

Клиника, этиология и патогенез коморбидных состояний у детей с гиперкинетическим расстройством

Гасанов Р.Ф.¹, Макаров И.В.^{1,2}, Емелина Д.А.¹, Прохоренко Е.С.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,
Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

Обзорная статья

Резюме. Гиперкинетическое расстройство (ГР) относится к хроническим непротекстуальным заболеваниям, включающим среди основных симптомов нарушение свойств внимания, импульсивность и гиперактивность, и соответствует смешанному варианту синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). В настоящее время в этиологии ГР рассматривается полиэтиологическая концепция, поскольку в формировании любого хронического расстройства принимают участие, прежде всего, биологические факторы, включая наследственные механизмы, неспецифические «пусковые» факторы и факторы раннего повреждения головного мозга, «поддерживающие» течение заболевания и обеспечивающие уникальность каждого клинического случая. Причиной ГР является генетически детерминированный патогенетический механизм, реализуемый дисфункцией моноаминовых систем, в большинстве случаев осложненный минимальными резидуально-органическими поражениями ЦНС.

При этом устанавливается тесная связь между клиническими проявлениями рассматриваемого расстройства и биохимическим дисбалансом моноаминовых систем, создавая картину клинко-биохимической гетерогенности основных симптомов гиперкинетического расстройства.

Гиперкинетическое расстройство отличается и клинической и биохимической гетерогенностью и определяется рядом этиологических факторов, создающих многообразие проявлений не только самого заболевания, но и его коморбидных состояний, что во многом определяет направление реабилитационных мероприятий.

В этих условиях удельный вес каждого фактора на разных этапах заболевания зависит от ряда экзогенных ситуаций. И вполне логично в этом свете, согласно преобладающему в настоящее время мнению, что симптомы ГР рассматриваются как многомерные черты вследствие согласованного действия многих распространенных и редких генетических вариантов во взаимодействии со множеством факторов окружающей среды.

Ключевые слова: гиперкинетическое расстройство, синдром дефицита внимания, импульсивность, тревожное расстройство, тикозные гиперкинезы, дофаминергическая система, норадренергическая система, серотониновая система, невнимательность, гиперактивность, импульсивность.

Информация об авторах:

Гасанов Рауф Фаикович — e-mail: raufgasanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Макаров Игорь Владимирович — e-mail: ppsy@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Емелина Дарья Андреевна* — e-mail: dashaberkos@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

Прохоренко Екатерина Сергеевна — e-mail: fabulakati@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>

Как цитировать: Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А., Прохоренко Е.С. Клиника, этиология и патогенез коморбидных состояний у детей с гиперкинетическим расстройством. *Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2024; 58:4-1:8-22. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-939>.

Конфликт интересов: Макаров И.В. является членом редакционной коллегии

Clinic, etiology and pathogenesis of comorbid conditions in children with hyperkinetic disorder

Rauf F. Gasanov¹, Igor V. Makarov^{1,2}, Daria A. Emelina¹, Ekaterina S. Prokhorenko¹

¹V.M. Bekhterev National medical research center for psychiatry and neurology, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Summary. Hyperkinetic disorder (HD) refers to chronic non-processual diseases, including among the main symptoms impaired attention, impulsivity and hyperactivity, and corresponds to a mixed version of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Currently, the etiology of HD is considered as a polyetiological concept, since the formation of any chronic disorder involves, first of all, biological factors, including hereditary mechanisms, nonspecific “trigger” factors and factors of early brain damage that “support” the course of the disease and ensuring the uniqueness of each clinical case. The cause of HD is a genetically determined pathogenetic mechanism realized by the dysfunction of monoamine systems, in most cases complicated by minimal residual organic lesions of the central nervous system. In this case, a close connection is established between the clinical manifestations of the disorder in question and the biochemical imbalance of monoamine systems, creating a picture of the clinical and biochemical heterogeneity of the main symptoms of a hyperkinetic disorder. Hyperkinetic disorder is characterized by both clinical and biochemical heterogeneity and is determined by a number of etiological factors that create a variety of manifestations not only of the disease itself, but also of its comorbid conditions, which largely determines the direction of rehabilitation measures. Under these conditions, the specific weight of each factor at different stages of the disease depends on a number of exogenous situations. It is logical in this light, according to the current prevailing view, that GH symptoms are viewed as multidimensional traits due to the concerted action of many common and rare genetic variants in interaction with multiple environmental factors.

Key words: hyperkinetic disorder, attention deficit disorder, impulsivity, anxiety disorder, tic hyperkinesia, dopaminergic system, noradrenergic system, serotonin system, inattention, hyperactivity, impulsivity.

Information about the authors:

Rauf F. Gasanov — e-mail: raufgasanov@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

Igor V. Makarov — e-mail: ppsy@list.ru; <http://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

Daria A. Emelina* — e-mail: dashaberkos@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

Ekaterina S. Prokhorenko — e-mail: fabulakati@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3867-548X>

To cite this article: Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA, Prokhorenko ES. Clinic, etiology and pathogenesis of comorbid conditions in children with hyperkinetic disorder. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2024; 58:4-1:8-22. <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2024-939>. (In Russ.)

Conflict of interest: Igor V. Makarov is a member of the editorial board.

Гиперкинетическое расстройство (ГР) относится к хроническим не процессуальным заболеваниям, включающим среди основных симптомов нарушение свойств внимания, импульсивность и гиперактивность, и соответствует смешанному варианту синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Обычно диагностируется в раннем детстве и в большинстве случаев сохраняется во взрослом возрасте. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), ГР является одним из наиболее распространенных психических заболеваний у детей: в 2023 году расстройство обнаружено у 6 миллионов детей в возрасте от 3 до 17 лет [39].

Современная концепция ГР имеет долгую историю становления. В течение прошлого столетия симптомы расстройства объяснялись различными причинами, начиная от «дефекта нравственного контроля» [95] и заканчивая постэнцефалитным повреждением головного мозга, а также факторами окружающей среды, включая пре- и послеродовую энцефалопатию, влиянием токсинов [95] и генетическую предрасположенность [44]. В настоящее время в этиологии ГР

рассматривается полиэтиологическая концепция, поскольку в формировании любого хронического расстройства принимают участие, прежде всего, биологические факторы, включая наследственные механизмы, неспецифические «пусковые» факторы и факторы раннего повреждения головного мозга, «поддерживающие» течение заболевания и обеспечивающие уникальность каждого клинического случая [18].

Этиология и патогенез. Многочисленные исследования, направленные на поиск единого гена-кандидата, привели к выделению более сотни генов, связанных с норадренергической, дофаминергической и серотонинергической системами, что и послужило причиной поиска патогенетических механизмов с участием моноаминов. К вопросу о роли моноаминов у детей с ГР обращались многие исследователи. Изучались различные моноаминовые показатели [34, 37, 61, 62, 78, 85, 109]. Были получены данные о гипофункции норадренергической системы [61, 86], а также дисфункции (гипер- или гипофункции) дофаминовой системы при гиперкинетическом расстройстве [43, 63, 89, 99, 101, 102]. Патогенетические механизмы ГР,

как известно, не могут быть объяснены нарушениями влиянием только одной нейромедиаторной системы, поскольку физиологические механизмы разных систем взаимосвязаны. Так, предшественником дофамина является тирозин, который, гидроксимируясь 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 фенолэтанол-амин-N-метилтрансферазы. Кроме того, процесс инактивации катехоламинов осуществляется ферментами катехол-O-метилтрансферазой и моноаминоксидазой (МАО) [2, 3, 50, 63].

