

Г.А. Каркашадзе¹, А.И. Фирумянц¹, Н.С. Шилко¹, Н.С. Сергиенко¹, Ю.В. Нестерова¹, Л.М. Яцык¹, Е.Н. Руденко¹, М.И. Полле¹, Т.А. Салимгареева¹, Т.Ю. Гогберашвили¹, Н.С. Сергеева¹, Т.А. Константиныди¹, С.Х. Садиллоева¹, М.А. Куракина¹, В.В. Дьяченко¹, И.А. Поваляева¹, Е.В. Богданов¹, А.И. Рыкунова¹, Е.А. Вишнева^{1, 2}, Е.В. Кайтукова^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

Структурная морфометрия головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и коморбидными легкими когнитивными нарушениями

Контактная информация:

Каркашадзе Георгий Арчилович, кандидат медицинских наук, врач-невролог, заведующий отделом развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел.: +7 (903) 673-94-52, e-mail: karkga@mail.ru

Статья поступила: 30.09.2024, принята к печати: 16.12.2024

Обоснование. Несмотря на то, что расстройства из группы легких когнитивных нарушений широко распространены при синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), изучение морфометрических параметров мозга у детей при коморбидных СДВГ легких когнитивных нарушениях еще нигде не проводилось. **Цель исследования** — определить и провести сравнительный анализ МР-морфометрических параметров мозга у детей с СДВГ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих расстройств из группы легких когнитивных нарушений. **Методы.** Участники — дети в возрасте 7–8 лет, объединенные в 4 группы: страдающие СДВГ без коморбидной патологии (КП), СДВГ с легкими когнитивными нарушениями (ЛКН), ЛКН без СДВГ и здоровые дети. Всем участникам проводились магнитно-резонансная томография головного мозга и последующая морфометрия с получением количественных параметров крупных структур головного мозга, извилин коры больших полушарий, подкорковых ядер, мозжечка и боковых желудочков. **Результаты.** Обследовано 90 детей. В группе СДВГ с ЛКН выявлено достоверное снижение объемов хвостатых ядер с двух сторон и гиппокампа справа, а также снижение объемов коры правых верхнетеменной и супрамаргинальной извилин и полюса лобной доли. В группе СДВГ без КП выявлены другие изменения: снижение объема скорлупы с двух сторон и таламуса слева, увеличение объема шести и снижение объема коры четырех извилин, истончение коры четырех извилин при утолщении коры одной извилины, увеличение объемов четырех долек мозжечка. При ЛКН без СДВГ выявлены двустороннее расширение боковых желудочков, снижение объемов правого бледного шара и коры семи извилин, преимущественно правосторонних, а также снижение объемов четырех долек мозжечка. Прямое сравнение между двумя группами СДВГ показало выраженные различия вплоть до более низкого в группе СДВГ с ЛКН тотального объема коры головного мозга с включением коры пяти левополушарных и семи правополушарных извилин. Участники групп СДВГ, в отличие от нормы и группы ЛКН без СДВГ, не демонстрировали возрастное динамическое снижение объемов коры больших полушарий. **Заключение.** Для СДВГ характерно одновременное наличие двух патогенетических процессов: недоразвития одних отделов коры больших полушарий и задержки возрастных изменений других отделов. Между СДВГ без КП и СДВГ с ЛКН выявлены существенные различия морфометрических параметров, что предполагает дифференцированный подход к лечению таких пациентов и пересмотр подходов к организации морфометрических исследований мозга при СДВГ. Увеличение боковых желудочков при ЛКН может свидетельствовать о вкладе перинатальной патологии в этиологию этих состояний.

Ключевые слова: морфометрия мозга, СДВГ, легкие когнитивные нарушения, дети, СДВГ и коморбидные состояния, структурная МРТ

Для цитирования: Каркашадзе Г.А., Фирумянц А.И., Шилко Н.С., Сергиенко Н.С., Нестерова Ю.В., Яцык Л.М., Руденко Е.Н., Полле М.И., Салимгареева Т.А., Гогберашвили Т.Ю., Сергеева Н.С., Константиныди Т.А., Садиллоева С.Х., Куракина М.А., Дьяченко В.В., Поваляева И.А., Богданов Е.В., Рыкунова А.И., Вишнева Е.А., Кайтукова Е.В., Эфендиева К.Е., Намазова-Баранова Л.С. Структурная морфометрия головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и коморбидными легкими когнитивными нарушениями. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):466–482. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2838>

ОБОСНОВАНИЕ

За последние два десятилетия нейровизуализационные исследования выявили микроструктурные изменения мозга при целом ряде психиатрических и неврологических заболеваний: шизофрении, депрессиях, синдроме дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивных расстройствах, паркинсонизме, инсультах, хронической боли и другой патологии [1, 2]. Эти новые результаты были получены благодаря внедрению в науку методов морфометрических измерений магнитно-резонансных (МР) изображений головного мозга — МР-морметрии. МР-морметрия заключается в количественной оценке компьютерным программным обеспечением размеров представленных на МР-изображениях макроструктур (объемы белого, серого коркового и подкоркового вещества и пр.) и микроструктур (объемы и толщины коры извилин, площадь поверхности извилин, объемы подкорковых ядер и пр.) мозга [3, 4]. Используемая традиционно в клинике обзорная оценка МР-изображений мозга не способна выполнить задачи, решаемые МР-морметрией. С течением времени с помощью МР-морметрии были выявлены микроструктурные изменения мозга при нейропсихических состояниях, ранее считавшихся «немыми» для методов нейровизуализации, в том числе и для обзорной оценки МР-изображений головного мозга. Полученные путем

этих исследований знания дают новое понимание патогенеза широко распространенных психиатрических заболеваний и расстройств развития нервной системы.

Достаточно большое количество морфометрических исследований мозга посвящено СДВГ, и большинство из них показывают аномальную структуру мозга при СДВГ, но, несмотря на обилие находок, их результаты неоднородны [4–6]. В частности, расходятся корковые зоны локализации: чаще изменения отмечаются в лобной (в первую очередь, дорсолатеральной и вентролатеральной, префронтальной и орбитофронтальной), теменной, передней поясной и затылочной коре, хотя регистрируются и другие локализации, включая височную кору [5–7]. Имеются противоречивые данные о наличии или отсутствии снижения общих объемов и толщин коры больших полушарий головного мозга: одни исследования показывают региональное и общее снижение толщин или объемов коры [8–11], тогда как другие не демонстрируют этого [12, 13]. Более того, в ряде работ показаны противоположные результаты — увеличение толщины или объемов отдельных регионов коры больших полушарий, причем не только у детей [14–17], но и у взрослых [18, 19]. Предполагается, что причиной разнородности результатов могут быть методологические расхождения в получении изображений, обработке данных изображений и их статистическом анализе [20], относительно высокий средний IQ у детей с СДВГ в более

George A. Karkashadze¹, Alexey I. Firumyants¹, Nikita S. Shilko¹, Nataliya S. Sergienko¹, Yulia V. Nesterova¹, Leonid M. Yatsyk¹, Elena N. Rudenko¹, Mikhail I. Polle¹, Tatiana A. Salimgareeva¹, Tinatin Yu. Gogberashvili¹, Nataliya E. Sergeeva¹, Tatiana A. Konstantinidi¹, Safarbegim Kh. Sadilloeva¹, Marina A. Kurakina¹, Viktor V. Dyachenko¹, Inessa A. Povalyaeva¹, Evgeniy V. Bogdanov¹, Anastasia I. Rykunova¹, Elena A. Vishneva^{1, 2}, Elena V. Kaytukova^{1, 2}, Kamilla E. Efendieva^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Structural Brain Morphometry in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Comorbid Mild Cognitive Impairments

Background. Even though mild cognitive impairments are common in patients with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), there are no studies of morphometric brain parameters in children with ADHD and comorbid mild cognitive impairments. **Objective. The aim of the study is to** determine and perform comparative analysis of MR-morphometric brain parameters in children with ADHD depending on the presence or absence of comorbid mild cognitive impairments. **Methods.** Participants are children aged from 7 to 8 years with ADHD without comorbid pathology (CP), ADHD with mild cognitive impairment (MCI), MCI without ADHD, and healthy children. All participants underwent brain magnetic resonance imaging followed by morphometry to obtain quantitative parameters of large brain structures, cerebral cortex gyri, basal ganglia, cerebellum, and lateral ventricles. **Results.** 90 children were examined. ADHD with MCI group has shown significant decrease in the volumes of caudate nuclei bilaterally and hippocampus on the right, as well as decrease in the volumes of right superior parietal gyrus, supramarginal gyrus, and frontal cortex. ADHD without CP group has shown different changes: decrease in the volume of putamen on both sides and thalamus on the left, increase in the volume of six and decrease in the volume of the cortex of four gyri, cortex thinning of four gyri with cortex thickening of one gyrus, volume increase of four cerebellar lobules. MCI without ADHD group has shown bilateral enlargement of lateral ventricles, decrease in the volume of right pallidum and seven gyri cortex, mostly on the right side, as well as decrease in the volume of four cerebellar lobules. Direct comparison between the two ADHD groups has shown significant differences up to lower total cortex volume with 5 gyri of left hemisphere and 7 gyri of right hemisphere in the ADHD with MCI group. Participants of ADHD groups compared to healthy individuals and the MCI without ADHD group did not show any age-related dynamic decrease in the volumes of cerebral cortex. **Conclusion.** ADHD is characterized by parallel presence of two pathogenetic processes: cerebral cortex hypoplasia and delayed age-related changes in other areas. Significant differences in morphometric parameters were revealed between ADHD without CP and ADHD with MCI. It suggests individual treatment for such patients and revision of approaches to morphometric brain studies in patients with ADHD. Enlargement of lateral ventricles in MCI may indicate the effect of perinatal pathology on these conditions' etiology.

Keywords: brain morphometry, ADHD, mild cognitive impairments, children, ADHD and comorbid pathologies, structural MRI

For citation: Karkashadze George A., Firumyants Alexey I., Shilko Nikita S., Sergienko Nataliya S., Nesterova Yulia V., Yatsyk Leonid M., Rudenko Elena N., Polle Mikhail I., Salimgareeva Tatiana A., Gogberashvili Tinatin Yu., Sergeeva Nataliya E., Konstantinidi Tatiana A., Sadilloeva Safarbegim Kh., Kurakina Marina A., Dyachenko Viktor V., Povalyaeva Inessa A., Bogdanov Evgeniy V., Rykunova Anastasia I., Vishneva Elena A., Kaytukova Elena V., Efendieva Kamilla E., Namazova-Baranova Leyla S. Structural morphometry of the brain in children with attention deficit hyperactivity disorder and comorbid mild cognitive impairment. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):466–482. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2838>

поздних исследованиях [4], а также различия в размере выборок и клиническая неоднородность СДВГ [6].

