у детей с гиперкинетическим расстройством

Исследование медико-биологических факторов с использованием частотных характеристик в различных группах выявило особый подтип,

получивший название «невнимательный». Этот подтип отличается существенными отличиями по ряду параметров от других вариантов гиперкинетического расстройства, что свидетельствует о его уникальной клинической и патогенетической характеристики.

В частности, при невнимательном типе наблюдается более высокая частота осложнений во время беременности, таких как беременность с осложнениями и анемия беременных. Кроме того, у данной группы чаще регистрировались преждевременные роды и наличие незначительной задержки в моторном развитии на первом году жизни.

Дополнительно были выявлены ряд факторов, встречавшихся с достоверной большей частотой по сравнению с группой контроля. В первую очередь, это родовая травма, которая значительно чаще регистрировалась у детей с гиперкинетическим расстройством при гиперактивном и невнимательном типах. Также отмечается более высокая распространенность слабой родовой деятельности при импульсивном и невнимательном типах. Указание на признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС) выявлялось преимущественно при импульсивном и невнимательном типах. Наконец, частота черепно-мозговых травм (ЧМТ) была выше при гиперактивном и невнимательном типах.

Из четырех медико-биологических факторов, для которых было зафиксировано достоверное преобладание по частоте выявления при невнимательном типе по сравнению с группой контроля, значимое отношение шансов (OR) также было получено для трех из них: наличие признаков перинатального поражения ЦНС, родовая травма и ЧМТ. Эти данные свидетельствуют о существенном влиянии указанных факторов на развитие симптомов гиперкинетического расстройства именно у детей с невнимательным типом. Таким образом, полученные результаты подчеркивают важность учета этих медико-биологических факторов при диагностике и прогнозировании течения данного варианта расстройства, а также могут

служить основанием для разработки целенаправленных профилактических мероприятий.

Обращаясь к анализу психосоциальных факторов, следует отметить, что в исследуемых группах крайне редко встречалась нежеланная беременность, доля которой составляла менее 3%, и данный показатель не отличался от аналогичного в группе контроля. Анализ остальных психосоциальных факторов показал, что по частотным характеристикам все группы значительно отличались от группы контроля, однако между собой они не имели существенных различий и демонстрировали схожие показатели, достигающие 30%.

Лишь по фактору «неполная семья» было выявлено статистически значимое различие между гиперактивным и невнимательным типами в пользу гиперактивного, что свидетельствует о более высокой распространенности этого фактора именно при гиперактивном типе ГР. Несмотря на отсутствие значимых различий по частоте выявления психосоциальных факторов между группами детей с гиперкинетическим расстройством и группой контроля, расчет отношения шансов (OR) выявил некоторые важные различия для двух факторов: психотравма в период беременности и неполная семья.

Первый фактор — психотравма в период беременности — оказался статистически значимым для импульсивного и гиперактивного типов ГР, что свидетельствует о его влиянии на развитие гиперкинетического расстройства у детей в этих группах. Второй фактор — неполная семья — демонстрировал значимость во всех исследуемых группах, указывая на его универсальное влияние на формирование данного расстройства.

Полученные данные позволяют выделить гиперактивный тип ГР, при котором не только по частотным характеристикам отмечается преобладание фактора «неполная семья», но и отношение шансов по данному фактору является статистически значимым. Это свидетельствует о том, что наличие неполной семьи оказывает существенное влияние на риск развития гиперкинетического расстройства у детей данной группы.

Семейные факторы, или факторы наследственной предрасположенности, у пациентов с гиперкинетическим расстройством по частоте обнаружения в целом отличаются от группы контроля в сторону их преобладания. Исключением является невнимательный тип ГР, по признакам которого не выявлено статистически значимых различий с контрольной группой, что свидетельствует о принципиальных отличиях этой группы по этиологическим причинам развития расстройства.

Что касается импульсивного и гиперактивного типов, то в них отмечается значимое преобладание признаков нарушения внимания, гиперактивности и импульсивности у матери при импульсивном типе (31,7%) по сравнению с гиперактивным типом (20,1%, $p=0,001$). По отношению шансов (OR) семейных факторов выделяется гиперактивный тип, где наблюдается преобладание признаков симптомов гиперкинетического расстройства у матери. Лишь отношение шансов для фактора «симптомы ГР у отца» показывает преобладание этого признака при наличии симптомов у обоих родителей при невнимательном типе, хотя по частоте выявления он уступает остальным типам гиперкинетического расстройства.

Таким образом, можно сделать вывод, что в целом семейные факторы оказывают значительное влияние на формирование гиперкинетического расстройства, особенно при гиперактивном типе.

Выявленные в нашем исследовании факторы в целом совпадают с данными других авторов (Тржесоглава, 1986; Халецкая О.В., Трошин В.М., 1995), которые подчеркивали важность медико-биологических и семейных факторов в патогенезе гиперкинетического расстройства (ГР). В последние годы особое внимание уделяется роли психосоциальных факторов. Так, по данным Gómez-Cano S. с соавт. (2023), у детей с ГР отмечается более высокая частота воздействия неблагоприятных психосоциальных событий. У пациентов с ГР неблагоприятное социальное и семейное окружение влияет на начало, течение, сопутствующую патологию и степень тяжести расстройства (Biederman J., Faraone S., Monuteaux M., 2002).

Исследования показывают, что один показатель психосоциального риска увеличивает вероятность развития ГР незначительно, что соответствует нашим результатам: наиболее значимое влияние оказывает фактор «неполная семья», который увеличивает риск примерно в полтора раза. Авторы также отмечают, что совокупность двух факторов повышает риск примерно в четыре раза, а наличие четырех — в десять раз (Biederman J., Faraone S., Monuteaux M., 2002). Это свидетельствует о синергетическом эффекте нескольких факторов риска.

Объяснение влияния психосоциальных факторов связывается с эпигенетическими механизмами, которые активируются в критические периоды формирования нервной системы (Gómez-Cano S. et al., 2023). В недавней работе Guedria A. и соавт. (2025) было показано, что наличие психиатрического диагноза у родителей увеличивает риск развития ГР у ребенка ($OR = 2,46$). Наши данные соответствуют результатам логистической регрессии этих авторов, где для невнимательного типа OR составляет около 1,8 — меньше по сравнению с другими группами. Вероятно, более широкий спектр диагностических категорий психических нарушений у родителей повышает силу связи между семейными факторами и развитием гиперкинетического расстройства у детей. Также возможно влияние показателей обмена моноаминов на степень этого риска.

Одна из задач настоящего исследования заключалась не только в выявлении конкретных факторов риска в изучаемой выборке, но и в уточнении их статистической значимости относительно уникальности выделенных групп. То есть необходимо было определить, насколько часто та или иная группа факторов или их сочетание выступают в качестве причин гиперкинетического расстройства в каждой из исследуемых групп.

Полученные данные демонстрируют влияние как медико-биологических, так и семейных и психосоциальных факторов в формировании гиперкинетического расстройства. Однако они подтверждают доминирующую роль медико-биологических факторов в этиологии расстройства при невнимательном типе, где эти факторы являются ведущими. В то же время, при

гиперактивном типе ГР на первый план выступают психосоциальные и семейные факторы, что свидетельствует о различиях в патогенетических механизмах развития расстройства между группами.

В большинстве случаев этиология гиперкинетического расстройства носит комбинированный характер, что полностью соответствует данным российских и зарубежных исследований (Бадалян Л.О., Заваденко Н.Н., Успенская Т.Ю., 1993; Халецкая О.В., Трошин В.М., 1995; Фесенко Ю.А., Фесенко Е.В., 2014; Cantwell D.P., 1996; Faraone S.V., Biederman J., 1998). Такой комплексный подход подчеркивает необходимость учета множества факторов при диагностике и разработке профилактических стратегий, а также подтверждает сложность патогенеза гиперкинетического расстройства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперкинетическое расстройство (ГР) является хроническим, непроцессуальным заболеванием, которое характеризуется нарушением внимания, импульсивностью и гиперактивностью, и соответствует смешанной форме синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Обычно оно диагностируется в раннем возрасте и зачастую сохраняется в зрелом возрасте. Согласно данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в 2022 году ГР регистрировалось примерно у 7 миллионов детей в возрасте от 3 до 17 лет, что делает его одним из наиболее распространенных психических расстройств у детей (Danielson M.L., Claussen A.H., Bitsko R.H., Katz S.M. et al., 2024).

Концепция гиперкинетического расстройства прошла долгий путь развития. В течение XX века симптомы этого заболевания объяснялись разнообразными причинами — от «дефекта нравственного контроля» и последствий постэнцефалитных повреждений мозга до влияния факторов окружающей среды, таких как пре- и послеродовые энцефалопатии, токсинов и генетической предрасположенности.

Современная теория предполагает полиэтиологическую природу ГР, поскольку в его развитии участвуют прежде всего биологические факторы. Среди них — наследственные механизмы, неспецифические «пусковые» травмы и ранние повреждения головного мозга, которые способствуют хроническому течению заболевания и обеспечивают уникальность каждого клинического случая (Давыдовский И.В., 2014; Corbetta M., Patel G., Shulman G.L., 2008).

Многочисленные исследования, ставшие попытками выявить одного ген-кандидата, выявили более сотни генов, связанных с норадренергической, дофаминергической и серотонинергической системами, что усилило интерес к патогенетическим механизмамmonoаминов. Роль monoаминовых систем у детей с ГР стала предметом активных научных исследований. В различных

работах анализировались показатели их уровней и функции (Shekim W.O., Javaid J., Davis J.M., Bylund D.B., 1983; Zametkin A.J., Rapoport J.L., 1987; Biederman J., Spencer T., 1999; Biederman J., Faraone S.V., 2002; Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T., Viggiano D. et al., 2005; Lim R., Lajtha A., 2006; Oades R.D., 2010).

Получены убедительные данные о гипофункции норадренергической системы (Shekim W.O., Javaid J., Davis J.M., Bylund D.B., 1983; Oades R.D., 2002), а также о дисфункции дофаминовых путей, которая проявляется как гипер- или гипофункция при гиперкинетическом варианте расстройства (Aston-Jones G., Rajkowski J., Kubiak P., 1997; Oades R.D., 2006; Wong D.F., Brasic J.R., Singer H.S., Schretlen D.J. et al., 2008).

Патогенетические механизмы ГР не могут быть объяснены нарушениями влиянием только одной нейромедиаторной системы, поскольку физиологические механизмы разных систем взаимосвязаны. Так, предшественником дофамина является тирозин, который, гидроксилируясь ферментом тирозингидроксилазой, образует L-ДОФА. Последний, декарбоксилируясь ферментом L-ДОФА-декарбоксилазой, образует дофамин. В дальнейшем осуществляется превращение дофамина в норадреналин ферментом дофамин-β-гидроксилазой. В последующем синтез адреналина из норадреналина протекает с участием фермента фенолэтаноламин-N-метил трансферазы. Кроме того, процесс инактивации катехоламинов осуществляется ферментами катехол-O-метилтрасферазой иmonoаминооксидазой (Lim R., Lajtha A., 2006).

По-видимому, более целесообразно придерживаться неспецифической катехоламиновой гипотезе, предложенной А. Zametkin и J. Rapoport (1987), которые допускают, что патогенез ГР связан с дисфункцией целого ряда нейрохимических систем, в том числе моноаминергических.

Это соответствует и представлениям М.Г. Узбекова (2006), который считал, что гиперкинетический синдром характеризуется глубокой дезорганизацией и дизрегуляцией метаболических процессов» и имеет место

сочетание гиперфункции дофаминергической системы с гипофункцией норадренергической.

Однако впоследствии оказалось, что построение патогенетической модели на основании только материала крови не позволило получить неоднозначную и ясную модель развития гиперкинетического расстройства. Это связано с тем, что окончательно не решен вопрос о принадлежности гиперкинетического расстройства к дискретной категории или к непрерывному признаку (Sonuga-Barke E.J.S., 2005). С одной стороны, ряд авторов считает, что ГР лучше рассматривать в измерениях выраженности основных симптомов - размерный подход (Nigg J.T, Goldsmith H.H., Sacheck J., 2004; Barkley RA., 2006; Sonuga-Barke E.J.S., 2005). С другой стороны, в пользу дименсионального подхода к пониманию ГР свидетельствует мета-анализ генетических и внешних факторов влияния на формирования симптомов рассматриваемого заболевания, который показал, что “изучение поведенческих нарушений в отличие от категорий диагностических подтипов может обеспечить более четкий и последовательный ответ на потенциальные этиологические различия” (Nikolas M.A., Burt S.A., 2010, Р. 2) между основными симптомами невнимательности и гиперактивности при ГР и других расстройствах. Кроме того, дименсиональный подход при рассмотрении гиперкинетического расстройства позволяет преодолеть не только ограничения косности в постановке диагноза и рассмотреть переходные, “краевые” состояния, но и объяснить общие этиологические и патогенетические факторы сопутствующих психических расстройств и неврологических состояний (Коцюбинский А.П. и др., 2022). В этом свете выявление биологических особенностей и маркеров психических расстройств позволяют позволят персонализировать диагностику состояния и создать адресную реабилитационную программу.

В поисках биохимических маркеров были обнаружены специфические для гиперкинетического расстройства показатели метаболизма аминокислот (Anand N.S. et al., 2021; Skalny A.V. et al., 2021), жирных кислот и минералов (Robberecht H. et al., 2020), которые отражались на функциях головного мозга

(Sinn N., Bryan J., 2007; Rucklidge J.J., 2010). Кроме того, выявлены низкие уровни аминокислот, таких как тирозин и фенилаланин, предшественников адреналина, норадреналина и дофамина (Bose, S. et al., 2023), и триптофана, предшественника серотонина (Banerjee E., Nandagopal K., 2015; Hou, Y. et al., 2018; Leshem, R. et al., 2021). Более того, некоторыми авторами отмечалось увеличение продуктов метаболизма тирозина, таких как п-гидроксифенилпируват и п-гидроксифенилацетат, которые вызывают нейрональную токсичность и связаны с увеличением свободных радикалов, активацией иммунной системы и повреждением гематоэнцефалического барьера (Cannon Homaei S. et al., 2022).

Подчеркивалось, что изучение периферических показателей биологических жидкостей позволяет получить информацию о базовых биохимических процессах при различных нейропсихиатрических состояниях, способствуя формированию как понимания патофизиологии заболеваний, так и выделения потенциальные биомаркеров (Sethi S., Brietzke E., 2015), терапевтических целей, позволяя индивидуализировать лечение.

В связи с этим в поисках биологических особенностей гиперкинетического расстройства основная группа были разделена на три подгруппы по уровню периферических биохимических показателей, выступающих за пределы референсных значений. Оценивались ключевые показатели цепи обменаmonoаминов: содержание дофамина, норадреналина, адреналина, серотонина, их метаболитов — гомованилиновой кислоты, ванилинминдалевой кислоты и 5-гидрокситриптофан, а также их предшественников - тирозина и триптофана. Результаты исследования обнаружили, что у детей с гиперкинетическим расстройством повышенный уровень адреналина составил 34,2% группы, сниженный показатель норадреналина - 63,4%, сниженный показатель тирозина - 26,4%. При помощи метода кластерного анализа было классифицировано три типа гиперкинетического расстройства на основе периферических биохимических параметров: первая группа характеризуется увеличенными уровнями норадреналина и снижением его показателей; вторая

группа объединяет случаи с пониженными уровнями норадреналина и тирозина; третья же группа включает пациентов, у которых биохимические показатели не демонстрируют значимых отклонений от референтных значений, превышающих 10% от среднего уровня.

Клиника гиперкинетического расстройства, как известно, описывает такими основными симптомами, как невнимательность, импульсивность и гиперактивность. Референтные значения показателей данных симптомов, измеренные при помощи опросника SNAP IV, также выявили различное распределение повышенных показателей среди детей с ГР. В связи с этим была произведена повторная кластеризация отличных от референтных значений периферических биохимических показателей мочи, но уже относительно отличных от референтных значений величин невнимательности, гиперактивности и импульсивности. Результаты обработки данных позволили получить подобное первичному (без учета клинических симптомов) распределение биохимических показателей.

Дальнейшее сравнение симптомов невнимательности, импульсивности и гиперактивности в выделенных группах позволило обнаружить различное распределение отличных от референтных значений распределение уровней рассматриваемых симптомов. Так группа 1 обнаружила сходство с группой 2 тем, что повышенный уровень невнимательности отмечался у всех детей, тогда как в группе 3 повышенный уровень показателя невнимательности наблюдался только у 75%. По частоте повышенного показателя гиперактивности группа 1 и группа 3 имела равную представленность – по 50%.

Во второй группе отмечалась наибольшая распространенность показателя гиперактивности, превышающего нормативные границы, составляющая 87,5 %, что превосходит показатели других групп. Степень импульсивности, выраженная через частоту превышения нормативных значений, демонстрировала заметные межгрупповые различия: максимальные показатели — 83,33 % — зарегистрированы в первой группе, затем показатель снижался до 75 % во второй и до 60,71 % в третьей группе. Анализ внутригрупповых

данных по основным симптомам выявил преобладание частоты встречаемости повышенного уровня невнимательности над уровнем гиперактивности ($p<0,05$) в группах 1 и 2, а также превышение в таблице совокупных показателей по невнимательности, гиперактивности и импульсивности ($p<0,05$). Повторная кластеризация периферических биохимических показателей, связанных с повышенными уровнями указанных симптомов, согласовалась с результатами исходной кластеризации, подтверждая стабильность выявленных группировок.

В связи с полученными данными присвоено название групп: 1 группа - импульсивный тип ГР, 2 группа - гиперактивный тип ГР, 3 группа - невнимательный тип ГР.

Импульсивный и гиперактивный типы объединяет частоты встречаемости патологически высокого уровня невнимательности и сниженный уровень норадреналина, что предполагает связь невнимательности с обменом норадренигической системы. Это согласуется с данными V.A. Russell (2002), которые на модели животных выдвинул гипотезу дисбаланса дофаминовой и норадренигической систем. Он писал, что поведенческие нарушения являются результатом дисбаланса между норадренигических и дофаминергических систем в префронтальной коре, со снижением дофаминергической активностью на фоне активизации норадренигической. Этой же точки зрения придерживается R.D. Oades (2002), сравнивая метаболизм катехоламинов у детей с психическими расстройствами и у здоровых, и обнаружил корреляцию ДА/НА со снижением функции избирательного внимания.

Патологически высокий уровень импульсивности с большей частотой встречается при импульсивном типе ГР и по частоте снижается по направлению от импульсивного типа к невнимательному (в последней он приобретает минимальные значения). Корреляция уровня импульсивности с катехоламинами при импульсивном типе ГР обнаруживает положительную связь с норадреналином, дофамином и отношением ДА/Тир. Следовательно, можно предположить, что импульсивность в большей мере ассоциируется с дефицитом влияния системы обмена дофаминергической системы, что

согласуется с точкой зрения некоторых авторов (Zald D.H., Cowan R.L., Riccardi P., Baldwin R.M. et al., 2008).

При гиперактивном типе гиперкинетического расстройства наблюдается более высокая частота патологически усиленных проявлений гиперактивности по сравнению с импульсивным и невнимательным типами. Эта частота напрямую коррелирует с отношением А/НА и, в некоторой степени, может отражать более выраженную периферическую активность норадренергической системы при гиперактивной форме расстройства. Согласно исследованиям S.R. Pliszka, J.T. McCracken и J.W. Maas (1996), такие проявления связывались с гиперактивацией симпато-адреналовой системы, что свидетельствует о ее вовлеченности в клиническую картину гиперкинетического типа ГР.

Степень импульсивности нарастает последовательно от невнимательного к импульсивному типу. В группе детей с импульсивным типом обнаружена положительная корреляция уровня импульсивности с концентрациями катехоламинов, таких как норадреналин и допамин, а также с отношением ДА/Тир. Это позволяет предположить, что природа импульсивности связана не только с норадренергической, но и с дофаминергической системами, что подтверждается результатами исследований D.H. Zald с соавт. (2008).

При гиперактивном типе ГР частота встречаемости патологически высокого уровня гиперактивности выше, она коррелирует с отношением А/НА (отражает активность ферментов синтеза норадреналина) и может, в некотором роде, отражать активность норадренергической системы, что согласуется с результатами исследования S.R. Pliszka, J.T. McCracken и J.W. Maas (1996), объясняющими данное явление результатом гиперактивации симпатоадреналовой системы у детей с ГР.

Одним из центральных вопросов в рамках данной проблемы является выяснение: является ли гиперкинетическое расстройство результатом остаточного (резидуального) органического поражения головного мозга, связанного с перинатальным или ранним постнатальным повреждением, что, в свою очередь, приводит к дисфункции систем, отвечающих за произвольное

поведение, и в конечном итоге — к проявлениям невнимательности, импульсивности и гиперактивности. Не исключено, что эти симптоматические проявления обусловлены генетически детерминированной дисфункциейmonoаминовых систем, а минимальное органическое повреждение мозга, обсуждаемое при ГР, может играть роль сопутствующего, но не ключевого фактора. В подтверждение этого факта — отсутствие выявленных при МРТ грубых изменений, что указывает на отсутствие значительных структурных повреждений у исследуемых пациентов.

При нейрорадиологическом исследовании (МРТ головного мозга) визуализировались: расширения желудочковых систем и субарахноидальных пространств, в том числе кистозные; расширенные перивентрикулярные пространства по ходу пенетрирующих сосудов на уровне базальных ганглиев, в белом веществе полушарий мозга, в проекции полуovalных центров; единичные мелкие очаги глиоза; арахноидальные и ретроцеребеллярные кисты. При импульсивном типе ГР наиболее часто визуализируются расширенные желудочковые системы (20%), которое значимо превышают по частоте как группу контроля, так и каждую из групп. И правостороннюю локализацию обнаруженных патологических изменений (33,8%), не отличающуюся от частоты встречаемости в группе контроля, но значимо превышающую показатели остальных групп, что согласуется с данными литературных источников (Arnsten A.F.T., 2009). При гиперактивном типе ГР не обнаружены значимые различия ни между группами, ни между группой контроля. При невнимательном же типе ГР чаще, чем в других группах, визуализируются участки глиоза (25%).

