

*На правах рукописи*

**Гасанов Рауф Фаикович**

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

**3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки)**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной  
степени доктора медицинских наук

Санкт-Петербург - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор **Макаров Игорь Владимирович**

**Официальные оппоненты:**

Злоказова Марина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии им. профессора В.И. Багаева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России

Пашковский Владимир Эдуардович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии и наркологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации

Пережогин Лев Олегович - доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения СПЭ и социальной психиатрии детей и подростков ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

**Ведущая организация:** федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Защита состоится “14” мая 2026 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета 21.1.035.01 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России (адрес 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д.3) и на сайте института: bekhterev.ru

Автореферат разослан "06" апреля 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Яковлева Юлия Александровна

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Гиперкинетическое расстройство (ГР) определяется как хроническое непроцессуальное расстройство, отражающее характерное для особой формы дизонтогенеза нейробиологическое состояние с высокой распространностью 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, где влияние каждого из названных факторов, на разных этапах болезни определяется рядом экзогенных ситуаций, которые вызывают функциональные и структурные изменения в мозге.

Эти изменения отражаются в показателях метаболизма аминокислот (Anand N.S. et al., 2021; Skalny A.V. et al., 2021), жирных кислот и минералов (Robberecht H. et al., 2020), которые влияют на функции головного мозга (Sinn N.; Bryan J., 2007; Rucklidge J.J., 2010). Обнаружены низкие уровни аминокислот, таких как тирозин и фенилаланин, предшественников адреналина, норадреналина и дофамина (Bose, S. et al., 2020, 2023), и триптофана, предшественника серотонина (Banerjee, E.; Nandagopal, K., 2015; Hou, Y. et al., 2018; Leshem, R. et al., 2021). Более того, наблюдается увеличение продуктов метаболизма тирозина, таких как π-гидроксифенилпируват и π-гидроксифенилацетат, которые вызывают нейрональную токсичность и связаны с увеличением свободных радикалов, активацией иммунной системы и повреждением гематоэнцефалического барьера (Cannon Homaei, S. et al., 2022).

Ранее изучались биохимические механизмы ГР: исследовалисьmonoаминовые (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). Имеются данные о вовлечении катехоламинов (Biederman J., Spencer T., 1999; Oades R.D., Sadile A.G., Sagvolden T. et al., 2005), указывающие как на активацию, так и на гипофункцию компонентов дофаминергической системы. Некоторые данные были получены на материале изучения мочи. Моноамины обладают ограниченной способностью преодолевать гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) благодаря специальному транспорту и механизмам обратного захвата (Zhang J. et al., 2010). Однако в связи с незрелостью ГЭБ у детей и подростков проницаемость дляmonoаминов несколько повышенна, что влияет на регуляцию центральной нейротрансмиссии в этот период (Schmitt G. et al., 2013).

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 потенциальных биомаркеров (Sethi S., Brietzke E., 2015).

Клинический полиморфизм ГР определяется высоким уровнем коморбидности. 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). E.R. Knell и D.E. Coming (1993) отмечают, что около 50% детей с ГР страдают тикозными расстройствами и нарушениями речевых функций (Брязгунов И.П., Касатикова Е.В., 2002; Dykman R.A., Ackerman P.T., 1991), а также диссомнии в виде сноговорения, снохождения иочных 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,

эмоционально-волевые нарушения, включающие в себя инфантильность, стеснительность, обидчивость, раздражительность, плаксивость, нарушение поведения, головные боли и ночной энурез (Петрухин А.С. 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).

Таким образом, 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 в лабораторных показателях встречаются при различных психических заболеваниях, что говорит о необходимости изучения их возможного общего (трансдиагностического) генеза (Carvalho A.F. et al., 2020).

<b>Степень разработанности</b>	<b>темы</b>	<b>исследования.</b>
Клинико-психопатологический профиль, этиология и патогенез 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 полученные данные остаются противоречивыми в силу дискутабельности представлений о механизмах нарушений нейроразвития в детском возрасте, что актуализирует исследования, направленные на уточнение путей патогенеза ГР. Кроме того, накоплены сведения о множестве сопутствующих неврологических и психопатологических синдромах, 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). 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; Кинтанаар Л. и др., 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 ГР.

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 могли 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, перipherическими биохимическими параметрами обмена моноаминов 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 основныхmonoаминов (дофамина, норадреналина, адреналина, серотонина), их предшественников (тиrozин, 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.

### **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 обмена моноаминов.

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, астения) 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.

**Степень достоверности и апробация результатов исследования.** Дизайн и структура исследования одобрены Локально Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России (протокол № 2 от 17.02.2017г.).

Основные положения диссертационной работы, результаты и выводы отражены в 35 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.

Степень достоверности проведенного исследования обеспечивалась лично автором на протяжении всего исследования и достигалась путем проведения детального феноменологического и клинико-психопатологического анализа репрезентативной выборки (404 пациента и 90 человек контрольной группы).

Для обеспечения правомерности экстраполяции полученных результатов на весь контингент пациентов с гиперкинетическим расстройством проведена статистическая обработка данных, которая позволила сделать заключение о правомерности, обоснованности и валидности результатов, представленных в выводах.

Основные положения диссертации представлены в виде докладов: “Гиперкинетическое расстройство: современные тенденции к изменению диагностических критериев на Всероссийской научно-практической 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”; на конгрессе в виде постерного доклада “The use of allogeneic human umbilical cord blood cells in children: the effectiveness and safety of the method” в Лиссабон (Португалия) 2-5 октября 2021 года (34th ECNP Congress); на конгрессе в виде постерного доклада “Effectiveness and safety of allogeneic umbilical cord blood cells in children with autism”. Колумбия, Картахена 18-21 октября 2021 г. (21st WPA World Congress of Psychiatry); на Проблемной комиссии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Миздрава России (Санкт-Петербург, май 2021 г.); на XVIII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия "Золотая осень"» 12-14 октября 2023 в виде доклада “Принципы фармакотерапии гиперкинетического расстройства в детском возрасте, осложненного сопутствующими психопатологическими синдромами”.