По-видимому, более целесообразно придерживаться неспецифической катехоламиновой гипотезы, предложенной А. Zametkin и J. Rapoport [109], которые допускают, что патогенез ГР связан с дисфункцией целого ряда нейробиохимических систем, в том числе моноаминергических нейромедиаторных [24]. Это соответствует и представлениям М.Г. Узбекова [26], который считает, что гиперкинетический синдром «...характеризуется глубокой дезорганизацией и дисрегуляцией метаболических процессов» и имеет место сочетание гиперфункции дофаминергической системы с гиподисфункцией норадренергической. Мы также располагаем данными, свидетельствующими о гетерогенности патогенетических механизмов ГР [4]. В проведенном исследовании дети с ГР были разделены на три подгруппы по характеру моноаминергического «профиля». Последний оценивали на основании ряда биохимических параметров: содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А), их метаболитов — гомованилиновой кислоты (метаболит ДА), ванилинминдальной кислоты (метаболит НА и А), а также их предшественника тирозина. И использованные показатели позволили создать модель биотрансформации моноаминов в каждой из обследованных групп: в первой подгруппе пациентов с ГР нарушение обмена моноаминов характеризовалось сочетанием гиподисфункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем; во второй подгруппе имело место состояние гиперфункции норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминергической, а в третьей подгруппе — сочетание гиподисфункции норадренергической с гиперфункцией дофаминергической систем [4]. Все приведенные данные свидетельствуют о разнообразии биохимических механизмов, лежащих в основе патогенеза ГР и тесно связанных с клиническими проявлениями данного расстройства. Отмеченная биохимическая неоднородность пациентов с ГР может объяснить полиморфизм клинических проявлений ГР, различия в тяжести сопутствующих расстройств и характер выраженности социальной дезадаптации [37, 56].

Один из ключевых вопросов данной проблемы: является ли ГР результатом резидуально-органи-

ческого (перинатального или раннего постнатального) поражения головного мозга, который ведет к дисфункции систем, связанных с произвольной деятельностью и в конечном счете — с невнимательностью, импульсивностью и гиперактивностью? Могут ли эти состояния быть следствием генетически детерминированной дисфункции моноаминергических систем, а органическое поражение головного мозга (при ГР обсуждаются варианты минимального повреждения) — относиться к сопутствующим состояниям, играющим важную, но не ключевую роль? Действительно, при изучении данных МРТ не удалось обнаружить грубых изменений [4]. Основные изменения, отмеченные данным методом нейровизуализации, — расширение субарахноидальных пространств и участки глиоза (25%), более выраженные в одной из выделенных групп пациентов, где проявляются такие особенности направления активности моноаминов, как сочетание гиподисфункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем, которым сопутствует выраженное оживление серотонинового пути обмена индоламинов, оказывающее компенсаторное тормозящее влияние на норадренергическую систему [36, 42, 84, 92]. Морфологические изменения в большинстве случаев локализованы в правой гемисфере, что согласуется с данными литературных источников [30].

Основной и наиболее частой причиной резидуально-органического поражения головного мозга считается гипоксически-ишемическое повреждение вещества головного мозга в перинатальном и постнатальном периоде [5]. У детей с ГР перинатальные вредности отмечались во всех случаях. У всех обследованных имелись хронические заболевания у матери до рождения ребенка и у всех новорожденных определялись признаки перинатальной патологии, выявляемой на 1 году жизни. Но в группе детей с гиподисфункцией дофаминергической в сочетании с гиперфункцией норадренергической систем отмечается большее количество перинатальных вредностей. По сравнению с группой контроля в данной подгруппе ГР беременность чаще протекала с осложнениями (41,2% и 6,7%, $p=0,04$), чаще наблюдался токсикоз во время беременности (41,9% и 21,1%, $p=0,001$), чаще встречалась анемия беременных (23% и 7,8%, $p=0,01$), преждевременные роды (7,4% и 3,3%, $p=0,04$) и в дальнейшем — отставание в моторном развитии (66,2% и 2,2%, $p=0,001$) [4].

Поэтому вполне разумна точка зрения некоторых авторов, что причиной ГР является генетически детерминированный патогенетический механизм, реализуемый дисфункцией моноаминовых систем, в большинстве случаев осложненный минимальными резидуально-органическими поражениями ЦНС [21]. И хотя ни в одном из многочисленных генетических исследований ГР не удалось выделить единый ген-кандидат, данные о наследственности свидетельствуют о высоком риске генетической детерминированности состояния. Так, по сообщению некоторых авторов, отмечается высокий риск рождения детей с ГР у

родителей с ГР: отцы с ГР — 25-30% рождения детей с ГР, матери — 40-50%, оба родителя — до 70% [25]. В нашем исследовании чаще отмечалось ГР у матерей 2 подгруппы. Вероятно, с этим связано то обстоятельство, что именно во 2 подгруппе, где определялось состояние гиперфункции норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминергической, больше всего матерей-одиночек: именно во 2 подгруппе чаще сами матери имеют признаки ГР [6].

Электроэнцефалографические особенности. Как особенности моноаминового профиля, так и изменения вещества мозга, обнаруженные методами нейровизуализации отражаются в нейрофизиологических особенностях детей с ГР, представленных электроэнцефалографическими исследованиями. Так, по сравнению с группой контроля, у всех детей с ГР преобладает незначительная и умеренная степень диффузных изменений биоэлектрической активности; чаще регистрируются участки локальной ирритации в теменно-затылочных отведениях [12]. Кроме того, у всех детей с ГР индекс показателя тета/бета1 положительно коррелирует со звеньями именно серотониновой системы. Полученные данные логичны, а незначительная и умеренная степени диффузных изменений функциональной активности связаны как с особенностями поведения моноаминовых систем, так и с факторами, определяемыми структурными изменениями головного мозга, обнаруженными на МРТ [5, 11]. Явления локальной ирритации в теменно-затылочных областях головного мозга отражают дисфункцию зрительно-пространственных функциональных связей мозга, которое, по данным литературы, описывается у всех детей с ГР [57]. Кроме того, индекс тета/бета1, относящийся к маркерам невнимательности, коррелирует со звеньями именно серотониновой системы, принимающей активное участие в биохимическом статусе моноаминовых систем каждой группы. У детей с ГР именно серотониновая система оказывает большее влияние на формирование свойств внимания [5]. Полученные нами данные о первостепенной роли серотониновой системы в формировании внимания соответствуют исследованию многих авторов [5, 69, 72].

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 гиперкинетиче-

ским расстройством представляется относительно однородной.

Обсуждая биохимическую гетерогенность гиперкинетического расстройства, необходимо отметить, что, хотя во всех случаях отмечался повышенный уровень импульсивности, показатели невнимательности и гиперактивности по-разному распределялись по группам детей, выделенных на основании особенностей моноаминового дисбаланса [4]. В подгруппах детей с ГР, где отмечалась гиперфункция норадренергической системы в сочетании с гипофункцией либо относительной сбалансированности дофаминовой (но не гиперфункции) системы, повышенный уровень невнимательности наблюдался во всех случаях. И, напротив, в группе детей с гипофункцией норадренергической системы в сочетании с гиперфункцией дофаминовой повышенный уровень невнимательности, определяемый на основании опросника SNAP-IV, обнаруживался только у трех четвертей пациентов [4]. А отрицательные корреляции значений ГВК, продукта обмена катехоламинов и отношения А/НА, показателя активности ферментов синтеза норадреналина, с уровнем невнимательности, свидетельствуют о первостепенном значении именно норадреналиновой системы в обеспечении функции внимания в данной группе детей с ГР [4].

Выделенные подгруппы детей с гиперфункцией норадренергической системы отличаются высокой частотой патологически повышенного уровня невнимательности [4]. Можно предположить, что именно с гиперфункцией норадренергической системы и связана невнимательность. Это согласуется с данными V.A. Russell, который на модели животных выдвинул гипотезу дисбаланса дофаминовой и норадренергической систем [77]. Он писал, что «...поведенческие нарушения СДВГ являются результатом дисбаланса норадренергической и дофаминергической систем в префронтальной коре, со снижением дофаминовой активности на фоне активизации норадренергической...» [77]. Этой же точки зрения придерживается R.D. Oades [60], который сравнивал метаболизм катехоламинов детей с ГР со здоровыми и обнаружил корреляцию ДА/НА, отражающую соотношение активности дофаминовой и норадренергической систем, со снижением функции избирательного внимания.