Корреляционный анализ, проведенный между показателями невнимательности, гиперактивности, импульсивности и показателями, полученными методом МРТ, не обнаружил зависимости для импульсивного и гиперактивного типа ГР. Однако в группе детей с невнимательным типом обнаружена положительная корреляция повышенного по шкале SNAP-IV уровня невнимательности с очагами патологической плотности в виде

единичных мелких очагов глиоза ($p = 0.034$). Полученные результаты, во-первых, не только подтверждают представление о гетерогенности гиперкинетического расстройства, но и поддерживают выбранные критерии деления на группы. Во-вторых, это дает возможность понять кардинально отличающиеся механизмы метаболизмаmonoаминовых систем в случае невнимательного типа гиперкинетического расстройства, для которого характерно отсутствие повышения периферических биохимических показателей более чем на 10% исследуемой группы.

Настоящее исследование подтвердило обсуждаемую многими авторами клиническую (Steinhausen H.C., Metzke C.W., Meier M., Kannenberg R., 1998; Angold A., Costello E.J., Erkanli A., Worthman C.M., 1999; Kuntsi J., 2004; Biederman J., Petty C., Faraone S.V., Hirshfeld-Becker D.R., 2005, 2005a; Biederman J., Faraone S.V., 2005; Spencer T.J., 2006; Steinhausen H.C., Nøvik T.S., Baldursson G., Curatolo P. et al., 2006) и морфологическую (Castellanos F.X., 2002, 2002a; Castellanos F.X., Lee P.P., Sharp W., Jeffries N.O., Greenstein D.K. et al., 2002; Sowell E.R., Thompson P.M., Welcome S.E., Henkenius A.L. et al., 2003; Durston S., 2008; Durston S., de Zeeuw P., Staal W.G., 2009) вариабельность гиперкинетического расстройства.

В нашем исследовании при импульсивном типе ГР обнаружены участки глиоза. Подобные находки отмечаются в немногочисленных исследованиях (Pastura G. et al., 2011) и не типичны для детей с ГР. Хотя считается, что при гиперкинетическом расстройстве часто отмечаются явления аномальной пролиферации глиозных клеток (Oades R.D. et al., 2010), но обнаруженные изменения считают сопутствующими и не связанными с гиперкинетическим расстройством. Гораздо чаще обсуждается вопрос о снижение объема мозга при снижении представленности коркового вещества, преимущественно, в лобных отделах, и расширение желудочковых систем как компенсаторный механизм изменения объема мозга (Roza S.J. et al., 2008; Wu Z.M. et al., 2019).

Наиболее распространенной причиной остаточного (резидуального) органического поражения головного мозга считается

гипоксическо-ишемическое повреждение, возникающее в перинатальном и постнатальном периодах. Среди детей с гиперкинетическим расстройством перинатальные риски были выявлены во всех случаях. У всех участников исследования зафиксированы хронические заболевания матери до рождения ребенка, а у всех новорожденных наблюдались признаки перинатальной патологии, выявленные в первый год жизни.

Анализ медико-биологических факторов по частотным характеристикам позволил выделить особую подгруппу — невнимательный тип гиперкинетического расстройства, который существенно отличается от остальных по ряду параметров. В данном случае беременность чаще протекала с осложнениями, у матерей наблюдалась более высокая степень анемии, чаще регистрировались преждевременные роды, а на первом году жизни у этих детей отмечалось незначительное отставание в моторном развитии.

Кроме того, выделен ряд факторов, которые встречались достоверно чаще, чем в группе контроля: родовая травма и ЧМТ (чаще при гиперактивном и импульсивном типах ГР); слабая родовая деятельность и указание на признаки поражения центральной нервной системы (чаще при импульсивном и невнимательном типах ГР).

Из четырех медико-биологических факторов, у которых отмечалось достоверное преобладание по частоте выявления при невнимательном типе над группой контроля, - значимое отношение шансов также с преобладанием при невнимательном типе ГР получено по трем из них: указание на признаки перинатального поражения ЦНС, родовая травма и ЧМТ. Полученные данные свидетельствуют о влиянии перечисленных факторов на развитие симптомов гиперкинетического расстройства у детей с преобладанием при невнимательном типе гиперкинетического расстройства.

Обращаясь к психосоциальным факторам, необходимо отметить, что во всех группах нежеланная беременность встречалась крайне редко (менее 3%) и не отличалась от группы контроля. Анализ остальных психосоциальных факторов не позволил выделить какую-либо группу: по частоте все типы ГР

значимо отличались от группы контроля, но не отличались между собой, и достигали 30%. Лишь по фактору «неполная семья» установлено статистически значимое различие между гиперактивным и невнимательным типами в пользу последнего.

Несмотря на отсутствие значимых различий в частоте выявления психосоциальных факторов между группами детей с гиперкинетическим расстройством и контрольной группой, расчетные показатели отношения шансов выявляют определенные отличия по двум ключевым факторам: психотравма в период беременности и неполная семья. Первый фактор — психотравма во время беременности — оказался статистически значимым для детей с импульсивным и гиперактивным типами расстройства. Второй — неполная семья — был характерен для всех исследуемых групп. Эти результаты позволяют выделить особую подгруппу — гиперактивных детей с ГР, у которых помимо частотных характеристик отмечается повышенная предрасположенность к фактору “неполная семья”. Более того, показатель отношения шансов по этому фактору у данной группы был значимым, что свидетельствует о его существенном влиянии на развитие гиперкинетического расстройства.

Семейные факторы, или факторы наследственной предрасположенности, у пациентов с гиперкинетическим расстройством по частоте обнаружения отличаются от группы контроля в сторону преобладания, за исключением группы с невнимательным типом, где ни по одному из признаков не установлено статистически значимое отличие, что свидетельствует о принципиальном отличии данной группы по этиологии расстройства. Что касается групп импульсивного и гиперактивного типа, то в данном случае отмечено значимое преобладание частоты обнаружения признаков нарушения внимания, гиперактивности и импульсивности в детстве у матери в при импульсивном типе (31,7%) над группой с гиперактивным типом (20,1%, $p=0,001$). По отношению шансов семейных факторов выделяется группа с гиперактивным типом ГР, где отмечается преобладание по факторам -

симптомы ГР у матери. Лишь отношение шансов фактора симптомы ГР у отца преобладает у обоих родителей в группе с невнимательным типом, хотя по частоте выявления уступает остальным группам. Таким образом, необходимо отметить, что в целом семейные факторы оказывают влияние на формирование ГР в группе с гиперактивным типом.

Выявленные факторы в целом совпадают с данными других исследователей (Тржесоглава З., 1986; Халецкая О.В., Трошин В.М., 1995), в которых подчеркивалась роль медико-биологических и семейных факторов. В последние годы обсуждается важное значение психосоциальных факторов. Так, для детей с ГР также сообщалось о более высокой частоте воздействия неблагоприятных психосоциальных событий (Gómez-Cano S. et al, 2023). Исследования показывают, что неблагоприятные социальные и семейные условия существенно воздействуют на развитие, клиническое течение, сопутствующие заболевания и степень тяжести гиперкинетического расстройства у пациентов (Biederman J., Faraone S., Monuteaux M., 2002).

Было показано, что один показатель фактора риска психосоциальных факторов увеличивает риск незначительно, что соответствует результатам нашего исследования, где наибольшее влияние оказывает фактор “неполная семья”, который в полтора раза увеличивает риск. Исследователи отмечали, что совокупное влияние двух факторов повышает риск в четыре раза, а четыре показателя приводят к десятикратному увеличению риска развития ГР (Biederman J, Faraone S, Monuteaux M., 2002). Некоторые авторы объясняют влияние психосоциальных факторов эпигенетическими механизмами, экспрессируемыми в критические периоды формирования нервной системы (Gómez-Cano S. et al, 2023). В недавней статье A. Guedria с соавт. (Guedria A. et al, 2025) было обнаружено влияние семейных факторов риска в виде указания на наличие психиатрического диагноза (ГР) у родителей ($OR = 2,46$). Данные нашего исследования соответствуют результатам логистической регрессии, проведенной авторами, но обнаруживают меньший результат - $OR 1,8$ группы с невнимательным типом, но кратно уступают остальным группам. Вероятно,

включение более широко спектра диагностических категорий психических нарушений у родителей повышает риск семейных факторов для гиперкинетического расстройства и зависит от биологических особенностей, отражающихся, в том числе, и в показателях обменаmonoаминов.

Однако, перед нами стояла задача не столько выявления конкретных факторов риска в изучаемой выборке, сколько уточнения статистической значимости каждой группы факторов относительно уникальности выделенных групп.

Биологические особенности, включая периферические биохимические показатели и структурные изменения мозга, выявленные с помощью методов нейровизуализации, находят отражение в нейрофизиологических проявлениях у детей с гиперкинетическим расстройством, зафиксированных при помощи электроэнцефалографии (ЭЭГ). В ходе нашего исследования выделенные группы демонстрируют значительные различия по результатам ЭЭГ. Так, при визуальном анализе у детей с невнимательным типом ГР доминируют умеренно выраженные изменения биоэлектрической активности, связанные с высокой распространённостью медленных колебаний (61,5%), наличием очагов полиморфной активности и локальных ирритативных признаков в теменно-затылочных областях (45,3% и 62,8% соответственно). Также фиксировалась пароксизмальная активность в фоновой записи (37,2%) и эпилептиформная активность при гипервентиляции (24,3%), что превосходит показатели других групп и контрольной выборки. Эти изменения зачастую связывают с остаточными структурными повреждениями мозга, в частности — признаками резидуального органического поражения, подтверждёнными более высоким уровнем глиоза у детей именно этого типа гиперкинетического расстройства (Aboitiz F., Concha M.L., González-Billault C., Mpodozis J., 2018; Picken C., Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R., et al., 2020).

По данным количественной ЭЭГ в центрально-теменных и затылочных отведениях показатель тета/бета1 превышает группу контроля только в группе с гиперактивным типом ГР. При импульсивном и невнимательном типах

данный показатель не отличается от группы контроля за исключением правых теменных и затылочных отведений. Показатель тета/бета многие авторы относят к электрофизиологическим маркерам невнимательности (Corbetta M., Akbudak E., Conturo T.E., Snyder A.Z. et al., 1998; Picken C., Clarke A.R., Barry R.J., McCarthy R. et al., 2020). В этом свете интересно преобладание показателя тета/бета при гиперактивном типе гиперкинетического расстройства, при котором обнаружено преобладание сниженного показателя норадреналина. В недавнем исследовании W.V. Herrera-Morales с соавт. (Herrera-Morales W.V. et al., 2023) была обнаружена связь симптомов ГР с низкой производительностью рабочей памяти, соответствующие более высоким показателям отношения тета/бета по сравнению с группой контроля. Как известно, механизмы функции внимания осуществляются при непосредственном участии норадреналина (Holland N., Robbins T.W., Rowe J.B., 2021). Таким образом, наши исследования отчасти объясняют преобладание показателя тета/бета именно в той группе ГР, которая выделяется сниженным уровнем норадреналина.

У всех детей с гиперкинетическим расстройством обнаруженная взаимная корреляция между индексом тета/бета и периферическими биохимическими показателями, характеризующими обмен серотониновой системы, свидетельствует о тесной взаимосвязи этих факторов. Данные являются логичными и подтверждают, что незначительные и умеренные диффузные изменения в функциональной активности связаны как с особенностями распределения биохимических параметровmonoаминовых систем, так и с структурными изменениями головного мозга, выявленными на МРТ. Локальные ирритативные явления в теменно-затылочных областях отражают дисфункцию зрительно-пространственных связей, которая, согласно литературе, характерна для всех детей с ГР (Mogg K., Salum G.A., Bradley B.P., Gadelha A. et al., 2015). Кроме того, индекс тета/бета1, служащий маркером невнимательности, показывает значительную корреляцию именно с показателями серотониновой системы. Полученные данные о ключевой роли серотонинергической системы в формировании внимания полностью

соответствуют результатам многочисленных исследований (Posner M.I., Fan J., 2008; Ptak R., 2012).

В клинической картине детей с ГР отмечается нарушение внимания, проявляющееся неспособностью ребенка удерживать внимание, его несобранностью, неспособностью выполнить задание до конца. Во всех случаях наблюдается двигательная и вербальная гиперактивность в сочетании с импульсивностью. Среди эмоциональных нарушений необходимо отметить раздражительность, редкую взрывчатость в сочетании с лабильностью аффекта. Дистимические и дисфорические проявления для детей с ГР нехарактерны. А поведенческие нарушения, при ближайшем рассмотрении представляются вторичными и служат результатом той меры социальной адаптации, которую могут обеспечить собственные возможности. В целом, клинически группа детей с гиперкинетическим расстройством представляется относительно однородной.

В структуре гиперкинетического расстройства центральную роль играет нарушение внимания. Многие исследователи рассматривают внимание как комплексную, многоуровневую систему, состоящую из различных взаимосвязанных функциональных модулей, каждый из которых включает отдельные нейронные сети, реализующие специфические операции (Rosner J., Rosner J., 1987; Desimone R., 1996; Oades R.D., 2002; Durston S., 2008). Наиболее широко признанной является концепция функциональных нейронных сетей, предложенная М.И. Познером и С.Е. Петерсеном, описывающая три системы, участвующие в управлении вниманием: сеть оповещения, связанная с модуляторами стволового возбуждения и преимущественно оперирующая норадренергической системой; ориентировочная сеть, отвечающая за фиксацию внимания и включающая фронтальные области глазной моторики и теменные борозды, модулируемая ацетилхолином; и исполнительная сеть, реализующая центральные функции внимания, с активным участием дофаминовой системы (Posner M.I., Petersen S.E., 1990; Petersen S.E., Posner M.I., 2012).

Некоторые авторы считают, что у детей с гиперкинетическим расстройством нарушение внимания связано прежде всего со снижением эффективности исполнительной сети при сохранных функциях ориентировочной системы (Kim K., Kim H.J., 2021). Дисфункция исполнительного модуля традиционно связывается с незрелостью фронтальных отделов коры мозга, что ведет к ухудшению произвольной регуляции деятельности и внимания, а также снижению моторного контроля, ухудшению зрительного запоминания и уменьшению эффективности зрительно-пространственной деятельности (Rubia K., Taylor E., Smith A.B., Oksanen H. et al., 2001). Координация моторных актов с зрительно-пространственной ориентацией определяется зрительно-моторной координацией, нарушение которой вызывает трудности при обучении счету, письму и речи, что проявляется в дисграфии, дислексии и дискалькулии (Solan H.A., Mozlin R., 1986; Rosner J., Rosner J., 1987; Solan H.A., 1987). В свете вышесказанного очевидна связь дефицита внимания у детей с гиперкинетическим расстройством с нарушениями зрительно-моторной координации, регулируемой функциями исполнительной сети.

Дефицитарность организации функций внимания и произвольной регуляции приобретает наибольшую выраженность в группе с гиперактивным типом гиперкинетического расстройства, характеризующимся сниженными показателями норадреналина и тирозина. Складывается впечатление, что степень выраженности дефицитарности организации функций внимания и произвольной деятельности напрямую связана с дисбалансомmonoаминовых систем, поддерживающим своеобразное патологическое состояние, описанное Н.П. Бехтеревой (1988), где дофаминовая система играет ключевую роль.

В рамках нашего исследования была проведена сравнительная оценка структуры корреляционных связей между зрительно-моторными координациями и показателями вербального и невербального интеллекта у детей с различными типами гиперкинетического расстройства. Итоги показывают существенные различия: у детей с гиперактивным типом выявлена

наибольшая плотность корреляционных связей, включая прямые корреляции между показателями зрительно-моторной координации и характеристиками пассивного и активного внимания. В то же время, у детей с невнимательным типом такие прямые связи отсутствуют, и взаимодействие реализуется косвенно. Аналогично, у детей с импульсивным и невнимательным типами не обнаружены прямые корреляции между зрительно-моторными навыками и показателями внимания, а их связь выражается через косвенные показатели. В частности, для импульсивного типа выявлены косвенные корреляции через субтесты «Сходство» (например, «Сходство — Кубики Кооса», $r=0.90$; «Сходство — Сложение фигур», $r=0.91$) и «Осведомленность» ($r=0.75$). У детей с невнимательным типом подобные связи реализуются через субтесты «Сходство» («Кубики Кооса», $r=0.39$) и «Понятливость» ($r=0.42$). В противоположность этому, у гиперактивных детей установлены прямые корреляционные связи между субтестами, характеризующими пассивное и активное внимание, и параметрами зрительно-моторной координации.

В рамках нашего исследования было выявлено, что у детей с гиперкинетическим расстройством наиболее распространены сопутствующие неврозоподобные состояния, включая астенические проявления, головные боли, энурез и гиперкинезы, а также тревожные и специальные нарушения развития речи и языка, такие как дислексия, дисграфия и дислалия. Согласно нашим данным, частота возникновения цефалгий у данных детей составляет 48,5%, что совпадает с результатами международных исследований (Stovner L. et al., 2007; Hershey A.D. et al., 2009; Pan P.Y. et al., 2022). Исследования показывают, что распространенность головных болей увеличивается с возрастом: у дошкольников она составляет примерно 3–8%, а у подростков достигает 57–82% (Pan P.Y. et al., 2022). В педиатрической практике первичные головные боли обнаруживаются у 18,6–27,9% детей и подростков, чаще всего в виде мигрени и головной боли напряжения (Stovner L. et al., 2007; Hershey A.D. et al., 2009). Высока сопутствующая встречаемость головных болей у детей с первичным головным болевым синдромом, особенно имеющих

гиперкинетический расстройство: в целом у 24,7% отмечаются трудности учебы, а у 28% — гиперкинетические проявления (Genizi J. et al., 2013).

В ходе исследования было выявлено, что у всех групп гиперкинетического расстройства наибольшую частоту имеют эпизодические головные боли (45%, 30,9% и 20,3%), тогда как мигрень встречается значительно реже (менее 2%). Особенno часто при импульсивном типе регистрировались эпизодические головные боли (45%), тогда как при гиперактивном типе их наблюдалось у 30,9%. Хронические головные боли чаще проявлялись у детей с гиперактивным типом (19,1%).

Отмечены также астенические симптоматики: утомляемость и дневная сонливость, осложнённые головной болью напряжения, — у 29,4% детей с гиперкинетическим расстройством, что значительно превышает показатели контрольной группы (2,2%, $p=0,001$). Анализ данных показал, что астенические состояния в основном преобладают у детей с невнимательным типом гиперкинетики (43,9%), и меньше у групп импульсивного (23,3%) и гиперактивного типов (19,1%), что подтверждает статистическую значимость различий по сравнению с контролем ($p<0,01$).

Также в научной литературе отмечается высокая частота астенических синдромов при ГР (Guillon G. et al., 1998). В нашем исследовании астенический синдром диагностирован примерно у 76,5% пациентов, при этом субъективная оценка указывала преимущественно на психическую астению. В патогенезе данного состояния важную роль играет гипоперфузия мозга и нарушениями нейротрансмиттерных систем (Maksoud R. et al., 2020), что согласуется с когнитивно-энергетической моделью J.A. Sergeant (2000). Модель описывает механизм перераспределения ресурсов, необходимых для когнитивных процессов и исполнительных функций, при недостаточности которых развивается астения. Нарушение энергетического баланса ведёт к дефициту внимания и снижению активности нисходящих и восходящих механизмов регуляции психики (Мачинская, 2013).

Гиперкинетическое расстройство существенно связано с энурезом, так как оба состояния основаны на нарушениях контроля и регуляции процессов мочеиспускания и пробуждения. В период сна неспособность подавить рефлекс мочеиспускания и затруднения при пробуждении приводят к недержанию мочи (Khadke D.N. et al., 2023). В популяции детей с энурезом уровень ассоциированных с ним эмоциональных и поведенческих нарушений достигает 20–30% (Feehan M. et al., 1990; Van Herzele C. et al., 2015), что вдвое-тройне выше, чем у детей без этого симптома. В нашем исследовании частота первичного энуреза у детей с гиперкинетическим расстройством колеблется от 12,2% до 30,8%, превысив показатели контрольной группы (8,9%). Особенно ярко выражена связь с импульсивным типом гиперкинетики: здесь уровень энуреза достигает 30,8%, тогда как в других группах он составляет 10–12%.

Исследования (Baeyens D. et al., 2006; Abd-Elmoneim N. et al., 2020) свидетельствуют, что уровень энуреза у детей с гиперкинетическими расстройствами достигает 28–40%, что превышает общие показатели популяции. В нашем случае он составил 8,9% у контрольных детей, однако у импульсивных детей этот показатель вырос до 30,8%. Связь между энурезом и гиперкинетическим состоянием, по всей вероятности, обусловлена дисфункцией норадренергической системы и уровнем вазопрессина, регуляторных гормонов гипotalамо-гипофизарной системы (Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., 2020; Koshimizu T.A. et al., 2012). Также обнаружены минимальные структурные изменения на МРТ, такие как расширение субарахноидальных пространств и желудочковых систем, что может свидетельствовать о задержке развития ЦНС при импульсивной форме ГР. Согласно мнению некоторых авторов (Abd-Elmoneim N. et al., 2020), эти нейродинамические особенности могут способствовать развитию энуреза у таких детей вследствие глобальной задержки нейроразвития.