В силу того, что эффекты изменений морфометрических показателей обычно невелики, наиболее продуктивными являются морфометрические исследования с большими размерами выборок, которые, как правило, достижимы в случае международных коллабораций с агрегацией большого массива данных [2, 3, 20]. В этом отношении наибольшего внимания заслуживает крупнейшее исследование, проведенное под эгидой международного научного консорциума ENIGMA, в котором изучались структурные параметры мозга у взрослых и детей [7]. Детская выборка составила 1081 участника с СДВГ и 1048 — группы контроля в возрасте 4–14 лет, она была сформирована 36 исследовательскими группами из 10 стран.

Исследовательская группа, представленная авторами данной публикации, также принимала участие в этом исследовании, предоставив для мегаанализа результаты МР-морфометрии российской когорты детей с СДВГ и контрольной группы здоровых участников.

Основной результат данной работы заключается в том, что у детей с СДВГ общая площадь поверхности коры больших полушарий, а также площадь поверхности 24 из 34 извилин мозга (в лобных и височных долях, поясные извилины) были меньше, чем у детей группы контроля (результаты скорректированы с учетом влияния возраста, пола и внутричерепного объема). Кроме того, у детей с СДВГ была обнаружена меньшая толщина коры головного мозга в области полюсов височных долей и веретенообразных извилин (результаты скорректированы с учетом влияния возраста и пола). При этом не было получено каких-либо зависимостей морфометрических параметров от уровня IQ, наличия или отсутствия коморбидных расстройств (оппозиционно-вызывающее расстройство, тревожное расстройство, расстройство настроения) и выраженности симптомов невнимательности.

Это исследование ENIGMA стало общепризнанным и цитируется во всех тематических обзорах. Для нашей исследовательской группы участие в нем стало первым этапом изучения морфометрических параметров СДВГ.

На втором этапе наша исследовательская команда решила исследовать те морфометрические нюансы СДВГ, которые могут быть не выявлены в силу своей специфики крупнокогортными исследованиями. В частности, включение в крупнокогортные исследования участников из разных стран и от разных исследовательских групп затрудняет учет клинических деталей, чувствительных к стандартизации.

Согласно нашей гипотезе, неучет при морфометрических исследованиях наличия у участников с СДВГ коморбидных легких когнитивных нарушений (ЛКН) может искажать истинную карту микроструктурных изменений мозга, характерную для СДВГ. Поэтому было запланировано провести исследование с целью уточнения вклада сопутствующей патологии с ЛКН в морфометрические параметры мозга при СДВГ.

Состояния из группы ЛКН часто сопровождают СДВГ: специфические расстройства речи (дисфазии развития) — в 50–90% случаев [21, 22], диспраксии — примерно в трети случаев с учетом пограничных расстройств и в 17,9% — без учета пограничных расстройств [23], дислексии — в 25–40% случаев [24, 25] и вместе дислексии, дисграфии и дискалькулии — в 45% случаев [25]. Суммарно, по самой осторожной оценке с учетом высокой внутригрупповой коморбидности между ЛКН, можно предположить, что, как минимум, 50% случаев СДВГ сопряжены с каким-либо состоянием из группы ЛКН.

Между тем за последнее время порядка 15 морфометрических исследований дислексий [26–28] и 20 иссле-

дований специфических расстройств речи [29–31] показывают те или иные микроструктурные изменения мозга при этих состояниях. В том числе имеются три нейровизуализационных исследования дислексий, коморбидных с СДВГ, которые показали наличие как общих, так и различающихся региональных коррелятов для дислексии и СДВГ [32–34].

Таким образом, наша гипотеза о важности учета ЛКН при морфометрических исследованиях СДВГ базируется на двух фактах: свидетельствах о микроструктурных мозговых изменениях при отдельных ЛКН и высокой коморбидности ЛКН и СДВГ.

Сравнительный статистический анализ результатов МР-морфометрии у детей осложнен необходимостью проводить коррекцию с учетом возраста, так как в норме начиная с дошкольного возраста серое и белое вещество претерпевает динамические изменения [35, 36]. Это затрудняет и интерпретацию данных.

В связи с этим для исключения влияния возрастного динамического фактора на доказательство нашей гипотезы было решено сосредоточиться на однородном возрастном срезе: 7–8 лет. К основному параметру в запланированном исследовании отнесли не площадь поверхности коры, а ее объем как более комплексный показатель, в котором площадь поверхности является лишь одной из составных частей.

За последние годы стало общепринятым корректировать результаты МР-морфометрических измерений объемов мозговых структур с поправкой на объем внутричерепной полости или общий объем мозга [20, 36]. Действительно, объемы структур мозга напрямую зависят от его общего размера, и поэтому сравнение абсолютных объемов структур мозга с различающимися размерами головы некорректно.

В связи с этим в качестве основного показателя был использован относительный объем серого вещества извилин, подкорковых ядер и других структур мозга в пересчете на общий объем внутричерепной полости (так называемый пропорциональный метод коррекции [37]). Также в качестве показателя была использована толщина коры головного мозга как считающаяся стабильной величиной, не зависящая от общего объема черепа [20, 36] и потому, в отличие от относительного объема, свободная от возможных искажений при дополнительной корректировке. Еще одной особенностью исследования является изучение структур не только больших полушарий головного мозга, но и мозжечка, что в более ранних крупных исследованиях не проводилось. Наконец, было запланировано включение в исследование участников, проживающих в Московской агломерации, что предполагает определенную социокультурную однородность выборки по сравнению с мультицентровыми исследованиями. В данной публикации представлены первые промежуточные результаты проводимого исследования.

Цель исследования

Цель исследования — определение и сравнительный анализ МР-морфометрических параметров мозга у детей с СДВГ в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих расстройств из группы ЛКН.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным одномоментным проспективным панельным.

Условия проведения исследования

Набор участников осуществлялся в консультативно-диагностическом центре НИИ педиатрии и охраны

здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва).

Исследование проводится с января 2022 г. по настоящее время. Обследование участников проводилось в интервале от 1 дня до 3 мес с момента включения в исследование. В настоящей публикации собраны результаты участников, обследованных с момента начала исследования по июль 2024 г.

Критерии соответствия

Критерии включения

Общие критерии включения для всех групп участников: возраст от 7 лет 1 дня до 8 лет 11 мес 29 дней включительно в интервале от момента включения до завершения обследования; проживание в г. Москве или в Московской области; заполненное и подписанное законными представителями детей информированное добровольное согласие в бумажной форме.

Дополнительные критерии включения в основные группы (патологии): наличие у ребенка СДВГ и/или одного или нескольких расстройств из группы ЛКН (дисфазия развития, диспраксия, дислексия, дисграфия, специфическое расстройство арифметических навыков, смешанные специфические расстройства психологического развития).

Для всех кандидатов к включению в основные группы верификация диагнозов, служащих основанием к включению в исследование, проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 по результатам осмотра невролога с обязательным подтверждением соответствующих когнитивных нарушений (для невнимательного типа СДВГ — функции произвольного внимания, для импульсивно-гиперактивного типа СДВГ — функции торможения импульсов, для комбинированного типа — обеих этих функций, для дисфазии развития — функций речи, для диспраксии — функции праксиса, для дислексии — функции чтения, для дисграфии — функции письменной речи, для дискалькулии — функции счета и арифметических действий, для смешанных расстройств — несколько из перечисленных и других когнитивных функций) по результатам выполнения специализированных тестов при тестировании нейропсихологом и логопедом. Для подтверждения симптомов СДВГ использовался опросник ADHD RS-IV. Для исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) всем кандидатам к включению проводилось тестирование интеллекта по Векслеру. Для исключения других психиатрических диагнозов невключения в исследование проводилась консультация психиатра.

Дополнительные критерии включения в группу контроля (условно неврологически здоровые дети): отсутствие жалоб родителей/учителей/воспитателей на трудности учебной/познавательной деятельности и на проблемное поведение ребенка; отсутствие резидуальных неврологических симптомов при исследовании неврологического статуса неврологом; отсутствие органических и функциональных неврологических заболеваний (включая тики, энурез, изолированные дизартрии, дислалии, регулярные головные боли, нарушения сна, пароксизмальные состояния и другие патологические состояния), умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, других психических расстройств; отсутствие хронических инвалидирующих соматических заболеваний.

Критерии невключения

Критерии невключения в основные группы: наличие какого-либо из следующих расстройств — органических неврологических заболеваний, умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, оппозиционно-

вызывающего расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, других психических расстройств.

Целевые показатели исследования

Основные показатели исследования

Основные показатели исследования — различия между группами следующих средних МР-морфометрических параметров: внутричерепной объем; относительные объемы коры больших полушарий головного мозга, подкоркового серого вещества больших полушарий, белого вещества больших полушарий головного мозга, долек мозжечка, боковых желудочков, коры каждой из 34 извилин отдельно для правого и левого полушария мозга, базальных подкорковых ядер каждого из больших полушарий; абсолютной толщины коры каждой из 34 извилин отдельно для правого и левого полушария мозга.

Дополнительные показатели исследования

Дополнительные показатели исследования — различия вышеуказанных МР-морфометрических параметров между нормой и объединенной группой СДВГ; корреляция с возрастом внутричерепного объема, абсолютных и относительных объемов серого вещества коры больших полушарий, белого вещества больших полушарий, подкорковых ядер больших полушарий, долек мозжечка у всех участников и участников группы нормы отдельно; сравнительная диаграмма рассеяния возрастного распределения относительного объема коры больших полушарий между группами.

Для получения основных показателей всем участникам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на высокопольном МР-томографе Philips Ingenia 3.0T (Best, Нидерланды) с помощью 32-канальной головной радиочастотной катушки. Для проведения МР-морфометрии были получены 3D T1-взвешенные изображения (T1-ВИ) с толщиной среза 1 мм, время сканирования составляло ~3 мин. Для полуавтоматической обработки морфометрических данных с полученных изображений использовалось программное обеспечение FreeSurfer. В программе FreeSurfer контурирование и реконструкция корковых извилин проводятся на основании атласа мозга Desikan – Killiany [38]. Контроль качества включал осмотр обработанных и необработанных T1-ВИ и сортировку изображений согласно рейтинговой системе [39], в соответствии с которой принимались следующие решения: «допустимы для обработки», «требуют проверки» и «недопустимы для обработки». Полученные по результатам обработки FreeSurfer первичные морфометрические данные общих объемов, объемов желудочков, долек мозжечка и подкорковых ядер измерялись в миллиметрах кубических (мм^3), площади поверхности извилин — в миллиметрах квадратных (мм^2), толщины серого вещества извилин — в миллиметрах (мм). Объемы коры извилин больших полушарий определялись вторично как производное площади поверхности и толщины серого вещества извилин и выражались в мм^3 . Относительные объемы коры извилин определялись в результате деления абсолютного объема коры извилин на общий внутричерепной объем. Таким же образом определялись относительные объемы подкорковых ядер, коры больших полушарий, белого вещества больших полушарий, боковых желудочков и долек мозжечка.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводили.