Повышенный уровень импульсивности по частоте нарастает от группы детей с гипофункцией норадренергической системы к группе с гиперфункцией. Корреляции уровня импульсивности с катехоламинами в группе детей с гиперфункцией норадренергической системы в сочетании с гипофункцией дофаминовой обнаруживают положительную связь с норадреналином, дофамином и отношением ДА/Тир [4]. Следовательно, можно предположить, что импульсивность в большей мере ассоциируется с гипофункцией дофаминергической системы, что косвенно подтверждается исследованиями D.H. Zald соавт. [108].

В подгруппе детей с гиперфункцией норадренергической системы в сочетании с относительной сбалансированностью дофаминовой системы частота встречаемости патологически высокого уровня гиперактивности выше, она коррелирует с отношением А/НА (отражает активность ферментов синтеза норадреналина) и может, в некотором роде, отражать состояние гиперфункции норадренергической системы, что согласуется с результатами исследования S.R. Pliszka, J.T. McCracken и J.W. Maas [66], объяснявшими данное явление результатом гиперактивации симпатoadреналовой системы у детей с ГР.

Кроме того, выделяется группа детей с моноаминовым «профилем» в виде сочетания гипofункции норадренергической и гиперфункции дофаминергической систем, где чаще выявляются очаги полиморфной активности в теменно-затылочных отведениях, и чаще, чем в группе контроля регистрируются паттерны неспецифической пароксизмоподобной активности, а также чаще регистрируются паттерны эпилептической активности при проведении функциональных проб [11]. Обнаруженные изменения, как известно, могут быть следствием резидуально-органического поражения головного мозга, что подтверждается более часто обнаруживаемыми участками глиоза у детей именно этой подгруппы [4].

Таким образом, устанавливается тесная связь между клиническими проявлениями рассматриваемого расстройства и биохимическим дисбалансом моноаминовых систем, создавая картину клинико-биохимической гетерогенности основных симптомов гиперкинетического расстройства.

Коморбидные состояния. Специфические расстройства школьных навыков. В структуре гиперкинетического расстройства центральное место занимает, как известно, нарушение внимания. Большинство исследователей представляют внимание в виде сложной многоуровневой системы, состоящей из различных взаимодействующих функциональных модулей, каждый из которых включает в себя отдельные операции с самостоятельными нейронными сетями [38,40, 58,73]. Наиболее известна концепция функциональных нейронных сетей M.I. Posner и S.E. Petersen, описавших три системы, участвующие в процессе реализации функций внимания: сеть оповещения, связанная с модуляторами стволового возбуждения с преимущественным участием норадренергической системы; ориентировочная сеть, генерирующая фиксирование установок и включающая в себя фронтальные поля глаз и борозды теменных долей, модулируемая с преимущественным участием ацетилхолина и, наконец, исполнительная сеть, реализующая исполнительный модуль внимания, с преимущественным участием дофаминовой системы [64;70]. По мнению некоторых авторов, нарушение внимания у детей с ГР определяется снижением эффективности, прежде всего, исполнительной сети при относительной сохранности ориентировочной [22, 23]. Дисфункция исполнительного модуля внимания

традиционно связывают с незрелостью фронтальных отделов коры головного мозга [76], что приводит к снижению эффективности функций произвольной регуляции деятельности и произвольного внимания и приводит к снижению моторного контроля, ослаблению функции зрительного запоминания и снижению эффективности зрительно-пространственной деятельности [19]. Способность координировать моторные акты со зрительно-пространственной деятельностью определяется зрительно-моторной координацией, нарушение функции которой и определяет трудности обучения счету, письму и речи с развитием дисграфии, дислексии и дискалькулии [75, 90, 91].

Учитывая вышесказанное, становится очевидным связь дефицита внимания у детей с гиперкинетическим расстройством с нарушением зрительно-моторных координаций, регулируемая исполнительными сетями [64, 70].

Дефицитарность организации функций внимания и произвольной регуляции в разных подгруппах нарастает от подгруппы с гипofункцией дофаминергической и гиперфункцией норадренергической систем, к подгруппе, где напротив, наблюдается, сочетание гиперфункции дофаминергической системы с гипofункцией норадренергической; и приобретает наибольшую выраженность в подгруппе, характеризующейся гиперфункцией норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминергической [13; 16]. Складывается впечатление, что степень выраженности дефицитарности организации функций внимания и произвольной деятельности напрямую связана с дисбалансом моноаминовых систем, поддерживающим своеобразное патологическое состояние, описанное Н.П. Бехтеревой [1], где дофаминовая система играет ключевую роль.

Анализ структуры корреляционных зависимостей зрительно-моторных координаций с показателями вербального и невербального интеллекта принципиально отличается у детей с гиперкинетическим расстройством в соответствии с поведением моноаминергических структур [8]. Наибольшее количество корреляционных связей, а также наличие прямых корреляций с показателями пассивного и активного внимания обнаруживаются у той категории детей с ГР, где обнаруживается состояние сбалансированности дофаминовой системы и где гиперфункция норадреналиновой системы уравновешивается модулирующей ролью серотониновой. В тех же случаях, когда наблюдается гипof- либо гиперфункция дофаминовой системы, прямые корреляционные связи зрительно-моторных координаций с пассивным и активным вниманием не обнаруживаются [8].

Эти данные не только не противоречат модели функциональных нейронных сетей M.I. Posner и S.E. Petersen [64, 70], но и напротив, позволяют уточнить ее особенности. С другой стороны, полученные данные свидетельствуют в пользу того, что состояния, связанные с нарушением зрительно-моторной координации (дисграфия, дислексия,

дискалькулия и другие), у детей с гиперкинетическим расстройством являются коморбидными, а не сопутствующими.

Неврозоподобные расстройства. У детей с гиперкинетическим расстройством среди сопутствующих состояний наиболее часто встречаются неврозоподобные (астенические состояния, головные боли, энурез, тикозные гиперкинезы), тревожные и специфические расстройства развития речи и языка (дислексия, дисграфия, дислалия).

По нашим данным, частота встречаемости цефалгий у детей с гиперкинетическим расстройством составляет 48,5% [17], что соответствует данным литературы [43, 96, 110]. Согласно данным исследований, частота встречаемости головной боли возрастает с 3-8% среди дошкольников до 57–82% у подростков [43]. При этом первичные головные боли выявляются в педиатрической практике у 18,6–27,9% детей и подростков, преимущественно в виде мигрени и головных болей напряжения (ГБН) [96,110]. Серьезной проблемой является коморбидность ГР с первичными головными болями. Так, в популяции детей с первичными головными болями отмечен высокий процент трудностей школьного обучения (24,7%) и гиперкинетического расстройства (28%) [46].

В наших исследованиях головные боли наблюдались у всех детей с гиперкинетическим расстройством вне зависимости от характера моноаминового профиля. Но отмечались различия в частоте. Частота цефалгий значимо снижается по направлению от подгруппы, носящей характеристики гиперфункции норадренергической системы, к подгруппе, обнаруживающей гипofункцию норадренергической системы. Причем, эпизодические головные боли были более характерны для подгруппы с гиперфункцией норадренергической системы и гипofункцией дофаминовой, хронические же — для группы детей с гиперфункцией норадренергической системы при относительно сбалансированной дофаминовой [17]. Очевидно, что патогенез цефалгий у детей с ГР связан с гиперфункцией норадренергической системы, отражающей напряженность симпатико-адреналовой системы.