По данным некоторых авторов хронические тики наблюдаются у 20-50% детей с ГР, распространяющийся тик еще чаще, - в 79% случаев (Фесенко Ю.А., Фесенко Е.В., 2019; Schuerholz L.J., Baumgardner T.L., Singer H.S., Reiss

A.L. et al., 1996). Состояние коморбидности расстройств связано с общими патогенетическими факторами, где ключевую роль играет дисбалансmonoаминовых систем: дофаминовой, где одни авторы описывают повышение внеклеточного дофамина, другие, - снижение активности дофаминовой системы в виде снижения потенциалов связывания рецепторов (Yoon D.Y., Rippel C.A., Kobets A.J., Morris C.M. et al., 2007; Steeves T.D., Ko J.H., Kideckel D.M., Rusjan P. et al., 2010); серотониновой, с изменением ее модулирующего эффекта в виде сочетания пониженных уровней переносчика серотонина повышенного связывания с рецептором серотонина второго типа (Singer H.S., Tune L.E., Butler I.J., Zaczek R. et al., 1982; Srinivasan A., Zinner S., 2020) и норадренергической в виде гипофункции (Baker G.B., Bornstein R.A., Douglass A.B., Carroll A. et al., 1990).

Традиционно тикозные гиперкинезы (ТГ) связывают с дисфункцией, прежде всего, дофаминовой системы. В одном из исследований действительно обнаружена положительная корреляция активизации черной субстанции и центрального сегмента с тяжестью тика, где более высокая тяжесть тика коррелировала с более медленным выполнением когнитивных задач, независимо от сопутствующих симптомов ТГ и ГР (Harris K., Singer H.S., 2006). Однако влиянием лишь дофаминовой системой нельзя объяснить, как патогенез тикозных гиперкинезов, так и гиперкинетического расстройства.

Многочисленные нейротрансмиттеры (дофамин, глутамат, ГАМК, серотонин, ацетилхолин, норадреналин и другие) вовлечены в осуществление функции кортико-стриально-таламо-кортикального контура (CSTC), участвуют в передаче информации через цепи CSTC, и каждый из них был предложен в качестве потенциального патофизиологического механизма (Srinivasan A., Zinner S., 2020). Доказательства дисфункции дофаминовой системы при тикозных гиперкинезах (ТГ) получены с помощью различных протоколов позитронно-эмиссионных методов визуализации (Wang Y., Li A., 2019), анализа цереброспинальной жидкости (Srinivasan A., Zinner S., 2020) и патологоанатомических исследований (Yoon D.Y., Gause C.D., Leckman J.F.,

Singer H.S., 2007). Одна из гипотез заключается в том, что либо гиперактивный переносчик дофамина, либо центральная функциональная аномалия приводят к изменению фазового высвобождения дофамина, что далее ведет к формированию гиперреактивной спайк-зависимой дофаминергической системе (Wang Y., Li A., 2019).

Данная дофаминовая тонико-фазовая гипотеза гиперфункции дофаминовой системы включает в себя заинтересованность как коркового вещества, так и стриатум. И хотя в большинстве исследований, связанных с нейротрансмиттерами, основное внимание уделялось стриатум, некоторые исследователи поддерживали идею внестрiатальной дофаминергической дисфункции, приводя данные ПЭТ о снижении потенциалов связывания корковых рецепторов и повышенного высвобождения дофамина, а также выявленные после смерти корковые дофаминергические аномалии (Wang Y., Li A., 2019).

Однако вероятнее вовлечение нескольких нейротрансмиттерных систем в патогенез тикозных расстройств. Так, D.F. Wong с соавт. (2008) объясняют вовлечение серотониновой системы в патогенез ТГ изменением модулирующего эффекта серотонина или, точнее, сочетанием пониженных уровней переносчика серотонина и повышенного связывания с рецептором серотонина 2А.

Кроме того, в исследованиях с использованием метода ПЭТ обнаружено нарушение метаболизма триптофана в корковых и подкорковых областях (Wong D.F., Brasic J.R., Singer H.S., Schretlen D.J. et al., 2008; Srinivasan A., Zinner S., 2020). Дисфункция системы метаболизма норадреналина у детей с тикозными гиперкинезами отмечалось многими авторами (Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Веремеев А.В., 2009; Baker G.B., Bornstein R.A., Douglass A.B., Carroll A. et al., 1990), и во всех случаях в сторону гипофункции. При ГР также наблюдается дисфункция дофаминергической и норадренергической систем по типу гипо- и гиперфункции. Система же обмена триптофана у детей

с ГР тесно связана с обменом катехоламинов, осуществляя роль модулятора активности катехоламинергических систем.

Таким образом, основным дефицитарным фактором в патогенезе и гиперкинеческого расстройства и тикозных гиперкинезов, включая синдром Туретта, является недостаток функции торможения, которая, в свою очередь, связана с дефицитом исполнительной функции, реализуемой, прежде всего, фрonto-стриарной и фрonto-париетальной функциональной сетями.

В патогенезе обоих расстройств нарушение в проведении сигнала в кортико-стриально-таламических функциональных контурах приводят к растормаживанию базальных ганглиев, в результате чего снижается способность фронтальной коры к ингибиции подкоркового возбуждения. В обоих случаях включаются префронтальная кора, нижняя лобная извилина, сенсомоторная кора, передняя часть поясной извилины, задняя часть поясной извилины, базальные ганглии и мозжечок. Морфологические изменения, обнаруженные у детей с ГР и тикозными гиперкинезами, традиционно связывают с неблагоприятными ранними (при ТГ) и поздними (при ГР) перинатальными, а также ранними неонатальными вредностями (при ГР).

Однако с возрастом у пациентов и с гиперкинетическим расстройством, и с тикозными расстройствами способность к компенсации недостатка ингибиции возбуждения снижается.

Некоторые авторы объясняют это тем, что префронтальная кора в детском возрасте претерпевает определенные нейроанатомические изменения, подходящие для сложной когнитивной обработки в виде уменьшения синаптической и нейрональной плотности, роста дендритов и увеличения объема белого вещества (Starcevic A., Filipovic B., 2018), в результате чего постепенно развивается состояние ремиссии. Так T. Spencer с соавт. (1998) указывали, что среди пациентов с тикозными гиперкинезами, страдающими ГР, начиная с 4 лет в 65% случаев наступала ремиссия тиков, а ремиссия ГР отмечалась лишь в 20% случаев. Однако в тех случаях, когда сохраняются во взрослом возрасте и тикозные гиперкинезы и симптомы ГР, поведенческие

нарушения, нарушение социальной адаптации более выражены, чем при одном из двух сопутствующих состояний (Haddad A.D.M., Umoh G., Bhatia V., Robertson M.M., 2009).

В ходе проведённых исследований было выявлено, что тикозные гиперкинезы встречаются при всех выявленных типах гиперкинетического расстройства. Различия касались только распределения типов гиперкинетического расстройства, характера тикозных проявлений — моторных, вокальных или смешанных тиков — а также степени их выраженности. Помимо этого, наблюдались определённые вариации в распространённости этих симптомов. Так, у детей с импульсивным типом ГР преимущественно доминировали вокальные тики, у детей с невнимательным — преобладали моторные гиперкинезы, а у детей с гиперактивностью — смешанные формы гиперкинезов.

Во всех группах степень тяжести гиперкинетических гиперкинезов оказалась тесно связанной с уровнем импульсивности. Кроме того, было установлено, что интенсивность основных симптомов гиперкинетического расстройства (невнимательности, импульсивности и гиперактивности) показывает особую, конкурирующую с гиперкинетическими тиками, динамику. Эта закономерность, вероятно, обусловлена нарушением балансаmonoаминовых систем в организме, что свидетельствует о потенциальной причинно-следственной связи между биохимическими дисфункциями и выраженностью симптоматики.

При импульсивном типе ГР устанавливаются корреляции показателя тяжести тика с показателями норадренергической системы, дофаминовой и серотониновой. При гиперактивном типе - также с показателями норадреналиновой, с большим числом показателей дофаминовой и с параметрами серотониновой, Сер и 5-ОИУК. При невнимательном типе ГР, в отличие от остальных, достоверные корреляции показателей тяжести тика со звеньями дофаминовой системы не установлены. Единственная отрицательная корреляция обнаружена с продуктом метаболизма серотонина – 5-ОИУК

($r=-0,18$), что свидетельствует о более слабой роли вовлеченности серотониновой системы в образовании тика при невнимательном типе ГР.

Таким образом, при сочетании гиперкинетического расстройства с тикозными гиперкинезами у детей выявляется связь с периферическими биохимическими параметрами, прежде всего с дисфункциями норадренергической и дофаминовой систем, а в меньшей степени — серотониновой. Эти наблюдения подтверждают данные И.Ф. Федосеевой, Т.В. Попонниковой и А.В. Веремеева (2009) и отражаются в особенностях общего психопатологического профиля, где наблюдается частичная трансформация симптомов импульсивности в состояния, напоминающие навязчивые расстройства. Клинически при добавлении тиков у детей с ГР отмечается определённая компенсация специфического когнитивного дефицита, проявляющаяся в улучшении функций рабочей памяти, что выступает как адаптивный механизм, включающий не только дофаминовые, но и серотониновые и норадренергические системы. Наши данные частично поддерживают «гипотезу компенсации лобной доли» (Leckman J.F., Vaccarino F.M., Kalanithi P.S., Rothenberger A., 2006), в её интерпретации, описывающей наличие компенсаторных процессов при присоединении тиков у детей с ГР. Кроме того, они расширяют данную концепцию, предполагая, что в адаптивной реакции участвуют не только префронтальные области коры головного мозга, но и теменно-затылочные зоны, связанные с пространственным синтезом и анализом и зрительно-моторной координацией.

Одним из наиболее часто наблюдаемых коморбидных состояний при ГР являются тревожные расстройства, включающие генерализованное тревожное расстройство, социальное тревожное расстройство и фобическое тревожное расстройство. Так, около 25% детей с гиперкинетическим расстройством отвечает критериям, по крайней мере, одного тревожного расстройства. С другой стороны, при тревожных расстройствах частота выявления ГР составляет около 15%, что также превышает распространенность данного

расстройства в общей популяции, где, по мнению исследователей, установлен интервал в 6-10% (Himelstein J., Newcorn J.H., Halperin J.M., 2000).

Клинико-биохимические исследования, посвящённые сопутствующим тревожным состояниям у детей с гиперкинетическим расстройством, выявили ряд характерных закономерностей. У детей с импульсивным типом ГР низкий уровень тревожности связан с снижением активности периферических показателей дофаминовой системы. В то же время, увеличение степени тревожности до средней и высокой стадии сопровождается ростом показателей норадренергической системы. При гиперактивном типе ГР низкая тревожность проявляется через вовлечение более широкого спектра биохимических маркеров норадренергической активности, тогда как при увеличении тревожности наблюдается рост параметров серотониновой системы в сочетании с повышением дофаминовой активности.

Для невнимательного типа ГР характерно существенное снижение представленных показателей дофаминовой системы при низкой тревожности. В то же время увеличение выраженности тревоги в этой группе связано с повышением уровней норадренергической активности и одновременным снижением показателей серотониновой системы. Эти данные подчёркивают значительную роль изменений в нейрохимических механизмах у различных подтипов ГР в формировании уровня тревожности и его динамики.

В большинстве исследований отмечалось, что патологическое повышение тревоги у детей с ГР до степени формирования сопутствующих ТР направлено на влияние тревоги на поведение основных симптомов ГР: повышение уровня невнимательности, импульсивности (Pliszka S.R., Hatch J.P., Borcherding S.H., Rogeness G.A., 1993; Mikami A.Y., Ransone M.L., Calhoun C.D., 2011), снижение уровня импульсивности за счет повышения невнимательности (Meade C.S., Bell R.P., Towe S.L., Hall S.A., 2020).

Наше исследование поддерживает гипотезу повышение уровня импульсивности в случаях патологического и устойчивого повышения тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством. И основную роль в этом процессе

играют норадренергическая система и ослабление тормозящего влияния серотониновой, где повышение уровня тревоги, вероятно, связано с углублением дисбаланса моноаминовых систем.

Обобщая полученные данные, можно прийти к следующему умозаключению: импульсивность у детей с ГР способствует формированию только фобического тревожного расстройства, а повышенная невнимательность снижает вероятность формирования генерализованного тревожного расстройства. В литературе нет единого мнения о влиянии основных симптомов ГР на формирование тревожных состояний. Так, в некоторых источниках подчеркивается связь когнитивных нарушений, особенно избирательного внимания и рабочей памяти, с клиникой генерализованного тревожного расстройства (Pierò A., 2010), когда в результате дефицита базовой когнитивной обработки страдает, прежде всего, переключаемость внимания. Это не противоречит данным М.Е. Renna с соавт. (2018), относящим дефицит регуляции внимания к центральным механизмам когнитивной дисфункции при ГТР. Относительно роли импульсивности и гиперактивности в формировании тревожных состояний также нет единого мнения.

К примеру, А. Piero (2010) склоняется к тому, что только моторный компонент импульсивности напрямую связан с клинической тяжестью симптомов ГТР, в то время как сам уровень импульсивности определяется влиянием дофаминовой и норадреналиновой систем и зависит от «слабости черт характера» индивида.

Представляет интерес исследование К. Mogg с соавт. (2015), в котором изучались тревожные состояния у детей. Обнаружено, что во всех случаях в группе детей с тревожными расстройствами (за исключением изолированных фобий) наблюдалось снижение функции внимания. Некоторые авторы подчеркивают связь изолированных фобий с импульсивностью, обращаясь к случаям, когда воздействие основного в патогенезе фобий фruстрирующего

стимула вызывает яркие и выраженные реакции в виде импульсивной агрессии (Schröder A., Vulink N., Denys D., 2013).

У детей с гиперкинетическим расстройством в условиях коморбидности с тревожными состояниями повышение уровней невнимательности и/или гиперактивности с импульсивностью снижают вероятность формирования тревожных расстройств.

Таким образом, складывается впечатление, что не только гиперкинетическое расстройство создает предпосылки для формирования тревожных расстройств, но и сами сопутствующие тревожные расстройства ослабляют основные симптомы ГР. И во всех случаях условием формирования тревожных расстройств у детей с гиперкинетическим расстройством является достоверно высокий относительно других симптомов уровень импульсивности, что свидетельствует в пользу центральной роли импульсивности в патогенезе рассматриваемых коморбидных состояний.

Импульсивность играет важную роль во многих психопатологических состояниях, она не является унитарным явлением и влияет на патогенез, течение, клиническую тяжесть многих психических расстройств. Указывалось, что импульсивность демонстрирует отрицательную связь с тревогой (Swann A.C., Pazzaglia P., Nicholls A., Dougherty D.M. et al., 2003; Pierò A., 2010). Такой подход основывался на теоретическом предположении, что тревога ориентирует человека на потенциальную опасность и способствует подавлению поведения в условиях повышенной угрозы, но практически, напротив, выявляется высокая частота коморбидности между тревожными расстройствами и расстройствами импульсного контроля (Preve M., Mula M., Calugi S., Lari L. et al., 2012).

Гиперкинетическое расстройство характеризуется значительной клинико-биохимической гетерогенностью, обусловленной рядом этиологических факторов, которые способствуют разнообразию проявлений не только самой патологии, но и сопутствующих состояний. Такой

многообразный клинический и биохимический портрет во многом определяет стратегию реабилитационных мероприятий.

В условиях такой сложности динамика влияния каждого этиологического фактора на разные стадии развития расстройства зависит от множества внешних и внутренних обстоятельств. В свете современных представлений логично считать, что симптомы гиперкинетического расстройства являются многомерными характеристиками, формируемыми посредством сложного взаимодействия множества распространённых и редких генетических вариантов с многочисленными факторами окружающей среды. Этот подход подчеркивает сложность и многослойность патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания.

ВЫВОДЫ

1. Гиперкинетическое расстройство у детей является клинически и биологически гетерогенным состоянием. Проведенное комплексное исследование на репрезентативной выборке ($n=404$) впервые позволило объективно дифференцировать ГР на три четких клинико-биологических подтипа на основе кластерного анализа периферических биохимических параметров цепи обменаmonoаминов:

1.1. «Импульсивный тип» (29,7% случаев) характеризуется сочетанным дисбалансом катехоламинов: повышением уровня адреналина на фоне снижения концентрации норадреналина относительно референтных значений.

1.2. «Гиперактивный тип» (33,7% случаев) ассоциирован с изолированным снижением уровня норадреналина.

1.3. «Невнимательный тип» (36,6% случаев) протекает без значимых отклонений в изученных биохимических показателях monoаминовых систем, которые остаются в пределах референтных значений.

2. Этиопатогенетические механизмы выделенных подтипов ГР существенно различаются. Анализ факторов риска выявил различный вклад наследственной предрасположенности и приобретенных органических повреждений ЦНС:

2.1. Формирование «невнимательного типа» в значительной степени детерминировано приобретенными медико-биологическими факторами: отягощенный перинатальный анамнез (осложнения беременности – 41.9%, OR=9.8; родовая травма – 22.3%, OR=25.5), перинатальное поражение ЦНС (диагноз «ПЭП» – 33.1%, OR=14.4), черепно-мозговые травмы в анамнезе (25%, OR=29.7), а также отставание в моторном развитии (66.2%, OR=21.1).

2.2. Для «импульсивного» и «гиперактивного» типов ключевую роль играют наследственные (семейные) факторы. Статистически значимо преобладает отягощенный семейный анамнез по симптомам ГР как по

материнской (31.7%, OR=42.2 и 20.1%, OR=25.8, соответственно), так и по отцовской линии (26.7%, OR=33.1 и 24.3%, OR=29.2, соответственно).

3. Коморбидная патология при ГР имеет тесную связь с определенным клинико-биологическим подтипов, что подтверждает их патогенетическую обоснованность и имеет важное значение для прогноза:

3.1. Тикозные гиперкинезы демонстрируют типологическую специфику: при импульсивном типе преобладают вокальные тики (30.6%), тяжесть которых отрицательно коррелирует с уровнем норадреналина ($r=-0.33$); при гиперактивном – смешанные тики (29.4%), положительно коррелирующие с уровнем адреналина ($r=0.28$); при невнимательном – изолированные моторные тики (21.6%), характеризующиеся наибольшей тяжестью и прямой связью с уровнем серотонина ($r=0.31$).

3.2. Тревожные расстройства имеют неравномерное распределение: максимальная частота высокой тревожности выявлена при импульсивном типе (65%), тогда как для гиперактивного типа более характерен средний уровень тревоги (44%). Во всех случаях коморбидной тревоги на первый план в симптоматике выступала импульсивность.

3.3. Специфические расстройства учебных навыков: дислексия значимо чаще встречается при импульсивном (83%) и гиперактивном (71%) типах по сравнению с невнимательным.

3.4. Неврозоподобные состояния: астения более характерна для невнимательного типа (43.9%), а энурез – для импульсивного (30.8%), что превышает показатели контрольной группы (8.9%) и других подтипов ГР.

4. Парциальный когнитивный дефицит при ГР носит неоднородный характер и структурно различается при разных подтипах. Ключевыми являются нарушения функций внимания и зрительно-моторной координации, однако их взаимосвязь и выраженность специфичны:

4.1. При гиперактивном типе выявлены наиболее выраженные и множественные когнитивные нарушения, затрагивающие как вербальные (понятливость, арифметика), так и невербальные (зрительное восприятие,

скорость обработки) компоненты интеллекта, с установлением прямых корреляций между функцией внимания и зрительно-моторными координациями.

4.2. При импульсивном и невнимательном типах связь между дефицитом внимания и зрительно-моторной координацией является опосредованной (косвенной), реализуясь через другие когнитивные функции (вербальное мышление, осведомленность).

5. Данные инструментальных методов (МРТ, ЭЭГ) объективно подтверждают нейробиологическую гетерогенность выделенных подтипов ГР, выявляя минимальные, но статистически значимые и специфичные для каждого подтипа изменения:

5.1. МР-картина: при импульсивном типе характерно расширение желудочковой системы, в то время как для невнимательного типа – мелкие очаги глиоза, что отражает различия в структурном субстрате расстройства.