**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.

**Вклад автора в проведенное исследование.** 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 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 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: решение задач в области социально-психологических основ психических, наркологических и сексуальных расстройств: изучены онтогенетические, средовые и этиологические закономерности развития и течения гиперкинетического

расстройства. В диссертационном исследовании применялся как категориальный, так и дименсиональный подходы к классификации гиперкинетического расстройства с опорой на принципы общей и частной психопатологии. Изучены биохимические и нейрофизиологические отклонения как патогенетические основы гиперкинетического расстройства с учетом влияния факторов риска.

Подробно изучена клиническая картина и патопсихологические характеристики трех типов гиперкинетического расстройства. Выделены биохимические и нейрофизиологические показатели, имеющие диагностическое и прогностическое значение, оценка которых 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.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Дизайн исследования** включает натуралистическое изучение особенностей репрезентативной выборки пациентов с анализом ретроспективных данных и проспективным наблюдением. Основную группу исследования составили 404 ребенка (364 мальчика и 40 девочек, средний возраст  $7,09 \pm 0,98$  лет), состояние которых соответствовало критериям диагноза гиперкинетического расстройства. В контрольную группу включены 90 детей (54 мальчика и 36 девочек, средний возраст  $7,1 \pm 1,1$  лет) без признаков гиперактивности и прогредиентных нервно-психических расстройств, обследованных преимущественно в связи с нарушением поведения в виду дисгармоничности детско-родительских отношений. 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. Обобщенная этапность дизайна исследования представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Дизайн исследования

<b>ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ:</b>						
<b>Общая выборка:</b>						
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						
<b>ЭТАП 1. ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ВЫБОРКИ по биохимическим параметрам и клиническим симптомам</b>						
1 группа: импульсивный тип ГР (N 120)	2 группа: гиперактивный тип ГР (N 136)	3 группа: невнимательный тип ГР (N 148 )	Контроль (N 90)			
<b>ЭТАП 2. КЛИНИЧЕСКИЙ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ</b>						
<b>Клинический анализ</b>	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)					
<b>Психологическое исследование</b>	Тест Векслера (Панасюк А.Ю., 1973)					
<b>Инструментальные исследования</b>	МРТ, ЭЭГ (визуальный и количественный анализ)					
Статистическая обработка данных, сравнение групп, анализ различий с группой контроля						
<b>ЭТАП 3. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА</b>						
Расчет частотных показателей (%), оценка Odds Ratio (OR), анализ различий типов ГР						

**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. **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. **Критерии исключения включенных больных:** 1. некомплаентные пациенты; 2. пациенты, неспособные выполнять условия исследования; 3. обследование всех участников проведено по единому протоколу, включающему клиническое и психологические обследование, анализ биохимических параметров, МРТ и ЭЭГ.

**Клиническое обследование.** Детально изучались данных анамнеза жизни и заболевания, выявление факторов риска в пре-,peri-, и постнатальном периодах, предикторов заболевания, подробно рассматривались имеющиеся медицинские сведения. Анализировались жалобы как больных, так и их родителей, замечания воспитателей детских садов и учителей, оценивался соматический и психический статус по общепринятой в классической психиатрии методике.

**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. Глезерман (1983) и дополненной М.М. Безруких и Е.С. Логиновой (2006) психофизиологической структуры субтестов теста Векслера.

Для балльной оценки **выраженности симптомов гиперкинетического расстройства** использовалась шкала SNAP-IV (Swanson J.M., 1995). **Уровень и выраженность тревожности** определялся по опроснику Г.П. Лаврентьевой и Т.М. Титаренко (1992).

Для оценки выраженности симптомов *агрессивности и враждебности* применялся опросник Басса-Дарки (Гребень Н.Ф., 2008; Хван А.А., Зайцев Ю.А., Кузнецова Ю.А., 2008). Для определения *тяжести тиков* использовалась Йельская глобальная шкала тяжести тиков (Leckman J.F. et al., 1989). Для оценки *параметров родительских воспитательных установок* применены опросник «Анализ семейных взаимоотношений» Эйдемиллера-Юстицкиса (Эйдемиллер Э. Г., Юстицкис В., 2008) и Опросника родительского отношения («ОРО») Варги-Столина (Варга А.Я., Столин В.В., 1998).

**Исследование биохимических параметров** включало определяемые в суточной моче: концентрации дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), их метаболитов – гомованилиновой кислоты, ванилилминдалевой кислоты, 5-гидрокситриптофан и 5-оксииндолуксусная кислота, а также их предшественников триптофана и тирозина. 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.

**Методы нейровизуализации и функциональное исследование.** 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. ЭЭГ-исследование проводилось всем больным с использованием международной схемы наложения электродов «10-20» (Jasper H.H., 1958; Jasper H.H., Radmussen T., 1958).

При визуальном анализе оценивалась степень выраженности диффузных нарушений биоэлектрической активности головного мозга в соответствии с классификацией Е.А. Жирмунской (1991) и основные показатели ЭЭГ. Далее

выполнялся количественный анализ ЭЭГ с измерением спектральных, амплитудных и частотных характеристик.

**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 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 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 ( $X_{ср} \pm 2\sigma$ ). 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).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Изменения биохимического гомеостаза у пациентов с гиперкинетическим расстройством.** Анализ уровня содержанияmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма в основной группе сравнивали с аналогичными показателями пациентов группы контроля. В основной группе отмечалось достоверное преобладанием показателя содержания в суточной моче адреналина ( $9,58 \pm 5,79$  и  $4,51 \pm 3,71$ , при  $p=0,01$ ) и отношений А/НА ( $0,86 \pm 0,57$  и  $0,25 \pm 0,19$ , при  $p=0,01$ ) по сравнению с группой контроля.

Показатели норадреналина ( $12,88 \pm 2,4$  и  $20,44 \pm 2,9$ , при  $p=0,01$ ), дофамина ( $117,9 \pm 68,74$  и  $167,15 \pm 86,54$ , при  $p=0,001$ ), тирозина ( $16,74 \pm 7,25$  и  $20,94 \pm 13,21$ , при  $p=0,001$ ), гомовалининовой кислоты ( $3,15 \pm 1,54$  и  $3,73 \pm 1,78$ , при  $p=0,002$ ), ванилилминдельной кислоты ( $2,22 \pm 0,82$  и  $2,55 \pm 1,06$ , при  $p=0,001$ ), триптофана ( $11,31 \pm 5,09$  и  $12,85 \pm 8,65$ , при  $p=0,026$ ), 5-гидрооксийндолуксусной кислоты ( $3,78 \pm 1,46$  и  $4,26 \pm 2,02$ , при  $p=0,01$ ), а также отношения показателей ДА/Тир ( $7,43 \pm 3,69$  и  $9,31 \pm 4,47$ , при  $p=0,001$ ), НА/Тир ( $0,86 \pm 0,44$  и  $1,14 \pm 0,45$ , при  $p=0,001$ ) и 5-HTP/Три ( $0,009 \pm 0,019$  и  $0,017 \pm 0,021$ , при  $p=0,001$ ) достоверно уступают таковым контрольной группы.