Статистические методы

Статистический анализ данных проводился в программе IBM SPSS Statistics version 26 (Нью-Йорк, США). Анализ нормальности распределения морфометрических параметров осуществлялся по одновыборочному критерию нормальности Колмогорова – Смирнова. Морфометрические показатели, не подпадающие под нормальное распределение, представлены медианой, 1-м и 3-м квартилями. Основные характеристики выборки представлены средним значением возраста и баллов СДВГ со стандартным отклонением и частотами признаков. В связи с различиями в половом распределении между группами проводилась процедура взвешивания наблюдений по фактору распределения полов с целью коррекции морфометрических результатов с поправкой на пол. Для оценки различий между МР-морфометрическими параметрами в группах и подгруппах использовался U-критерий Манна – Уитни. Различия между группами и подгруппами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Корреляция морфометрических параметров с возрастом проводилась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения частот распределения среди групп клинических признаков и макроструктурных изменений мозга использовался хи-квадрат Пирсона.

Этическая экспертиза

Включение в исследование осуществляли на основании подписанного информированного добровольного согласия на участие в обследовании от законного пред-

ставителя (т.е. обязательным было наличие двух указанных документов от каждого участника).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Выборка формировалась из детей, проживающих в Московской агломерации, родители которых обратились за неврологической помощью в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (г. Москва). Всего в исследование были включены 95 участников. Один из участников отказался проводить МРТ головного мозга; анализ МР-изображений МРТ 94 участников показал, что МР-изображения трех участников были непригодны для морфометрической обработки вследствие артефактов от движений головы, в еще одном случае обзорная оценка МР-изображений показала наличие крупных очаговых структурных изменений мозга, что не позволило провести МР-морфометрию у этого участника.

Таким образом, к финальной морфометрической обработке данных были допущены МР-изображения 90 участников, прошедших процедуру МРТ головного мозга. Участники исследования были объединены в четыре группы: 1 — нейropsychически здоровые дети, 2 — СДВГ без коморбидной патологии (КП), 3 — СДВГ с ЛКН, 4 — ЛКН без СДВГ.

Характеристики выборки исследования

Характеристики выборки исследования представлены в табл. 1–5.

Таблица 1. Общая характеристика участников

Table 1. General characteristics of participants

	Нейropsychически здоровые дети (группа 1)	СДВГ без КП (группа 2)	СДВГ с ЛКН (группа 3)	ЛКН без СДВГ (группа 4)
Количество участников, <i>n</i>	25	13	15	37
Средний возраст ± стандартная ошибка среднего, годы	8,13 ± 0,15	7,91 ± 0,20	8,12 ± 0,16	7,99 ± 0,11
Пол женский, %	44	7,7	20	24,3

Примечание. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 2. Характеристика участников с СДВГ

Table 2. Characteristics of participants with ADHD

Типы СДВГ	Количество	Средний балл невнимательности ± стандартная ошибка среднего	Средний балл гиперактивности/импульсивности ± стандартная ошибка среднего	Средний общий балл ± стандартная ошибка среднего
Невнимательный	11	18,0 ± 0,8	10,9 ± 1,0	28,9 ± 1,6
Гиперактивно-импульсивный	4	13,0 ± 0,4	17,3 ± 0,3	30,3 ± 0,6
Комбинированный	13	17,5 ± 0,9	18,4 ± 0,7	35,8 ± 1,5
Всего	28	17,1 ± 0,6	15,3 ± 0,8	32,3 ± 1,1
СДВГ без КП (группа 2)	13	17,5 ± 1,1	16,9 ± 1,0	34,4 ± 1,7
СДВГ с ЛКН (группа 3)	15	16,7 ± 0,7	13,9 ± 1,2	30,5 ± 1,4

Примечание. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 3. Распределение типов СДВГ среди групп участников**Table 3.** Distribution of ADHD types among participants groups

Типы СДВГ	СДВГ без КП (группа 2)		СДВГ с ЛКН (группа 3)	
	n	%	n	%
Невнимательный	3	27,3	8	72,7
Гиперактивно-импульсивный	2	50	2	50
Комбинированный	8	61,5	5	38,5

Примечание. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 4. Распределение расстройств из группы ЛКН среди участников исследования**Table 4.** Distribution of MCI among study participants

Группы	Дисфазии развития		Диспраксии		Дислексии		Дисграфии		Дискалькулии		Другие	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
СДВГ с ЛКН (группа 3, 15 участников)	12	80,0	7	46,7	2	13,3	2	13,3	1	6,7	0	0
ЛКН без СДВГ (группа 4, 37 участников)	30	81,1	21	56,8	6	16,2	5	13,5	5	13,5	6	16,2
Всего ЛКН (52 участника)	42	80,8	28	53,8	8	15,4	7	13,5	6	11,5	6	11,5

Примечание. К другим расстройствам когнитивных функций относили нарушения нейродинамики, которые не выделяются в самостоятельное расстройство в МКБ-10; по этой причине данную разновидность фиксировали лишь как дополнение к ЛКН, отраженным в МКБ-10. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. Other cognitive disorders included neurodynamic disorders that are not isolated as an independent disorder in ICD-10; thus, this variety was recorded only as an addition to MCI presented in ICD-10. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Таблица 5. Характеристика структур головного мозга участников по данным обзорной оценки МРТ**Table 5.** Brain structures characteristics in participants according to MRI assessment

Разновидность структурных изменений	Здоровые, n = 25	СДВГ без КП, n = 13	СДВГ с ЛКН, n = 15	ЛКН без СДВГ, n = 37
Асимметрия желудочков / легкая вентрикулодилатация, n	4	4	3	13
Минимальные резидуальные очаги, n	0	0	2	4
Гамартома гипоталамуса, n	0	0	1	0
Гетеротопии серого вещества, n	0	0	0	1
Расширения пространств Вирхова – Робина, n	0	1	0	3
Арахноидальные кисты, n	0 ¹	0	3 ¹	1
Синдром пустого турецкого седла, n	0	2	0	1
Варианты нормы (минимальное расширение большой затылочной цистерны, асимметрия гиппокампов, киста прозрачной перегородки), n	3	2	2	4
Условная минимальная структурная патология, всего	n	4	5	9
	%	16,0 ^{2,3}	38,5	60,0 ²
				44,7 ³

Примечание. <¹> — p хи-квадрат = 0,02; <²> — p хи-квадрат = 0,01; <³> — p хи-квадрат = 0,044. СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. <¹> — p chi-square = 0.02; <²> — p chi-square = 0.01; <³> — p chi-square = 0.044. ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

Средний возраст участников во всех группах был сопоставимым, в то время как половая структура различалась: среди здоровых распределение полов было относительно равномерным, а в группах патологии значительно преобладали мальчики. В связи с этим все последующие сравнения полученных морфометрических показателей между группами проводились с представленной в разделе статистики процедурой поправочной коррективы по полу.

Из 28 участников с СДВГ 53,5% имели КП из группы ЛКН.

Среди участников преобладали дети с комбинированным и невнимательным типом СДВГ. Симптомы невни-

мательности были одинаково представлены в группах 2 и 3, но имелась тенденция к большей выраженности симптомов гиперактивности/импульсивности в группе СДВГ без КП и за счет этого к большей выраженности общих симптомов СДВГ ($p = 0,098$ и $p = 0,130$ соответственно).

При попарном сравнении по критерию хи-квадрат Пирсона наибольшая значимость различий достигнута между пропорциями по столбцам между невнимательным и комбинированным типам: 0,093.

Комбинированный тип СДВГ чаще присутствовал в группе СДВГ без КП, тогда как невнимательный тип СДВГ преобладал в группе СДВГ с ЛКН.

Из 52 участников с ЛКН 28,8% имели СДВГ. Среди 52 участников с ЛКН 84,6% имели проявления сочетанных ЛКН (соответствовали критериям смешанных специфических расстройств психологического развития по МКБ-10): 25 участников (48,1%) имели признаки сочетанных ЛКН с проявлениями более двух разновидностей, 19 участников (36,5%) имели признаки сочетанных ЛКН с проявлениями двух разновидностей; еще 8 участников (15,4%) имели проявления одной разновидности ЛКН (дисфазии развития или дислексии).

Как видно из табл. 4, в группах 3 и 4 распределение разновидностей ЛКН было сопоставимым.

Обращает на себя внимание то, что в группах СДВГ с ЛКН и ЛКН без СДВГ значимо чаще, чем у здоро-

вых, фиксируются минимальные условно-патологические макроструктурные изменения мозга.

Основные результаты исследования

Анализ нормальности распределения морфометрических параметров показал, что распределение по группам было нормальным для всех общих относительных объемных параметров, но ненормальным для объемных показателей и показателей толщин отдельных извилин и объемов подкорковых ядер. В связи с этим в последующем для сравнительного анализа использовался *U*-критерий Манна – Уитни. Ввиду большого массива полученных данных в разделе основных результатов приводятся только те параметры, которые показали различия между группами (табл. 6–9).

Таблица 6. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп нормы (группа 1) и СДВГ без КП (группа 2)

Table 6. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in healthy (group 1) and ADHD without CP (group 2) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q_1	Относительный объем, Q_3	<i>P</i> Манна – Уитни
Кора левого полушария головного мозга	Нижнетеменная извилина	1	0,00892	0,00849	0,00951	0,006
		2	0,00964	0,00868	0,01082	
	Латеральная орбито-фронтальная извилина	1	0,00555	0,00486	0,00588	0,012
		2	0,00592	0,00573	0,00625	
	Парагиппокампальная извилина	1	0,00132	0,00121	0,00143	0,025
		2	0,00120	0,00110	0,00133	
	Орбитальная часть нижней лобной извилины	1	0,00160	0,00141	0,00173	0,041
		2	0,00162	0,00155	0,00175	
Кора правого полушария головного мозга	Латеральная орбито-фронтальная извилина	1	0,00550	0,00488	0,00583	0,010
		2	0,00587	0,00552	0,00638	
	Средняя височная извилина	1	0,00784	0,00723	0,00839	0,015
		2	0,00834	0,00802	0,00877	
	Парагиппокампальная извилина	1	0,00120	0,00107	0,00124	0,018
		2	0,00115	0,00100	0,00123	
	Предклинье	1	0,00796	0,00715	0,00829	0,032
		2	0,00759	0,00689	0,00792	
	Ростральная передняя поясная кора	1	0,00124	0,00113	0,00134	0,043
		2	0,00129	0,00111	0,00144	
	Полюс лобной доли	1	0,00084	0,00080	0,00090	0,018
		2	0,00080	0,00072	0,00082	
Субкортикальные ядра левого полушария головного мозга	Таламус	1	0,00557	0,00517	0,00575	0,043
		2	0,00513	0,00505	0,00526	
	Скорлупа	1	0,00394	0,00359	0,00405	0,019
		2	0,00375	0,00317	0,00396	
Субкортикальные ядра правого полушария головного мозга	Скорлупа	1	0,00386	0,00363	0,00404	0,030
		2	0,00369	0,00319	0,00388	
Левое полушарие мозжечка	Полушарные доли I.III	1	0,00060	0,00055	0,00066	0,046
		2	0,00063	0,00056	0,00068	
	Полушарная доля VIII B	1	0,00199	0,00168	0,00225	0,034
		2	0,00207	0,00177	0,00271	
Правое полушарие мозжечка	Полушарные доли I.III	1	0,00063	0,00053	0,00073	0,049
		2	0,00063	0,00053	0,00080	
	Полушарная доля VIII A	1	0,00288	0,00280	0,00332	0,020
		2	0,00328	0,00292	0,00370	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.

Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Таблица 7. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп нормы (группа 1) и СДГВ с коморбидными ЛКН (группа 3)

Table 7. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in healthy (group 1) and ADHD with MCI (group 3) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q_1	Относительный объем, Q_3	P Манна – Уитни
Кора правого полушария головного мозга	Верхнетеменная извилина	1	0,00966	0,00885	0,01009	0,019
		3	0,00878	0,00846	0,00940	
	Супрамаргинальная извилина	1	0,00711	0,00636	0,00806	0,022
		3	0,00648	0,00585	0,00745	
	Полюс лобной доли	1	0,00084	0,00080	0,00090	0,039
		3	0,00079	0,00067	0,00083	
Субкортикальные ядра левого полушария головного мозга	Хвостатое ядро	1	0,00260	0,00248	0,00279	0,049
		3	0,00240	0,00225	0,00259	
Субкортикальные ядра правого полушария головного мозга	Хвостатое ядро	1	0,00278	0,00261	0,00297	0,006
		3	0,00252	0,00237	0,00272	
	Гиппокамп	1	0,00287	0,00276	0,00297	0,041
		3	0,00272	0,00248	0,00277	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.

Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Таблица 8. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп нормы (группа 1) и ЛКН без СДГВ (группа 4)

Table 8. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in healthy (group 1) and MCI without ADHD (group 4) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q_1	Относительный объем, Q_3	P Манна – Уитни
Кора левого полушария головного мозга	Триангулярная часть нижней лобной извилины	1	0,00276	0,00261	0,00310	0,016
		4	0,00256	0,00244	0,00285	
	Верхнетеменная извилина	1	0,00983	0,00910	0,01079	0,040
		4	0,00937	0,00826	0,01022	
Кора правого полушария головного мозга	Энторинальная извилина	1	0,00081	0,00072	0,00086	0,032
		4	0,00073	0,00065	0,00087	
	Нижнетеменная извилина	1	0,01072	0,01014	0,01142	0,047
		4	0,01016	0,00934	0,01129	
	Полюс лобной доли	1	0,00084	0,00080	0,00090	0,021
		4	0,00079	0,00071	0,00084	
	Полюс височной доли	1	0,00123	0,00117	0,00135	0,035
		4	0,00111	0,00103	0,00132	
Субкортикальные ядра правого полушария головного мозга	Бледный шар	1	0,00132	0,00127	0,00146	0,040
		4	0,00125	0,00115	0,00140	
Левое полушарие мозжечка	Долька ножки I	1	0,01014	0,00911	0,01079	0,027
		4	0,00893	0,00836	0,01004	
	Полушарная долька VIIIB	1	0,00486	0,00460	0,00534	0,007
		4	0,00448	0,00405	0,00490	
Правое полушарие мозжечка	Долька ножки I	1	0,00991	0,00896	0,01076	0,038
		4	0,00904	0,00783	0,01003	
	Полушарная долька VIIIB	1	0,00504	0,00464	0,00572	0,011
		4	0,00417	0,00349	0,00512	
Весь мозжечок		1	0,09336	0,08706	0,09927	0,034
		4	0,08801	0,08343	0,09465	
Боковые желудочки	Левый боковой желудочек	1	0,00280	0,00227	0,00383	0,007
		4	0,00418	0,00307	0,00524	
	Правый боковой желудочек	1	0,00264	0,00215	0,00334	0,003
		4	0,00355	0,00267	0,00484	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.

Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Таблица 9. Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками групп СДВГ без коморбидной патологии (группа 2) и СДВГ с коморбидными ЛКН (группа 3)
Table 9. Significant differences in relative volumes of different brain structures between participants in ADHD without CP (group 2) and ADHD with MCI (group 3) groups

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q ₁	Относительный объем, Q ₃	P Манна – Уитни
Вся кора левого полушария		2	0,19814	0,19535	0,20325	0,036
		3	0,18665	0,17547	0,19868	
Вся кора правого полушария		2	0,19957	0,19430	0,20299	0,024
		3	0,18609	0,17725	0,19747	
Кора больших полушарий мозга в общем		2	0,39594	0,38966	0,40731	0,029
		3	0,37239	0,35181	0,39502	
Все серое вещество больших полушарий (включая кору и подкорковое серое вещество)		2	0,51317	0,49949	0,53252	0,044
		3	0,49887	0,46410	0,52040	
Кора левого полушария головного мозга	Нижнетеменная извилина	2	0,00964	0,00868	0,01082	0,049
		3	0,00860	0,00765	0,00970	
	Нижневисочная извилина	2	0,00721	0,00689	0,00747	0,049
		3	0,00661	0,00616	0,00743	
	Верхневисочная извилина	2	0,00841	0,00816	0,00920	0,017
		3	0,00816	0,00754	0,00834	
	Надкраевая извилина	2	0,00849	0,00821	0,00870	0,044
		3	0,00800	0,00673	0,00847	
	Островковая извилина	2	0,00514	0,00489	0,00545	0,014
		3	0,00471	0,00453	0,00523	
Кора правого полушария головного мозга	Край верхневисочной борозды	2	0,00189	0,00180	0,00205	0,011
		3	0,00169	0,00157	0,00184	
	Нижневисочная извилина	2	0,00685	0,00638	0,00705	0,029
		3	0,00640	0,00551	0,00649	
	Латеральная орбитофронтальная	2	0,00587	0,00552	0,00638	0,019
		3	0,00535	0,00473	0,00597	
	Медиальная орбитофронтальная	2	0,00408	0,00364	0,00416	0,044
		3	0,00376	0,00326	0,00397	
	Средняя височная извилина	2	0,00834	0,00802	0,00877	0,005
		3	0,00725	0,00695	0,00796	
	Ростральная часть среднелобной извилины	2	0,01146	0,01076	0,01191	0,017
		3	0,01053	0,00927	0,01099	
	Верхнелобная извилина	2	0,01550	0,01495	0,01620	0,029
		3	0,01475	0,01298	0,01551	

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$.
Note. Values of $p < 0.01$ are bolded.

Объемы четырех извилин левого полушария и шести извилин правого полушария различались между группами, но эти различия оказались разнонаправленными: в группе СДВГ без КП относительный объем шести извилин был выше группы нормы, а четырех извилин — ниже группы нормы. При этом латеральная орбитофронтальная (объем выше в группе СДВГ без КП) и парагиппокампальная извилины (объем ниже в группе СДВГ без КП) были вовлечены в двусторонние изменения, в то время как остальные шесть извилин имели монолатеральную представленность, хотя правая орбитальная часть нижнелобной извилины демонстрировала тенденцию к различиям, аналогичным слева ($p = 0,089$).

Между тем измерения толщины коры головного мозга показали в группе СДВГ без КП гораздо больше истонченных извилин, чем утолщенных. Достоверное увели-

чение толщины отмечалось лишь в левой ростральной передней поясной извилине ($p = 0,036$). В то же время в группе СДВГ без КП были достоверно истончены правые латеральная орбитофронтальная ($p = 0,027$), верхневисочная ($p = 0,036$), парагиппокампальная ($p = 0,027$) извилины и полюс лобной доли ($p = 0,018$).

Обнаружены достоверные различия в нескольких субкортикальных ядрах серого вещества — объем таламуса слева и скорлупы с обеих сторон был ниже в группе СДВГ без КП, схожую тенденцию демонстрировал с обеих сторон гиппокамп ($p = 0,051$ слева и $p = 0,08$ справа).

Объем четырех долек полушарий мозжечка аналогично шести извилинам коры больших полушарий в группе СДВГ без КП был выше, причем в долях I.III изменения были двусторонними.

Другие общие и частные морфометрические показатели между группами не отличались.

Таким образом, у детей с СДВГ без КП по сравнению с нормой отмечается снижение объема нескольких подкорковых ядер (скорлупы с двух сторон и таламуса слева) с тенденцией к снижению объемов гиппокампа с обеих сторон и с тенденцией к снижению общего объема подкоркового серого вещества головного мозга в целом. В противовес этому у детей этой группы увеличены объемы четырех долек мозжечка с тенденцией еще в нескольких долях, в то время как для корковых извилин характерны разнонаправленные изменения с некоторым преобладанием увеличения объемов (увеличение объема шести и снижение объема четырех извилин) и снижения толщин коры извилин (истончение коры четырех извилин против утолщения коры одной извилины).

В группе СДВГ с ЛКН отмечается достоверное снижение объема коры правых верхнетеменной, супрамargинальной извилин и полюса лобной доли. Также следует отметить, что в группе СДВГ с ЛКН объем коры правого полушария в целом стремится к снижению ($p = 0,104$), тогда как слева эта тенденция не столь отчетлива ($p = 0,218$).

В группе СДВГ с ЛКН по сравнению с группой нормы высокодостоверно снижена толщина коры правой островковой извилины ($p = 0,004$).

В группе СДВГ с ЛКН также отмечается снижение объема обоих хвостатых ядер и правого гиппокампа, причем для правого хвостатого ядра различие высокодостоверно.

Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами не отличались.

В группе ЛКН без СДВГ по сравнению с нормой отмечается достоверное снижение объема коры левых верхнетеменной извилины и триангулярной части нижней лобной извилины, правых энторинальной, нижнетеменной извилин и полюсов лобной и височных извилин.

В группе ЛКН без СДВГ была высокодостоверно снижена толщина энторинальной коры с обеих сторон ($p = 0,006$ слева и $p = 0,008$ справа).

В группе СДВГ с ЛКН также отмечается снижение объема бледного шара в правой подкорковой области.

Значимым в группе СДВГ с ЛКН оказалось снижение всего объема мозжечка, в котором выделялись снижение по одной из долек ножки и полушарий обеих сторон.

Наиболее выраженными и высокодостоверными оказались различия в объемах обоих боковых желудочков, которые показали увеличение в группе СДВГ с ЛКН.

Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами не отличались.

Общий объем коры больших полушарий мозга (включая левую и правую половины) был достоверно ниже в группе СДВГ с ЛКН, что также распространилось и на объем серого вещества больших полушарий в целом. Соответственно в группе СДВГ с ЛКН были снижены объемы коры пяти левополушарных и семи правополушарных извилин, причем в правой средней височной извилине — высокодостоверно. Нижняя височная извилина вовлечена в снижение с обеих сторон, также демонстрирует тенденцию к двусторонности медиальная орбитофронтальная кора (слева $p = 0,065$). Кроме того, ряд извилин показывают тенденцию к снижению объемов коры при СДВГ с ЛКН: левые перешеек поясной извилины ($p = 0,085$), верхнетеменная извилина ($p = 0,054$) и полюс лобной доли ($p = 0,078$); правые клиновидная ($p = 0,065$) и околоспорная ($p = 0,065$) извилины.

Общие толшины коры больших полушарий, в отличие от объемов, достоверных различий не показали, но в группе СДВГ с ЛКН достоверно снижены толшины коры левой и правой веретенообразных извилин ($p = 0,040$ слева и $p = 0,042$ справа), левой орбитальной части нижней лобной извилины ($p = 0,049$) и правого полюса височной доли ($p = 0,019$).

Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами не отличались.

Сравнение морфометрических показателей между группами СДВГ с ЛКН (группа 3) и ЛКН без СДВГ (группа 4) показало, что в группе СДВГ с ЛКН был ниже объем коры левой супрамargинальной извилины ($p = 0,033$). В группе ЛКН без СДВГ оказались объемней оба боковых желудочка ($p = 0,006$ слева и $p = 0,03$ справа). Другие общие и частные показатели объемов и толщин между группами 3 и 4 не отличались.

Дополнительные результаты исследования

Сравнение морфометрических параметров между нормой и объединенной группой участников с СДВГ показало в группе СДВГ высокодостоверное снижение толшины коры правой островковой извилины ($p = 0,007$) и снижение толшины коры правой латеральной затылочной извилины ($p = 0,043$); снижение относительных объемов коры правого лобного полюса ($p = 0,029$) и правой верхнетеменной извилины ($p = 0,040$); снижение относительных объемов правого гиппокампа ($p = 0,040$) и правого хвостатого ядра ($p = 0,025$). Других различий в морфометрических параметрах выявлено не было.

Анализ связей общих морфометрических параметров с возрастом в группе нормы показал, что с увеличением возраста в диапазоне 7–8 лет толщина коры в левом и правом полушариях снижается (коэффициент корреляции Спирмена $R = -0,449$ при $p = 0,032$ слева и $R = -0,497$ при $p = 0,016$ справа), а также снижается относительный объем коры головного мозга ($R = -0,502$ при $p = 0,011$), в то время как объем внутричерепной полости отчетливого увеличения не показал ($R = 0,298$ при $p = 0,147$). В более многочисленной общей выборке наиболее значимую высокодостоверную отрицательную связь показал относительный объем коры головного мозга ($R = -0,317$ при $p = 0,002$). Толщина коры больших полушарий также показала отрицательную связь с возрастом (так же, как и в группе нормы), более значимо справа ($R = -0,281$ при $p = 0,008$), чем слева ($R = -0,247$ при $p = 0,019$). Другие параметры связи с возрастом различий не показали.

Таким образом, относительный объем коры головного мозга и толщина коры головного мозга показали достоверное снижение по мере взросления как в общей выборке, так и в группе нормы 7–8 летних детей. При этом ни один из других показателей (площадь поверхности коры головного мозга, абсолютный объем коры головного мозга, подкоркового серого вещества, абсолютный объем белого вещества, тотальный объем мозга, объем черепа) не показали значимого изменения на этом возрастном отрезке.

Сравнительный анализ связи возраста и относительно объема коры головного мозга между участниками групп показал, что, в отличие от групп нормы и ЛКН без СДВГ, в обеих группах участников с СДВГ никакой отрицательной связи между этими факторами не отмечается ($R = -0,093$ при $p = 0,762$ для группы СДВГ без КП; $R = 0,096$ при $p = 0,732$ для группы СДВГ с ЛКН), т.е. относительный объем коры только у участников с СДВГ с возрастом не снижается. При этом во всех группах отмечается одинаковая слабая тенденция к увеличению объема черепа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Чуть более чем в половине случаев СДВГ сопровождался расстройствами из группы ЛКН. В сочетании с ЛКН преобладал невнимательный тип СДВГ (72,7%), а при СДВГ без КП — комбинированный тип СДВГ (61,5%). Выявлены измененные морфометрические параметры мозга во всех группах патологии, выраженность и локализация которых различались для каждой из них. При прямом сравнении СДВГ без КП и СДВГ с ЛКН установлены существенные и масштабные различия морфометрических параметров между ними.

Ограничения исследования

Недостаточно крупная выборка ограничивает количество и размеры выявленных эффектов. Хотя относительные объемы коры головного мозга, подкорковых ядер и долек мозжечка считаются предпочтительными морфометрическими показателями для поперечных сравнительных исследований, неравномерность связи с внутрисерепным объемом разных извилин может исказить сравнительные результаты. В качестве опоры для расчетов относительных объемов использован внутрисерепной объем, который, с нашей точки зрения, больше отражает размеры головы, но альтернативное применение в качестве опоры объема всего мозга могло дать некоторые несущественно отличающиеся результаты, хотя нет никаких предпосылок считать ту или иную схему расчета более предпочтительной с точки зрения адекватности отражения реальных мозговых изменений. Традиционная обзорная оценка МР-изображений, проводимая специалистом лучевой диагностики, предполагает известную долю субъективизма.

Интерпретация результатов исследования

Это первое отечественное исследование МР-морфометрических параметров мозга у российских детей с СДВГ и ЛКН и первое нейровизуализационное исследование коморбидности СДВГ и ЛКН в мире. Хотя объем нашей выборки сопоставим с другими моноцентровыми исследованиями, он значительно уступает выборкам крупных мультицентровых исследований. Низкая статистическая мощность по сравнению с многоцентровыми исследованиями компенсируется большей качественной точностью исследования, что обеспечивается следующими его характеристиками: фиксация на одном возрастном срезе, точность отбора участников с подтверждением диагнозов данными нейropsychологического и логопедического тестирования когнитивных и речевых функций,

социокультурная однородность выборки, использование одного и того же оборудования МРТ. Таким образом, статистическая мощность ограничивает нас в количестве значимых находок, но те изменения, которые обнаружены, более точно и однородно отражают реальные патофизиологические процессы, и можно быть более уверенными в своих интерпретациях и выводах. Подтверждением адекватного отражения исследованием нейробиологических закономерностей служит тот факт, что в подавляющем большинстве межгрупповых сравнений морфометрических параметров разных отделов мозга (порядка 24 комбинаций), за исключением одного случая (объемы коры извилин больших полушарий в группах 1 и 2), все изменения носили однонаправленный характер (то есть фиксировались только снижения или только увеличения объемов/толщин). Кроме того, как будет показано ниже, результаты нашей работы поразительным образом совпали с данными более крупных исследований с включением генетико-морфометрических корреляций, что также свидетельствует о высокой методологической состоятельности исследования.

Следующее соображение касается ожиданий, связанных с количеством микроструктурных изменений. Когда речь идет о микроструктурных отличиях, следует понимать, что тотальные корковые изменения следует ожидать скорее при олигофрениях или детском церебральном параличе, в то время как при СДВГ, так же как и при многих других детских нейропсихических заболеваниях, характер дисфункциональных отклонений предполагает сравнительно ограниченный масштаб микроструктурных изменений. Поэтому в этом отношении полученные результаты выглядят соразмерными ожиданиям, а в некоторой части даже превосходят их.

В условиях обилия полученных измененных показателей в анализе результатов акцент был направлен только на самые главные из них, которые позволяют обосновывать выводы, меняющие клинические подходы или подтверждающие/опровергающие генеральные научные тренды.

Один из главных результатов заключается в том, что, как видно из табл. 10, для каждой из клинических групп отмечался специфический профиль отличий морфометрических параметров мозга от здоровых участников. Такой результат предполагает дифференцированные патогенетические механизмы этих состояний.

Снижение объемов различных субкортикальных ядер характерно для всех патологических состояний, но наиболее выражено в группах СДВГ, особенно сильно в группе СДВГ с ЛКН, в то время как среди участников с ЛКН без

Таблица 10. Сравнительный характер выявленных морфометрических изменений в группах патологии относительно здоровых участников

Table 10. Comparison of revealed morphometric changes in pathology groups against healthy participants

Группы	Объемы/толщины коры извилин больших полушарий	Объемы субкортикальных ядер больших полушарий	Объемы структур мозжечка	Объемы желудочков
СДВГ без КП	↑ ↑ ↓ ↓	↓ ↓	↑ ↑	—
СДВГ с ЛКН	↓	↓ ↓ ↓	—	—
ЛКН без СДВГ	↓ ↓	↓	↓ ↓ ↓	↑ ↑ ↑

Примечание. Стрелками обозначены повышение или понижение параметров по сравнению с нормой, серым цветом выделены высокодостоверные различия ($p < 0,01$); СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП — коморбидная патология; ЛКН — легкие когнитивные расстройства.

Note. Arrows indicate increase or decrease in parameters compared to normal values; grey color indicates highly significant differences ($p < 0.01$); ADHD (СДВГ) — attention deficit hyperactivity disorder; CP (КП) — comorbid pathology; MCI (ЛКН) — mild cognitive impairment.

СДВГ субкортикальные ядра почти интактны. Если учесть, что все другие исследуемые области мозга не показали однонаправленных изменений в группах СДВГ, можно заключить, что в нашем исследовании уменьшение объема подкорковых ядер (хвостатое ядро, скорлупа, гиппокамп, таламус) является закономерностью, объединяющей две группы СДВГ. В этой части наши данные совпадают с результатами мегаанализа нейровизуализационных данных консорциума ENIGMA, который показал небольшое, но устойчивое снижение объемов прилежащего ядра, миндалевидного тела, хвостатого ядра, гиппокампа и скорлупы [40]. Более того, вариации объемов именно хвостатого ядра и скорлупы, которые показали наиболее значимые изменения в нашей работе, продемонстрировали значительную генетическую согласованность с СДВГ в крупном метаанализе общегеномных ассоциаций с мозговыми объемами [41].

