

Тревожные состояния у детей с гиперкинетическим расстройством

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

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева,

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

Резюме. В статье обзорного характера раскрываются проблемы коморбидности гиперкинетического и тревожных расстройств. Показано, что рассматриваемые расстройства имеют общие этиологические и патогенетические факторы, а также клинические симптомы. Кроме того, терапия обоих патологических состояний имеет сходные мишени, что вызывает предположение о том, что гиперкинетическое расстройство и тревожные расстройства детского возраста можно назвать не просто сопутствующими, но и коморбидными.

Ключевые слова: гиперкинетическое расстройство, тревожное расстройство, импульсивность, дефицит внимания, терапия.

Anxiety in children with hyperkinetic disorder (literature review)

Gasanov R.F.¹, Makarov I.V.^{1,2}, Emelina D.A.¹

¹ V.M. Bekhterev National research medical center for psychiatry and neurology

² North-Western I.I. Mechnikov State Medical University

Summary. The review article reveals the problems of hyperkinetic and anxiety disorders comorbidity. It is shown that these disorders have common etiological and pathogenetic factors, as well as clinical symptoms. In addition, the therapy of both pathological conditions has similar targets, which suggests that the hyperkinetic disorder and anxiety disorders of childhood can be called not only concomitant, but also comorbid.

Key words: hyperkinetic disorder, anxiety disorder, impulsivity, attention deficit, therapy.

Актуальность настоящего исследования определяется многими факторами, но одно то, что около 25% детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (СДВГ) отвечает критериям, по крайней мере, одного тревожного расстройства, привлекает все большее внимание специалистов. С другой стороны, при тревожных расстройствах частота выявления СДВГ составляет около 15%, что также превышает распространенность данного расстройства в общей популяции, где, по мнению исследователей, установлен интервал в 6-10% [19]. Частота коморбидных тревожных расстройств у взрослых с СДВГ достигает 50%, сочетаясь с высокой частотой расстройств настроения, антисоциальным поведением, алкогольной и лекарственной зависимостью [15; 16], а у детей сопутствующие тревожные расстройства усиливают симптомы СДВГ [60]. Наиболее часто коморбидные расстройства наблюдаются при комбинированном типе СДВГ, которые по МКБ 10 соответствуют критериям гиперкинетического расстройства (ГР). Авторы отмечают, что у мальчиков с ГР чаще, чем у девочек, встречаются все виды тревожных расстройств, за исключением тревожного расстройства, связанного с разлукой. Это объясняется, в первую очередь, высокой частотой ГР среди мальчиков: соотношение пациентов мужского и женского пола составляет 4:1 в общей популяции, а среди обратившихся за лечением достигает 9:1 [30]. Тревожное расстройство разлуки чаще отмечается у девочек с СДВГ с преобладанием невнимательности, а генерализованное тревожное расстройство — у девочек с ГР [47].

Дети с ГР и коморбидными тревожными расстройствами испытывают большие трудности самоконтроля и обучения, имеют более низкое качество жизни и более напряженные семейные отношения [18]. У детей с сопутствующими тревожными расстройствами с течением времени усиливаются симптомы ГР. Это может свидетельствовать о том, что сопутствующая тревога усугубляет симптомы ГР при отсутствии терапевтического сопровождения. Таким образом, наличие коморбидных расстройств у больных с ГР определяет более тяжелое течение, худший прогноз и резистентность к терапии [58; 60]. И если тревожные расстройства (ТР) отрицательно сказываются на функционировании детей с ГР, то мишенью терапевтического вмешательства в условиях коморбидности заболеваний должен, вероятно, стать патологически высокий уровень тревоги в структуре расстройства.

Особенности когнитивных нарушений у детей с гиперкинетическим расстройством, сочетающимся с тревожными. Один из вопросов, обсуждаемых в литературе последних лет, заключается в том, что присоединение тревоги изменяет симптоматику и нейрокогнитивные характеристики детей с ГР. В 2009 году R. Tannock [72] отмечал, что влияние ТР на симптоматику ГР неоднозначно и недостаточно изучено. Ряд авторов подчеркивали, что наличие беспокойства связано с несколько более высоким уровнем невнимательности относительно импульсивности [41], хотя в большинстве исследований основное внимание уделялось тому, как тревога влияет на симптомы ГР, и удивительно мало исследований по-