Среди показателей экскрецииmonoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, находящихся за пределами референтных значений у детей с гиперкинетическим расстройством данного возраста наиболее выраженные по частоте встречаемости показателями оказались повышенные показатели адреналина (34,16%), сниженные показатели норадреналина (63,37%) и тирозина (26,73%).

**Дифференциация гиперкинетического расстройства.** Производился визуальный анализ полученных показателей monoаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, что позволило предположить неоднородность основной группы.

Для проверки данного наблюдения проведен иерархический кластерный анализ.

Анализировались все показатели, выходящие за пределы возрастной нормы, что позволило разделить основную группу детей с ГР на 3 группы: 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 ГР, у которых показатели monoаминов 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%).

**Анализ обмена monoаминов в выделенных группах детей с гиперкинетическим расстройством.** Сравнение биохимических показателей группы 1 и группы 2 обнаружило достоверное преобладание А ( $p=0,001$ ) и отношения показателей А/НА ( $p=0,023$ ). Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели экскрецииmonoаминов их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки), также отношения этих показателей у детей с гиперкинетическим расстройством

	Гиперкинетическое расстройство			Контроль
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
A	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
A/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+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-HTP	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-HTP /Три	0.004±0.002	3.12±0.78	0.016±0.04	4,26±2,02

Примечание: <sup>a</sup> - значимость различий между группой ГР и группой контроля, <sup>b</sup> - значимость различий между группой 1 и группой 2, <sup>c</sup> - значимость различий между группой 1 и группой 3, <sup>d</sup> - значимость различий между группой 2 и группой 3.

По сравнению с группой 3 наблюдались достоверно более низкие значения НА ( $p=0,0012$ ) и ДА ( $p=0,03$ ). Сравнение биохимических показателей группы 2 с контрольной группой позволило выявить преобладание показателей А ( $p=0,023$ ) и отношения А/НА ( $p=0,00007$ ). Достоверно более низкими оказались показатели НА ( $p=0,017$ ) и ДА ( $p=0,012$ ).

Сравнение показателей изучаемых показателей 3 группы с группой контроля обнаружило значимое преобладание показателей уровня А ( $p=0,03$ ) и отношения А/НА ( $p=0,017$ ).

## **Клиническое исследование пациентов с гиперкинетическим расстройством**

### **Показатели импульсивности, невнимательности и гиперактивности.**

В основной группе повышенный уровень импульсивности наблюдался у 76% обследованных, тогда как превышающий нормативные значения показатель гиперактивности (выше значения 1,89) отмечался у 62,17%.

Показатель импульсивности преобладал не только по частоте, но и в условных единицах с достоверность  $p=0,38$ . 1 группа обнаружила сходство со 2 группой тем, что повышенный уровень невнимательности отмечался у всех детей, тогда как в 3 группе повышенный уровень показателя невнимательности наблюдался только у 75%. По частоте повышенного показателя гиперактивности группа 1 и группа 3 имела равную представленность – по 50%. В группе 2 частота показателя гиперактивности, превышающая нормативные значения, преобладала над остальными группами и составляла 87,5%.

Характер импульсивности по частоте превышающего норму значения сильно отличался между всеми тремя группами, приобретая максимальные значения в 1 группе, 83,33%, и уменьшаясь от 2 группы, 75%, к 3 группе, 60,71% (таблица 3).

Таблица 3 - 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	$2,69 \pm 0,28^A$	100	$2,6 \pm 0,3^A$	100	$2,62 \pm 0,31^{AB}$	75
Гиперактивность	$1,83 \pm 0,59$	50	$1,96 \pm 0,49$	87,5	$1,92 \pm 0,58$	50
Импульсивность	$2,34 \pm 0,52$	83,33	$2,25 \pm 0,56$	75	$2,23 \pm 0,67$	60,71

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

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), основываясь на степени выраженности основных симптомов. В связи с этим повторно произведена произведена кластеризация основной группы. Распределение периферических биохимических показателей по основным симптомам гиперкинетического расстройства демонстрировало согласованность с результатами первичной кластеризации.

В соответствии с полученными результатами 1 группе присвоено наименование “импульсивный тип гиперкинетического расстройства”, 2 группе - “гиперактивный тип гиперкинетического расстройства”, 3 группе - “невнимательный тип гиперкинетического расстройства”.

### **Коморбидные состояния**

**Головные боли.** Общая частота встречаемости цефалгий у детей с гиперкинетическим расстройством составляет 48,5%, что соответствует данным, представленным в литературных источниках. Во всех выделенных типах гиперкинетического расстройства у детей по частоте преобладали эпизодические головные боли напряжения (ГБН), составляющие 45%, 30,9% и 20,3% соответственно, при этом наиболее редким проявлением явились мигренеподобные головные боли, зарегистрированные у 0,8%, 0,7% и 3,4% участников в соответствующих группах. При импульсивном типе гиперкинетического расстройства чаще регистрировались эпизодические головные боли, составляющие 45%, в то время как при гиперактивном типе преобладали хронические головные боли, отмеченные у 19,1% пациентов.

**Астенические состояния** наблюдались у 119 детей с гиперкинетическим расстройством (29,4%), что статистически значимо отличалось от группы контроля (2,2%,  $p=0,001$ ). Обнаружена выраженная неравномерность

распределения астенических состояний в структуре гиперкинетического расстройства с преобладанием при невнимательном типе ГР (43,9%). Дефицитарность исполнительных функций при ГР возможно формируется вследствие недостаточности энергетических ресурсов, приводящих к нарушению активности как нисходящих, так и восходящих механизмов регуляции психических процессов, прежде всего нарушая функции внимания, и выражается в повышенной истощаемости и снижении работоспособности.