Астенические состояния при ГР, по нашим данным, наблюдались довольно часто, почти в 44% случаев, и преобладали в группе детей с гипofункцией норадренергической системы в сочетании с гиперфункцией дофаминовой вдвое чаще, чем у детей в других группах и достоверно чаще, чем в группе контроля [17]. В некоторых статьях также указывается на высокую частоту встречаемости астений при ГР исследования [45]. Так, в исследованиях Л.С. Чутко с соавт. астенический синдром диагностировали у 76,5% пациентов, где отмечалось по шкалам психической астении субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) преобладание психической астении [28]. В патогенезе астении большое значение имеет гипоперфузия головного мозга с формированием нейротрансмиссивных нарушений [53], что согласуется с когнитивно-энергетической моделью J.A. Sergeant [81-83]. Автор модели обсуждает механизм рас-

пределения ресурсов, необходимых для осуществления когнитивной деятельности и, главным образом, для формирования исполнительных функций. Дефицитарность исполнительных функций при ГР формируется вследствие недостаточности энергетических ресурсов, приводящих к нарушению активности как нисходящих, так и восходящих механизмов регуляции психических процессов, прежде всего нарушая функции внимания [20].

Гиперкинетическое расстройство считается состоянием, наиболее часто связанным с энурезом, поскольку в основе патогенетических механизмов обоих состояний лежит дефицит контроля. Во время сна неспособность подавить рефлекс мочеиспускания в сочетании с неспособностью к экстренному пробуждению приводит к недержанию мочи [103]. D. Baeuens с соавт. сообщают, что частота коморбидного ГР энуреза достигает 28,3% по сравнению с 10,3% в общей популяции [31]. В нашем исследовании мы получили 8,9% случаев энуреза группы контроля, что также согласуется с литературными данными [17]. Среди выделенных групп гиперкинетического расстройства именно в группе с гипofункцией норадренергической системы количество случаев энуреза значимо преобладало над остальными и достигало 30,8% [17]. Связь энуреза и гиперкинетического расстройства со снижением активности норадренергической системы лежит, вероятно, во взаимосвязи антидиуретического гормона, вазопрессина, и адреналина в рамках гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [47; 51].

Тикозные гиперкинезы. По данным некоторых авторов хронические тики наблюдаются у 20-50% детей с ГР, распространяющийся тик еще чаще, — в 79% случаев [29,80]. Состояние коморбидности расстройств связано с общими патогенетическими факторами, где ключевую роль играет дисбаланс моноаминовых систем: дофаминовой, где одни авторы описывают повышение внеклеточного дофамина, другие, — снижение активности дофаминовой системы в виде снижения потенциалов связывания рецепторов [94,107]; серотониновой, с изменением ее модулирующего эффекта в виде сочетания пониженных уровней переносчика серотонина повышенного связывания с рецептором серотонина второго типа [87,103, 104] и норадренергической в виде гипofункции [32]. Традиционно тикозные гиперкинезы (ТГ) 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 ТГ и ГР [33]. Однако одной 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-кортикальных контуров (CSTC), участвуют в передаче информации через цепи CSTC, и каждый из них был предложен в качестве потенциального патофизиологического механизма [87]. Доказательства дисфункции дофаминовой системы при тикозных гиперкинезах (ТГ) получены с помощью различных протоколов позитронно-эмиссионных методов визуализации [105], анализа цереброспинальной жидкости [87] и патологоанатомических исследований [107]. 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 системы [105]. Эта дофаминовая тонико-фазовая гипотеза гиперфункции дофаминовой системы включает в себя заинтересованность как коркового вещества, так и стриатума. И хотя в большинстве исследований, связанных с нейротрансмиттерами, основное внимание уделялось стриатуму, некоторые исследователи поддерживали идею внестриальной дофаминовой дисфункции, приводя данные ПЭТ о снижении потенциалов связывания корковых рецепторов и повышенного высвобождения дофамина, а также выявленные после смерти корковые дофаминергические аномалии [107].

Однако вероятнее вовлечение нескольких нейротрансмиттерных систем в патогенез тикозных расстройств. Так, D.F. Wong соавт. [105] объясняют вовлечение серотониновой системы в патогенез ТГ 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 [87, 105]. Дисфункция системы метаболизма норадреналина у детей с тикозными гиперкинезами отмечалась многими авторами [27, 32], и во всех случаях в сторону гипofункции. При ГР также наблюдается дисфункция дофаминергической и норадренергической систем по типу гипofункции. Система же обмена триптофана у детей с ГР тесно связана с обменом катехоламинов, осуществляя роль модулятора активности катехоламинергических систем [7].

Таким образом, основным дефицитарным фактором в патогенезе и гиперкинетического расстройства и тикозных гиперкинезов, включая синдром Туретта, является недостаток функции торможения, которая, а свою очередь, связана с дефицитом исполнительной функции, реализуемой, прежде всего, фронто-стриарной и фронто-париетальной функциональной сетями. В патогенезе обоих расстройств нарушение в проведении сигнала в кортико-таламических функциональных контурах приводят к растормаживанию базальных ганглиев, в результате чего снижается способность

фронтальной коры к ингибированию 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 ингибирования 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 [100], в результате чего постепенно развивается состояние ремиссии. Так T. Spencer с соавт. сообщают, 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 [93]. 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 [48].

В наших исследованиях тикозные гиперкинезы встречались во всех случаях, независимо от характера моноаминового дисбаланса. Отличия отмечались лишь в распределении моторных, вокальных и смешанных тиков, а также в степени тяжести тика [13]. Но наблюдались и различия в их распределении. Так, для подгруппы детей с гипofункцией дофаминовой и гиперфункцией норадренергической системы большинство составляли дети с вокальными тиками, в группе детей с гиперфункцией дофаминовой и гипofункцией норадренергической систем — преобладали дети с моторными гиперкинезами. Для групп с гиперфункцией норадренергической системы в сочетании с относительно сбалансированной дофаминовой системы наиболее часто встречались дети со смешанными тиками [13].

Во всех рассматриваемых группах тяжесть тика коррелировала прежде всего с повышенным уровнем импульсивности. При этом степень выраженности основных симптомов ГР (невнимательность, импульсивность и гиперактивность), как оказалось, обнаруживает конкурентный с тикозными гиперкинезами характер [13], что может объясняться декомпенсацией биохимического равновесия моноаминовых систем. В группе детей с гиперфункцией норадренергической системы в сочетании с гипofункцией дофаминовой отмечается повышение расхода норадреналина ($p = 0,002$) с большим образованием метаболитов и дальней-

шим ослаблением активности дофаминовой ($p = 0,029$) и серотониновой систем ($p = 0,038$). В другой группе, с гиперфункцией норадренергической системы и относительно сбалансированной дофаминовой, с одной стороны, наблюдается снижение активности дофаминовой системы ($p = 0,001$), с другой, — возрастает ингибирующая активность серотониновой ($p = 0,003$). И, наконец, в группе детей с ГР с гиперфункцией дофаминовой и гипофункцией норадренергической систем повышается активность норадренергической системы ($p = 0,006$) при минимальном участии дофаминовой и ослаблении влияния серотониновой систем [13]. Таким образом, в условиях коморбидности ГР с тикозными гиперкинезами у детей наблюдается изменение состояния норадренергической и дофаминовой систем и ослабляется тормозное влияние серотониновой, что согласуется с данными И.Ф. Федосеевой, Т.В. Попонниковой и А.В. Веремеева [27], отражаясь в общем психопатологическом профиле (частичная трансформация симптомов импульсивности в компульсивные).

Клинически при присоединении тиков у детей с ГР наблюдается некоторая компенсация специфического когнитивного дефицита посредством улучшения функционирования рабочей памяти как адаптивного механизма с участием не только дофаминовой, но и серотониновой и норадренергической систем [15]. Данные, полученные нами, отчасти согласуются с «гипотезой компенсации лобной доли» [52] в той ее части, которая описывает наличие компенсаторного процесса при присоединении тиков у детей с ГР, однако и расширяет ее, предполагая участие в адаптивном процессе не только префронтальной коры, но и теменно-затылочных областей коры головного мозга, связанных с пространственным синтезом и анализом, а также со зрительно-моторными координациями.