5.2. ЭЭГ-характеристики: выявлен паттерн нарастания индекса тета/бета-активности от невнимательного к гиперактивному типу, что коррелирует с клинической картиной, но не имеет прямой линейной зависимости с биохимическими параметрами, указывая на сложный, многокомпонентный патогенез ГР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1. Для диагностики и дифференциации подтипов ГР** рекомендуется включить в план обследования детей анализ периферических биохимических маркеров обменаmonoаминов (предшественники, нейромедиаторы, метаболиты в моче).
- 2. Для оценки прогноза и риска коморбидности** целесообразно использовать данные нейровизуализации (МРТ) и ЭЭГ, особенно при резистентных к терапии или атипичных формах ГР.
- 3. Коррекция особенностей когнитивного дефицита** должна быть индивидуализированной с учетом подтипа ГР и данных нейропсихологического обследования (тест Векслера), с акцентом на развитие функций внимания и зрительно-моторной координации.
- 4. При планировании терапии** необходимо учитывать высокий риск развития тревожных и тикозных расстройств при определенных подтипах ГР («импульсивный», «гиперактивный») и проводить их раннюю диагностику.
- 5. В комплексе психотерапевтических вмешательств** для семей пациентов с ГР, особенно с «импульсивным» подтипов, обязательным компонентом должна стать коррекция детско-родительских отношений для снижения уровня гиперпротекции и минимизации эмоциональных нарушений у ребенка.
- 6. Для дальнейшего внедрения** биохимического тестирования в клиническую практику рекомендовано проведение репликационных исследований на независимых выборках с целью валидации предложенных диагностических алгоритмов и их клинико-экономической оценки.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-НТР – 5-гидрокситриптофан

5-ОИУК - 5-оксииндолуксусная кислота

CDC - Центр по контролю и профилактике заболеваний (англ. - Centers for Disease Control and Prevention)

CSTC - кортико-стриарно-таламо-кортикальный контур (англ. - cortico-striato-thalamocortical circuit)

DSM - Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (англ. Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders)

FDA - Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. - Food and Drug Administration)

ICHD-3 - Международная классификация головной боли 3-го пересмотра (англ. - The International Classification of Headache Disorders 3rd edition)

L-ДОФА - левовращающий изомер диоксифенилаланина

SNAP-IV - Шкала Свенсона (англ. "Swanson, Nolan and Pelham Teacher and Parent Rating Scale")

WFSBP - Целевая группа Всемирной федерации обществ биологической психиатрии

А - адреналин

ACB» - Опросник «Анализ семейных взаимоотношений» Эйдемиллера - Юстицкиса

БЭА - биоэлектрическая активность

ВИП - вербальный интегральный показатель

ВМК – ванилилминдальная кислота

ВЭЖХ - метод высокоэффективной жидкостной хроматографии

ГАМК - гамма-аминомасляная кислота

ГБН - головные боли напряжения

ГВК – гомованилиновая кислота

ГПУВ - генератор патологически усиленного возбуждения

ГР - Гиперкинетическое расстройство
ГТР - генерализованное тревожное расстройство
ДА - дофамин
МАО - моноаминооксидаза
МАО-А - моноаминооксидаза А
МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ММД - минимальная мозговая дисфункция
МПМ - минимальное повреждение мозга
МРТ - магнитно-резонансная томография
НА - норадреналин
НИП - невербальный интегральный показатель
ОИП - общий интегральный показатель
ОРО - Опросника родительского отношения Варги - Столина
Сер - серотонин
СДВГ - синдром дефицита внимания с гиперактивностью
СТ - Синдром Туретта
СТР - социальное тревожное расстройство
ТГ - тикозные гиперкинезы
Тир - тирозин
ТР - тревожные расстройства
Три – триптофан
ПЭТ - позитронная эмиссионная томография
ФТР - фобическое тревожное расстройство
ЦНС - центральная нервная система
ЧМТ - черепно-мозговая травма
ЭХД - электрохимическая детекция
ЭЭГ - электроэнцефалография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бадалян, Л.О. Синдромы дефицита внимания у детей / Л.О. Бадалян, Н.Н. Заваденко, Т.Ю. Успенская // Обозрение психиат. и мед. психол. им. В.М.Бехтерева. СПб., 1993. №3. С.74-90.
2. Безруких, М.М. Возрастная динамика и особенности формирования психофизиологической структуры интеллекта у учащихся начальной школы с разной успешностью обучения / М.М. Безруких, Е.С. Логинова // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 133–150.
3. Бехтерева, Н.П. Механизмы деятельности мозга человека: Нейрофизиология человека / Н.П. Бехтерева. Наука, Ленинградское изд-ние, 1988. 680 с.
4. Бобров, А.Е. Концепция тревожных расстройств: основные тенденции развития / А.Е. Бобров, Е.В. Усатенко // Социальная и клиническая психиатрия. 2021. Vol. 31, № 4. P. 62–70.
5. Большев, Л.Н. Таблицы математической статистики / Л.Н. Большев, Н.В. Смирнов. М.: Физматлит, 1983. 415 с.
6. Брязгунов, И.П. Синдром дефицита внимания у детей / И.П. Брязгунов, Е.В. Касатикова. М.: Медпрактика. 2002. 128 с.
7. Варга, А.Я. Тест-опросник родительского отношения // Практикум по психодиагностике: Психоdiagност. Материалы / А.Я. Варга, В.В. Столин. М.: Издательство МГУ, 1988. 128 с.
8. Власова, Т.А. Учителю о детях с отклонениями в развитии / Т.А. Власова, М.С. Певзнер. 1967. 216 с.
9. Гитис, Л. Статистическая классификация и кластерный анализ / Л. Гитис. Litres, 2022. 151 с.
10. Глазерман, Т.Б. Мозговые дисфункции у детей / Т.Б. Глазерман. Нейропсихологические аспекты. М.: Наука, 1983. 231 с.
11. Гнездецкий, В.В. ЭЭГ и вегетативные вызванные потенциалы: анализ

центрального звена вегетативной регуляции / В.В. Гнездецкий, Е.Е. Генрихс, Е.Е. Кошурникова, О.С. Корепина // Функциональная диагностика. Общество с ограниченной ответственностью Медика, 2004. № 3. Р. 67–77.

12. Гребень, Н.Ф. Психологические тесты для профессионалов / Н.Ф. Гребень. Минск: Современная школа, 2008. 496 с.

13. Гржибовский, А.М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова. Наука и здравоохранение, 2016. С. 7-23.

14. Гузева, В.И. Руководство по детской неврологии / Под ред. В.И. Гузевой. 3-е изд. М.: Изд. «Мед. Информ. агентство», 2009. 640 с.

15. Давыдовский, И.В. Приспособительные процессы в патологии / И.В. Давыдовский // Вестник АМН СССР. 1962. № 4. С. 27–37

16. Давыдовский, И.В. Проблема причинности в медицине / И.В. Давыдовский. Рипол Классик, 2014. 131 с.

17. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Система описания и классификация энцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. М.: Медицина, 1984. —234 с.

18. Жирмунская, Е.А. Клиническая электроэнцефалография / Е.А. Жирмунская. М.: Мэйби, 1991. 77 с.

19. Заваденко, Н.Н. Гиперактивность с дефицитом внимания у детей: современные подходы к фармакотерапии / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова, Н.В. Григорьева // Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. Т. 2, № 2. С. 47–55.

20. Заваденко, Н.Н. Синдром дефицита внимания и гиперактивности: новое в диагностике и лечении / Н.Н. Заваденко // Журнал медико-биологических исследований. 2014. № 1. С 31-39.

21. Заваденко, Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: выбор оптимальной продолжительности лекарственной терапии / Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворинова // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. 2011. № 111 (10). Р. 28–32.

22. Заваденко, Н.Н. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: современные принципы диагностики и лечения / Н.Н. Заваденко // Вопросы современной педиатрии. 2014а. 13(4). С. 48-53.
23. Заваденко, Н.Н. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения / Н.Н. Заваденко, О.Б. Доронина, Ю.Е. Нестеровский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. 115(1). С. 102 109.
24. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л.Р. Зенков. МЕДпресс-информ, 2012. 355 с.
25. Исаев, Д.Н. Психиатрия детского возраста: психопатология развития: учебник для вузов / Д.Н. Исаев. СПб, 2013. 481 с.
26. Калашникова, Т.П. Особенности организации сна у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности / Т.П. Калашникова, Г.В. Анисимов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021. № 121(4 2). С. 55 60.
27. Кинтанар, Л. Анализ зрительно-пространственной деятельности у детей дошкольного возраста с синдромом дефицита внимания / Л. Кинтанар, Ю. Соловьева, Р. Бония // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 1. С. 51-55.
28. Коган, Б.М. Уровень гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот в плазме крови у больных с психотическими и непсихотическими / Б.М. Коган, А.З. Дроздов, З.И. Кекелидзе, И.У. Юсупова // Российский психиатрический журнал. 1998. N 3. С.48 - 50.
29. Коцюбинский, А.П. Диагностические проблемы при использовании категориально-дименсионального подхода в психиатрии. сообщение 1. общие представления о категориально-дименсиональных взаимосвязях / А.П. Коцюбинский, Ю.В. Исаенко, С.Л. Кузнецова, Б.Г. Бутома, И.О. Аксенова, М.К. Ражева // Социальная и клиническая психиатрия. 2022. Т. 32 (3). С. 5-11.
30. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы / Г.Н. Крыжановский. Открытое акционерное общество Издательство Медицина, 1980. 360 с.

31. Курский М.Д., Бакшеев Н.С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев: Наук. думка, 1974. 296 с.
32. Лаврентьева, Г.П. Практическая психология для воспитателя. Сборник тестов для выявления уровня развития ребенка / Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко. Киев, 1992. 29 с.
33. Лакин, Г.Ф. Биометрия. Учебное пособие для университетов и педагогических институтов / Г.Ф. Лакин. М., «Высшая школа», 1973. 343 с.
34. Мачинская, Р.И. Междисциплинарный подход к анализу мозговых механизмов трудностей обучения у детей. Опыт исследования детей с признаками СДВГ / Р.И. Мачинская, Г.А. Сугробова, О.А. Семенова // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2013. Т.65, №5. С. 542-564.
35. Мисюк, Н.Н. Диагностическая эффективность и основные принципы классификации электроэнцефалограмм / Н.Н. Мисюк // Медицинские новости. 2006. № 1. Р. 24–33.
36. Мнухин, С.С. Хрестоматия по психиатрии детского возраста / С.С. Мнухин. 2008. 313 с.
37. Набойченко, Е.С. Синдром дефицита внимания и гиперактивности в общей систематике нарушений психического развития у детей / Е.С. Набойченко // Педагогическое образование в России. 2016. № 10. С. 92-96.
38. Орловская, Д.Д. Нейрохимические системы мозга / Д.Д. Орловская // Общая психиатрия / Под ред. А. С. Тиганова. Москва, 2006. С 120-125.
39. Павличенко, А.В. Клинические особенности применения миртазапина (миртазонала) / А.В. Павличенко // Эффективная фармакотерапия в неврологии и психиатрии. 2010. № 3. С. 16 - 20.
40. Панасюк, А.Ю. Адаптированный вариант методики Вексслера / А.Ю. Панасюк. Рипол Классик, 1973. 81 с.
41. Петрухин, А.С. Клинико-психологическое исследование школьной дезадаптации: ее основные причины и подходы к диагностике / А.С. Петрухин, Н.Н. Заваденко, Т.Ю. Успенская, Н.Ю. Суворинова, Н.Г. Манелис, Т.Х. Борисова // Неврологический журнал. 1998. Vol. 3, № 6. Р. 13–17.

42. Плохинский, Н.А. Биометрия. Учебное пособие для студентов биологических специальностей университетов / Н.А. Плохинский. М., 1970. 368 с.
43. Редько, А.В. Активность ферментов катаболизма карбонильных продуктов обмена в субклеточных фракциях мозга и печени крыс пубертатного возраста / А.В. Редько, Л.Л. Сухова, В.В. Давыдов // Ученые записки Крымского федерального университета имени ВИ Вернадского. Биология. Химия. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего ..., 2009. Vol. 22, № 4 (61). P. 145–151.
44. Репина, Н.В. Основы клинической психологии / Н.В. Репина, Д.В. Воронцов, И.И. Юматова. Ростов н/Д: Феникс, 2003. 222 с.
45. Романцова, Е.Б. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: учебное пособие / Е.Б. Романцова, А.Ф. Бабцева, И.Н. Молчанова, А.Г. Фомина, Э.Л. Чупак, О.В. Шанова, К.А. Арутюнян, Т.Е. Бойченко. Благовещенск. 2009. 21 с.
46. Садыкова, Д.И., Нигматуллина Р.Р., Афлятумова Н.Г. Роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов у детей / Д.И. Садыкова, Р.Р. Нигматуллина, Н.Г. Афлятумова // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, №4. С. 665–669.
47. Светлов, Р.В. Учение Платона о человеке / Р.В. Светлов // Вестник Пермского университета. 2021. №4. С. 493-499.
48. Северин, Е.С. Биологическая химия / Е.С. Северин, Т.Л. Алейникова, Е.В. Осипов, С.А. Силаева. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 364 с.
49. Сиротюк, А.Л. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью. Диагностика, коррекция и практические рекомендации родителям и педагогам / А.Л. Сиротюк. М.: ТЦ Сфера, 2002. 128 с.
50. Сухарева, Г.Е. Клинические лекции по психиатрии детского возраста / Г.Е. Сухарева. Рипол Классик, 2013. 401 с.
51. Тиц, Н.У. Клиническое руководство по лабораторным тестам: пер. с англ

/ Н.У. Тиц, В.В. Меньшиков. ЮНИМЕД-пресс, 2003. 960 с.

52. Тржесоглава, З. Легкая дисфункция мозга в детском возрасте / З. Тржесоглава. М.: Медицина. 1986. 256 с.

53. Узбеков, М.Г. Гиперкинетический синдром как проявление нарушений развитияmonoаминергических систем головного мозга / М.Г. Узбеков // Социальная и клиническая психиатрия. cyberleninka.ru, 2006. Vol. 16, № 2. Р. 31–43.

54. Узбеков, М.Г. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода / М.Г. Узбеков, И.Я. Гурович, С.А. Иванова // Социальная и клиническая психиатрия. cyberleninka.ru, 2016. Vol. 26, № 1. Р. 77–94.

55. Федосеева, И.Ф. Состояние обмена норадреналина у детей с тикозными гиперкинезами / И.Ф. Федосеева, Т.В. Попонникова, А.В. Веремеев // Бюллетень сибирской медицины. 2009. 1(2). С. 87-90.

56. Фесенко, Ю.А. Пограничные психические расстройства у детей. Практическое пособие / Ю.А. Фесенко. Litres, 2019. 225 с.

57. Фесенко, Ю.А. Синдром дефицита внимания и гиперактивности. Диагностика и коррекция нарушений. 2-е изд., испр. и доп. Практическое пособие / Ю.А. Фесенко, Е.В. Фесенко. 2019. 251 с.

58. Фесенко, Ю.А. Методы комплексной диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) у детей / Ю.А. Фесенко, Е.В. Фесенко // Педиатр. Т. 5, №2. 2014. С. 35-39.

59. Халецкая, О.В. Минимальные мозговые дисфункции в детском возрасте / О.В. Халецкая, В.М. Трошин. Н. Новгород, 1995. 38 с.

60. Хван, А.А. Опыт стандартизации опросника измерения агрессивных и враждебных реакций А. Басса и А. Дарки / А.А. Хван, Ю.А. Зайцев, Ю.А. Кузнецова // Психологическая диагностика: Научно-методический и практический журнал. 2008. С.35-59.

61. Хиггинс, К. Расшифровка клинических лабораторных анализов / К. Хиггинс. М.: Лаборатория знаний, 2016. 589 с.

62. Холмогорова, Г.Т. Гиппократ о здоровом образе жизни и профилактике болезней / Г.Т. Холмогорова // Профилактическая медицина. 2018. 21(3). С. 70 73.
63. Чутко, Л.С. Астенические расстройства. История и современность / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. 120(6). С. 131 136.
64. Чутко, Л.С. Расстройства эмоциональной сферы у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Ю.Л. Бондарчук // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. 114(9). Р. 112 115.
65. Чутко, Л.С. Синдром дефицита внимания у взрослых: клинические, психофизиологические проявления и терапия / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина, Е.А. Яковенко, И.С. Никишена, Т.И. Анисимова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. 113(8). С. 38 41.
66. Чутко, Л.С., Сурушкина С.Ю. Современные подходы к лечению и реабилитации детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью / Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина // Детская и подростковая реабилитация. 2014. 1(22). Р. 35–41.
67. Эйдемиллер, Э.Г. Психология и психотерапия семьи. 4-е изд / Э.Г. Эйдемиллер, В. Юстицкис. СПб.: Питер, 2008. 672 с.
68. Яременко, Б.Р. Минимальные дисфункции головного мозга у детей / Б.Р. Яременко, А.Б. Яременко, Т.Б. Горяинова. СПб.: Деан, 1999. 128 с.
69. Ярюкова, Л.А. Оптимизация обучения и развития детей с ММД / Л.А. Ярюкова. СПб, 1997. 80 с.
70. Abd-Elmoneim, N. Comorbidity between enuresis and attention deficit hyperactivity disorder: a case-control study / N. Abd-Elmoneim, E. Elsheshtawy, M. Elsayed et al. // Middle East Curr Psychiatry. 2020. Vol. 27. P. 32.
71. Abdulkadir, M. Pre- and perinatal complications in relation to Tourette syndrome and co-occurring obsessive-compulsive disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder / M. Abdulkadir, J.A. Tischfield, R.A. King,

T.V. Fernandez, L.W. Brown, K.A. Cheon, B.J. Coffey [et al.] // J Psychiatr Res. 2016. Vol. 82. P. 126–135.

72. Aboitiz, F. From Ecology to Brain Development: Bridging Separate Evolutionary Paradigms / F. Aboitiz, M.L. Concha, C. González-Billault, J. Mpodozis // Front Neurosci. 2018. 12. P. 447.

73. Aboitiz, F. Irrelevant stimulus processing in ADHD: catecholamine dynamics and attentional networks / F. Aboitiz, T. Ossandón, F. Zamorano, B. Palma, X. Carrasco // Front Psychol. 2014. Vol. 5. P. 183.

74. Adamou, M. EEG for Diagnosis of Adult ADHD: A Systematic Review With Narrative Analysis / M. Adamou, T. Fullen, S.L. Jones // Front Psychiatry. 2020. Vol. 11. P. 871.

75. Adi-Japha, E. ADHD and dysgraphia: underlying mechanisms / E. Adi-Japha, Y.E. Landau, L. Frenkel, M. Teicher, V. Gross-Tsur, R.S. Shalev // Cortex. 2007. Vol. 43, № 6. P. 700–709.

76. Ahmadi, M. Disrupted Functional Rich-Club Organization of the Brain Networks in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, a Resting-State EEG Study / M. Ahmadi, K. Kazemi, K. Kuc, A. Cybulska-Klosowicz, M.S. Helfroush, A. Aarabi // Brain Sci. 2021. Vol. 11, № 7.

77. Albin, R.L. The functional anatomy of basal ganglia disorders / R.L. Albin, A.B. Young, J.B. Penney // Trends Neurosci. 1989. Vol. 12, № 10. P. 366–375.

78. Allen, K.A. Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Pathophysiology and Experimental Treatments / K.A. Allen, D.H. Brandon // Newborn Infant Nurs Rev. 2011. Vol. 11, № 3. P. 125–133.

79. Anand, N.S. Maternal and cord plasma branched-chain amino acids and child risk of attention-deficit hyperactivity disorder: A prospective birth cohort study / N.S. Anand, Y. Ji, G. Wang, X. Hong, M. van der Rijn, A. Riley, C. Pearson, B. Zuckerman, X. Wang // J. Child. Psychol. Psychiatry. 2021. Vol. 62. P. 868–875.

80. Angold, A. Comorbidity / A. Angold, E.J. Costello, A. Erkanli // J. Child Psychol. Psychiatry. Wiley, 1999. Vol. 40, № 1. P. 57–87.

81. Angold, A. Pubertal changes in hormone levels and depression in girls / A.

Angold, E.J. Costello, A. Erkanli, C.M. Worthman // Psychol Med. 1999. Vol. 29, № 5. P. 1043–1053.

82. Arcos-Burgos, M. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11 / M. Arcos-Burgos, F.X. Castellanos, D. Pineda, F. Lopera, J.D. Palacio, L.G. Palacio, J.L. Rapoport, K. Berg, J.E. Bailey-Wilson, M. Muenke // Am J Hum Genet. 2004. Vol. 75, № 6. P. 998–1014.

83. Arnsten A.F.T. The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex / A.F.T. Arnsten // J Pediatr. 2009. Vol. 154, № 5. P. I – S43.

84. Artigas, F. Increased plasma free serotonin but unchanged platelet serotonin in bipolar patients treated chronically with lithium / F. Artigas, M.J. Sarrias, E. Martínez, E. Gelpí, E. Alvarez, C. Udina // Psychopharmacology (Berl). 1989. Vol. 99, № 3. P. 328–332.

85. Artigas, J. The Central Nervous System in AIDS: Neurology, Radiology, Pathology, Ophthalmology / J. Artigas, G. Grosse, F. Niedobitek. Springer Science & Business Media, 2012. 348 p.

86. Asherson, P. Quantitative and molecular genetics of ADHD / P. Asherson, H. Gurling // Curr Top Behav Neurosci. 2012. Vol. 9. P. 239–272.

87. Askenazy, F. Relationship between impulsivity and platelet serotonin content in adolescents / F. Askenazy, H. Caci, M. Myquel, G. Darcourt, Y. LeCrubier // Psychiatry Res. 2000. Vol. 94, № 1. P. 19–28.

88. Aston-Jones, G. Conditioned responses of monkey locus coeruleus neurons anticipate acquisition of discriminative behavior in a vigilance task / G. Aston-Jones, J. Rajkowski, P. Kubiak // Neuroscience. 1997. Vol. 80, № 3. P. 697–715.

89. Athanasiadou, A. Early motor signs of attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic review / A. Athanasiadou, J.K. Buitelaar, P. Brovedani, O. Chorna, F. Fulceri, A. Guzzetta, M.L. Scattoni // Eur Child Adolesc Psychiatry. 2020. Vol. 29, № 7. P. 903–916.

90. Aylward, E.H. Basal ganglia volumes in children with attention-deficit

hyperactivity disorder / E.H. Aylward, A.L. Reiss, M.J. Reader, H.S. Singer, J.E. Brown, M.B. Denckla // *J Child Neurol.* 1996. Vol. 11, № 2. P. 112–115.

91. Baeyens, D. The prevalence of ADHD in children with enuresis: comparison between a tertiary and non-tertiary care sample / D. Baeyens, H. Roeyers, L. D'Haese, F. Pieters, P. Hoebelke, J. Vande Walle // *Acta Paediatr.* 2006. Vol. 95, № 3. P. 347–352.

92. Baker, G.B. Urinary excretion of metabolites of norepinephrine in Tourette's syndrome / G.B. Baker, R.A. Bornstein, A.B. Douglass, A. Carroll, G. King // *Mol Chem Neuropathol.* 1990. Vol. 13, № 3. P. 225–232.