**Энурез у детей с гиперкинетическим расстройством** наблюдался у 69 из 404 детей (17,1%). При импульсивном типе отмечался у 37 и 120 человек (30,8%), при гиперактивном типе – у 14 из 136 человек (10,3%), а при невнимательном типе – у 18 из 148 человек (12,2%). Контрольная группа (90 человек) также включала детей с первичным энурезом – 8 человек (8,9%). Сравнение частот встречаемости энуреза у детей при импульсивном типе по сравнению с группой контроля обнаружило значимое преобладание детей с первичным энурезом ( $p=0,005$ ); при гиперактивном и невнимательном типах частота выявленных случаев энуреза значимо не отличалась от группы контроля ( $p=0,64$  и  $p=0,074$ , соответственно). Сравнение частоты встречаемости первичного энуреза у детей с ГР между группами позволило установить значимое преобладание частоты случаев энурез при импульсивном типе (30,8%) над частотой встречаемости при гиперактивном (10,3%,  $p=0,000,7$ ) и невнимательном типах (12,2%,  $p=0,016$ ). Значимых различий частоты обнаружения у детей с ГР первичного энуреза между гиперактивном и невнимательном типах не выявлено ( $p=0,52$ ).

**Тикозные гиперкинезы.** При импульсивном типе ГР по частоте значимо 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 - преобладали смешанные тики (29,4%) над моторными (11,8%,  $p<0,05$ ) и вокальными (15, 4%,  $p<0,05$ ). При невнимательном типе изолированные моторные тики (21,6%) встречались чаще вокальных (8,1%,  $p<0,05$ ) и

смешанных (10,8%,  $p<0,05$ ). Сравнение показателей тяжести тика по балльным оценкам выявило преобладание тяжести моторных тиков при невнимательном типе над таковой при импульсивном ( $15,84\pm2,94$ ;  $11,67\pm4,68$ ,  $p<0,05$ ), и вокальных тиков ( $25,92\pm3,4$ ) над балльными оценками тяжести тиков при импульсивном и гиперактивном типах ( $22,29\pm4,98$ ;  $22,14\pm5,62$ ,  $p<0,05$ ). 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 ( $22,29\pm4,98$ ) с уровнем невнимательности ( $2,44\pm0,23$ ;  $r=-0,4$ ;  $p=0,025$ ); при гиперактивном у пациентов со смешанными тиками обнаружена прямая корреляция тяжести тиков ( $28,0\pm1,22$ ) с уровнем импульсивности ( $2,53\pm0,46$ ;  $r=0,32$ ;  $p=0,043$ ). При импульсивном типе ГР 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 схожие закономерности с тем различием, что повышенный уровень импульсивности коррелирует лишь со средней тяжестью тика. Группа с невнимательным типом ГР демонстрирует принципиально иные зависимости, где повышенный уровень невнимательности прямо коррелирует с легкой степенью тяжести тика. Связь показателей тяжести тика с повышенными показателями основных симптомов ГР выявило сходство импульсивного и гиперактивного типов, где значимыми оказались корреляции показателя тика с повышенным уровнем импульсивности. Невнимательный тип 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 ГР обнаружена связь показателей тяжести тика с повышенной импульсивностью ( $F=5,15$ ,  $p=0,039$ ).

Средняя тяжесть тиков достоверно связана с показателями гиперактивности и импульсивности при импульсивном и невнимательном типах, тогда как при гиперактивном типе ГР показатель невнимательности обнаруживает связь со средней тяжестью тиков (таблица 4).

Таблица 4 - Связь показателей и степени повышения основных симптомов ГР (шкала SNAP-IV) с показателями и степенью тяжести тика (Йельская глобальная шкала тяжести тиков)

Показатели основных симптомов ГР	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 тяжесть тика	Средняя тяжесть 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

Примечание: \* -  $p<0,05$ .

При гиперактивном и невнимательном типах ГР показатель невнимательности связан с легкой степенью тяжестью тиков; при импульсивном типе - с легкой степенью тяжести тиков связан показатель импульсивности. При импульсивном типе ГР значимые корреляционные зависимости определяются со звеньями 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/(А+НА) ( $r=0,36$ ). Среди звеньев дофаминовой системы обнаружены только обратные корреляционные

характеристики – ДА/Тир ( $r=-0,21$ ) и НА/ДА ( $r=-0,19$ ). Среди звеньев серотониновой системы обнаружены как отрицательная корреляция с Сер ( $r=-0,19$ ), так и положительная с Тир ( $r=0,39$ ).

При гиперактивном типе в корреляционные зависимости также вовлечены звенья всех рассматриваемых систем моноаминов. Роль норадренергической системы возрастает, наблюдается больше прямых корреляций не только с показателями косвенной оценки активности ферментов катаболизма норадреналина (А/НА и ВМК/(А+НА), где  $r=0,37$  и  $0,39$ , соответственно), но и с показателем А ( $r=0,28$ ). Только отношение НА/Тир обнаруживает отрицательную корреляционную зависимость ( $r=-0,19$ ). Для дофаминовой системы обнаружены две значимые корреляции – ДА/Тир ( $r=-0,36$ ) и ГВК/ДА ( $r=0,19$ ), которые косвенно описывают активность ферментативных систем образования дофамина и его катаболизма. По сравнению с импульсивным типом ГР при гиперактивном типе корреляции устанавливается в большей степени с продуктами обмена дофамина. Число корреляционных зависимостей тяжести тика с показателями серотониновой системы при невнимательном типе возрастает, регистрируются прямые корреляции показателя тяжести тика с Сер ( $r=0,31$ ) и Три ( $r=0,18$ ). Кроме того, при невнимательном типе ГР обнаружены корреляции показателя тяжести тика у детей со смешанными тиками: А ( $r=-0,31$ ), Сер ( $r=-0,31$ ) и отношение А/НА ( $r=-0,43$ ). Таким образом, общим для всех рассматриваемых групп 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.

**Тревожные расстройства.** При сравнении уровней тревоги между группами обнаруживается, что значимое различие показателей тревоги отмечается между импульсивным и невнимательным типами ГР ( $p=0,011$ ). При сравнении частоты встречаемости низкой, средней и высокой тревожности между группами и группой контроля обнаружено, что во всех группах основной группы достоверно реже встречается низкая тревожность (10%, 15% и 19%).