Тревожные расстройства. Одним из наиболее часто наблюдаемых коморбидных состояний при ГР являются тревожные расстройства (ТР), включающие генерализованное тревожное расстройство (ГТР), социальное тревожное расстройство (СТР) и фобическое тревожное расстройство (ФТР). 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% [35].

Выделение подгрупп гиперкинетического расстройства по моноаминовому «профилю» способствует пониманию ключевых составляющих механизма повышения уровня тревоги. Клинико-биохимические исследования сопутствующих гиперкинетическому расстройству тревожных состояний [9; 10] позволили получить следующие данные. В тех случаях, когда наблюдается сочетание гипофункции дофаминовой системы и гиперфункцией норадренергической с модулиру-

ющим на норадренергическую систему влиянием серотониновой, низкая тревожность обусловлена снижением активности дофаминовой системы. Повышение уровня выраженности тревоги до средней и высокой обусловлено возрастанием активности именно норадренергической системы. При гиперфункции норадренергической системы с модулирующим влиянием на нее дофаминовой и ослабляющим серотониновой, низкий уровень тревоги обусловлен влиянием норадренергической системы. Повышение же уровня тревожности обеспечивается ростом активности серотониновой системы, снижающей уровень норадренергической системы с одной стороны, и усиливающей влияния дофаминовой, с другой. И, наконец, в ситуации гиперфункции дофаминовой и гипофункции норадренергической систем с тормозным влиянием серотониновой, низкий уровень тревожности обусловлен состоянием снижения активности дофаминовой системы. А рост уровня выраженности тревоги зависит от снижения активности адренергических систем и, при высокой тревожности, еще и с сочетанием со сниженным влиянием серотониновой системы [9, 10].

Большинство исследований патологического повышения тревоги у детей с ГР было направлено на изучение влияния тревоги на поведение основных симптомов ГР: повышение уровня невнимательности [14, 67], импульсивности [54, 68], снижение уровня импульсивности за счет повышения невнимательности [55, 98]. Наше исследование поддерживает гипотезу повышения уровня импульсивности в случаях патологического и устойчивого повышения тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством [9, 10]. И основную роль в этом процессе играют норадренергическая система и ослабление тормозящего влияния серотониновой, где повышение уровня тревоги с усугублением дисбаланса направления активности моноаминовых систем или, иначе говоря, с нарушением их равновесия [9, 10].

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 [9, 10]. 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 [106], когда в результате дефицита базовой когнитивной обработки страдает, прежде всего, переключаемость внимания. Это не противоречит данным М.Е. Реннассавт. [74], 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 [65] скло-

няется к тому, что только моторный компонент импульсивности напрямую связан с клинической тяжестью симптомов ГТР, в то время как сам уровень импульсивности определяется влиянием дофамина и норадреналиновой систем и зависит от «слабости черт характера» индивида. Представляет интерес исследование К. Моггссоавт. [59], в котором изучались тревожные состояния у детей. Среди 860 человек сплошной выборки было выделено 67 пациентов с тревожными расстройствами. Обнаружено, что во всех случаях в группе детей с тревожными расстройствами (за исключением изолированных фобий) наблюдалось снижение функции внимания по сравнению с остальными обследуемыми — группой детей с ГР и детьми без психической патологии. Некоторые авторы подчеркивают связь изолированных фобий с импульсивностью, обращаясь к случаям, когда воздействие основного в патогенезе фобий фрустрирующего стимула вызывает яркие и выраженные реакции в виде импульсивной агрессии [79].

У детей с гиперкинетическим расстройством в условиях коморбидности с тревожными состояниями повышение уровней невнимательности и/или гиперактивности с импульсивностью снижают вероятность формирования тревожных расстройств [9, 10]. 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 [9, 10], 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 [97]. Такой подход основывался на теоретическом предположении, что тревога ориен-

тирует человека на потенциальную опасность и способствует подавлению поведения в условиях повышенной угрозы [71]. На практике же, напротив, выявляется высокая частота коморбидности между тревожными расстройствами и расстройствами импульсного контроля [71].

Ключевую роль в этом процессе играет серотониновая система, ослабление влияния которой, вероятно, способствует формированию сопутствующих тревожных расстройств: в большей степени — генерализованного тревожного расстройства, в меньшей — социального тревожного. Во всех случаях отмечается изменение обмена моноаминов [9], чья роль выражается больше в ослаблении ферментативных систем, осуществляющих функцию катаболизма и метаболизма катехоламинов и выражающейся, если можно максимально обобщить, в ослаблении энергетической системы биосинтеза звеньев дофамина и норадренергической систем. Выявленные биохимические особенности у детей с ГР в условиях сочетания с тревожными состояниями могут объяснить феномен «подострой алекситимии», отмеченный R. Donfrancesco соавт. [41], который возникает в условиях присоединения тревожных расстройств и характеризуется негрубым снижением способности к восприятию собственных эмоций и чувств, что косвенным образом подтверждает гипотезу об истощении компенсаторных механизмов при ГР, приводящем к присоединению тревожных состояний.

Заключение. Гиперкинетическое расстройство отличается и клинической, и биохимической гетерогенностью и определяется рядом этиологических факторов, создающих многообразие проявлений не только самого заболевания, но и его коморбидных состояний, что во многом определяет направление реабилитационных мероприятий.

В этих условиях удельный вес каждого фактора на разных этапах заболевания зависит от ряда экзогенных ситуаций. И вполне логично в этом свете, согласно преобладающему в настоящее время мнению, что симптомы ГР рассматриваются как многомерные черты вследствие согласованного действия многих распространенных и редких генетических вариантов во взаимодействии со множеством факторов окружающей среды.

Литература / References

1. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. М.: Медицина, 1978. Bekhtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdeev V.K. Ustojchivoe patologicheskoe sostoyanie pri boleznyah mozga. M.: Medicina, 1978. (In Russ.).
2. Большая медицинская энциклопедия. Главный редактор академик Б.В. Петровский. М.: Издательство Советская энциклопедия; 1974. Bol'shaja medicinskaja enciklopedija. Glavnyj redactor akademik B.V. Petrovskij. M.: Izda-tel'stvo Sovetskaja enciklopedija; 1974. (In Russ.).
3. Буданцев А.Ю. Моноаминергические системы мозга. М.: Наука, 1976. Budancev A.Yu. Monoaminergicheskie sistemy mozga. M.: Nauka, 1976. (In Russ.).
4. Гасанов Р.Ф. Гетерогенность путей трансформации моноаминергических систем головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания. Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2014;4:3-15. Gasanov R.F. Heterogeneity transformation paths monoaminergic systems of the brain in children with attention deficit disorder. Obzrenie psichiat-