93. Bakker, S.C. A whole-genome scan in 164 Dutch sib pairs with attention-deficit/hyperactivity disorder: suggestive evidence for linkage on chromosomes 7p and 15q / S.C. Bakker, E.M. van der Meulen, J.K. Buitelaar, L.A. Sandkuijl, D.L. Pauls, A.J. Monsuu, R. van 't Slot, R.B. Minderaa, W.B. Gunning, P.L. Pearson, R.J. Sinke // *Am J Hum Genet.* 2003. Vol. 72, № 5. P. 1251–1260.

94. Banerjee, E. A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter intron-2 (STin2) polymorphism and attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD) / E. Banerjee, S. Sinha, A. Chatterje, P.K. Gangopadhyay, M. Singh, K. Nandagopal // *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* Wiley, 2006. Vol. 141B, № 4. P. 361–366.

95. Banerjee, E. Does serotonin deficit mediate susceptibility to ADHD? / E. Banerjee, K. Nandagopal // *Neurochem. Int.* 2015. Vol. 82. P. 52–68.

96. Bansal, A.S. Investigating unexplained fatigue in general practice with a particular focus on CFS/ME / A.S. Bansal // *BMC Fam Pract.* 2016. Vol. 17. P. 81.

97. Barkley, R.A. Adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: mother-adolescent interactions, family beliefs and conflicts, and maternal psychopathology / R.A. Barkley, A.D. Anastopoulos, D.C. Guevremont, K.E. Fletcher // *J. Abnorm. Child Psychol.* 1992a. Vol. 20, № 3. P. 263–288.

98. Barkley, R.A. Attention-deficit hyperactivity disorder / R.A. Barkley. 3. New York: Guilford. 2006.

99. Barkley, R.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive

- functions: constructing a unifying theory of ADHD / R.A. Barkley // Psychol Bull. 1997. Vol. 121, № 1. P. 65–94.
100. Barkley, R.A. Frontal lobe functions in attention deficit disorder with and without hyperactivity: a review and research report / R.A. Barkley, G. Grodzinsky, G.J. DuPaul // J. Abnorm. Child Psychol. 1992. Vol. 20, № 2. P. 163–188.
101. Barkley, R.A. How should attention deficit disorder be described? / R.A. Barkley // Harv Ment Health Lett. 1998. Vol. 14, № 8. P. 8.
102. Barr, C.L. Genome scan for linkage to Gilles de la Tourette syndrome / C.L. Barr, K.G. Wigg, A.J. Pakstis, R. Kurlan, D. Pauls, K.K. Kidd, L.C. Tsui, P. Sandor // Am J Med Genet. 1999. Vol. 88, № 4. P. 437–445.
103. Barry, R.J. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: I. Qualitative and quantitative electroencephalography / R.J. Barry, A.R. Clarke, S.J. Johnstone // Clin Neurophysiol. 2003. Vol. 114, № 2. P. 171–183.
104. Baumgardner, T.L. Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder / T.L. Baumgardner, H.S. Singer, M.B. Denckla, M.A. Rubin, M.T. Abrams, M.J. Colli, A.L. Reiss // Neurology. 1996. Vol. 47, № 2. P. 477–482.
105. Baving, L. Atypical frontal brain activation in ADHD: preschool and elementary school boys and girls / L. Baving, M. Laucht, M.H. Schmidt // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1999. Vol. 38, № 11. P. 1363–1371.
106. Baym, C.L. Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome / C.L. Baym, B.A. Corbett, S.B. Wright, S.A. Bunge // Brain. 2008. Vol. 131, № Pt 1. P. 165–179.
107. Berman, T. Effects of methylphenidate on complex cognitive processing in attention-deficit hyperactivity disorder / T. Berman, V.I. Douglas, R.G. Barr // J. Abnorm Psychol. 1999. Vol. 108, № 1. P. 90–105.
108. Berridge, C.W. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes / C.W. Berridge, B.D. Waterhouse // Brain Res Brain Res Rev. 2003. Vol. 42, № 1. P. 33–84.
109. Biederman, J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of

- guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder / J. Biederman, R.D. Melmed, A. Patel, K. McBurnett, J. Konow [et al.] // Pediatrics. 2008. Vol. 121, № 1. P. e73–e84.
110. Biederman, J. Attention-deficit hyperactivity disorder / J. Biederman, S.V. Faraone // Lancet. 2005. Vol. 366, № 9481. P. 237–248.
111. Biederman, J. Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder / J. Biederman, T. Spencer // Biol Psychiatry. 1999. Vol. 46, № 9. P. 1234–1242.
112. Biederman, J. Childhood antecedents to panic disorder in referred and nonreferred adults / J. Biederman, C. Petty, S.V. Faraone, D.R. Hirshfeld-Becker, A. Henin, A. Rauf, M. Scott, M. Pollack, J.F. Rosenbaum // J Child Adolesc Psychopharmacol. 2005. Vol. 15, № 4. P. 549–561.
113. Biederman, J. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders / J. Biederman, J. Newcorn, S. Sprich // Am J Psychiatry. 1991. Vol. 148, № 5. P. 564–577.
114. Biederman, J. Current concepts on the neurobiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder / J. Biederman, S.V. Faraone // J Atten Disord. 2002. Vol. 6 Suppl 1. P. S7–S16.
115. Biederman, J. Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of Adversity in a group of boys and girls with and without ADHD / J. Biederman, S. Faraone, M. Monuteaux // Am J Psychiatry. 2002. Vol. 159. P. 556–62.
116. Biederman, J. Effect of candidate gene polymorphisms on the course of attention deficit hyperactivity disorder / J. Biederman, C.R. Petty, K.S. Ten Haagen, J. Small, A.E. Doyle, T. Spencer, E. Mick, M.C. Monuteaux, J.W. Smoller, S.V. Faraone // Psychiatry Res. 2009. Vol. 170, № 2-3. P. 199–203.
117. Biederman, J. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder / J. Biederman, S.V. Faraone, T. Spencer, T. Wilens, E. Mick, K.A. Lapey // Psychiatry Res. 1994. Vol. 53, № 1. P. 13–29.
118. Biederman, J. Parental predictors of pediatric panic disorder/agoraphobia: a

- controlled study in high-risk offspring / J. Biederman, C. Petty, S.V. Faraone, D.R. Hirshfeld-Becker, A. Henin, M. Dougherty, T.J. Lebel, M. Pollack, J.F. Rosenbaum // *Depress Anxiety*. 2005a. Vol. 22, № 3. P. 114–120.
119. Biederman, J. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder / J. Biederman, S.V. Faraone, T. Spencer, T. Wilens, D. Norman, K.A. Lapey, E. Mick, B.K. Lehman, A. Doyle // *Am J Psychiatry*. 1993. Vol. 150, № 12. P. 1792–1798.
120. Blashfield, R.K. The cycle of classification: DSM-I through DSM-5 / R.K. Blashfield, J.W. Keeley, E.H. Flanagan, S.R. Miles // *Annu Rev Clin Psychol*. 2014. Vol. 10. P. 25–51.
121. Blaya, C. Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Panic Disorder: a systematic review and meta-analysis / C. Blaya, G.A. Salum, M.S. Lima, S. Leistner-Segal, G.G. Manfro // *Behav Brain Funct*. 2007. Vol. 3. P. 41.
122. Blondis, T.A. Motor disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder / T.A. Blondis // *Pediatr Clin North Am*. 1999. Vol. 46, № 5. P. 899–913, vi – vii.
123. Bobb, A.J. Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004 / A.J. Bobb, F.X. Castellanos, A.M. Addington, J.L. Rapoport // *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2005. Vol. 132B, № 1. P. 109–125.
124. Bose, S. Current Landscape on Development of Phenylalanine and Toxicity of its Metabolites / S. Bose, S. Mandal, R. Khan, H.S. Maji, S. Ashique // A Review. *Curr. Drug Saf*. 2023. Vol. 18. P. 208–217.
125. Bowen, R. Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting / R. Bowen, D.A. Chavira, K. Bailey, M.T. Stein, M.B. Stein // *Psychiatry Res*. 2008. Vol. 157, № 1-3. P. 201–209.
126. Brennan, A.R. Neuronal mechanisms underlying attention deficit hyperactivity disorder: the influence of arousal on prefrontal cortical function / A.R. Brennan, A.F.T. Arnsten // *Ann N Y Acad Sci*. 2008. Vol. 1129. P. 236–245.
127. Brieber, S. Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum

- disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder / S. Brieber, S. Neufang, N. Bruning, I. Kamp-Becker, H. Remschmidt, B. Herpertz-Dahlmann, G.R. Fink, K. Konrad // J Child Psychol Psychiatry. 2007. Vol. 48, № 12. P. 1251–1258.
128. Brown, T.E. ADHD Comorbidities: Handbook for ADHD Complications in Children and Adults / T.E. Brown. American Psychiatric Pub, 2008. 480 p.
129. Brown, R.T. Perceived family functioning, marital status, and depression in parents of boys with attention deficit disorder / R.T. Brown, J.N. Pacini // J Learn Disabil. 1989. Vol. 22, № 9. P. 581–587.
130. Callaway, E. Hyperactive children's event-related potentials fail to support under arousal and maturational-lag theories / E. Callaway, R. Halliday, H. Naylor // Arch Gen Psychiatry. 1983. Vol. 40, № 11. P. 1243–1248.
131. Cannon Homaei, S. ADHD symptoms in neurometabolic diseases: Underlying mechanisms and clinical implications / S. Cannon Homaei, H. Barone, R. Kleppe, N. Betari, A. Reif, J. Haavik // Neurosci. Biobehav. Rev. 2022. Vol. 132. P. 838–856.
132. Cantwell, D.P. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years / D.P. Cantwell // J.Am.Acad. Child Adolesc.Psychiatry. 1996. Vol. 35, №8. P. 978-987.
133. Carmona, S. Global and regional gray matter reductions in ADHD: a voxel-based morphometric study / S. Carmona, O. Vilarroya, A. Bielsa, V. Trèmols, J.C. Soliva, M. Rovira, J. Tomà, C. Raheb, J.D. Gispert, S. Batlle, A. Bulbena // Neurosci Lett. 2005. Vol. 389, № 2. P. 88–93.
134. Carvalho, A.F. Evidence-based umbrella review of 162 peripheral biomarkers for major mental disorders / A.F. Carvalho, M. Solmi, M. Sanches [et al.] // Transl Psychiatry. 2020. Vol. 10 (1). P. 152.
135. Casimiri, V. Phenylethanolamine-N-methyl transferase and catechol-O-methyl transferase activity in rat uterus. Cyclic and steroid-induced changes / V. Casimiri, W.R. Cohen, S. Parvez, C. Hobel, H. Parvez // Acta Obstet Gynecol Scand. 1993. Vol. 72, № 8. P. 606–610.
136. Castellanos, F.X. Anatomic brain abnormalities in monozygotic twins discordant for attention deficit hyperactivity disorder / F.X. Castellano, W.S. Sharp, R.F. Gottesman, D.K. Greenstein, J.N. Giedd, J.L. Rapoport // Am J Psychiatry.

2003. Vol. 160, № 9. P. 1693–1696.

137. Castellanos, F.X. Anatomic magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder / F.X. Castellanos // Dialogues Clin Neurosci. 2002. Vol. 4, № 4. P. 444–448.
138. Castellanos, F.X. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites in boys with attention-deficit hyperactivity disorder / F.X. Castellanos, J. Elia, M.J. Kruesi, C.S. Gulotta, I.N. Mefford, W.Z. Potter, G.F. Ritchie, J.L. Rapoport // Psychiatry Res. 1994. Vol. 52, № 3. P. 305–316.
139. Castellanos, F.X. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder / F.X. Castellanos, P.P. Lee, W. Sharp, N.O. Jeffries, D.K. Greenstein [et al.] // JAMA. 2002. Vol. 288, № 14. P. 1740–1748.
140. Castellanos, F.X. Etiology of attention-deficit hyperactivity disorder / F.X. Castellanos, J.L. Rapoport // Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am. Elsevier BV, 1992. Vol. 1, № 2. P. 373–384.
141. Castellanos, F.X. Proceed, with caution: SPECT cerebral blood flow studies of children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder / F.X. Castellanos // J Nucl Med. 2002a. Vol. 43, № 12. P. 1630–1633.
142. Castellanos, F.X. Quantitative morphology of the caudate nucleus in attention deficit hyperactivity disorder / F.X. Castellanos, J.N. Giedd, P. Eckburg, W.L. Marsh, A.C. Vaituzis, D. Kayser, S.D. Hamburger, J.L. Rapoport // Am J Psychiatry. 1994. Vol. 151, № 12. P. 1791–1796.
143. Celada, P. Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research / P. Celada, A. Bortolozzi, F. Artigas // CNS Drugs. 2013. Vol. 27, № 9. P. 703–716.
144. Celada, P. Serotonin modulation of cortical neurons and networks / P. Celada, M.V. Puig, F. Artigas // Front Integr Neurosci. 2013. Vol. 7. P. 25.
145. Chabot, R.J. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder / R.J. Chabot, G. Serfontein // Biol Psychiatry. 1996. Vol. 40, № 10. P. 951–963.

146. Chan, E.S.M. Does Child Anxiety Exacerbate or Protect Against Parent-Child Relationship Difficulties in Children with Elevated ADHD Symptoms? / E.S.M. Chan, M. Macias, M.J. Kofler // J Psychopathol Behav Assess. 2022. Vol. 44, № 4. P. 924–936.
147. Chess, S. Diagnosis and treatment of the hyperactive child / S. Chess // N Y State J Med. 1960. Vol. 60. P. 2379–2385.
148. Clarke, A.R. Children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid oppositional defiant disorder: an EEG analysis / A.R. Clark, R.J. Barry, R. McCarthy, M. Selikowitz // Psychiatry Res. 2002. Vol. 111, № 2-3. P. 181–190.
149. Clarke, A.R. EEG-defined subtypes of children with attention-deficit/hyperactivity disorder / A.R. Clarke, R.J. Barry, R. McCarthy, M. Selikowitz // Clin Neurophysiol. 2001. Vol. 112, № 11. P. 2098–2105.
150. Cohen, N.J. Characteristics of the orienting response in hyperactive and normal children / N.J. Cohen, V.I. Douglas // Psychophysiology. 1972. Vol. 9, № 2. P. 238–245.
151. Cook, E.H. Jr. Association of attention-deficit disorder and the dopamine transporter gene / E.H. Jr. Cook, M.A. Stein, M.D. Krasowski, N.J. Cox, D.M. Olkon, J.E. Kieffer, B.L. Leventhal // Am J Hum Genet. 1995. Vol. 56, № 4. P. 993–998.
152. Corbetta, M. A common network of functional areas for attention and eye movements / M. Corbetta, E. Akbudak, T.E. Conturo, A.Z. Snyder, J.M. Ollinger [et al.] // Neuron. 1998. Vol. 21, № 4. P. 761–773.
153. Corbetta, M. Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? / M. Corbetta // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1998. Vol. 95, № 3. P. 831–838.
154. Corbetta, M. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind / M. Corbetta, G. Patel, G.L. Shulman // Neuron. 2008. Vol. 58, № 3. P. 306–324.
155. Coren, S. Sensorimotor performance as a function of eye dominance and handedness / S. Coren // Percept Mot Skills. 1999. Vol. 88, № 2. P. 424–426.

156. Curzon, G. Rat liver tryptophan pyrolase activity and brain 5-hydroxytryptamine / G. Curzon, A.R. Green // Biochem J. 1969. Vol. 111, № 3. P. 15P.
157. Danckaerts, M. The quality of life of children with attention deficit/hyperactivity disorder: a systematic review / M. Danckaerts, E.J. Sonuga-Barke, T. Banaschewski [et al.] // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. Springer Science and Business Media LLC, 2010. Vol. 19, № 2. P. 83–105.
158. Danielson, M.L. ADHD prevalence among U.S. children and adolescents in 2022: Diagnosis, severity, co-occurring disorders, and treatment / M.L. Danielson, A.H. Claussen, R.H. Bitsko, S.M. Katz, K. Newsome, S.J. Blumberg, M.D. Kogan, R. Ghandour // J. Clin. Child Adolesc. Psychol. Informa UK Limited, 2024. Vol. 53, № 3. P. 343–360.
159. Das, M. MAOA promoter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Indian children / M. Das, A.D. Bhowmik, S. Sinha, A. Chattopadhyay, K. Chaudhuri, M. Singh, K. Mukhopadhyay // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006. Vol. 141B, № 6. P. 637–642.
160. Deault, L.C. A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) / L.C. Deault // Child Psychiatry Hum Dev. 2010. Vol. 41, № 2. P. 168–192.
161. Dehhaghi, M. Microorganisms, Tryptophan Metabolism, and Kynurenone Pathway: A Complex Interconnected Loop Influencing Human Health Status / M. Dehhaghi, H. Kazemi Shariat Panahi, G.J. Guillemin // Int J Tryptophan Res. 2019. Vol. 12. P. 1178646919852996.
162. Demontis, D. Genome-wide analyses of ADHD identify 27 risk loci, refine the genetic architecture and implicate several cognitive domains / D. Demontis, G.B. Walters, G. Athanasiadis, R. Walters [et al.] // Nat Genet. 2023. Vol. 55, № 2. P. 198–208.
163. Desimone, R. Neural mechanisms for visual memory and their role in attention / R. Desimone // Proc Natl Acad Sci U S A. 1996. Vol. 93, № 24. P. 13494–13499.

164. Devinsky, O. Neuroanatomy of Gilles de la Tourette's syndrome. Possible midbrain involvement / O. Devinsky // Arch Neurol. 1983. Vol. 40, № 8. P. 508–514.
165. Domschke, K. Meta-analysis of COMT val158met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity / K. Domschke, J. Deckert, M.C. O'donovan, S.J. Glatt // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007. Vol. 144B, № 5. P. 667–673.
166. Dover, M. Urinary catecholamines and cortisol in attention deficit/hyperactivity disorder / M. Dover. 1998.
167. Drechsler, R. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents / R. Drechsler, S. Brem, D. Brandeis, E. Grünblatt, G. Berger, S. Walitza // Neuropediatrics. 2020. Vol. 51, № 5. P. 315–335.
168. Dulcan, M.K. Dulcan's Textbook of Child and Adolescent Psychiatry, Third Edition / M.K. Dulcan. American Psychiatric Pub, 2021. 1190 p.
169. Durston, S. Converging methods in studying attention-deficit / hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? / S. Durston // Dev Psychopathol. 2008. Vol. 20, № 4. P. 1133–1143.
170. Durston, S. Differentiating frontostriatal and fronto-cerebellar circuits in attention-deficit/hyperactivity disorder / S. Durston, J. van Belle, P. de Zeeuw // Biol Psychiatry. 2011. Vol. 69, № 12. P. 1178–1184.
171. Durston, S. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control / S. Durston, P. de Zeeuw, W.G. Staal // Neurosci Biobehav Rev. 2009. Vol. 33, № 5. P. 674–689.
172. Dvorsky, M.R. A Review of Factors that Promote Resilience in Youth with ADHD and ADHD Symptoms / M.R. Dvorsky, J.M. Langberg // Clin Child Fam Psychol Rev. 2016. Vol. 19, № 4. P. 368–391.
173. Dykman, R.A. Attention deficit disorder and specific reading disability: separate but often overlapping disorders / R.A. Dykman, P.T. Ackerman // J Learn Disabil. 1991. Vol. 24, № 2. P. 96–103.
174. Dykman, R.A. Electrocortical frequencies in hyperactive, learning-disabled,

- mixed, and normal children / R.A. Dykman, P.J. Holcomb, D.M. Oglesby, P.T. Ackerman // Biol Psychiatry. 1982. Vol. 17, № 6. P. 675–685.
175. Dynarowicz, I. Influence of estradiol-17 beta and progesterone on catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase activities in uterine artery and myometrium of ovariectomized pigs / I. Dynarowicz, T. Watkowski // Arch Vet Pol. 1993. Vol. 33, № 1-2. P. 29–37.
176. Dynarowicz, I. The activity of catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase in the uterine artery of pigs during the oestrous cycle / I. Dynarowicz, M. Paprocki // Arch Vet Pol. 1993. Vol. 33, № 1-2. P. 39–45.
177. Edbom, T. High sense of coherence in adolescence is a protective factor in the longitudinal development of ADHD symptoms / T. Edbom, K. Malmberg, P. Lichtenstein, M. Granlund, J.O. Larsson // Scand J Caring Sci. 2010. Vol. 24, № 3. P. 541–547.
178. Ellenberg, J.H. Early recognition of infants at high risk for cerebral palsy: examination at age four months / Ellenberg J.H., Nelson K.B. // Dev. Med. Child Neurol. 1981. Vol. 23, № 6. P. 705–716.
179. Ellison-Wright, I. Structural brain change in Attention Deficit Hyperactivity Disorder identified by meta-analysis / I. Ellison-Wright, Z. Ellison-Wright, E. Bullmore // BMC Psychiatry. 2008. Vol. 8. P. 51.
180. Ernst, M. Reduced brain metabolism in hyperactive girls / M. Ernst, L.L. Liebenauer, A.C. King, G.A. Fitzgerald, R.M. Cohen, A.J. Zametkin // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 1994. Vol. 33, № 6. P. 858–868.
181. Estévez-López, F. Levels of Physical Activity at Age 10 Years and Brain Morphology Changes From Ages 10 to 14 Years / F. Estévez-López, L. Dall'Aglio, M. Rodriguez-Ayllon, B. Xu, Y. You, C.H. Hillman, R.L. Muetzel, H. Tiemeier // JAMA Netw Open. 2023. Vol. 6, № 10. P. e2333157.
182. Estévez-López, F. Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology / F. Estévez-López, K. Mudie, X. Wang-Steverding, I.J. Bakken, A. Ivanovs, J.