Высокая тревожность преобладала при импульсивном типе (65% и 6%,  $p=0,016$ ) по сравнению с группой контроля, средняя тревожность – при гиперактивном (44% и 27%,  $p=0,045$ ). Импульсивный тип по частоте высокой тревожности (65%) значимо превосходит гиперактивный и невнимательный типы (41% и 22%, соответственно,  $p=0,04$ ). Кроме того, обнаружена связь уровня импульсивности с частотой встречаемости высокой тревожности при импульсивном типе ( $F=6,36$ ,  $p=0,02$ ). Оценивая состояние основных симптомов ГР в условиях коморбидности с тревожными расстройствами, сравнивались показатели невнимательности, гиперактивности и импульсивности при ГТР, СТР и ФТР. Оказалось, что при ГТР уровень невнимательности значимо выше, чем уровень гиперактивности ( $2,6\pm0,35$ ;  $1,86\pm0,56$ ,  $p<0,001$ ), а уровень гиперактивности, в свою очередь, ниже уровня импульсивности ( $1,86\pm0,56$ ;  $2,36\pm0,59$ ,  $p<0,005$ ). При СТР уровень невнимательности, также, как и при ГТР, оказался выше, чем уровень гиперактивности ( $2,68\pm0,28$ ;  $2,09\pm0,51$ ,  $p<0,001$ ), а уровень гиперактивности также ниже уровня импульсивности ( $2,09\pm0,51$ ;  $2,67\pm0,3$ ,  $p<0,005$ ). При ФТР обнаружилась подобная при ГТР и СТР картина: уровень невнимательности выше, чем уровень гиперактивности ( $2,63\pm0,28$ ;  $1,95\pm0,27$ ,  $p<0,001$ ), а уровень гиперактивности, в свою очередь, ниже уровня импульсивности ( $1,95\pm0,27$ ;  $2,75\pm0,3$ ,  $p<0,005$ ). Таким образом, во всех случаях коморбидных тревожных состояний при ГР преобладает уровень импульсивности над невнимательностью и гиперактивностью.

**Специфические расстройства учебных навыков.** Анализ частотных характеристик изучаемых параметров не выявил статистически значимых различий между общей группой детей с ГР и выделенными типами, за исключением частоты встречаемости дислексии, которая оказалась значительно выше при импульсивном и гиперактивном типах ГР (83% и 71% соответственно,  $p=0,049$ ). Уровень гиперактивности у детей с импульсивным типом ГР при наличии дислексии превышал показатели у детей с гиперактивным типом без дислексии (средние значения  $2,02\pm0,44$  и  $1,44\pm0,2$  соответственно,  $p=0,045$ ). При анализе корреляционных связей выявлено, что у детей с импульсивным типом

ГР наличие дисграфии положительно коррелировало с дислексией ( $R=0,56$ ;  $p<0,05$ ). В то же время у детей с гиперактивным типом ГР значимых корреляционных связей между дислалией, дислексией, дисграфией и дискалькулией обнаружено не было. Для группы с невнимательным типом ГР установлены положительная корреляционная связь между дискалькулией и дисграфией ( $R=0,52$ ;  $p<0,05$ ), а также отрицательная – между дислалией и дисграфией ( $R=-0,36$ ;  $p<0,05$ ).

**Эмоциональные нарушения.** По опросникам Басса-Дарки и Лаврентьевой. Во всех случаях тревога связана с обидой (импульсивный тип:  $R=-0,29$ ; гиперактивный тип:  $R=0,22$ ; невнимательный тип:  $R=-0,18$ ,  $p<0,05$ ). При импульсивном и невнимательном типах ГР устанавливаются отрицательные корреляции, т.е. чем выше чувство обиды на окружающих, тем более низкую тревожность испытывают пациенты с ГР, где обида становится активным процессом отреагирования тревоги. При невнимательном типе – единственным способом (связь показателей “обиды” и “тревоги” -  $R=-0,18$ ,  $p<0,05$ , показателей “косвенная агрессия” и “тревога” -  $R=-0,19$ ,  $p<0,05$ ), при импульсивном типе – реализуется не только в виде чувства обиды (связь показателей “обиды” и “тревоги” -  $R=-0,29$ ,  $p<0,05$ , показателей “косвенная агрессия” и “тревога” -  $R=0,32$ ,  $p<0,05$ ), но в виде вербальной ( $R=0,22$ ,  $p<0,05$ ) и физической агрессии ( $R=0,36$ ,  $p<0,05$ ). При гиперактивном типе положительные корреляции устанавливаются между обидой и тревогой ( $R=0,22$ ,  $p<0,05$ ). Методика АСВ позволила выявить значимый фактор, оказывающий влияние на формирование указанных эмоциональных нарушений в группе импульсивного типа ГР. Им оказалось нарушение стиля воспитания по типу гиперпротекции ( $U=3,1$ ,  $U=5,07$ , соответственно, при  $p<0,05$ ).

**Когнитивные нарушения.** При исследовании результатов теста Вексслера при импульсивном типе субтест «Понятливость» значимо уступал показателям группы контроля ( $9,3\pm2,58$  и  $11,07\pm1,21$ , соответственно, при  $p=0,034$ ). Субтест «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  $p=0,19$ ). При гиперактивном типе обнаружено наибольшее количество значимых различий с группой сравнения, как в субтестах верbalного, так и неверbalного интеллекта. Субтесты «Понятливость», «Арифметика» и «Повторение цифр» уступают показателям группы сравнения и находятся ниже нормативных границ ( $8,35\pm2,57$ ,  $p=0,001$ ;  $8,94\pm2,11$ ,  $p=0,019$  и  $9,53\pm2,4$ ,  $p=0,04$ , соответственно). В данной группе почти все субтесты неверbalного интеллекта, за исключением субтеста «Кубики Кооса», значимо ниже показателей группы сравнения. Из них субтесты «Недостающие детали» и «Кодирование» находятся ниже нормативных показателей ( $8,24\pm2,02$ ,  $p=0,013$  и  $9,24\pm3,29$ ,  $p=0,006$ , 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). Показатели субтестов «Кубики Кооса» и «Сложение фигур» находятся в пределах нормативных значений ( $12,88\pm3,64$ ,  $p=0,29$  и  $10,41\pm3,0$ ,  $p=0,0024$ , соответственно). При невнимательном типе ГР из вербальных субтестов отличается от показателей группы сравнения только субтест «Повторение цифр» ( $9,26\pm2,9$ ,  $p=0,03$ ). 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). Корреляционный анализ показателей неверbalного интеллекта, описывающих состояние зрительно-моторных координаций, также обнаружил особенности каждого из выделенных типов. И при импульсивном, и при невнимательном типах наблюдались 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 Понятливость (Понятливость – Сложение фигур,  $r=0.42$ ) – при невнимательном. При гиперактивном типе устанавливаются прямые корреляционные связи между субтестами, характеризующими пассивное и активное внимание, со зрительно-моторными координациями. Данные результаты свидетельствуют о наличии выраженных нарушений когнитивных процессов у детей с различными типами гиперкинетического расстройства в сравнении с контрольной группой и подчеркивают необходимость учета особенностей их когнитивного профиля при разработке коррекционных программ.