- rii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva. 2014;4:3-15. (In Russ.).
5. Гасанов Р.Ф. Современные представления об этиологии синдрома дефицита внимания (обзор литературы). Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2010;1:4-10.
Gasanov RF. Modern ideas about the etiology of attention deficit disorder (literature review). *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2010;1:4-10. (In Russ.).
6. Гасанов Р.Ф. Специфический когнитивный дефицит у детей с гиперкинетическим расстройством. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2018;3:3-9.
Gasanov RF. Specific cognitive deficits in children with hyperkinetic disorder. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2018;3:3-9. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2018-3-3-9>.
7. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В. Роль моноаминов у детей с гиперкинетическим расстройством. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017;117(11 2):88-91.
Gasanov RF, Makarov IV. Monoamine metabolism in children with hyperkinetic disorder. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2017;117(11 2):88-91. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro201711711288-91>.
8. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В. Состояние зрительно-моторных координаций у детей с гиперкинетическим расстройством в условиях патогенетической гетерогенности заболевания. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;18(3):31-33.
Gasanov RF, Makarov IV. State of hand-eye coordination in children with hyperkinetic disorder in a pathogenetic heterogeneity of the disease. *Psikiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2016;18(3):31-33. (In Russ.).
9. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Биохимические маркеры тревожных состояний у детей с гиперкинетическим расстройством. Социальная и клиническая психиатрия. 2020;30(1):67-72.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA. Biochemical markers of anxiety in children with hyperkinetic disorder. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2020;30(1):67-72. (In Russ.).
10. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Клинико-биохимические особенности тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020;(1):30-38.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA. Clinical and biochemical features of anxiety in children with hyperkinetic disorder. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2020;(1):30-38. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-30-38>.
11. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Количественная ЭЭГ у детей с комбинированным вариантом синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Психиатрия и психофармакотерапия. 2022; 2: 40-45.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA. Quantitative EEG in children with a combined variant attention deficit hyperactivity disorder. *Psikiatriya i psihofarmakoterapiya*. 2022;2:40-45. (In Russ.).
12. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Особенности количественной ЭЭГ у детей с гиперкинетическим расстройством. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2022;56(1):34-42.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA. Features of quantitative EEG in children with hyperkinetic disorder. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2022;56(1):34-42. (In Russ.).
<http://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-1-34-42>.
13. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания. Психиатрия. 2021;19(2):46-54.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA. The State of Monoamine Activity in Children with Tic Hyperkinesis and the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psikiatriya*. 2021;19(2):46-54. (In Russ.).
<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-46-54>.
14. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Тревожные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством. Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;(2):3-12.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA. Anxiety in children with hyperkinetic disorder (literature review). *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019;(2):3-12. (In Russ.).
<https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-2-3-12>.
15. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А., Скоромец А.А., Скоромец Т.А. Сочетание тикозных расстройств и комбинированного типа синдрома дефицита внимания: особенности специфического когнитивного дефицита. Российский неврологический журнал. 2020;25(4):22-30.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA, Skoromets AA, Skoromets TA. Coexistence of Tic Disorders and Combined Type of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Features of Specific Cognitive Deficit. *Rossiiskij nevrologicheskij zhurnal*. 2020;25(4):22-30. (In Russ.).
<https://doi.org/10.30629/2658-7947-2020-25-4-22-30>.
16. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Когнитивный дефицит у детей с гиперкинетическим расстройством. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(3):126-131.
Gasanov RF, Makarov IV, Emelina DA. Cognitive deficit in children with hyperkinetic disorder.

- Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2020;120(3):126-131. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/jnevro2020120031126>.
17. Гасанов Р.Ф. Коморбидность синдрома нарушения внимания как результат диагностической неопределенности. Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2007;(4):1-6.
Gasanov RF. Comorbidity of attention deficit disorder as a result of diagnostic uncertainty. *Obzrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2007;(4):1-6. (In Russ.).
18. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. М., 1962.
Davydovskij I.V. *Problema prichinnosti v medicine*. M., 1962. (In Russ.).
19. Депутат И.С. Невербальный интеллект детей младшего школьного возраста при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. Экология человека. 2010;(11):47-51.
Deputat IS. Nonverbal intelligence in children of primary school age with attention deficit hyperactivity disorder. *Ekologiya cheloveka*. 2010;(11):47-51. (In Russ.).
20. Мачинская Р.И., Крупская Е.В. Созревание регуляторных структур мозга и организация внимания у детей младшего школьного возраста. Новые медицинские технологии. 2011;(3):38-50.
Machinskaya RI, Krupskaya EV. Maturation of regulatory structures of the brain and organization of attention in children of primary school age. *Novye medicinskie tekhnologii*. 2011;(3):38-50. (In Russ.).
21. Мерковская М.И. Этиология и патогенез синдрома дефицита внимания и гиперактивного поведения. Смалта. 2014;4:40-43.
Merkovskaja MI. Etiology and pathogenesis of Attention deficit disorder and hyperactive behavior. *Smalta*. 2014;4:40-43. (In Russ.).
22. Обухова Е.Ю., Строганова Т.А. Возрастная динамика регуляции зрительно-пространственного внимания детей дошкольного возраста. Вопросы психологии. 2006;(6):134-142.
Obuhova EYu, Stroganova TA. Agerelated dynamics of regulation of visual-spatial attention in preschool children. *Voprosy Psikhologii*. 2006;(6):134-142. (In Russ.).
23. Обухова Е.Ю., Строганова Т.А. Особенности регуляции внимания у детей 5-7 лет с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью. В сборнике «Научные труды и творческое наследие И.П. Павлова как основа личностного и профессионального становления психолога: Материалы межвузовской конференции студентов и молодых учёных». Рязань, 2006.
Obuhova E.Yu., Stroganova T.A. Osobennosti regulyatsii vnimaniya u detej 5-7 let s sindromom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu. V sbornike «Nauchnye Trudy i tvorcheskoe nasledie I.P. Pavlova kak osnova lichnostnogo i professional'nogo stanovleniya psihologa: Materialy mezhvuzovskoj konferencii studentov i molodyh uchyonih». Ryzan', 2006. (In Russ.).
24. Репина Н.В., Воронцов Д.В., Юматова И.И. Основы клинической психологии. Ростов-на-Дону: Феникс; 2003.
Repina N.V., Voroncov D.V., Yumatova I.I. *Osnovy klinicheskoy psihologii*. Rostov-na-Donu: Feniks; 2003. (In Russ.).
25. Романизова Е.Б., Бабцева А.Ф., Молчанова И.Н., Фомина А.Г., Чупак Э.Л., Шанова О.В., Арутюнян К.А., Бойченко Т.Е. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью у детей: учебное пособие. Благовещенск, 2009.
Romancova E.B., Babceva A.F., Molchanova I.N., Fomina A.G., Chupak E.L., Shanova O.V., Arutyunyan K.A., Bojchenko T.E. *Sindrom defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu u detej: uchebnoe posobie*. Blagoveshchensk; 2009. (In Russ.).
26. Узбеков М.Г. Гиперкинетический синдром как проявление нарушений развития моно-аминергических систем головного мозга. Социальная и клиническая психиатрия. 2006;16(2):31-44.
Uzbekov MG. Hyperkinetic syndrome as a manifestation of disturbances in the brain monoaminergic systems development. *Social'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2006;16(2):31-44. (In Russ.).
27. Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Веремеев А.В. Состояние обмена норадреналина у детей с тикозными гиперкинезами. Бюллетень сибирской медицины. 2009;1(2):87-90.
Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Veremeev AV. Noradrenaline state in children with a tic disorders. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2009;1(2):87-90. (In Russ.).
28. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Никишена И.С., Анисимова Т.И. Синдром дефицита внимания у взрослых: клинические, психофизиологические проявления и терапия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(8):38-41.
Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Nikishena IS, Anisimova TI. Attention deficit syndrome in adults: clinical, psychophysiological features and treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(8):38-41. (In Russ.).
29. Albin RL. Tourette syndrome: a disorder of the social decision-making network. *Brain*. 2017;141(2):332-347.
<https://doi.org/10.1093/brain/awx204>.
30. Arnsten AF. The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex. *J Pediatr*. 2009;154(5):I-S43.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.01.018>.
31. Baeyens D, Roeyers H, D'Haese L. The prevalence of ADHD in children with enuresis: comparison between a tertiary and non-tertiary care sample. *Acta Paediatr*. 2006;95(3):347-352.
<https://doi.org/10.1080/08035250500434736>.
32. Baker GB, Bornstein RA, Douglass AB, Carroll A, King G. Urinary excretion of metabolites of norepi-