- Castro-Marrero [et al.] // J Clin Med. 2020. Vol. 9, № 5.
183. Faraone, S.V. Attention-deficit/hyperactivity disorder in adults: an overview / S.V. Faraone, J. Biederman, T. Spencer, T. Wilens, L.J. Seidman, E. Mick, A.E. Doyle // Biol Psychiatry. 2000. Vol. 48, № 1. P. 9–20.
184. Faraone, S.V. Neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder / S.V. Faraone, J. Biederman // Biol Psychiatry. 1998. Vol. 44, № 10. P. 951–958.
185. Faraone, S.V. The nature and heritability of attention-deficit/hyperactivity disorder / S.V. Faraone, A.E. Doyle // Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2001. Vol. 10, № 2. P. 299–316, viii – ix.
186. Feehan, M. A 6 year follow-up of childhood enuresis: prevalence in adolescence and consequences for mental health / M. Feehan, R. McGee, W. Stanton, P.A. Silva // J Paediatr Child Health. 1990. Vol. 26, № 2. P. 75–79.
187. Farnell, E. Chronic fatigue could be a marker of ADHD in children and adolescents / E. Farnell, M. Landgren // Acta Paediatr. 2010. Vol. 99, № 1. P. 5; author reply 5–6.
188. Fernstrom, J.D. Brain serotonin synthesis: reduction in corn-malnourished rats / J.D. Fernstrom, M.J. Hirsch // J Neurochem. 1977. Vol. 28, № 4. P. 877–879.
189. Fernstrom, J.D. Brain tryptophan in rats on a high fat diet / J.D. Fernstrom, H.N. Munro, R.J. Wurtman // Nature. 1977. Vol. 265, № 5591. P. 277.
190. Fernstrom, J.D. Effects on the diet on brain neurotransmitters / J.D. Fernstrom // Metabolism. 1977. Vol. 26, № 2. P. 207–223.
191. Firouzabadi, F.D. Neuroimaging in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Recent Advances / F.D. Firouzabadi, S. Ramezanpour, M.D. Firouzabadi, I.J. Yousem, N.A.J. Puts, D.M. Yousem // AJR Am J Roentgenol. 2022. Vol. 218, № 2. P. 321–332.
192. Frederickson, K.A. Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome / K.A. Frederickson, L.E. Cutting, W.R. Kates, S.H. Mostofsky, H.S. Singer, K.L. Cooper, D.C. Lanham, M.B. Denckla, W.E. Kaufmann // Neurology. 2002. Vol. 58, № 1. P. 85–89.
193. Freitag, C.M. Biological and psychosocial environmental risk factors influence

- symptom severity and psychiatric comorbidity in children with ADHD / C.M. Freitag, S. Häning, A. Schneider, C. Seitz, H. Palmason, W. Retz, J. Meyer // *J Neural Transm (Vienna)*. 2012. Vol. 119, № 1. P. 81–94.
194. Frustaci, A. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits / A. Frustaci, G. Pozzi, F. Gianfagna, L. Manzoli, S. Boccia // *Neuropsychobiology*. 2008. Vol. 58, № 3-4. P. 163–170.
195. Galéra, C. Early risk factors for hyperactivity-impulsivity and inattention trajectories from age 17 months to 8 years / C. Galéra, S.M. Côté, M.P. Bouvard, J.B. Pingault, M. Melchior, G. Michel, M. Boivin, R.E. Tremblay // *Arch Gen Psychiatry*. 2011. Vol. 68, № 12. P. 1267–1275.
196. Garon, N. Decision making in children with ADHD only, ADHD-anxious/depressed, and control children using a child version of the Iowa Gambling Task / N. Garon, C. Moore, D.A. Waschbusch // *J Atten Disord*. 2006. Vol. 9, № 4. P. 607–619.
197. Garraux, G. Increased midbrain gray matter in Tourette's syndrome / G. Garraux, A. Goldfine, S. Bohlhalter, A. Lerner, T. Hanakawa, M. Hallett // *Ann Neurol*. 2006. Vol. 59, № 2. P. 381–385.
198. Genizi, J. Primary headaches, attention deficit disorder and learning disabilities in children and adolescents / J. Genizi, S. Gordon, N.C. Kerem, I. Srugo, E. Shahar, S. Ravid // *J Headache Pain*. 2013. Vol. 14, № 1. P. 54.
199. Gershon, J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD / J. Gershon // *J Atten Disord*. 2002. Vol. 5, № 3. P. 143–154.
200. Goldstein, S. *Handbook of Neurodevelopmental and Genetic Disorders in Children* / S. Goldstein, C.R. Reynolds. Guilford Press, 2010. 616 p.
201. Gomez, R. Underlying processes in the poor response inhibition of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder / R. Gomez // *J. Atten. Disord*. SAGE Publications, 2003. Vol. 6, № 3. P. 111–122.
202. Gómez-Cano, S. The role of psychosocial adversity in the aetiology and course of attention deficit hyperactivity disorder / S. Gómez-Cano, J.P. Zapata-Ospina, M.

Arcos-Burgos, J.D. Palacio-Ortiz // Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed). 2023. Vol. 52(1). P. 65-72.

203. Green, A.R. Decrease of 5-hydroxytryptamine in the brain provoked by hydrocortisone and its prevention by allopurinol / A.R. Green, G. Curzon // Nature. 1968. Vol. 220, № 5172. P. 1095–1097.
204. Green, M.H. The sources of Eucharius Rösslin's «Rosegarden for pregnant women and midwives» (1513) / M.H. Green // Med Hist. 2009. Vol. 53, № 2. P. 167–192.
205. Guedria, A. Factors associated with attention-deficit/hyperactivity disorder among Tunisian children / A. Guedria, M. Guedria, M. Ben Fredj, R. Ayoub, H. Ben Abid, A. Mhalla, H. Slama // Front Psychiatry. 2025. Vol. 7(16). P. 1462099.
206. Guillon, G. Vasopressin: a potent autocrine / paracrine regulator of mammal adrenal functions / G. Guillon, E. Grazzini, M. Andrez, C. Breton, M. Trueba, C. Serradeil-LeGal, G. Boccaro, S. Derick, L. Chouinard, N. Gallo-Payet // Endocr Res. 1998. Vol. 24, № 3-4. P. 703–710.
207. Haddad, A.D.M. Adults with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder / A.D.M. Haddad, G. Umoh, V. Bhatia, M.M. Robertson // Acta Psychiatr Scand. 2009. Vol. 120, № 4. P. 299–307.
208. Harman, C. Development of orienting to locations and objects in human infants / C. Harman, M.I. Posner, M.K. Rothbart, L. Thomas-Thrapp // Can J Exp Psychol. 1994. Vol. 48, № 2. P. 301–318.
209. Harris, K. Tic disorders: neural circuits, neurochemistry, and neuroimmunology / K. Harris, H.S. Singer // J Child Neurol. 2006. Vol. 21, № 8. P. 678–689.
210. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition // Cephalgia. 2018. Vol. 38, № 1. P. 1–211.
211. Hebebrand, J. A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs / J. Hebebrand, A. Dempfle, K. Saar, H. Thiele, B. Herpertz-Dahlmann, M. Linder, H. Kiefl, H. Remschmidt, U. Hemminger, A.

- Warnke, U. Knölker, P. Heiser, S. Friedel, A. Hinney, H. Schäfer, P. Nürnberg, K. Konrad // Mol Psychiatry. 2006. Vol. 11, № 2. P. 196–205.
212. Heiligenstein, E. Presentation of unrecognized attention deficit hyperactivity disorder in college students / E. Heiligenstein, R.P. Keeling // J Am Coll Health. 1995. Vol. 43, № 5. P. 226–228.
213. Herrera-Morales, W.V. Variations in Theta/Beta Ratio and Cognitive Performance in Subpopulations of Subjects with ADHD Symptoms: Towards Neuropsychological Profiling for Patient Subgrouping / W.V. Herrera-Morales, J.V. Reyes-López, KN-H. Tuz-Castellanos, D. Ortegón-Abud, L. Ramírez-Lugo, E. Santiago-Rodríguez, L. Núñez-Jaramillo // Journal of Personalized Medicine. 2023. Vol. 13(9). P. 1361.
214. Hershey, A.D. Obesity in the pediatric headache population: a multicenter study / A.D. Hershey, S.W. Powers, T.D. Nelson, M.A. Kabbouche [et al.] // Headache. 2009. Vol. 49, № 2. P. 170–177.
215. Hershey, A.D. Pediatric Headaches in Clinical Practice / A.D. Hershey, S.W. Power, P. Winner, M.A. Kabbouche. John Wiley & Sons, 2009. 240 p.
216. Himelstein J. The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder / J. Himelstein, J.H. Newcorn, J.M. Halperin // Front Biosci. 2000. Vol. 5. P. D461–D478.
217. Hoekstra, P.J. Environmental factors in Tourette syndrome / P.J. Hoekstra, A. Dietrich, M.J. Edwards, I. Elamin, D. Martino // Neurosci Biobehav Rev. 2013. Vol. 37, № 6. P. 1040–1049.
218. Holland, N. The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders / N. Holland, T.W. Robbins, J.B. Rowe // Brain. 2021. Vol. 144(8). P. 2243-2256.
219. Hölling, H. Personal, familial and social resources and health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions / H. Hölling, R. Schlack, A. Dippelhofer, B.M. Kurth // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2008. Vol. 51, № 6. P. 606–620.
220. Hoogman, M. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional

- mega-analysis / M. Hoogman, J. Bralten, D.P. Hibar, M. Mennes, M.P. Zwiers, L.S.J. Schweren [et al.] // Lancet Psychiatry. 2017. Vol. 4, № 4. P. 310–319.
221. Hou, Y. Association of Serotonin Receptors with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Hou, P. Xiong, X. Gu, X. Huang, M. Wang, J. Wu // Curr. Med. Sci. 2018 Vol. 38. P. 538–551.
222. Hyde, T.M. Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins / T.M. Hyde, M.E. Stacey, R. Coppola, S.F. Handel, K.C. Rickler, D.R. Weinberger // Neurology. 1995. Vol. 45, № 6. P. 1176–1182.
223. Hyde, T.M. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins / T.M. Hyde, B.A. Aaronson, C. Randolph, K.C. Rickler, D.R. Weinberger // Neurology. 1992. Vol. 42, № 3 Pt 1. P. 652–658.
224. Hynd, G.W. Corpus callosum morphology in attention deficit-hyperactivity disorder: morphometric analysis of MRI / G.W. Hynd, M. Semrud-Clikeman, A.R. Lorys, E.S. Novey, D. Eliopoulos, H. Lyytinen // J Learn Disabil. 1991. Vol. 24, № 3. P. 141–146.
225. Janzen, T. Differences in baseline EEG measures for ADD and normally achieving preadolescent males / T. Janzen, K. Graap, S. Stephanson, W. Marshall, G. Fitzsimmons // Biofeedback Self Regul. 1995. Vol. 20, № 1. P. 65–82.
226. Jensen, P.S. Anxiety and depressive disorders in attention deficit disorder with hyperactivity: new findings / P.S. Jensen, R.E. 3rd Shervette, S.N. Xenakis, J. Richters // Am J Psychiatry. 1993. Vol. 150, № 8. P. 1203–1209.
227. Jensen, P.S. ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups / P.S. Jensen, S.P. Hinshaw, H.C. Kraemer, N. Lenora, J.H. Newcorn [et al.] // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2001. Vol. 40, № 2. P. 147–158.
228. Jensen, P.S. Comorbidity in ADHD: implications for research, practice, and DSM-V / P.S. Jensen, D. Martin, D.P. Cantwell // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1997. Vol. 36, № 8. P. 1065–1079.

229. Jepsen, J.R.M. Do attention deficits influence IQ assessment in children and adolescents with ADHD? / J.R.M. Jepsen, B. Fagerlund, E.L. Mortensen // J Atten Disord. 2009. Vol. 12, № 6. P. 551–562.
230. Kahle, S. Irritability Predicts Hyperactive/Impulsive Symptoms Across Adolescence for Females / S. Kahle, P. Mukherjee, J.F. Dixon, E. Leibenluft, S.P. Hinshaw, J.B. Schweitzer // Res Child Adolesc Psychopathol. 2021. Vol. 49, № 2. P. 185–196.
231. Kahneman, D. Attention and Effort / D. Kahneman. Prentice Hall, 1973. 264 p.
232. Karustis, J.L. Anxiety and depression in children with ADHD: Unique associations with academic and social functioning / J.L. Karustis, T. Power, L. Rescorla, R. Eiraldi, P. Gallagher // J. Atten. Disord. SAGE Publications, 2000. Vol. 4, № 3. P. 133–149.
233. Kataoka, Y. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome / Y. Kataoka, P.S. Kalanithi, H. Grantz, M.L. Schwartz, C. Saper, J.F. Leckman, F.M. Vaccarino // J Comp Neurol. 2010. Vol. 518, № 3. P. 277–291.
234. Kates, W.R. MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome / W.R. Kates, M. Frederikse, S.H. Mostofsky, B.S. Folley, K. Cooper, P. Mazur-Hopkins, O. Kofman, H.S. Singer, M.B. Denckla, G.D. Pearlson, W.E. Kaufmann // Psychiatry Res. 2002. Vol. 116, № 1-2. P. 63–81.
235. Kessler, R.C. The prevalence and effects of adult attention deficit/hyperactivity disorder on work performance in a nationally representative sample of workers / R.C. Kessler, L. Adler, M. Ames, R.A. Barkley, H. Birnbaum, P. Greenberg, J.A. Johnston, T. Spencer, T.B. Ustün // J Occup Environ Med. 2005. Vol. 47, № 6. P. 565–572.
236. Khadke, D.N. Prevalence of nocturnal enuresis among children aged 05 to 10 years / D.N. Khadke, P. Dasila, N.N. Kadam, M.S. Siddiqui // Int. J. Contemp. Pediatr. Medip Academy, 2023. Vol.10. P. 1783-8.

237. Kim, K. Normal executive attention but abnormal orienting attention in individuals with sluggish cognitive tempo / K. Kim, H.J. Kim // Int J Clin Health Psychol. 2021. Vol. 21, № 1. P. 100199.
238. Klasen, F. Risk and protective factors for the development of depressive symptoms in children and adolescents: results of the longitudinal BELLA study / F. Klasen, C. Otto, L. Kriston, P. Patalay, R. Schlack [et al.] // Eur Child Adolesc Psychiatry. 2015. Vol. 24, № 6. P. 695–703.
239. Knell, E.R. Tourette's syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for a genetic relationship / E.R. Knell, D.E. Comings // J. Clin. Psychiatry. 1993. Vol. 54, № 9. P. 331–337.
240. Knouse, L.E. Accuracy of self-evaluation in adults with ADHD: evidence from a driving study / L.E. Knouse, C.L. Bagwell, R.A. Barkley, K.R. Murphy // J Atten Disord. 2005. Vol. 8, № 4. P. 221–234.
241. Koshimizu, T.A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems / T.A. Koshimizu, K. Nakamura, N. Egashira, M. Hiroyama, H. Nonoguchi, A. Tanoue // Physiol Rev. 2012. Vol. 92, № 4. P. 1813–1864.
242. Kovacevic, L. Children with nocturnal enuresis and attention deficit hyperactivity disorder: A separate entity? / L. Kovacevic, C. Wolfe-Christensen, A. Rizwan, H. Lu, Y. Lakshmanan // J Pediatr Urol. 2018. Vol. 14, № 1. P. 47.e1–e47.e6.
243. Krägeloh-Mann, I. Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation / I. Krägeloh-Mann, P. Toft, J. Lundsgaard, J. Andresen, O. Pryds, H.C. Lou // Acta Paediatr. Wiley, 1999. Vol. 88, № 8. P. 897–908.
244. Krugers, H.J. Interactions between noradrenaline and corticosteroids in the brain: from electrical activity to cognitive performance / H.J. Krugers, H. Karst, M. Joels // Front Cell Neurosci. 2012. Vol. 6. P. 15.
245. Kuntsi, J. Behavioural Phenotypes in Clinical Practice / J. Kuntsi // Child Adolesc Ment Health. 2004. Vol. 9, № 2. P. 95.
246. Lahat, A. ADHD among young adults born at extremely low birth weight: the role of fluid intelligence in childhood / A. Lahat, R.J. Van Lieshout, S. Saigal, M.H.

Boyle, L.A. Schmidt // Front Psychol. 2014. Vol. 5. P. 446.

247. Lapin, I.P. Anxiogenic activity of quinolinic acid and kynurenone in the social interaction test in mice / I.P. Lapin, L.G. Mutovkina, I.V. Ryzov, S. Mirzaev // J Psychopharmacol. 1996. Vol. 10, № 3. P. 246–249.
248. Lapin, I.P. Kynurenenes and anxiety / I.P. Lapin // Adv Exp Med Biol. 1996. Vol. 398. P. 191–194.
249. Lazzaro, I. Quantified EEG activity in adolescent attention deficit hyperactivity disorder / I. Lazzaro, E. Gordon, S. Whitmont, M. Plahn, W. Li, S. Clarke, A. Dosen, R. Meares // Clin Electroencephalogr. 1998. Vol. 29, № 1. P. 37–42.
250. Leckman, J.F. Annotation: Tourette syndrome: a relentless drumbeat-driven by misguided brain oscillations / J.F. Leckman, F.M. Vaccarino, P.S. Kalanithi, A. Rothenberger // J Child Psychol Psychiatry. 2006. Vol. 47, № 6. P. 537–550.
251. Leckman, J.F. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity / J.F. Leckman, M.A. Riddle, M.T. Hardin, S.I. Ort, K.L. Swartz, J. Stevenson, D.J. Cohen // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1989. Vol. 28, № 4. P. 566–573.
252. Leshem, R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis / R. Leshem, B. Bar-Oz, O. Diav-Citrin, S. Gbaly, J. Soliman, C. Renoux, I. Matok // Curr. Neuropharmacol. 2021. Vol. 19. P. 896–906.
253. Levy, F. Synaptic gating and ADHD: a biological theory of comorbidity of ADHD and anxiety / F. Levy // Neuropsychopharmacology. 2004. Vol. 29, № 9. P. 1589–1596.
254. Li, D. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) / D. Li, P.C. Sham, M.J. Owen, L. He // Hum Mol Genet. 2006. Vol. 15, № 14. P. 2276–2284.
255. Li, J. Contribution of 5-HT2A receptor gene -1438A>G polymorphism to outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents / J. Li, C. Kang, Y.

- Wang, R. Zhou, B. Wang, L. Guan, L. Yang, S.V. Faraone // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006. Vol. 141B, № 5. P. 473–476.
256. Lim, E.J. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) / E.J. Lim, Y.C. Ahn, E.S. Jang, S.W. Lee, S.H. Lee, C.G. Son // J Transl Med. 2020. Vol. 18, № 1. P. 100.
257. Lim, R. Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology: Neuroactive Proteins and Peptides / R. Lim, A. Lajtha. Springer Science & Business Media, 2006. 691 p.
258. Logan, G.D. On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method / G.D. Logan, W.B. Cowan, K.A. Davis // J Exp Psychol Hum Percept Perform. 1984. Vol. 10, № 2. P. 276–291.
259. Loo, S.K. Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder / S.K. Loo, R.A. Barkley // Appl Neuropsychol. 2005. Vol. 12, № 2. P. 64–76.
260. Lubar, J.F. Discourse on the development of EEG diagnostics and biofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorders / J.F. Lubar // Biofeedback Self Regul. 1991. Vol. 16, № 3. P. 201–225.
261. Lucki, I. Distinguishing roles for norepinephrine and serotonin in the behavioral effects of antidepressant drugs / I. Lucki, O.F. O’Leary // J. Clin. Psychiatry. 2004. Vol. 65 Suppl 4. P. 11–24.
262. Luszczynska, A. The general self-efficacy scale: multicultural validation studies / A. Luszczynska, U. Scholz, R. Schwarzer // J Psychol. 2005. Vol. 139, № 5. P. 439–457.
263. Ma, L. The function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with ADHD / L. Ma, Y.H. Chen, H. Chen, Y.Y. Liu, Y.X. Wang // Brain Res. 2011. Vol. 1368. P. 159–162.
264. Maas, J.W. Relationships between central nervous system noradrenergic function and plasma and urinary concentrations of norepinephrine metabolites / J.W. Maas // Adv. Biochem. Psychopharmacol. Adv Biochem Psychopharmacol, 1984. Vol. 39. P. 45–55.
265. Maas, J.W. Relationships between central nervous system noradrenergic

function and plasma and urinary MHPG and other norepinephrine metabolites / J.W. Maas, J.F. Leckman // MHPG: Basic Mechanisms and Psychopathology. Elsevier, 1983. P. 33–43.

266. Maedgen, J.W. Social functioning and emotional regulation in the attention deficit hyperactivity disorder subtypes / J.W. Maedgen, C.L. Carlson // J Clin Child Psychol. 2000. Vol. 29, № 1. P. 30–42.

267. Magara, F. The acallosal mouse strain I/LnJ: a putative model of ADHD? / F. Magara, L. Ricceri, D.P. Wolfer, H.P. Lipp // Neurosci. Biobehav. Rev. 2000. Vol. 24, № 1. P. 45–50.

268. Maksoud, R. A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques / R. Maksoud, S. du Preez, N. Eaton-Fitch, K. Thapaliya, L. Barnden, H. Cabanas, D. Staines, S. Marshall-Gradisnik // PLoS One. 2020. Vol. 15, № 4. P. e0232475.