**Выявление факторов риска.** Анализ выявил неоднородное распределение медико-биологических факторов по группам с разными типами ГР. При невнимательном типе наблюдались более высокая частота осложнений беременности (41,2% против 6,7%,  $p=0,04$ ), токсикозов (41,9% против 21,1%,  $p=0,001$ ), анемии (23% против 7,8%,  $p=0,01$ ), преждевременных родов (7,4% против 3,3%,  $p=0,04$ ), а также отставания в моторном развитии (66,2% против 2,2%,  $p=0,001$ ) по сравнению с группой контроля. Родовые травмы чаще встречались при гиперактивном и невнимательном типах (11,8% и 22,3%) по сравнению с группой контроля (1,1%,  $p=0,001$ ). Также чаще встречались слабая родовая деятельность (11,7% и 16,9%) и признаки раннего поражения ЦНС (16,7% и 18,9%) у детей с импульсивным и невнимательным типами по сравнению с группой контроля. Черепно-мозговые травмы при гиперактивном и невнимательном типах составили 1,5% и 25%, по сравнению с группой контроля (1,1%,  $p=0,01$ ). Отношения шансов демонстрировали преобладание большинства факторов риска при невнимательном ГР. Наиболее важные — наличие ЧМТ (~25%), низкий вес при рождении (~23%), родовая травма (~22.3%), отставание в моторном развитии (~66.2%), диагноз «ПЭП» в раннем возрасте (~33.1%) и фебрильные судороги (~13.5%). Осложнения беременности также имели высокий вклад (~41.9%).

Анализ психосоциальных факторов показал, что нежеланная беременность встречалась редко и не имела статистической значимости между группами: 0,8%

(импульсивный), 1,5% (гиперактивный), 2,7% (невнимательный) против 1,1% в группе контроля. Остальные факторы — «психотравма в период беременности», «конфликтные отношения в семье» и «неполная семья» — практически не различались между группами, за исключением невнимательного типа ГР, где их распространенность достигала 23%. По фактору «неполная семья» при гиперактивном типе наблюдалось статистически значимое снижение частоты по сравнению с невнимательным (25,7%,  $p=0,02$ ). Для импульсивного и гиперактивного типов значимы отношения шансов: у импульсивных — психотравма во время беременности (14,2%,  $OR=6,9$ ) и неполная семья (30%,  $OR=6,0$ ); у гиперактивных — психотравма (22,8%,  $OR=6,4$ ) и неполная семья (25,7%,  $OR=4,9$ ). В случае невнимательного типа выявлен только один значимый фактор — «неполная семья» (23%,  $OR=4,2$ ). Что касается наследственных (семейных) факторов риска, то при гиперактивном типе ГР отмечается их преобладание по отношению шансов. В то же время, невнимательный тип уступает остальным по большинству семейных рисков; однако фактор "симптомы ГР у обоих родителей", напротив, проявляется с большей силой именно при невнимательном типе. Эти данные подчеркивают важность учета индивидуальных рисков для профилактики и ранней диагностики невнимательного ГР. Анализ факторов помогает выделить ключевые предикторы развития расстройства и определить направления профилактики.

**Нейровизуализационные исследования у детей с гиперкинетическим расстройством.** При импульсивном типе наиболее часто визуализируются расширенные субарахноидальные пространства (20%), которое значимо превышают по частоте как группу контроля, так и каждую из групп ( $p<0,05$ ). И правостороннюю локализацию обнаруженных патологических изменений (30%), не отличающуюся от частоты встречаемости в группе контроля, но значимо превышающую показатели остальных групп ( $p<0,05$ ). При гиперактивном типе не обнаружены значимые различия ни между группами, ни между группой контроля. При невнимательном типе ГР чаще, чем в других

группах, визуализируются участки глиоза (20%,  $p<0,05$ ). Корреляционный анализ, проведенный между показателями невнимательности, гиперактивности, импульсивности и показателями, полученными методом МРТ, в основной группе ( $p = 0,004$ ), как и при невнимательном типе ( $p = 0,034$ ) обнаружил положительную корреляцию повышенного уровня невнимательности и очагами патологической плотности в виде единичных мелких очагов глиоза, отражая взаимосвязь нарушения функции внимания с резидуально-органическим поражением головного мозга.

### **Функциональные исследования при гиперкинетическом расстройстве.**

**Визуальный анализ ЭЭГ.** Анализ диффузных изменений БЭА головного мозга показал, что во всех группах преобладала незначительная и умеренная степень нарушения биоэлектрической активности. Средняя и выраженная степени регистрировались только при невнимательном типе — 7,4% и 2%, соответственно. При невнимательном типе частота незначительной выраженности нарушения биоэлектрической активности регистрировалась значительно ниже по сравнению с группой контроля (29,1% и 60%,  $p=0,012$ ) и остальными группами ГР (импульсивный тип: 68,3%,  $p<0,000$ ; гиперактивный тип: 67,6%,  $p<0,000$ ). Частота умеренной степени нарушения биоэлектрической активности преобладала над группой контроля (61,5% и 40%,  $p=0,003$ ) и группами ГР (импульсивный: 31,7%, гиперактивный: 32,4%,  $p<0,000$ ). Импульсивный и гиперактивный типы по частоте незначительной степени нарушения биоэлектрической активности (68,3% и 7,6%) не отличались от группы контроля (60%) и между собой, но превосходили невнимательный тип (40%,  $p<0,05$ ). По умеренной степени нарушения биоэлектрической активности гиперактивный тип уступал группе контроля (32,4% и 40%,  $p<0,05$ ), а при гиперактивном типе частота умеренной выраженности нарушения биоэлектрической активности оказалась чуть выше (32,4% и 31,7%,  $p<0,05$ ). Статистический анализ показал, что в группе контроля преобладало нормальное альфа-ритма в ЭЭГ (77,8%), тогда как в группах ГР этот показатель был значительно ниже (41,7%; 36%; 39,2%;  $p<0,05$ ). Обнаружена значимо