Одновременно между двумя группами СДВГ имеются и различия в изменениях подкорковых ядер (см. табл. 6 и 7). Наиболее достоверным и выраженным является снижение объемов хвостатых ядер в группе СДВГ с ЛКН (в этой группе также не столь значимо снижен объем правого гиппокампа). Хвостатые ядра принимают активное участие в прогнозировании вознаграждения и основанных на этом принятии решений и обучении, связанном с вознаграждением (подкреплении) [42–44]. Их микроструктурные изменения могут быть основой характерных для СДВГ трудностей обучения с подкреплением, нарушений принятия решения и поведения, связанного с немедленным удовлетворением ради малозначимого вознаграждения в ущерб пользе от отсроченного крупного вознаграждения [45–47]. Интересно, что в двух исследованиях коморбидности СДВГ и дислексии, сопоставимых с нашим по размеру выборки, изменения в хвостатых ядрах были выделены в качестве немногочисленных или единственных общих коррелятов для коморбидных состояний [33, 34]. Но хотя нарушения процессов принятия решения и обучения с подкреплением могут быть вовлечены в сочетанные ЛКН, составляющие большинство нашей выборки ЛКН, для изолированных случаев дислексий, дисграфий и диспраксий и в целом для ЛКН эти расстройства менее ожидаемы, чем при СДВГ. Поэтому вероятны другие механизмы общей включенности хвостатых ядер, прежде всего подразумевающие механизмы двигательного контроля. В этом контексте следует обратить внимание на теорию, что в процессе предсказания вознаграждения дорсальный стриатум (хвостатое ядро и скорлупа) через дофаминергические пути из черной субстанции связан с дофаминергическим «тоном», необходимым для выполнения сознательных двигательных движений и перепрограммирования двигательных паттернов, которые будут способствовать получению того же вознаграждения в будущем [48].

Хотя за счет выраженности изменений в группе СДВГ с ЛКН снижение объема хвостатых ядер фиксируется и в общей когорте СДВГ, на самом деле в группе СДВГ без КП отмечалось снижение объемов скорлупы билатерально и таламуса слева, но не хвостатых ядер (см. табл. 6). Наши данные подтверждаются крупным метаанализом генетических вариантов риска СДВГ и морфометрии, который показал, что на региональном уровне набор аллелей *KTN1* с риском СДВГ регулировал экспрессию мРНК и/или объем серого вещества в максимальной степени именно в скорлупе [15], а объем скорлупы является наиболее значимым регулятором среди всех областей мозга, опосредующих связь между рисковыми вариантами гена *KTN1* и СДВГ [49]. Скорлупа также участвует

в прогнозировании вознаграждения, но между ней и хвостатым ядром наблюдаются функциональные различия в этом процессе (скорлупа отвечает за непосредственные ассоциации стимул – действие – вознаграждение, тогда как хвостатое ядро кодирует ошибки предсказания вознаграждения [50–52]), и эти различия могут отражать их разную представленность в двух группах СДВГ.

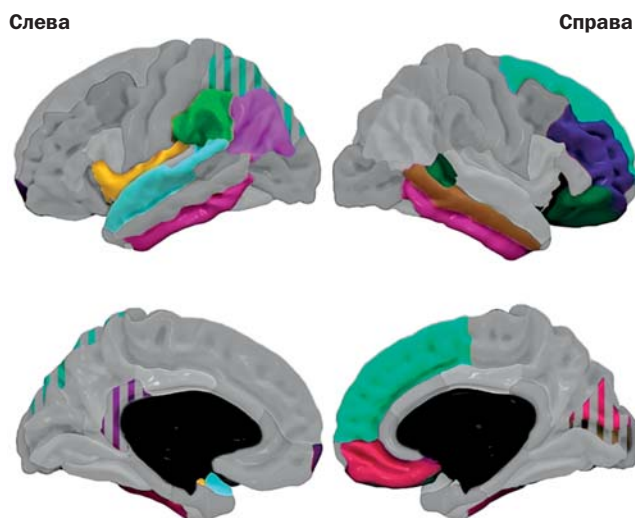
Как показывает прямое межгрупповое сравнение, наиболее выраженные отличия между двумя группами СДВГ фиксируются не для подкорковых ядер, а для объемов коркового серого вещества (см. табл. 9). В группе СДВГ с ЛКН получено снижение в сравнении с группой СДВГ без КП объема всей коры головного мозга и коры каждого из полушарий в целом, а более конкретно в 12 извилинах коры головного мозга (для правой средней височной извилины высокодостоверно). Выраженность и количество этих изменений, превосходящие различия между всеми остальными группами, является главной находкой исследования, подтверждающей его гипотезу.

Картирование меньших корковых объемов в группе СДВГ с ЛКН (см. рисунок) демонстрирует, что, помимо всей корковой поверхности, в значимые изменения вовлечены слева боковые поверхности височных и теменных долей, а справа — медиальные и латеральные поверхности префронтальной лобной коры и латеральная поверхность височной доли, которые отвечают за процессы понимания речи, соматосенсорное и речевое пространственное восприятие, а также планирование и логическое мышление.

Из масштабности корковых изменений следует, что измерения коры головного мозга у участников с СДВГ будут малопродуктивными без исключения или вычленения из выборки КП в виде ЛКН: результаты коморбидных и некоморбидных участников наложатся, и полученный результат будет малоинформативным. Так получилось

Рисунок. Извилины мозга с меньшим относительным объемом коры при СДВГ с ЛКН по сравнению с СДВГ без КП

Figure. Brain gyri with lower relative cortex volume in ADHD with MCI compared to ADHD without CP



Примечание. Сплошным цветом выделены извилины с достоверным снижением объемов коры, заштрихованным — с тенденцией к снижению.

Note. Continuous color indicates gyri with significant decrease in cortical volumes, shaded color — with tendency to decrease.

и в нашем исследовании: сравнение объединенной группы СДВГ со здоровыми детьми показало наличие снижения при СДВГ объемов всего двух извилин и толщин всего двух извилин — которое, возможно, и демонстрирует немногочисленные общие тренды для коморбидных и некоморбидных форм СДВГ. Но если бы опора была только на это сравнение, от нас бы скрылась картина более масштабных корковых изменений и различий внутри участников с СДВГ, и наше понимание патогенеза СДВГ осталось бы поверхностным и неточным. Причем, как видно, значимые различия прячутся и в отношении подкорковых ядер, и в отношении мозжечка.

Между тем ни в одном из мультицентровых крупнокорторных морфометрических, а также почти ни в одном из моноцентровых исследований мозга при СДВГ не учитывался возможный вклад ЛКН в результаты. Частично это может быть связано с относительно низким клиническим интересом к ЛКН по сравнению с другими коморбидными для СДВГ расстройствами. Лишь несколько исследований посвящены морфометрическим изменениям мозга при коморбидности СДВГ и дислексии. С учетом полученных результатов и высокой представленности ЛКН при СДВГ (в нашем исследовании они составили 53% случаев СДВГ) искажение и неполноценность отражения реальных изменений мозга при СДВГ без учета ЛКН могут быть очень существенными. Например, обилие исследований с выявленным снижением объемов височной коры наталкивает авторов на достаточно смелые выводы о том, что «височная доля играет ключевую роль в развитии СДВГ» [5]. Однако в контексте проведенного исследования видно, что височные изменения могут быть обусловлены не изученным в этих работах вкладом ЛКН, главным образом речевых, для которых с топических функциональных позиций височная заинтересованность как раз очень характерна.

Таким образом, результаты исследования дают возможность утверждать, что учет сопутствующих ЛКН позволит углубить понимание патогенетических микроструктурных коррелятов СДВГ, а их неучет в условиях вероятной неоднородной представленности в различных когортах может быть одной из причин не только низкой информативности, но и противоречивости результатов текущих нейровизуализационных исследований СДВГ.

Другой вывод заключается в том, что патогенез СДВГ с ЛКН и без ЛКН существенно различается, причем, судя по масштабу различий, СДВГ с ЛКН гораздо ближе к ЛКН без СДВГ, чем к СДВГ без ЛКН. Это, во-первых, в очередной раз ставит вопрос об общности этиологии СДВГ и ЛКН в случае их коморбидности и в связи с этим — об общности этиологии СДВГ и ЛКН в целом, что давно обсуждается на примерах отдельных состояний [21, 33]. Во-вторых, патогенетические различия подразумевают внедрение в практику ведения детей с СДВГ особой настроенности в отношении коморбидных ЛКН и дифференцированных терапевтических подходов к этим двум статусам, что, исходя из личного опыта наблюдений, как правило, не реализуется или реализуется неэффективно. В таком случае полноценный комплексный терапевтический подход с устранением симптоматики ЛКН и пересмотром монотерапии может значительно повысить лечебную эффективность, как минимум, половины случаев СДВГ, и это является существенным резервом улучшения помощи детям с данной патологией.

Отмечая изменения, специфичные для СДВГ в чистом виде (без КП), помимо снижения объема скорлупы и частично таламуса, обращено внимание на увеличение объемов коры шести извилин и толщины коры

одной извилины одновременно со снижением объемов коры четырех извилин и толщин коры трех извилин, а также увеличение объема отдельных мозжечковых долей (см. табл. 6). Увеличение объемов и толщин коры извилин больших полушарий не является чем-то редким для психоневрологической патологии и ранее демонстрировалось при СДВГ у детей [14–17]. Высказывается несколько разрозненных объяснений этому факту: снижение физиологической синаптической активности [53], компенсаторное увеличение серого вещества вследствие снижения миелинизации и объема белого вещества [53], компенсаторная гиперфункциональность одних корковых зон вследствие недостаточности других [15], болтливость при СДВГ — как компенсаторная гиперфункция с увеличением объема коры лобных извилин [17]. В связи с этим предлагается обратить внимание на дополнительные результаты представленного исследования. Здоровые участники и группа ЛКН без СДВГ показывают незначительное, но уверенное снижение относительного объема коры больших полушарий по мере увеличения возраста в коротком возрастном диапазоне от 7 до 8 лет, и этот результат соответствует установленным в нейронауках представлениям о физиологическом снижении с возрастом объемов и толщины коры головного мозга. Однако участники обеих групп СДВГ не показали данного тренда, поэтому можно утверждать, что при СДВГ в нашем исследовании объемы коры не снижаются с возрастом так, как это полагается физиологически.

Соответственно сделано предположение, что данная задержка физиологического снижения в отдельных участках коры больших полушарий может быть весомой причиной увеличенных объемов этих структур по сравнению с другими группами. Это может трактоваться как задержка или более позднее включение физиологических динамических изменений мозга, что клинко-функционально более всего будет отражаться в явлении инфантилизма. Данным механизмом можно объяснить и увеличение объемов отдельных долек мозжечка.

Сформулированная нами гипотеза причины увеличения объемов серого вещества извилин головного мозга при СДВГ высказывается впервые. Предполагается, что при чистых формах СДВГ может быть параллельное наличие двух патогенетических нейрокогнитивных процессов: 1) патологическое недоразвитие объемов одних нейроморфологических субстратов, что клинически отражается в недостаточности соответствующих когнитивных функций; 2) задержка физиологических структурных изменений других нейроморфологических субстратов, что будет сопровождаться их увеличением и клинически — инфантилизацией отдельных составляющих психической деятельности.