269. Maltezos, S. Glutamate/glutamine and neuronal integrity in adults with ADHD: a proton MRS study / S. Maltezos, J. Horder, S. Coghlan, C. Skirrow, R. O'Gorman, T.J. Lavender, M.A. Mendez [et al.] // Transl Psychiatry. 2014. Vol. 4, № 3. P. e373.

270. Manassis, K. Dichotic listening and response inhibition in children with comorbid anxiety disorders and ADHD / K. Manassis, R. Tannock, J. Barbosa // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000. Vol. 39, № 9. P. 1152–1159.

271. Mancini, C. Childhood attention deficit/hyperactivity disorder in adults with anxiety disorders / C. Mancini, M. Van Ameringen, J.M. Oakman, D. Figueiredo // Psychol Med. 1999. Vol. 29, № 3. P. 515–525.

272. Mann, C.A. Quantitative analysis of EEG in boys with attention-deficit-hyperactivity disorder: controlled study with clinical implications / C.A. Mann, J.F. Lubar, A.W. Zimmerman, C.A. Miller, R.A. Muenchen // Pediatr Neurol. 1992. Vol. 8, № 1. P. 30–36.

273. March, J.S. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA) / J.S. March, J.M. Swanson, L.E. Arnold, B. Hoza, C.K. Conners, S.P. Hinshaw, L. Hechtman [et al.] // J. Abnorm. Child Psychol. 2000. Vol. 28, № 6. P. 527–541.

274. Martins, R. Sleep disturbance in children with attention-deficit hyperactivity disorder: A systematic review / R. Martins, J.C. Scalco, G.J. Ferrari Junior , J.G.D.S. Gerente, M.D.L. Costa, T.S. Beltrame // *Sleep Sci.* 2019. Vol. 12, № 4. P. 295–301.
275. Mathew, S.J. Neurobiological mechanisms of social anxiety disorder / S.J. Mathew, J.D. Coplan, J.M. Gorman // *Am. J. Psychiatry.* American Psychiatric Association Publishing, 2001. Vol. 158, № 10. P. 1558–1567.
276. Matoušek, M. EEG frequency analysis in children with so-called minimal brain dysfunction and related disorders / M. Matoušek, P. Rasmussen, C. Gillberg // *Neurophysiological Correlates of Mental Disorders.* S. Karger AG, 2015. P. 102–108.
277. Mattejat, F. The children of mentally ill parents / F. Mattejat, H. Remschmidt // *Dtsch Arztebl Int.* 2008. Vol. 105, № 23. P. 413–418.
278. Maura, G. Noradrenaline inhibits central serotonin release through alpha 2-adrenoceptors located on serotonergic nerve terminals / G. Maura, A. Gemignani, M. Raiteri // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1982. Vol. 320, № 3. P. 272–274.
279. Max, J.E. Prefrontal and executive attention network lesions and the development of attention-deficit/hyperactivity symptomatology / J.E. Max, F.F. Manes, B.A. Robertson, K. Mathews, P.T. Fox, J. Lancaster // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005. Vol. 44, № 5. P. 443–450.
280. McAlonan, G.M. Age-related grey matter volume correlates of response inhibition and shifting in attention-deficit hyperactivity disorder / G.M. McAlonan, V. Cheung, S.E. Chua, J. Oosterlaan, S.F. Hung, C.P. Tang, C.C. Lee, S.L. Kwong, T.P. Ho, C. Cheung, J. Suckling, P.W. Leung // *Br J Psychiatry.* 2009. Vol. 194, № 2. P. 123–129.
281. McDowd, J.M. An overview of attention: behavior and brain / J.M. McDowd // *J Neurol Phys Ther.* 2007. Vol. 31, № 3. P. 98–103.
282. McGrath, L.M. Bringing a developmental perspective to anxiety genetics / L.M. McGrath, S. Weill, E.B. Robinson, R. Macrae, J.W. Smoller // *Dev Psychopathol.* 2012. Vol. 24, № 4. P. 1179–1193.

283. McGuire, J.F. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome / J.F. McGuire, J. Piacentini, E.A. Brennan, A.B. Lewin, T.K. Murphy, B.J. Small, E.A. Storch // J Psychiatr Res. 2014. Vol. 50. P. 106–112.
284. Meade, C.S. Cocaine-related alterations in fronto-parietal gray matter volume correlate with trait and behavioral impulsivity / C.S. Meade, R.P. Bell, S.L. Towe, S.A. Hall // Drug Alcohol Depend. 2020. Vol. 206. P. 107757.
285. Meiser J. Complexity of dopamine metabolism / J. Meiser, D. Weindl, K. Hiller // Cell Commun Signal. 2013. Vol. 11, № 1. P. 34.
286. Méndez-Freije, I. Language Skills in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Developmental Language Disorder: A Systematic Review / I. Méndez-Freije, D. Areces, C. Rodríguez // Children (Basel). 2023. Vol. 11, № 1. P. 14.
287. Middleton, F.A. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function / F.A. Middleton, P.L. Strick // Science. 1994. Vol. 266, № 5184. P. 458–461.
288. Mikami, A.Y. Influence of anxiety on the social functioning of children with and without ADHD / A.Y. Mikami, M.L. Ransone, C.D. Calhoun // J Atten Disord. 2011. Vol. 15, № 6. P. 473–484.
289. Miyake, A. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex «Frontal Lobe» tasks: a latent variable analysis / A. Miyake, N.P. Friedman, M.J. Emerson, A.H. Witzki, A. Howerter, T.D. Wager // Cogn Psychol. 2000. Vol. 41, № 1. P. 49–100.
290. Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the Multimodal Treatment Study of children with Attention-deficit/hyperactivity disorder (MTA) // Arch. Gen. Psychiatry. 1999. Vol. 56, № 12. P. 1088–1096.
291. Mogg, K. Attention network functioning in children with anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and non-clinical anxiety / K. Mogg, G.A. Salum, B.P. Bradley, A. Gadelha, P. Pan, P. Alvarenga, L.A. Rohde, D.S. Pine, G.G. Manfro // Psychol Med. 2015. Vol. 45, № 12. P. 2633–2646.

292. Monastra, V.J. The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit-hyperactivity disorder: reliability and validity studies / V.J. Monastra, J.F. Lubar, M. Linden // Neuropsychology. 2001. Vol. 15, № 1. P. 136–144.
293. Müller-Vahl, K.R. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging / K.R. Müller-Vahl, J. Kaufmann, J. Grosskreutz, R. Dengler, H.M. Emrich, T. Peschel // BMC Neurosci. 2009. Vol. 10. P. 47.
294. Murphy, K.R. Parents of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: psychological and attentional impairment / K.R. Murphy, R.A. Barkley // Am J Orthopsychiatry. 1996. Vol. 66, № 1. P. 93–102.
295. Naglieri, J.A. The role of intellectual processes in the DSM-V diagnosis of ADHD / J.A. Naglieri, S. Goldstein // J Atten Disord. 2006. Vol. 10, № 1. P. 3–8.
296. Nelson, K.B. Apgar scores as predictors of chronic neurologic disability / K.B. Nelson, J.H. Ellenberg // Pediatrics. 1981. Vol. 68, № 1. P. 36–44.
297. Németh, S. A three hours study of the response of plasma corticosterone and of three liver enzymes in rats subjected to stress in the late afternoon or during the morning hours / S. Németh // Endokrinologie. 1978. Vol. 72, № 2. P. 223–230.
298. Németh, S. The effect of stress or glucose feeding on hepatic tyrosine aminotransferase activity and liver and plasma tyrosine level of intact and adrenalectomized rats / S. Németh // Horm Metab Res. 1978a. Vol. 10, № 2. P. 144–147.
299. Neuner, I. Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients / I. Neuner, C.J. Werner, J. Arrubla, T. Stöcker, C. Ehlen, H.P. Wegener, F. Schneider, N.J. Shah // Front Hum Neurosci. 2014. Vol. 8. P. 362.
300. Neuner, I. Microstructure assessment of grey matter nuclei in adult tourette patients by diffusion tensor imaging / I. Neuner, Y. Kupriyanova, T. Stöcker, R. Huang, O. Posnansky, F. Schneider, N.J. Shah // Neurosci Lett. 2011. Vol. 487, № 1. P. 22–26.

301. Nigg, J.T. Temperament and attention deficit hyperactive disorder: The development of a multiple pathway model / J.T. Nigg, H.H. Goldsmith, J. Sacheck // Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology. 2004. Vol. 33. P. 42–53.
302. Nikolas, M.A. Genetic and environmental influences on ADHD symptom dimensions of inattention and hyperactivity: A meta-analysis / M.A. Nikolas, S.A. Burt // Journal of Abnormal Psychology. 2010. Vol. 119. P. 1–17.
303. Nutt, D.J. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment / D.J. Nutt, J.C. Ballenger, D. Sheehan, H.U. Wittchen // Int. J. Neuropsychopharmacol. 2002. Vol. 5, № 4. P. 315–325.
304. Oades, R.D. Attention Deficit/hyperactivity Disorder (AD/HD) and the Hyperkinetic Syndrome (HKS): Current Ideas and Ways Forward / R.D. Oades. Nova Publishers, 2006. 302 p.
305. Oades, R.D. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism-effects of medication / R.D. Oades, M.R. Dauvermann, B.G. Schimmelmann, M.J. Schwarz, A.M. Myint // Behav Brain Funct. 2010. Vol. 28(6). P. 29.
306. Oades, R.D. Dopamine may be «hyper» with respect to noradrenaline metabolism, but «hypo» with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder / R.D. Oades // Behav Brain Res. 2002. Vol. 130, № 1-2. P. 97–102.
307. Oades, R.D. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic and interactive roles / R.D. Oades, A.G. Sadile, T. Sagvolden, D. Viggiano, A. Zuddas, P. Devoto, H. Aase, E.B. Johansen, L.A. Ruocco, V.A. Russell // Dev Sci. 2005. Vol. 8, № 2. P. 122–131.
308. Oades, R.D. The influence of serotonin- and other genes on impulsive behavioral aggression and cognitive impulsivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Findings from a family-based association test (FBAT) analysis / R.D. Oades, J. Lasky-Su, H. Christiansen, S.V. Faraone, E.J. Sonuga-Barke, T. Banaschewski [et al.] // Behav Brain Funct. 2008. Vol. 4. P. 48.

309. Oades, R.D. The role of serotonin in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) / R.D. Oades // Handbook of Behavioral Neuroscience. Elsevier, 2010. P. 565–584.
310. Oades, R.D. The roles of norepinephrine and serotonin in attention deficit hyperactivity disorder / R.D. Oades // Contemporary Clinical Neuroscience. Totowa, NJ: Humana Press, 2005. P. 97–130.
311. Ogdie, M.N. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11 / M.N. Ogdie, S.E. Fisher, M. Yang, J. Ishii, C. Francks, S.K. Loo, R.M. Cantor, J.T. McCracken, J.J. McGough, S.L. Smalley, S.F. Nelson // Am J Hum Genet. 2004. Vol. 75, № 4. P. 661–668.
312. Oosterlaan, J. Response inhibition and response re-engagement in attention-deficit/hyperactivity disorder, disruptive, anxious and normal children / J. Oosterlaan, J.A. Sergeant // Behav Brain Res. 1998. Vol. 94, № 1. P. 33–43.
313. Ortiz, J. Serotonergic status in human blood / J. Ortiz, F. Artigas, E. Gelpí // Life Sci. 1988. Vol. 43, № 12. P. 983–990.
314. Pan, P.Y. Headache in ADHD as comorbidity and a side effect of medications: a systematic review and meta-analysis / P.Y. Pan, U. Jonsson, S.S. Şahpazoğlu Çakmak, A. Häge [et al.] // Psychol Med. 2022. Vol. 52, № 1. P. 14–25.
315. Parlatini, V. White matter alterations in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): a systematic review of 129 diffusion imaging studies with meta-analysis / V. Parlatini, T. Itahashi, Y. Lee [et al.] // Mol Psychiatry. 2023. Vol. 28, № 10. P. 4098–4123.
316. Pastura, G. Advanced techniques in magnetic resonance imaging of the brain in children with ADHD / G. Pastura, P. Mattos, E.L. Gasparetto, A.P. Araújo // Arq Neuropsiquiatr. 2011. Vol. 69(2A). P. 242–52.
317. Pennington, B.F. Executive functions and developmental psychopathology / B.F. Pennington, S. Ozonoff // J Child Psychol Psychiatry. 1996. Vol. 37, № 1. P. 51–87.
318. Petersen, S.E. The attention system of the human brain: 20 years after / S.E. Petersen, M.I. Posner // Annu. Rev. Neurosci. 2012. Vol. 35. P. 73–89.

319. Peterson, B.S. Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome / B.S. Peterson, P. Thomas, M.J. Kane, L. Scahill, H. Zhang, R. Bronen, R.A. King, J.F. Leckman, L. Staib // Arch Gen Psychiatry. 2003. Vol. 60, № 4. P. 415–424.
320. Peterson, B.S. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome / B.S. Peterson, L. Staib, L. Scahill, H. Zhang, C. Anderson, J.F. Leckman, D.J. Cohen, J.C. Gore, J. Albert, R. Webster // Arch Gen Psychiatry. 2001. Vol. 58, № 5. P. 427–440.
321. Picken, C. The Theta / Beta Ratio as an Index of Cognitive Processing in Adults With the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder / C. Picken, A.R. Clarke, R.J. Barry, R. McCarthy, M. Selikowitz // Clin EEG Neurosci. 2020. Vol. 51, № 3. P. 167–173.
322. Pierò A. Personality correlates of impulsivity in subjects with generalized anxiety disorders / A. Pierò // Compr. Psychiatry. 2010. Vol. 51, № 5. P. 538–545.
323. Plass-Christl, A. Parents with mental health problems and their children in a German population-based sample: Results of the BELLA study / A. Plass-Christl, A.C. Haller, C. Otto, C. Barkmann, S. Wiegand-Grefe, H. Hölling [et al.] // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 7. P. e0180410.
324. Plessen, K.J. Functional brain asymmetry, attentional modulation, and interhemispheric transfer in boys with Tourette syndrome / K.J. Plessen, A. Lundervold, R. Grüner, A. Hammar, A. Lundervold, B.S. Peterson, K. Hugdahl // Neuropsychologia. 2007. Vol. 45, № 4. P. 767–774.
325. Pliszka, S.R. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives / S.R. Pliszka, J.T. McCracken, J.W. Maas // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996. Vol. 35, № 3. P. 264–272.
326. Pliszka, S.R. Classical conditioning in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and anxiety disorders: a test of Quay's model / S.R. Pliszka, J.P. Hatch, S.H. Borcherding, G.A. Rogeness // J Abnorm Child Psychol. 1993. Vol. 21, № 4. P. 411–423.
327. Pliszka, S.R. Treating ADHD and Comorbid Disorders: Psychosocial and

- Psychopharmacological Interventions / S.R. Pliszka. Guilford Press, 2011. 257 p.
328. Posner, M.I. Attention as an organ system / M.I. Posner, J. Fan // Topics in Integrative Neuroscience / ed. Pomerantz J.R. Cambridge: Cambridge University Press, 2008. P. 31–61.
329. Posner, M.I. Attentional networks / M.I. Posner, S. Dehaene // Trends Neurosci. 1994. Vol. 17, № 2. P. 75–79.
330. Posner, M.I. The attention system of the human brain / M.I. Posner, S.E. Petersen // Annu. Rev. Neurosci. 1990. Vol. 13. P. 25–42.
331. Posner, M.I. The neuroimaging of human brain function / M.I. Posner, M.E. Raichle // Proc Natl Acad Sci U S A. 1998. Vol. 95, № 3. P. 763–764.
332. Preve, M. P-199 - Panic-agoraphobic spectrum symptoms are associated with impulsivity in bipolar disorder / M. Preve, M. Mula, S. Calugi, L. Lari [et al.] // Eur. Psychiatry. Cambridge University Press (CUP), 2012. Vol. 27. P. 1.
333. Ptak, R. The attention network of the human brain: relating structural damage associated with spatial neglect to functional imaging correlates of spatial attention / R. Ptak, A. Schnider // Neuropsychologia. 2011. Vol. 49, № 11. P. 3063–3070.
334. Ptak, R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment / R. Ptak // Neuroscientist. 2012. Vol. 18, № 5. P. 502–515.
335. Quay, H.C. Handbook of disruptive behavior disorders / ed. H.C. Quay, A.E. Hogan. New York, NY: Springer, 2013. 695 p.
336. Qureshi, M.N.I. Multiclass Classification for the Differential Diagnosis on the ADHD Subtypes Using Recursive Feature Elimination and Hierarchical Extreme Learning Machine: Structural MRI Study / M.N.I. Qureshi, B. Min, H.J. Jo, B. Lee // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 8. P. e0160697.
337. Rahman, M.K. Demonstration of aromatic l-amino acid decarboxylase activity in human brain with l-dopa and l-5-hydroxytryptophan as substrates by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection / M.K. Rahman, T. Nagatsu // Neurochem Int. 1982. Vol. 4, № 1. P. 1–6.
338. Rahman, M.K. Effect of pyridoxal phosphate deficiency on aromatic L-amino

- acid decarboxylase activity with L-DOPA and L-5-hydroxytryptophan as substrates in rats / M.K. Rahman, T. Nagatsu, T. Sakurai, S. Hori, M. Abe, M. Matsuda // Jpn J Pharmacol. 1982a. Vol. 32, № 5. P. 803–811.
339. Ramchandani, P. Paternal psychiatric disorders and children's psychosocial development / P. Ramchandani, L. Psychogiou // Lancet. 2009. Vol. 374, № 9690. P. 646–653.
340. Renna, M.E. Increased attention regulation from emotion regulation therapy for generalized anxiety disorder / M.E. Renna, S. Seeley, R. Heimberg, A. Etkin, D. Fresco, D. Mennin // Cognit. Ther. Res. Springer Science and Business Media LLC, 2018. Vol. 42, № 2. P. 121–134.
341. Robberecht, H. Magnesium, Iron, Zinc, copper and selenium status in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) / H. Robberecht, A.A.J. Verlaet, A. Breynaert, T. de Bruyne, N. Hermans // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 4440.
342. Robertson, M.M. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective / M.M. Robertson, V. Eapen, A.E. Cavanna // J Psychosom Res. 2009. Vol. 67, № 6. P. 475–483.
343. Rogeness, G.A. Development and neurotransmitter-environmental interactions / G.A. Rogeness, E.B. McClure // Dev. Psychopathol. Cambridge University Press (CUP), 1996. Vol. 8, № 1. P. 183–199.
344. Rosner, J. Comparison of visual characteristics in children with and without learning difficulties / J. Rosner, J. Rosner // Am J Optom Physiol Opt. 1987. Vol. 64, № 7. P. 531–533.
345. Ross, D.M. Hyperactivity: Research, Theory, and Action / D.M. Ross, S.A. Ross. Wiley-Interscience, 1976. 408 p.
346. Rothenberger, A. Co-Occurrence of Tic Disorders and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-Does It Reflect a Common Neurobiological Background? / A. Rothenberger, H. Heinrich // Biomedicines. 2022. Vol. 10, № 11.
347. Roza, S.J. Cerebral ventricular volume and temperamental difficulties in infancy. The Generation R Study / S.J. Roza, P.P. Govaert, M.H. Lequin, V.W.

- Jaddoe, H.A. Moll, E.A. Steegers, A. Hofman, F.C. Verhulst, H. Tiemeier // J Psychiatry Neurosci. 2008. Vol. 33(5). P. 431-9.
348. Rubia, K. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity / K. Rubia, E. Taylor, A.B. Smith, H. Oksanen, S. Overmeyer, S. Newman // Br J Psychiatry. 2001. Vol. 179. P. 138–143.
349. Rubia, K. Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness / K. Rubia, A. Smith, E. Taylor // Child Neuropsychol. 2007. Vol. 13, № 3. P. 276–304.
350. Rucklidge, J.J. Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder / J.J. Rucklidge // Psychiatric. Clinic. 2010. Vol.33. P. 357–373.
351. Russell, V.A. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder--the spontaneously hypertensive rat / V.A. Russell // Behav Brain Res. 2002. Vol. 130, № 1-2. P. 191–196.
352. Saccaro, L.F. Inflammation, Anxiety, and Stress in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder / L.F. Saccaro, Z. Schilliger, N. Perroud, C. Piguet // Biomedicines. 2021. Vol. 9, № 10.
353. Sagiv, S.K. Pre- and postnatal risk factors for ADHD in a nonclinical pediatric population / S.K. Sagiv, J.N. Epstein, D.C. Bellinger, S.A. Korrick // J Atten Disord. 2013. Vol. 17, № 1. P. 47–57.
354. Salari, N. The global prevalence of ADHD in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis / N. Salari, H. Ghasemi, N. Abdoli, A. Rahmani, M.H. Shiri, A.H. Hashemian, H. Akbari, M. Mohammadi // Ital J Pediatr. 2023. Vol. 49, № 1. P. 48.
355. Sandberg, S. Hyperkinetic or attention deficit disorder / S. Sandberg // Br J Psychiatry. 1996. Vol. 169, № 1. P. 10–17.
356. Schatz, D.B. ADHD with comorbid anxiety: a review of the current literature / D.B. Schatz, A.L. Rostain // J Atten Disord. 2006. Vol. 10, № 2. P. 141–149.
357. Schei, J. Improved quality of life among adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder is mediated by protective factors: a

- cross-sectional survey / J. Schei, T.S. Nøvik, P.H. Thomsen, M.S. Indredavik, T. Jozefiak // BMC Psychiatry. 2015. Vol. 15. P. 108.
358. Schmitt, G. The great barrier belief: The blood-brain barrier and considerations for juvenile toxicity studies / G. Schmitt, N. Parrott, E. Prinssen, P. Barrow // Reprod Toxicol. 2017 Sep;72:129-135.
359. Schnoebelen, S. Corpus callosum anatomy in chronically treated and stimulant naïve ADHD / S. Schnoebelen, M. Semrud-Clikeman, S.R. Pliszka // J Atten Disord. 2010. Vol. 14, № 3. P. 256–266.
360. Schrimsher, G.W. Caudate nucleus volume asymmetry predicts attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology in children / G.W. Schrimsher, R.L.Billingsley, E.F. Jackson, B.D. 3rd. Moore // J Child Neurol. 2002. Vol. 17, № 12. P. 877–884.
361. Schröder, A. Misophonia: diagnostic criteria for a new psychiatric disorder / A. Schröder, N. Vulink, D. Denys // PLoS One. 2013. Vol. 8, № 1. P. e54706.
362. Schuerholz, L.J. Neuropsychological status of children with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder / L.J. Schuerholz, T.L. Baumgardner, H.S. Singer, A.L. Reiss, M.B. Denckla // Neurology. 1996. Vol. 46, № 4. P. 958–965.
363. Seidman, L.J. Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder / L.J. Seidman, E.M. Valera, N. Makris // Biol Psychiatry. 2005. Vol. 57, № 11. P. 1263–1272.
364. Seo, D. Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and its Comorbidity with other Clinical Disorders / D. Seo, C.J. Patrick, P.J. Kennealy // Aggress Violent Behav. 2008. Vol. 13, № 5. P. 383–395.
365. Sergeant, J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder / J. Sergeant // Neurosci Biobehav Rev. 2000. Vol. 24, № 1. P. 7–12.
366. Sergeant, J.A. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model / J.A. Sergeant // Biol Psychiatry. 2005.