преобладающая над группой контроля (3,3%) частота очагов полиморфной активности в теменно-затылочных областях при ГР: импульсивный тип — 15,5%; гиперактивный тип — 18,4%; невнимательный тип — 45,3%. В частности, при невнимательном типе эта частота оказалась выше по сравнению с импульсивным (15,5%,  $p<0,05$ ) и гиперактивным типами (18,4%,  $p<0,05$ ). Аналогично выявлены значительные различия по частоте выявления локальной ирритации по сравнению с группой контроля (3,3%): невнимательный тип — 62,8%,  $p<0,05$ ; гиперактивный тип - 36%,  $p<0,05$ ; импульсивный тип — 17,5%,  $p<0,05$ . Эти данные свидетельствуют о более выраженных диффузных и очаговых изменениях при невнимательном типе ГР по сравнению с другими типами ГР и группой контроля.

**Количественный анализ ЭЭГ.** Характеристики мощности ритмов у обследованных детей отличаются в широком диапазоне. При этом устанавливается пропорциональное изменение мощности диапазонов тета- и альфа-активности (таблица 5).

Таблица 5 - Отношения спектральных мощностей (тета/альфа), T-test

Отведения	Основная группа (n=404)			Контроль (n=90)			p		
	M (S.D.), мкВ <sup>2</sup>								
	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*

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , \*\*-  $p=0,0000$

Как следует из таблицы 4, 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. 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 в правых заднелобных отведениях с показателями гиперактивности ( $r=-0,11$ ,  $p<0,05$ ) и импульсивности ( $r=-0,10$ ,  $p<0,05$ ). Между отношением тета/альфа и клиническими симптомами ГР обнаружены лишь слабые отрицательные корреляции с гиперактивностью и импульсивностью, что свидетельствует о некоторой связи между электрофизиологическими показателями и клинической симптоматикой. В лобных отведениях (F1-F4) показатель отношения мощности ритмов тета/бета во всех группах превышает показатель группы контроля ( $p<0,05$ ). Сравнение тета/бета между группами выявило, что при импульсивном типе он принимает наименьшее значение, максимальное – при гиперактивном типе в заднелобных отведениях (F3, F4). При невнимательном типе он уступает таковому гиперактивного типа в заднелобных отведениях и значимо не отличается от невнимательного в переднелобных отведениях. Сравнение показателей тета/бета между группами в центрально-теменных и затылочных отведениях также позволяет выделить гиперактивный тип, где обнаруживается его преобладание. Проведен внутригрупповой корреляционный анализ между параметрами тета/бета и биохимическими показателями. Положительные корреляции при импульсивном типе ГР устанавливаются с уровнями норадреналина и серотонина ( $r=0,25$ ,  $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ), при гиперактивном – только с уровнем серотонина ( $r=0,21$ ,  $p<0,05$ ), в при невнимательном – с показателем серотонина ( $r=0,22$ ,  $p<0,05$ ), тирозина ( $r=0,36$ ,  $p<0,05$ ) и триптофана ( $r=0,17$ ,  $p<0,05$ ).

В целом, данные указывают на то, что у детей с гиперкинетическим расстройством наблюдается дифференцированное изменение ритмической активности мозга в зависимости от типа расстройства и локализации. Особенно ярко проявляется преобладание повышенного отношения тета/бета при гиперактивном типе, что может иметь значение для понимания нейрофизиологических механизмов.

## **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 обмена моноаминов (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 нейropsихологического 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### ***Научные статьи в журналах, входящих в перечень ВАК:***

1. Гасанов, Р.Ф. Терапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров // Вопросы психического здоровья детей и подростков. - 2006. - Т.6. - №2. - С. 75-84 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2).

2. **Гасанов, Р.Ф.** Коморбидность синдрома нарушения внимания с гиперактивностью как результат диагностической неопределенности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2007. - №4. - С. 1-4 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
3. **Гасанов, Р.Ф.** Современные представления об этиологии синдрома дефицита внимания // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2010. - №1. - С. 4-9 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
4. **Гасанов, Р.Ф.** Типология синдрома дефицита внимания у детей с эпилепсией / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров // Российский психиатрический журнал. - 2011. - №1. - С. 30-35 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1, Scopus Q4).
5. **Гасанов, Р.Ф.** Эмоциональная лабильность и ее место в феноменологии синдрома дефицита внимания у детей // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2012. - №1. - С. 85-88 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
6. **Гасанов, Р.Ф.** К вопросу о влиянии средств массовой информации на формирование синдрома дефицита внимания у детей // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2012. - №4. - С. 88-90 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
7. **Гасанов, Р.Ф.** К вопросу о целесообразности выделения гиперкинетического расстройства в самостоятельную нозологическую единицу // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2013. - №1. - С. 3-5 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
8. **Гасанов, Р.Ф.** Центральные механизмы этиопатогенеза гиперкинетического расстройства в свете новых данных воксель-базированной морфометрии и результатов генетического анализа // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2013. - №4. - С. 68-71 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).