- nephre in Tourette's syndrome. *Mol Chem Neuropathol.* 1990;13(3):225-32.
<https://doi.org/10.1007/bf03159925>.
33. Baym CL, Corbett BA, Wright SB, Bunge SA. Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain.* 2008;131(Pt1):165-79.
<https://doi.org/10.1093/brain/awm278>.
 34. Biederman J, Spencer T. Attention-deficit/hyperactivity disorder (adhd) as a noradrenergic. *Biological Psychiatry.* 1999;46(9):1234-1242.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00192-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00192-4).
 35. Bradshaw JL, Sheppard DM. The neurodevelopmental frontostriatal disorders: Evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and Language.* 2000;73:297-320.
<https://doi.org/10.1006/brln.2000.2308>.
 36. Greenstein DK, Clasen LS, Blumenthal JD, James RS, Ebens CL, Walter JM, Zijdenbos A, Evans AC, Giedd JN, Rapoport JL. Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA.* 2002;288(14):1740-8.
<https://doi.org/10.1001/jama.288.14.1740>.
 37. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron.* 2008;58(3):306-24.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>.
 38. Desimone R. Neural mechanisms for visual memory and their role in attention. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996;93:13494-13499.
<https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13494>.
 39. Donfrancesco R, Di Trani M, Gregori P, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and alexithymia: a pilot study. *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders.* 2013;5(4):361-367.
<https://doi.org/10.1007/s12402-013-0115-9>.
 40. Durston S. Converging methods in studying attention-deficit/hyperactivity disorder: what can we learn from neuroimaging and genetics? *Dev Psychopathol.* 2008;20(4):1133-43.
<https://doi.org/10.1017/S0954579408000539>.
 41. Faraone SV, Doyle AE, Mick E, Biederman J. Meta-Analysis of the Association Between the 7-Repeat Allele of the Dopamine D 4 Receptor Gene and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Am J Psychiatry.* 2001;158(7):1052-1057.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1052>.
 42. Faraone SV, Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga JA, Rohde LA, Sonuga-Barke EJ, Tannock R, Franke B. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *NatRevDis Primers.* 2015;(6)1:15020.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.20>.
 43. Fernell E, Landgren M. Chronic fatigue could be a marker of ADHD in children and adolescents. *Acta Paediatr.* 2010;99(1):5-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01525.x>.
 44. Genizi J, Gordon S, Kerem NC, Srugo I, Shahar E, Ravid S. Primary headaches, attention deficit disorder and learning disabilities in children and adolescents. *J Headache Pain.* 2013;14(1):54.
<https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-54>.
 45. Guillon G, Grazzini E, Andrez M, Breton C, Trueba M, Serradeil-LeGal C, Boccara G, Derick S, Chouinard L, Gallo-Payet N. Vasopressin: a potent autocrine/paracrine regulator of mammalian adrenal functions. *Endocr Res.* 1998;24(3-4):703-10.
<https://doi.org/10.3109/07435809809032672>.
 46. Haddad AD, Umoh G, Bhatia V, Robertson MM. Adults with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120(4):299-307.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01398.x>.
 47. Hershey A.D., Powers S.W., Winner P, Kabbouche M.A. *Pediatric Headaches in Clinical Practice.* London: Wiley-Blackwell. 2009.
 48. Iversen L.L. Metabolism of Catecholamines. In: Lajtha A, eds. *Handbook of Neurochemistry.* New York: Plenum Press; 1970.
 49. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev.* 2012;92(4):1813-64.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2011>.
 50. Leckman JF, Vaccarino FM, Kalanithi PSA, Rothenberger A. Tourette syndrome: a relentless drumbeat — driven by misguided brain oscillations. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2006;47(6):537-50.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01620.x>.
 51. Maksoud R, du Preez S, Eaton-Fitch N, Thapaliya K, Barnden L, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradsnik S. A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232475.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232475>.
 52. Manassis K, Tannock R, Barbosa J. Dichotic listening and response inhibition in children with comorbid anxiety disorders and ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2000;39:1152-1159.
<https://doi.org/10.1097/00004583-200009000-00015>.
 53. Martinuseen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2005;44:377-384.
<https://doi.org/10.1097/0101.chi.0000153228.72591.73>.
 54. Matier K, Halperin JM, Sharma V, Newcorn JH, Sathaye N. Methylphenidate Response in Aggressive and Nonaggressive ADHD Children: Distinctions on Laboratory Measures of Symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1992;31(2):219-225.
<https://doi.org/10.1097/00004583-199203000-00007>.

55. Meade C.S., Bell R.P., Towe S.L., Hall S.A. Cocaine-related alterations in fronto-parietal gray matter volume correlate with trait and behavioral impulsivity. *Drug Alcohol Depend.* 2020;206:107757. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.107757>.
56. Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann. Neurol.* 1981;10:309-325.
57. Mogg K, Salum GA, Bradley BP, Gadelha A, Pan P, Alvarenga P, Rohde LA, Pine DS, Man-fro GG. Attention network functioning in children with anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and non-clinical anxiety. *Psychol Med.* 2015;45(12):2633-46. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000586>.
58. Oades RD. Dopamine may be 'hyper' with respect to noradrenaline metabolism, but 'hypo' with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res.* 2002;130(1-2):97-102. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00440-5](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00440-5).
59. Oades RD, Sadile AG, Sagvolden T, et al. The control of responsiveness in ADHD by catecholamines: evidence for dopaminergic, noradrenergic, and interactive roles. *Developmental Science.* 2005;8:122-131. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2005.00399.x>.
60. Oades R.D. The role of serotonin in attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). In C. P. Müller & B. L. Jacobs (Eds.), *Handbook of the behavioral neurobiology of serotonin*. Elsevier Academic Press. 2010. [https://doi.org/10.1016/S1569-7339\(10\)70101-6](https://doi.org/10.1016/S1569-7339(10)70101-6).
61. Ogdie MN, Fisher SE, Yang M, Ishii J, Francks C, Loo SK, Cantor RM, McCracken JT, McGough JJ, Malley SL, Nelson SF. Attention deficit hyperactivity disorder: fine mapping supports linkage to 5p13, 6q12, 16p13, and 17p11. *Am J Hum Genet.* 2004;75:661-668. <https://doi.org/10.1086/424387>.
62. Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:73-89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>.
63. Pierò A. Personality correlates of impulsivity in subjects with generalized anxiety disorders. *Compr Psychiatry.* 2010;51(5):538-45. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.02.003>.
64. Pliszka SR, McCracken JT, Maas JW. Catecholamines in attention-deficit hyperactivity disorder: current perspectives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(3):264-72. <https://doi.org/10.1097/00004583-199603000-00006>.
65. Pliszka S.R., Carlson C., Swanson J.M. ADHD with comorbid disorders: Clinical assessment and management. New York: Guilford; 1999.
66. Pliszka SR, Hatch JP, Borcharding SH, Rogeness GA. Classical conditioning in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and anxiety disorders: A test of Quay's model. *Journal of Abnormal Child Psychology.* 1993;21:411-423. <https://doi.org/10.1007/bf01261601>.
67. Posner MI, Fan J. Attention as an organ system Topics in Integrative Neuroscience: From Cells to Cognition. 2008:31-61. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511541681.005>.
68. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990;13:25-42. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325>.
69. Preve M, Mula M, Maltini E, Pini S. Panic-agoraphobic spectrum symptoms are associated with impulsivity in bipolar disorder. *Ann Depress Anxiety.* 2014;1:1016.
70. Ptak R. The frontoparietal attention network of the human brain: action, saliency, and a priority map of the environment. *Neuroscientist.* 2012;18(5):502-15. <https://doi.org/10.1177/1073858411409051>.
71. Rafal R. Visual attention: Converging operations from neurology and psychology. In AF. Kramer, MGH. Coles, & G. D. Logan (Eds.). *Converging operations in the study of visual selective attention*. American Psychological Association. 1996. <https://doi.org/10.1037/10187-005>.
72. Renna M, Seeley S, Heimberg R, Etkin A, Fresco D, Mennin D. (2018). Increased Attention Regulation from Emotion Regulation Therapy for Generalized Anxiety Disorder. *Cognitive Therapy and Research.* 2018;42:121-134. <https://doi.org/10.1007/s10608-017-9872-7>.
73. Rosner J, Rosner J. Comparison of visual characteristics in children with and without learning difficulties. *Am J OptomPhysiol Opt.* 1987;64(7):531-3. <https://doi.org/10.1097/00006324-198707000-00008>.
74. Rubia K, Taylor E, Smith AB, Oksanen H, Overmeyer S, Newman S. Neuropsychological analyses of impulsiveness in childhood hyperactivity. *Br J Psychiatry.* 2001;179:138-43. <https://doi.org/10.1192/bjp.179.2.138>.
75. Russell VA. Hypodopaminergic and hypernoradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder-the spontaneously hypertensive rat. *Behav Brain Res.* 2002;130(1-2):191-6. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00425-9](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00425-9).
76. Sandberg S. Hyperkinetic or attention deficit disorder. *Br J Psychiatry.* 1996;169:10-17. <https://doi.org/10.1192/bjp.169.1.10>.
77. Schröder A, Vulink N, Denys D (2013) Misophonia: Diagnostic Criteria for a New Psychiatric Disorder. 2013. PLOS ONE 8(1):e54706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054706>.
78. Schuerholz LJ, Baumgardner TL, Singer HS, Reiss AL, Denckla MB. Neuropsychological status of children with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology.* 1996;46(4):958-65.