В целом для всех патологических групп характерно преобладание правосторонних изменений во всех анатомических отделах, что воспроизводит результаты большинства других исследований [11, 16, 54]. Эта преимущественно правосторонняя локализация коррелирует и с большей выраженностью клинических симптомов, и с правосторонней функциональной активностью мозга при СДВГ по данным других работ [11, 55].

Что касается ЛКН, принято решение воздержаться от детального анализа результатов участников с данной патологией, так как, несмотря на определенную этиологическую и клиническую общность [56], группа патологий ЛКН включает различные состояния, каждое из которых имеет собственные нейровизуализационные корреляты. Тем не менее, следует особо отметить выявленное впер-

вые расширение боковых желудочков, которое в группе ЛКН без СДВГ высокодостоверно превышает абсолютные объемы желудочков здоровых детей на 48–53%, а относительные объемы — на 47–56% (см. табл. 8). Измерение размеров боковых желудочков, как правило, находится на периферии исследовательского внимания к мозговой морфометрии при нейropsychических заболеваниях, хотя в последнее время появились данные в отношении аутизма [49, 57]. Это связано с тем, что исследователей интересуют психофункциональные области мозга, к которым боковые желудочки не относятся. Между тем в неврологии изменения боковых желудочков рассматриваются в качестве маркеров органических изменений мозга. В частности, расширение желудочков появляется в первые 6 мес жизни как следствие перивентрикулярной лейкомаляции и потери белого вещества при мозговой ишемии-гипоксии у недоношенных, а также как следствие умеренного перинатального поражения головного мозга (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) [58–60].

В связи с этим уместно отметить и более частое распространение среди ЛКН (без СДВГ и с СДВГ), по данным обзорной оценки МР-изображений, асимметрий желудочков и мелких кистозных изменений резидуального генеза (см. табл. 5).

Таким образом, мы можем предположить, что нетяжелые перинатальные события, оставляя морфометрические метки в виде небольших расширений боковых желудочков, могут присутствовать в анамнезе и, соответственно, влиять на развитие ЛКН у детей. Этот важный вывод направляет к переосмыслению некоторых тезисов МКБ-10, согласно которым специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга», а также вытекающего из них представления об оторванности состояний из группы ЛКН от нейропатологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты представленного исследования точно воспроизводят результаты других работ в отношении специфичности изменений различных подкорковых ядер для отдельных групп СДВГ и наличия при СДВГ преимущественно правосторонних микроструктурных изменений на всех анатомических уровнях. Кроме того, впервые показано, что морфометрические параметры мозга при СДВГ у младших школьников в зависимости от наличия или отсутствия ЛКН существенно различаются, при этом различия между этими статусами достигают таких масштабов, что охватывают объемы тотального серого вещества головного мозга и всей коры больших полушарий. С учетом высокой распространенности коморбидных ЛКН при СДВГ этот результат делает актуальным пересмотр организации морфометрических исследований СДВГ с целью объективизации результатов и углубления понимания патогенеза СДВГ. Кроме того, напрашивается необходимость пересмотра клинических подходов к ведению детей с СДВГ. Впервые было показано расширение боковых желудочков у детей с ЛКН без СДВГ, что вместе с большей частотой условно-патологических макроструктурных изменений актуализирует переоценку этиологии этих состояний, так как высоковероятно свидетельствует о перенесенной перинатальной патологии мозга в анамнезе существенной части участников с ЛКН. Результаты исследования позволяют предполо-

жить при чистом варианте СДВГ наличие одновременно двух патогенетических траекторий — недоразвития коры в одних областях и задержки возраст-зависимых физиологических изменений коры в других, что имеет фундаментальное значение для понимания процессов нейроонтогенеза при этих состояниях. По мере продолжения исследования есть цель получить более мощное статистическое подтверждение уже зафиксированных отклонений и, возможно, выявить новые закономерности в изучаемой области.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Г.А. Каркашадзе — чтение лекций для фармацевтических компаний Opella Healthcare Russia, «Материя Медика Холдинг», «Герофарм», Organon, «Сотекс».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С.А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия).

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

George A. Karkashadze — lecturing for pharmaceutical companies Opella Healthcare Russia, Materia Medica Holding, GEROPHARM, Organon, Sotex.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Bionorica, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria).

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Г.А. Каркашадзе — планирование исследования, контроль проведения исследования, рекрутинг участников, неврологическое обследование, статистическая обработка и анализ данных, подготовка текста публикации.

А.И. Фирумянц — оценка и проверка качества МР-изображений, участие в МР-морфометрии, подготовка публикации.

Н.С. Шилко — IT-поддержка и программный инжиниринг МР-морфометрии.

Н.С. Сергиенко — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Ю.В. Нестерова — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Л.М. Яцык — рекрутинг участников, неврологическое обследование.

Е.Н. Руденко — неврологическое обследование.

М.И. Полле — психиатрическое обследование.

Т.А. Салимгареева — логопедическое обследование, контроль проведения исследования.

Т.Ю. Гогберашвили — нейропсихологическое обследование.

Н.Е. Сергеева — нейропсихологическое обследование.

Т.А. Константиныди — нейропсихологическое обследование.

С.Х. Садиллоева — нейропсихологическое обследование.

М.А. Куракина — логопедическое обследование.

В.В. Дьяченко — проведение МРТ.

И.А. Поваляева — статистическая обработка и анализ данных.

Е.В. Богданов — программный инжиниринг МР-морфометрии.

А.И. Рыкунова — статистическая обработка и анализ данных.

Е.А. Вишнева — планирование исследования, контроль проведения исследования.

Е.В. Кайтукова — планирование исследования, контроль проведения исследования.

К.Е. Эфендиева — подготовка публикации.

Л.С. Намазова-Баранова — планирование исследования, общее руководство, подготовка публикации.

AUTHORS' CONTRIBUTION

George A. Karkashadze — study planning and control, patients' enrolment, neurological examination, statistical processing and data analysis, manuscript text preparation.

Alexey I. Firumyants — evaluation of MR brain image, quality check of MR brain images, participation in MR morphometry, manuscript text preparation.

Nikita S. Shilko — IT support and software engineering of MR morphometry.

Nataliya S. Sergienko — patients' enrolment, neurological examination.

Yuliya V. Nesterova — patients' enrolment, neurological examination.

Leonid M. Yatsyk — patients' enrolment, neurological examination.

Elena N. Rudenko — neurological examination.

Mikhail I. Polle — psychiatric examination.

Tatiana A. Salimgareeva — logopedic examination, study control.

Tinatin Yu. Gogberashvili — neuropsychological examination.

Nataliya E. Sergeeva — neuropsychological examination.

Tatiana A. Konstantinidi — neuropsychological examination.

Safarbegim Kh. Sadilloeva — neuropsychological examination.

Marina A. Kurakina — logopedic examination.

Viktor V. Dyachenko — conducting MRI.

Inessa A. Povalyaeva — statistical processing and data analysis.

Evgeniy V. Bogdanov — software engineering of MR morphometry.

Anastasiya I. Rykunova — statistical processing and data analysis.

Elena A. Vishneva — study planning and control.

Elena V. Kaytukova — study planning and control.

Kamilla E. Efendieva — manuscript preparation.

Leyla S. Namazova-Baranova — study planning, overall guidance, manuscript text preparation.

ORCID

Г.А. Каркашадзе

<https://orcid.org/0000-0002-8540-3858>

А.И. Фирумянц

<https://orcid.org/0000-0002-5282-6504>

Н.С. Сергиенко

<https://orcid.org/0000-0002-5036-8407>

Ю.В. Нестерова

<https://orcid.org/0000-0002-0596-631X>

Л.М. Яцык

<https://orcid.org/0000-0003-0892-3726>

Т.Ю. Гогберашвили

<https://orcid.org/0000-0001-9790-7490>

Н.Е. Сергеева

<https://orcid.org/0000-0001-7218-8434>

М.А. Куракина

<https://orcid.org/0009-0006-3747-3743>

А.И. Рыкунова

<https://orcid.org/0000-0001-5790-6223>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

Е.В. Кайтукова

<https://orcid.org/0000-0002-8936-3590>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

Л.С. Намазова-Баранова

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Opel N, Goltermann J, Hermesdorf M, et al. Cross-Disorder Analysis of Brain Structural Abnormalities in Six Major Psychiatric Disorders: A Secondary Analysis of Mega- and Meta-analytical Findings From the ENIGMA Consortium. *Biol Psychiatry*. 2020;88(9):678–686. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.04.027>
- Dipietro L, Gonzalez-Mego P, Ramos-Estebanez C, et al. The evolution of Big Data in neuroscience and neurology. *J Big Data*. 2023;10(1):116. doi: <https://doi.org/10.1186/s40537-023-00751-2>
- Фирумянц А.И., Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А. и др. Морфометрия головного мозга — передовой метод нейровизуализационного картирования у детей // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 6. — С. 521–527. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707> [Firumyants AI, Namazova-Baranova LS, Karkashadze GA, et al. Brain Morphometry is an Advanced Method of Neuroimaging Mapping in Children. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(6):521–527. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i6.2707>]

- Yu M, Gao X, Niu X, et al. Meta-analysis of structural and functional alterations of brain in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Psychiatry*. 2023;13:1070142. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1070142>
- Albajara Sáenz A, Villemonteix T, Massat I. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(4):399–405. doi: <https://doi.org/10.1111/dmcn.14050>
- Bedford SA, Lai MC, Lombardo MV, et al. Brain-charting autism and attention deficit hyperactivity disorder reveals distinct and overlapping neurobiology. *medRxiv [Preprint]*. 2023:2023.12.06.23299587. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.12.06.23299587>
- Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A Coordinated Analysis of Large-Scale Clinical and Population-Based Samples. *Am J Psychiatry*. 2019;176(7):531–542. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091033>
- Narr KL, Woods RP, Lin J, et al. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity

- disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(10):1014–1022. doi: <https://doi.org/10.1097/CHI.0b013e3181b395c0>
9. Silk TJ, Beare R, Malpas C, et al. Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder: contribution of thickness and surface area to volume. *Cortex*. 2016;82:1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.05.012>
10. Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(49):19649–19654. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0707741104>
11. Almeida L, Ricardo-Garcell J, Prado H, et al. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study. *J Psychiatr Res*. 2010;44(16):1214–1223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.04.026>
12. Ambrosino S, de Zeeuw P, Wierenga LM, et al. What can cortical development in attention-deficit/hyperactivity disorder teach us about the early developmental mechanisms involved? *Cereb Cortex*. 2017;27(9):4624–4634. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx182>
13. Wolosin SM, Richardson ME, Hennessey JG, et al. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(1):175–184. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.20496>
14. Almeida Montes L, Prado Alcántara H, Martínez García R, et al. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations. *J Atten Disord*. 2012;17(8):641–654. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054711434351>
15. Luo X, Lin X, Ide JS, et al. Male-specific, replicable and functional roles of genetic variants and cerebral gray matter volumes in ADHD: a gene-wide association study across KTN1 and a region-wide functional validation across brain. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2023;17(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00536-0>
16. Chiang HL, Lin HY, Tseng WI, et al. Neural substrates underpinning intra-individual variability in children with ADHD: A voxel-based morphometry study. *J Formos Med Assoc*. 2022;121(2):546–556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.06.003>
17. Kaya BS, Metin B, Tas ZC, et al. Gray matter increase in motor cortex in pediatric ADHD: a voxel-based morphometry study. *J Atten Disord*. 2018;22(7):611–618. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054716659139>
18. Makris N, Liang L, Biederman J, et al. Toward Defining the Neural Substrates of ADHD: A Controlled Structural MRI Study in Medication-Naïve Adults. *J Atten Disord*. 2015;19(11):944–953. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054713506041>
19. Moreno-Alcázar A, Ramos-Quiroga JA, Radua J, et al. Brain abnormalities in adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder revealed by voxel-based morphometry. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;254:41–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2016.06.002>
20. Backhausen LL, Herting MM, Tamnes CK, Vetter NC. Best Practices in Structural Neuroimaging of Neurodevelopmental Disorders. *Neuropsychol Rev*. 2022;32(2):400–418. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09496-2>
21. Mueller KL, Tomblin JB. Examining the comorbidity of language disorders and ADHD. *Top Lang Disord*. 2012;32(3):228–246. doi: <https://doi.org/10.1097/TLD.0b013e318262010d>
22. Katsarou DV, Efthymiou E, Kougioumtzis GA, et al. Identifying Language Development in Children with ADHD: Differential Challenges, Interventions, and Collaborative Strategies. *Children (Basel)*. 2024;11(7):841. doi: <https://doi.org/10.3390/children11070841>
23. Tsui KW, Lai KY, Lee MM, et al. Prevalence of motor problems in children with attention deficit hyperactivity disorder in Hong Kong. *Hong Kong Med J*. 2016;22(2):98–105. doi: <https://doi.org/10.12809/hkmj154591>
24. DuPaul GJ, Gormley MJ, Laracy SD. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment. *J Learn Disabil*. 2013;46(1):43–51. doi: <https://doi.org/10.1177/0022219412464351>
25. Chan ESM, Shero JA, Hand ED, et al. Are Reading Interventions Effective for At-Risk Readers with ADHD? A Meta-Analysis. *J Atten Disord*. 2023;27(2):182–200. doi: <https://doi.org/10.1177/10870547221130111>
26. McGrath LM, Stoodley CJ. Are there shared neural correlates between dyslexia and ADHD? A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *J Neurodev Disord*. 2019;11(1):31. doi: <https://doi.org/10.1186/s11689-019-9287-8>
27. Jednoróg K, Gawron N, Marchewka A, et al. Cognitive subtypes of dyslexia are characterized by distinct patterns of grey matter volume. *Brain Struct Funct*. 2014;219(5):1697–1707. doi: <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0595-6>
28. Xia Z, Hoeft F, Zhang L, Shu H. Neuroanatomical anomalies of dyslexia: Disambiguating the effects of disorder, performance, and maturation. *Neuropsychologia*. 2016;81:8–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.003>
29. Liégeois F, Mayes A, Morgan A. Neural Correlates of Developmental Speech and Language Disorders: Evidence from Neuroimaging. *Curr Dev Disord Rep*. 2014;1(3):215–227. doi: <https://doi.org/10.1007/s40474-014-0019-1>
30. Morgan A, Bonthron A, Liégeois FJ. Brain basis of childhood speech and language disorders: are we closer to clinically meaningful MRI markers? *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(6):725–730. doi: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000420>
31. Ullman MT, Clark GM, Pullman MY, et al. The neuroanatomy of developmental language disorder: a systematic review and meta-analysis. *Nat Hum Behav*. 2024;8(5):962–975. doi: <https://doi.org/10.1038/s41562-024-01843-6>
32. Lee MM, Drury BC, McGrath LM, Stoodley CJ. Shared grey matter correlates of reading and attention. *Brain Lang*. 2023;237:105230. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2023.105230>
33. Jagger-Rickels AC, Kibby MY, Constance JM. Global gray matter morphometry differences between children with reading disability, ADHD, and comorbid reading disability/ADHD. *Brain Lang*. 2018;185:54–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2018.08.004>
34. Langer N, Benjamin C, Becker BLC, Gaab N. Comorbidity of reading disabilities and ADHD: Structural and functional brain characteristics. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(9):2677–2698. doi: <https://doi.org/10.1002/hbm.24552>
35. Brown TT, Jernigan TL. Brain development during the preschool years. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(4):313–333. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-012-9214-1>
36. Vijayakumar N, Mills KL, Alexander-Bloch A, et al. Structural brain development: A review of methodological approaches and best practices. *Dev Cogn Neurosci*. 2018;33:129–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.11.008>
37. O'Brien LM, Ziegler DA, Deutsch CK, et al. Statistical adjustments for brain size in volumetric neuroimaging studies: Some practical implications in methods. *Psychiatry Res*. 2011;193(2):113–122. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2011.01.007>
38. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968–980. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>
39. Backhausen LL, Herting MM, Buse J, et al. Quality Control of Structural MRI Images Applied Using FreeSurfer-A Hands-On Workflow to Rate Motion Artifacts. *Front Neurosci*. 2016;10:558. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00558>
40. Hoogman M, Bralten J, Hibar DP, et al. Subcortical brain volume differences in participants with attention deficit hyperactivity disorder in children and adults: a cross-sectional mega-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(4):310–319. doi: [10.1016/S2215-0366\(17\)30049-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30049-4)
41. Klein M, Walters RK, Demontis D, et al. Genetic Markers of ADHD-Related Variations in Intracranial Volume. *Am J Psychiatry*. 2019;176(3):228–238. doi: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18020149>
42. Houk JC, Adams JL, Barto AG. A Model of How the Basal Ganglia Generate and Use Neural Signals that Predict Reinforcement. In: *Models of Information Processing in the Basal Ganglia*. Houk JC, Davis JL Beiser DG, eds. Cambridge, MA: MIT Press; 1995. Ch. 13. pp. 249–270. doi: <https://doi.org/10.7551/mitpress/4708.001.0001>
43. Haruno M, Kuroda T, Doya K, et al. A neural correlate of reward-based behavioral learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J Neurosci*. 2004;24(7):1660–1665. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3417-03.2004>
44. O'Doherty J, Dayan P, Friston K, et al. Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*. 2003;38:329–337.

45. Doidge JL, Flora DB, Toplak ME. A Meta-Analytic Review of Sex Differences on Delay of Gratification and Temporal Discounting Tasks in ADHD and Typically Developing Samples. *J Atten Disord*. 2021;25(4):540–561. doi: <https://doi.org/10.1177/1087054718815588>
46. Ziegler S, Pedersen ML, Mowinckel AM, Biele G. Modelling ADHD: A review of ADHD theories through their predictions for computational models of decision-making and reinforcement learning. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;71:633–656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.09.002>
47. Luman M, Tripp G, Scheres A. Identifying the neurobiology of altered reinforcement sensitivity in ADHD: a review and research agenda. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(5):744–754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.021>
48. Lisman JE, Grace AA. The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. *Neuron*. 2005;46(5):703–713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002>
49. Prigge MBD, Lange N, Bigler ED, et al. A 16-year study of longitudinal volumetric brain development in males with autism. *Neuroimage*. 2021;236:118067. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118067>
50. Brovelli A, Nazarian B, Meunier M, Boussaoud D. Differential roles of caudate nucleus and putamen during instrumental learning. *Neuroimage*. 2011;57(4):1580–1590. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.059>
51. Haruno M, Kawato M. Different neural correlates of reward expectation and reward expectation error in the putamen and caudate nucleus during stimulus-action-reward association learning. *J Neurophysiol*. 2006;95(2):948–959. doi: <https://doi.org/10.1152/jn.00382.2005>
52. Guida P, Michiels M, Redgrave P, et al. An fMRI meta-analysis of the role of the striatum in everyday-life vs laboratory-developed habits. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;141:104826. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104826>
53. Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, et al. Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2003;362(9397):1699–1707. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14842-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14842-8)
54. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(12):1361–1369. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.011>
55. Hart H, Radua J, Nakao T, et al. Meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of inhibition and attention in attention-deficit/hyperactivity disorder: exploring task-specific, stimulant medication, and age effects. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):185–198. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.277>
56. Каркашадзе Г.А., Гогберашвили Т.Ю., Константиныди Т.А. и др. Одномоментное популяционное исследование распространенности легких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2023. — Т. 78. — № 4. — С. 329–347. — doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12460> [Karkashadze GA, Kaitukova EV, Gogberashvili TY, et al. A Single-Stage Population-Based Study of the Relationship between Cognitive and Somatic Health Parameters in Children of Secondary School Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):408–430. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn14392>]
57. Shiohama T, Ortug A, Warren JLA, et al. Small Nucleus Accumbens and Large Cerebral Ventricles in Infants and Toddlers Prior to Receiving Diagnoses of Autism Spectrum Disorder. *Cereb Cortex*. 2022;32(6):1200–1211. doi: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab283>
58. Chao CP, Zaleski CG, Patton AC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings. *Radiographics*. 2006;26(Suppl 1):S159–S172. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.26si065504>
59. Fichera G, Stramare R, Bisogno G, et al. Neonatal cerebral ultrasound: anatomical variants and age-related diseases. *J Ultrasound*. 2024;27(4):993–1002. doi: <https://doi.org/10.1007/s40477-024-00914-8>
60. Varghese B, Xavier R, Manoj VC, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Indian J Radiol Imaging*. 2016;26(3):316–327. doi: <https://doi.org/10.4103/0971-3026.190421>

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ДЛЯ РОДИТЕЛЕЙ

Под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой

Москва: Педиатръ, 2024. 880 с.

Энциклопедия для родителей — это уникальный образовательный проект Союза педиатров России, направленный на просвещение родителей по вопросам сохранения и укрепления здоровья детей, обновленный в 2024 г.

В книге вы найдете самую проверенную информацию по следующим темам: рациональное питание, развитие и воспитание детей, профилактика вакциноуправляемых инфекций, оказание первой помощи, социальные и юридические аспекты родительства.

Энциклопедия для родителей — ваш надежный помощник и советчик на каждом этапе роста и развития ребенка, и мы надеемся, что эта книга станет незаменимым источником знаний и поддержки для вас и вашей семьи.