Vol. 57, № 11. P. 1248–1255.

367. Sergeant, J.A. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective / J.A. Sergeant, H. Geurts, S. Huijbregts, A. Scheres, J. Oosterlaan // *Neurosci Biobehav Rev*. 2003. Vol. 27, № 7. P. 583–592.
368. Sethi, S. Omics-based biomarkers: Application of metabolomics in neuropsychiatric disorders / S. Sethi, E. Brietzke // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2015. Vol. 19. pyv096.
369. Shaywitz, S.E. The biochemical basis of minimal brain dysfunction / S.E. Shaywitz, D.J. Cohen, B.A. Shaywitz // *J Pediatr*. 1978. Vol. 92, № 2. P. 179–187.
370. Shekim, W.O. Effects of diet on urinary excretion of MHPG in normal preadolescent boys / W.O. Shekim, M.J. Rutledge, J. Javaid, H. Dekirmenjian, J.M. Davis // *Am J Psychiatry*. 1983. Vol. 140, № 4. P. 476–479.
371. Shekim, W.O. Norepinephrine and dopamine metabolites and educational variables in boys with attention deficit disorder and hyperactivity / W.O. Shekim, E. Sinclair, R. Glaser, E. Horwitz, J. Javaid, D.B. Bylund // *J Child Neurol*. 1987. Vol. 2, № 1. P. 50–56.
372. Shekim, W.O. Urinary MHPG and HVA excretion in boys with attention deficit disorder and hyperactivity treated with d-amphetamine / W.O. Shekim, J. Javaid, J.M. Davis, D.B. Bylund // *Biol Psychiatry*. 1983. Vol. 18, № 6. P. 707–714.
373. Singer, H.S., Minzer K. Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities / H.S. Singer, K. Minzer // *Brain Dev*. 2003. Vol. 25 Suppl 1. P. S70–S84.
374. Singer, H.S. Circuits to synapses: The pathophysiology of tourette syndrome / H.S. Singer, K. Harris // *Neurobiology of Disease*. Elsevier, 2007. P. 619–630.
375. Singer, H.S. Clinical symptomatology, CSF neurotransmitter metabolites, and serum haloperidol levels in Tourette syndrome / H.S. Singer, L.E. Tune, I.J. Butler, R. Zaczek, J.T. Coyle // *Adv Neurol*. 1982. Vol. 35. P. 177–183.
376. Singer, H.S. Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome / H.S. Singer, A.L. Reiss, J.E. Brown, E.H. Aylward, B. Shih, E. Chee, E.L. Harris, M.J. Reader, G.A. Chase [et al.] // *Neurology*. 1993. Vol. 43, №

5. P. 950–956.
377. Singer, M.J. Coping Self-Efficacy Mediates the Association Between Child Abuse and ADHD in Adulthood / M.J. Singer, K.L. Humphreys, S.S. Lee // J Atten Disord. 2016. Vol. 20, № 8. P. 695–703.
378. Sinn, N. Effect of Supplementation with Polyunsaturated Fatty Acids and Micronutrients on Learning and Behavior Problems Associated with Child ADHD / N. Sinn, J. Bryan // J. Dev. Behav. Pediatr. 2007. Vol. 28. P. 82–91.
379. Skalny, A.V. Alterations in serum amino acid profiles in children with attention deficit/hyperactivity disorder / A.V. Skalny, A.L. Mazaletskaya, I.P. Zaitseva, A.A. Skalny, D.A. Spandidos, A. Tsatsakis, Y.N. Lobanova, M.G. Skalnaya, M. Aschner, A.A. Tinkov // Biomed. Rep. 2021. Vol. 14. P. 47.
380. Slomkowski, C. Is self-esteem an important outcome in hyperactive children? / C. Slomkowski, R.G. Klein, S. Mannuzza // J Abnorm Child Psychol. 1995. Vol. 23, № 3. P. 303–315.
381. Solan, H.A. The correlations of perceptual-motor maturation to readiness and reading in kindergarten and the primary grades / H.A. Solan, R. Mozlin // J Am Optom Assoc. 1986. Vol. 57, № 1. P. 28–35.
382. Solan, H.A. The effects of visual-spatial and verbal skills on written and mental arithmetic / H.A. Solan // J Am Optom Assoc. 1987. Vol. 58, № 2. P. 88–94.
383. Sonuga-Barke, E.J.S. Causal models of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: From common simple deficits to multiple developmental pathways / E.J.S. Sonuga-Barke // Biological Psychiatry. 2005. Vol. 57. P. 1231–1238.
384. Sowell, E.R. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder / E.R. Sowell, P.M. Thompson, S.E. Welcome, A.L. Henkenius, A.W. Toga, B.S. Peterson // Lancet. 2003. Vol. 362, № 9397. P. 1699–1707.
385. Sowell, E.R. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome / E.R. Sowell, E. Kan, J. Yoshii, P.M. Thompson, R. Bansal, D. Xu, A.W. Toga, B.S. Peterson // Nat Neurosci. 2008. Vol. 11, № 6. P. 637–639.
386. Spencer, T. Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD

- / T. Spencer, J. Biederman, M. Harding, D. O'Donnell, T. Wilens, S. Faraone, B. Coffey, D. Geller // *J Child Psychol Psychiatry*. 1998. Vol. 39, № 7. P. 1037–1044.
387. Spencer, T.J. ADHD and comorbidity in childhood / T.J. Spencer // *J Clin Psychiatry*. 2006. Vol. 67 Suppl 8. P. 27–31.
388. Srinivasan, A. ADHD and Tics / A. Srinivasan, S. Zinner // *ADHD in Adolescents*. Cham: Springer International Publishing, 2020. P. 151–162.
389. Stahl, S.M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* / S.M. Stahl. Cambridge University Press, 2013. 625 p.
390. Starcevic, A. Prefrontal cortex / ed. A. Starcevic, B. Filipovic InTech, 2018. 132 p.
391. Steeves, T.D. Extrastriatal dopaminergic dysfunction in tourette syndrome / T.D. Steeves, J.H. Ko, D.M. Kideckel, P. Rusjan, S. Houle, P. Sandor, A.E. Lang, A.P. Strafella // *Ann Neurol*. 2010. Vol. 67, № 2. P. 170–181.
392. Steinhausen, H.C. Co-existing psychiatric problems in ADHD in the ADORE cohort / H.C. Steinhausen, T.S. Nøvik, G. Baldursson, P. Curatolo, M.J. Lorenzo, R. Rodrigues Pereira [et al.] // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006. Vol. 15 Suppl 1. P. I25–I29.
393. Steinhausen, H.C. Prevalence of child and adolescent psychiatric disorders: the Zürich Epidemiological Study / H.C. Steinhausen, C.W. Metzke, M. Meier, R. Kannenberg // *Acta Psychiatr Scand*. 1998. Vol. 98, № 4. P. 262–271.
394. Stewart, S.E. A controlled family study of attention-deficit/hyperactivity disorder and Tourette's disorder / S.E. Stewart, C. Illmann, D.A. Geller, J.F. Leckman, R. King, D.L. Pauls // *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006. Vol. 45, № 11. P. 1354–1362.
395. Still, G.F. Common disorders and diseases of childhood / G.F. Still. 1910. 788 p.
396. Stovner, L. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide / L. Stovner, K. Hagen, R. Jensen, Z. Katsarava, R. Lipton, A. Scher, T. Steiner, J.A. Zwart // *Cephalgia*. 2007. Vol. 27, № 3. P. 193–210.

397. Swann, A.C. Approaches to preventing relapse in bipolar disorder: addressing nonadherence and prodromal symptoms / A.C. Swann // J Clin Psychiatry. 2010. Vol. 71, № 12. P. e35.
398. Swann, A.C. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder / A.C. Swann, P. Pazzaglia, A. Nicholls, D.M. Dougherty, F.G. Moeller // J Affect Disord. 2003. Vol. 73, № 1-2. P. 105–111.
399. Swanson, J.M. Activating tasks for the study of visual-spatial attention in ADHD children: a cognitive anatomic approach / J.M. Swanson, M. Posner, S. Potkin, S. Bonforte, D. Youpa, C. Fiore, D. Cantwell, F. Crinella // J Child Neurol. 1991. Vol. 6 Suppl. P. 119–127.
400. Swanson, J.M. School-based assessments and interventions for ADD students / J.M. Swanson. Irvine, 1992. 184 p.
401. Swanson, J.M. The Swanson, Nolan, and Pelham Teacher and Parent Rating Scale (SNAP-IV) / J.M. Swanson. Irvine: Child Development Center, University of California. 1995. 184 p.
402. Tannock, R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety / R. Tannock, A. Ickowicz, R. Schachar // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995. Vol. 34, № 7. P. 886–896.
403. Tassin, J.P. Norepinephrine-dopamine interactions in the prefrontal cortex and the ventral tegmental area: relevance to mental diseases / J.P. Tassin // Adv Pharmacol. 1998. Vol. 42. P. 712–716.
404. Taylor, C.T. Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder / C.T. Taylor, D.R. Hirshfeld-Becker, M.J. Ostacher, C.W. Chow, R.T. LeBeau, M.H. Pollack, A.A. Nierenberg, N.M. Simon // J Anxiety Disord. 2008. Vol. 22, № 5. P. 868–876.
405. Thapar, A. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity / A. Thapar, J. Holmes, K. Poulton, R. Harrington // Br J Psychiatry. 1999. Vol. 174. P. 105–111.
406. Thapar, A. The genetics of attention deficit hyperactivity disorder / A. Thapar, M. O'Donovan, M.J. Owen // Hum Mol Genet. 2005. Vol. 14 Spec No. 2. P. R275–R282.

407. Thome, J. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in a 19th century children's book / J. Thome, K.A. Jacobs // Eur Psychiatry. 2004. Vol. 19, № 5. P. 303–306.
408. Tiihonen, J. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia / J. Tiihonen, J. Kuikka, K. Bergström, U. Lepola, H. Koponen, E. Leinonen // Am J Psychiatry. 1997. Vol. 154, № 2. P. 239–242.
409. Toft, P.B. Prenatal and perinatal striatal injury: a hypothetical cause of attention-deficit-hyperactivity disorder? / P.B. Toft // Pediatr Neurol. 1999. Vol. 21, № 3. P. 602–610.
410. Toga, A.W. Mapping brain maturation / A.W. Toga, P.M. Thompson, E.R. Sowell // Trends Neurosci. 2006. Vol. 29, № 3. P. 148–159.
411. Tredgold, A.F. Educability and inheritance / A.F. Tredgold // Eugen Rev. 1922. Vol. 14, № 3. P. 164–173.
412. Uclés, P. Neurophysiological methods testing the psychoneural basis of attention deficit hyperactivity disorder / P. Uclés, S. Lorent, F. Rosa // Childs Nerv Syst. 1996. Vol. 12, № 4. P. 215–217.
413. Uhlíkova, P. Asymmetry of basal ganglia in children with attention deficit hyperactivity disorder / P. Uhlíkova, I. Paclt, M. Vaneckova, T. Morcinek, Z. Seidel, J. Krasensky, J. Danes // Neuro Endocrinol Lett. 2007. Vol. 28, № 5. P. 604–609.
414. Uliel-Sibony, S. Epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents: An overview of etiology, prevalence, and treatment / S. Uliel-Sibony, V. Chernuha, I. Tokatly Latzer, Y. Leitner // Front Hum Neurosci. 2023. Vol. 17. P. 1021605.
415. Uzbekov, M.G. Biochemical profile in patients with anxious depression under the treatment with serotonergic antidepressants with different mechanisms of action / M.G. Uzbekov, E.Y. Misionzhnik, N.M. Maximova, O.P. Vertogradova // Hum Psychopharmacol. 2006. Vol. 21, № 2. P. 109–115.
416. Uzbekov, M.G. Changes in urinary monoamine excretion in hyperkinetic children / M.G. Uzbekov, E.Y. Misionzhnik // Hum Psychopharmacol. 2003. Vol. 18, № 6. P. 493–497.

417. Valentino, R.J. The locus coeruleus as a site for integrating corticotropin-releasing factor and noradrenergic mediation of stress responses / R.J. Valentino, S.L. Foote, M.E. Page // Ann N Y Acad Sci. 1993. Vol. 697. P. 173–188.
418. van 't Ent, D. Neuroimaging of response interference in twins concordant or discordant for inattention and hyperactivity symptoms / D. van 't Ent, C.E. van Beijsterveldt, E.M. Derkx, J.J. Hudziak, D.J. Veltman, R.D. Todd, D.I. Boomsma, E.J. De Geus // Neuroscience. 2009. Vol. 164, № 1. P. 16–29.
419. Van Herzeele, C. Challenging factors for enuresis treatment: Psychological problems and non-adherence / C. Van Herzeele, P. De Bruyne, E. De Bruyne, J.V. Walle // J Pediatr Urol. 2015. Vol. 11, № 6. P. 308–313.
420. Volpe, J.J. Neurology of the Newborn / J.J. Volpe. Elsevier Health Sciences, 2008. 1109 p.
421. Volpe, J.J. Volpe's Neurology of the Newborn E-Book / J.J. Volpe, T.E. Inder. Elsevier Health Sciences, 2024. 1845 p.
422. von Gontard, A. Association of attention deficit and elimination disorders at school entry: a population-based study / A. von Gontard, A.M. Moritz, S. Thome-Granz, C. Freitag // J Urol. 2011. Vol. 186, № 5. P. 2027–2032.
423. von Gontard, A. Comorbidity of ADHD and incontinence in children / A. von Gontard, M. Equit // Eur Child Adolesc Psychiatry. 2015. Vol. 24, № 2. P. 127–140.
424. Wang, Y. Regulatory effects of Ningdong granule on dopaminergic and serotonergic neurotransmission in a rat model of Tourette syndrome assessed by PET / Y. Wang, A. Li // Mol Med Rep. 2019. Vol. 20, № 1. P. 191–197.
425. Weiss, M. Assessment and management of attention-deficit hyperactivity disorder in adults / M. Weiss, C. Murray // CMAJ. 2003. Vol. 168, № 6. P. 715–722.
426. Werry, J.S. Studies on the hyperactive child. 3. The effect of chlorpromazine upon behavior and learning ability / J.S. Werry, G. Weiss, V. Douglas, J. Martin // J Am Acad Child Psychiatry. 1966. Vol. 5, № 2. P. 292–312.
427. Westwood, S.J. Neurofeedback for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.J. Westwood, P.M. Aggensteiner, A. Kaiser, P. Nagy, F. Donno, D. Merkl [et al.] // JAMA Psychiatry. 2024. doi:

10.1001/jamapsychiatry.2024.3702.

428. Wilens, T.E. Neuronal nicotinic receptor agonists for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: focus on cognition / T.E. Wilens, M.W. Decker // Biochem Pharmacol. 2007. Vol. 74, № 8. P. 1212–1223.
429. Wilens, T.E. Understanding attention-deficit / hyperactivity disorder from childhood to adulthood / T.E. Wilens, T.J. Spencer // Postgrad Med. 2010. Vol. 122, № 5. P. 97–109.
430. Włodarczyk, O. Protective mental health factors in children of parents with alcohol and drug use disorders: A systematic review / O. Włodarczyk, M. Schwarze, H.J. Rumpf, F. Metzner, S. Pawils // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 6. P. e0179140.
431. Wolff, M.C. Selective serotonin reuptake inhibitors decrease impulsive behavior as measured by an adjusting delay procedure in the pigeon / M.C. Wolff, J.D. Leander // Neuropsychopharmacology. 2002. Vol. 27, № 3. P. 421–429.
432. Wolford, E. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy are associated with attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in their 3- to 6-year-old children / E. Wolford, M. Lahti, S. Tuovinen, J. Lahti, J. Lipsanen, K. Savolainen, K. Heinonen [et al.] // PLoS One. 2017. Vol. 12, № 12. P. e0190248.
433. Wolraich, M.L. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents / M.L. Wolraich, J.F.Jr. Hagan, C. Allan, E. Chan, D. Davison, M. Earls, S.W. Evans, S.K. Flinn [et al.] // Pediatrics. 2019. Vol. 144, № 4.
434. Wong, D.F. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET / D.F. Wong, J.R. Brasic, H.S. Singer, D.J. Schretlen, H. Kuwabara [et al.] // Neuropsychopharmacology. 2008. Vol. 33, № 6. P. 1239–1251.
435. Wu, Z.M. Linked anatomical and functional brain alterations in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / Z.M. Wu, A. Llera, M. Hoogman, Q.J. Cao, M.P. Zwiers, J. Bralten, L. An, L. Sun, L. Yang, B.R. Yang, Y.F. Zang, B. Franke, C.F. Beckmann, M. Mennes, Y.F. Wang // Neuroimage Clin. 2019. Vol23. P. 101851.

436. Yamamoto, T. The relationship between central fatigue and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder of the inattentive type / T. Yamamoto // Neurochem Res. 2022. Vol. 47, № 9. P. 2890–2898.
437. Yang, Y. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270 / Y. Yang, X. Zhang, Y. Zhu, Y. Dai, T. Liu, Y. Wang // Neuropsychiatr Dis Treat. 2015. Vol. 11. P. 1405–1411.
438. Yoon, D.Y. Dopaminergic polymorphisms in Tourette syndrome: association with the DAT gene (SLC6A3) / D.Y. Yoon, C.A. Rippel, A.J. Kobets, C.M. Morris, J.E. Lee, P.N. Williams, D.D. Bridges, D.J. Vandenberghe, Y.Y. Shugart, H.S. Singer // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2007. Vol. 144B, № 5. P. 605–610.
439. Yoon, D.Y. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis / D.Y. Yoon, C.D. Gause, J.F. Leckman, H.S. Singer // J Neurol Sci. 2007. Vol. 255, № 1-2. P. 50–56.
440. Yoon, S.H. Differences in Electroencephalography Power and Asymmetry at Frontal Region in Young Adults with Attention-deficit/hyperactivity Disorder: A Quantitative Electroencephalography Study / S.H. Yoon, J. Oh, Y.H. Um, H.J. Seo, S.C. Hong, T.W. Kim, J.H. Jeong // Clin Psychopharmacol Neurosci. 2024. Vol. 22, № 3. P. 431–441.
441. Yüce, M. Psychiatric comorbidity distribution and diversities in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder: a study from Turkey / M. Yüce, S.S. Zoroglu, M.F. Ceylan, H. Kandemir, K. Karabekiroglu // Neuropsychiatr Dis Treat. 2013. Vol. 9. P. 1791–1799.
442. Zald, D.H. Midbrain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans / D.H. Zald, R.L. Cowan, P. Riccardi, R.M. Baldwin, M.S. Ansari, R. Li, E.S. Shelby, C.E. Smith, M. McHugo, R.M. Kessler // J Neurosci. 2008. Vol. 28, № 53. P. 14372–14378.
443. Zametkin, A.J. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: where have we come in 50 years? / A.J. Zametkin, J.L. Rapoport // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1987. Vol. 26, № 5. P. 676–686.
444. Zametkin, A.J. The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder: A

synopsis / A.J. Zametkin // Psychiatr. Ann. SLACK, Inc., 1989. Vol. 19, № 11. P. 584–586.

445. Zametkin, A.J. Treatment of hyperactive children with D-phenylalanine / A.J. Zametkin, F. Karoum, J.L. Rapoport // Am J Psychiatry. 1987. Vol. 144, № 6. P. 792–794.

446. Zhou, Z.W. Inconsistency in Abnormal Functional Connectivity Across Datasets of ADHD-200 in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder / Z.W. Zhou, Y.T. Fang, X.Q. Lan, L. Sun, Q.J. Cao, Y.F. Wang, H. Luo, Y.F. Zang, H. Zhang // Front Psychiatry. 2019. Vol. 10. P. 692.

447. Zwart, J.A. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway. The Nord-Trøndelag Health Study (Head-HUNT-Youth), a large population-based epidemiological study / J.A. Zwart, G. Dyb, T.L. Holmen, L.J. Stovner, T. Sand // Cephalgia. 2004. Vol. 24, № 5. P. 373–379.