- <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.958>.
79. Sergeant J. The cognitive-energetic model: an empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2000;24(1):7-12. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00060-3).
80. Sergeant JA, Geurts H, Huijbregts S, Scheres A, Oosterlaan J. The top and the bottom of ADHD: a neuropsychological perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 2003;27(7):583-92. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2003.08.004>.
81. Sergeant JA. Modeling attention-deficit/hyperactivity disorder: a critical appraisal of the cognitive-energetic model. *Biol Psychiatry.* 2005;57(11):1248-55. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.010>.
82. Shaw P, Lerch J, Greenstein D, Sharp W, Clasen L, Evans A, Giedd J, Castellanos FX, Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(5):540-9. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.540>.
83. Shaywitz SE, Cohen DJ, Shaywitz BA. The biochemical basis of minimal brain dysfunction. *J Pediatr.* 1978;92:179-187.
84. Shekim WO, Javaid J, Dans JM, Bylund DB. Urinary MHPG and HVA excretion in boys with attention deficit disorder and hyperactivity treated with d-amphetamine. *Biol Psychiatry.* 1983;18:707-714.
85. Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette syndrome: concepts of neuroanatomical localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev.* 2003;25(1):70-84. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)90012-X](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)90012-X).
86. Singer HS, Tune LE, Butler IJ, Zaczek R, Coyle JT. Clinical symptomatology, CSF neurotransmitter metabolites, and serum haloperidol levels in Tourette syndrome. *Adv Neurol.* 1982;35:177-83.
87. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, et al. Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet.* 2002;71:959-963. <https://doi.org/10.1086/342732>.
88. Solan HA. The effects of visual-spatial and verbal skills on written and mental arithmetic. *J Am Optom Assoc.* 1987;58(2):88-94.
89. Solan HA, Mozlin R. The correlations of perceptual-motor maturation to readiness and reading in kindergarten and the primary grades. *J Am Optom Assoc.* 1986;57(1):28-35.
90. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW, Peterson BS. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2003;362(9397):1699-707. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14842-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14842-8).
91. Spencer T, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Wilens T, Faraone S, Coffey B, Geller D. Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998;39(7):1037-44.
92. Steeves TD, Ko JH, Kideckel DM, Rusjan P, Houle S, Sandor P, Lang AE, Strafella AP. Extra-striatal dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Ann Neurol.* 2010;67(2):170-81. <https://doi.org/10.1002/ana.21809>.
93. Still GF. Some Abnormal Psychical Conditions in Children: Excerpts From Three Lectures. *Journal of Attention Disorders.* 2006;10(2):126-136. <https://doi.org/10.1177/1087054706288114>.
94. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The Global Burden of Headache: A Documentation of Headache Prevalence and Disability Worldwide. *Cephalalgia* 2007;27:193-210. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x>.
95. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2003;73(1-2):105-11. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00328-2](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00328-2).
96. Tannock R. ADHD with anxiety disorders. In T.E. Brown (Ed.), *ADHD comorbidities: Handbook for ADHD complications in children and adults*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2009:131-155.
97. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry.* 1999;174:105-111. <https://doi.org/10.1192/bjp.174.2.105>.
98. Uytun C. Development period of prefrontal cortex. In: Starcevic, A, Filipovic, B (eds) *Prefrontal Cortex*. London: IntechOpen, 2018. <https://doi.org/10.5772/intechopen.78697>.
99. Uzbekov M.G. The hyperkinetic syndrome as a manifestation of a developmental disturbance of brain monoaminergic systems. In: Oades RD, eds. *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (AD/HD) and the Hyperkinetic Syndrome (HKS): Current Ideas and Ways Forward*. New York: Nova Science Publishers; 2006.
100. Uzbekov MG, Misionzhnik EY. Changes in urinary monoamine excretion in hyperkinetic children. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18:493-497. <https://doi.org/10.1002/hup.513>.
101. Von Gontard A, Equit M. Comorbidity of ADHD and incontinence in children. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015;24(2):127-140. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0577-0>.
102. Wang Y, Li A. Regulatory effects of Ningdong granule on dopaminergic and serotonergic neurotransmission in a rat model of Tourette syndrome assessed by PET. *Molecular Medicine Reports.* 2019;20(1):191-197. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10243>.
103. Wong DF, Brasic JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, Nandi A, Maris MA, Alexander M, Ye W, Rousset O, Kumar A, Szabo Z, Gjedde A, Grace AA Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette

- syndrome: clues from an in vi-vi neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(6):1239-51.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301528>.
104. Yang Y, Zhang X, Zhu Y, Dai Y, Liu T, Wang Y. Cognitive impairment in generalized anxiety disorder revealed by event-related potential N270. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:1405-11.
<https://doi.org/10.2147/NDT.S84666>.
105. Yoon DY, Gause CD, Leckman JF, Singer HS. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J Neurol Sci*. 2007;255(1-2):50-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.01.069>.
106. Zald DH, Cowan RL, Riccardi P, Baldwin RM, Ansari MS, Li R, Shelby ES, Smith CE, McHugo M, Kessler RM. Midbrain dopamine receptor availability is inversely associated with novelty-seeking traits in humans. *J Neurosci*. 2008;28(53):14372-8.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2423-08.2008>.
107. Zametkin AJ, Rapoport JL. Neurobiology of attention deficit disorder with hyperactivity: Where have we come in 50 years? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1987;26:676-686.
<https://doi.org/10.1097/00004583-198709000-00011>.
108. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ, Sand T. (2004). 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. *Cephalalgia*. 2004;24:373-379.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2004.00680.x>.

Сведения об авторах

Гасанов Рауф Фаикович — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3. E-mail: raufgasanov@mail.ru

Макаров Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; главный внештатный детский специалист психиатр Минздрава России в Северо-Западном федеральном округе, председатель секции детской психиатрии Российского общества психиатров. E-mail: rpsy@list.ru

Емелина Дарья Андреевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: dashaberkos@mail.ru

Прохоренко Екатерина Сергеевна — младший научный сотрудник отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: fabulakati@gmail.com

Поступила 13.03.2024

Received 13.03.2024

Принята в печать 20.09.2024

Accepted 20.09.2024

Дата публикации 20.12.2024

Date of publication 20.12.2024