9. **Гасанов, Р.Ф.** Гетерогенность путей трансформацииmonoаминергических систем головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2014. - №4. - С. 3-15 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
10. **Гасанов, Р.Ф.** К вопросу о когнитивном развитии детей с гиперкинетическим расстройством // Неврологический вестник. - 2015. - Т.47. - №3. - С. 25-29 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2).
11. **Гасанов, Р.Ф.** Роль серотониновой системы в патогенезе синдрома дефицита внимания с учетом гетерогенности расстройства // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2015. - №4. - С. 39-50 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
12. **Гасанов, Р.Ф.** Состояние зрительно-моторных координаций у детей с гиперкинетическим расстройством в условиях патогенетической гетерогенности заболевания / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров // Психиатрия и психофармакология. - 2016. - Т.18. - №3. - С. 31-33 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2).
13. **Гасанов, Р.Ф.** Роль monoаминов у детей с гиперкинетическим расстройством / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2017. - Т.117. - №11-2. - С. 88-91 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1, Scopus Q4).
14. **Гасанов Р.Ф.** Особенности нарушений устной и письменной речи у детей с гиперкинетическим расстройством в условиях патогенетической гетерогенности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2017. - №3. - С. 60-65 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
15. **Гасанов, Р.Ф.** Специфический когнитивный дефицит у детей с гиперкинетическим расстройством // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2018. - №3. - С. 3-9 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).

16. Емелина, Д.А. Роль носительства полиморфных вариантов гена setd2 в возникновении расстройств нейропсихического развития и аутистических синдромов у детей / Д.А. Емелина, А.В. Савинова, И.В. Макаров, Н.А. Шнайдер, **Р.Ф. Гасанов**, Р.Ф. Насырова //Социальная и клиническая психиатрия. - 2019. - Т. 29. - №4. - С. 90-95 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
17. **Гасанов, Р.Ф.** Тревожные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2019. - №2. - С. 3-12 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
18. **Гасанов Р.Ф.,** Макаров И.В., Емелина Д.А. Когнитивный дефицит у детей с гиперкинетическим расстройством / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2020. - Т. 120. - №3. - С. 126-131 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1, Scopus Q4).
19. Емелина, Д.А.Структурные изменения белого вещества головного мозга при специфических расстройствах речи у детей: данные ДТ-МРТ / Д.А. Емелина, И.В. Макаров, **Р.Ф. Гасанов** // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2020. - Т. 22. - № 4. - С. 34-37 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2).
20. **Гасанов, Р.Ф.** Биохимические маркеры тревожных состояний у детей с гиперкинетическим расстройством / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Социальная и клиническая психиатрия. - 2020. - Т. 30. - № 1. - С. 67-72 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
21. **Гасанов, Р.Ф.** Клинико-биохимические особенности тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2020. - №1. - С. 30-38 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
22. **Гасанов, Р.Ф.** Особенности этиологии и патогенеза тикозных расстройств у детей в условиях коморбидности с синдромом дефицита внимания / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Вопросы психического здоровья детей и подростков. - 2020. - Т. 20. - № 3. - С. 99-114 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2).

23. **Гасанов, Р.Ф.** Сочетание тикозных расстройств и комбинированного типа синдрома дефицита внимания: особенности специфического когнитивного дефицита / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина, А.А. Скоромец, Т.А. Скоромец // Российский неврологический журнал. - 2020. - Т. 25. - № 4. - С. 22-30 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2, Scopus Q4).
24. **Гасанов, Р.Ф.** Состояние активностиmonoаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Психиатрия. - 2021. - Т. 19. - № 2. - С. 46-54 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2, Scopus Q4).
25. **Гасанов, Р.Ф.** Количественная ЭЭГ у детей с комбинированным вариантом синдрома дефицита внимания с гиперактивностью / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2022. - Т. 24. - № 2. - С. 40-45 (РИНЦ, Перечень ВАК, К2).
26. **Гасанов, Р.Ф.** Особенности количественной ЭЭГ у детей с гиперкинетическим расстройством / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2022. - Т. 56. - № 1. - С. 34-42 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
27. Автенюк, А.С. Когнитивный дефицит у детей (обзор литературы) / А.С. Автенюк, И.В. Макаров, Д.А. Емелина, **Р.Ф. Гасанов**, И.В. Кравченко, Е.С. Прохоренко // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2022. - Т. 56. - № 4. - С. 8-17 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
28. **Гасанов, Р.Ф.** Нейровоспаление и его роль в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (обзор литературы) / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина, А.С. Автенюк // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2023. - Т. 57. - № 1. - С. 8-22 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1).
29. Емелина, Д.А. Роль системного воспаления в развитии психических расстройств у детей: обзор литературы / Д.А. Емелина, И.В. Кравченко, И.В. Макаров, **Р.Ф. Гасанов**, Е.С. Прохоренко // Вопросы современной педиатрии. - 2024. - Т. 23. - № 4. - С. 204-212 (РИНЦ, Перечень ВАК, К1, Scopus Q4).

**30. Гасанов, Р.Ф.** Клиника, этиология и патогенез коморбидных состояний у детей с гиперкинетическим расстройством / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров, Д.А. Емелина, Е.С. Прохоренко // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. - 2024. - Т. 58. - № 4-1. - С. 8-22 (РИНЦ, Перечень ВАК, K1, Scopus Q4).

### **Научные монографии:**

- 31. Гасанов, Р.Ф.** Формирование представления о синдроме дефицита внимания у детей / Р.Ф. Гасанов. – Санкт-Петербург : СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2009. – 174 с. (1000 экз.). ISBN 978-5-94651-042-4. EDN QLUETT.
- 32. Гасанов, Р.Ф.** Эпилепсия у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров // Эпилепсия / под редакцией Н. Г. Незнанова. – Санкт-Петербург, 2010. – Гл. 14. – С. 388–407. ISBN 978-5-94651-053-0. EDN XYUDDF.
- 33. Гасанов, Р.Ф.** Синдром дефицита внимания с гиперактивностью / Р.Ф. Гасанов // Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста. – Санкт-Петербург, 2013. – Гл. 14. – С. 317–335. (1000 экз.). ISBN 978-5-94387-723-0. EDN XEPIHJ.
- 34. Гасанов, Р.Ф.** Терапия синдрома дефицита внимания с гиперактивностью / Р.Ф. Гасанов, И.В. Макаров // Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста. – Санкт-Петербург, 2013. – Гл. 15. – С. 336–351. (1000 экз.). ISBN 978-5-94387-723-0. EDN XEPIFB.
- 35. Гасанов, Р.Ф.** Неустойчивость аффекта у детей с синдромом дефицита внимания / Р.Ф. Гасанов // Клиническая психиатрия детского и подросткового возраста. – Санкт-Петербург, 2013. – Гл. 16. – С. 352–359. (1000 экз.). ISBN 978-5-94387-723-0. EDN XEISXN.

## **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 – ванилилминдаловая 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