связалось тому, влияет ли наличие ГР на уровень и характер симптомов тревоги. Одна из причин этого недостатка в исследованиях заключается в том, что большинство исследований ГР не включали группу сравнения с тревожными расстройствами без сочетания с ГР. В одном исследовании, где включили группу сравнения, К. Manassis, R. Tannock и J. Barbosa (2000) обнаружили, что дети с ГР и тревожными расстройствами отличалась снижением слухового восприятия эмоционально окрашенных стимулов [49]. Некоторые исследования показали, что у детей с ГР и высокой тревожностью более выражен дефицит оперативной памяти и скорость мыслительных процессов [60], в центре которого лежит невнимательность, относящаяся к основным симптомам ГР. Существует также высокая степень совпадения симптомов между ГР и ТР. Дети с генерализованным тревожным расстройством, например, часто проявляют симптомы раздражительности, беззаботности и трудности концентрации внимания, а дефицит внимания при тревожных расстройствах встречается в 24% случаев [9]. Хотя большинство экспериментальных исследований, проведенных с независимыми группами сравнения детей с тревожными расстройствами или ГР, подтверждают эти различия [13; 36; 65], прямого сравнения механизмов внимания у детей с двумя типами расстройств не проводилось. Хотя предпринимались попытки изучения тормозного контроля, или контроля ингибирования. Так, в некоторых исследованиях установлено, что дети с ГР, страдающие тревожными расстройствами, как правило, хуже справляются с задачами тормозного контроля [49; 61], чем те, у которых среди сопутствующих расстройств не наблюдались тревожные состояния. Помимо контроля ингибирования, исследовали свойства внимания и рабочую память. Например, в одном исследовании показано, что дети с ГР, страдающие ТР, обнаружили более высокий уровень селективного внимания [75], в других — обнаружили гораздо большие, чем вне коморбидности расстройств, нарушения в функционировании рабочей памяти [59; 73]. В целом, наличие тревоги у детей с ГР неоднозначно отражается на когнитивном функционировании и зависит от уровня тревоги. Например, умеренное беспокойство, с одной стороны, может усилить бдительность, но также может и нарушить более когнитивно трудоемкие процессы, такие как рабочая память [52; 72]. Именно поэтому считается, что дети с ГР и коморбидными тревожными расстройствами являются особенно уязвимой группой с точки зрения когнитивного функционирования с дополнительным дефицитом рабочей памяти [39].

Хотя в предыдущих исследованиях было показано, что дети с ГР и ТР менее импульсивны, у этих детей более выражена невнимательность [18] и в большей мере наблюдаются познавательные и исполнительные трудности [73], чем у пациентов только с ГР. Возможно, усугубление трудностей с исполнительным функционированием для детей с ГР и ТР в сочетании с уклонениями и не-

гативными мыслями, связанными с тревогой, могут отрицательно сказаться на социальной адаптации [18; 32; 43; 55] и академической успеваемости. Однако необходимо отметить, что последнее поддерживаются не всеми авторами [33; 38; 46]. Особый интерес представляет поведение симптомов импульсивности и невнимательности у детей с ГР при присоединении тревожных расстройств. Ряд исследователей отмечают, что тревога при ГР снижает уровень импульсивности, но увеличивает уровень невнимательности [21; 60].

S.R. Pliszka с соавторами [60, P. 155] представили результаты исследования, в которых показано, что дети с ГР и ТР менее склонны проявлять неактивное и гиперактивное поведение и имеют более длительное время реакции на внешние стимулы, чем дети с ГР без сочетания с ТР. Эти результаты согласуются с исследованиями P.S. Jensen, D. Martin, D. Cantwell [42], которые предположили существование отдельного подтипа ГР с сопутствующей тревожностью, который патогенетически отличается от известных вариантов ГР. Этот подтип, возможно, отличается более низким уровнем импульсивности; дети, относящиеся к данному подтипу лучше справляются с заданиями экспериментальной парадигмы стоп-сигналов, которые измеряют ингибирование реакции. С другой стороны, задачи, связанные с измерением рабочей памяти и последовательным усложнением задачи особенно сложны для пациентов с сопутствующим ГР и тревожными расстройствами [21, P. 141]. Как будет сказано ниже, эта гипотеза о влиянии тревоги на импульсивность и рабочую память явилась предметом наиболее острых дискуссий в последние годы.

Многие авторы сосредоточились на исследовании когнитивных дефицитов при ГР с использованием таких инструментов, как задача остановки и мера ингибирования ответа. Эти методы исследования позволили лучше понять, как беспокойство и тревога влияет на импульсивность и когнитивное функционирование при ГР. Мета-анализ клинической литературы, использующей стоп-задачу у пациентов с ГР, не обнаружил, что тревога усиливает ингибирование реакции. Авторы объяснили это тем, что «усиленное ингибирование реакции у тревожных детей может проявляться только в ситуациях с высокими требованиями к ингибированию реакции» [57, P. 420]. J. Oosterlaan и J.A. Sergeant [58] изучали дефицит в ответ на реинжиниринг (возобновление деятельности) у детей с ГР и обнаружили большую изменчивость в латентности реинжиниринга ответа при отсутствии отличия от обычных сверстников с точки зрения способности восстанавливаться, хотя отметили, что тревога усиливает ингибирование реакции. Эти данные были подтверждены К. Manassis, R. Tannock и J. Barbosa [49], которые показали, что дети с ГР и сопутствующими тревожными расстройствами обнаружили лучшее ответное торможение на остановку, чем у детей с ГР без коморбидных ТР. Недавнее исследование 28 взрослых пациентов с ГР с участием группы контроля из 34 человек [64] показало, что проявление дисфункции памяти у взрослых с

ГР снижалось в ответ на появление ситуационной тревоги, связанной с задачей, а не было связано с недостаточно высоким уровнем развития рабочей памяти или низкой семантической организацией. Этот результат, безусловно, подтверждает вышеупомянутое утверждение о том, что одной из причин беспокойства, которое может быть заметным в ГР, является страх, связанный с недостаточным социальным или когнитивным функционированием. Ввиду того факта, что ГР приводит к нарушениям в этих областях, такие опасения могут рассматриваться как адекватные реакции на угрожающие ситуации.

Широко известный проект мультимодального терапевтического исследования детей с СДВГ (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD, или, МТА) подготовил большое количество данных о ГР с сопутствующей тревожностью. В одном из исследований, в которых использовались данные проекта МТА [51], группа ГР/ТР оказалась больше невнимательной, чем импульсивной. Другая статья МТА [56] показала, что наличие беспокойства способствует нормализации поведения. Последнее крупное исследование тревожности у детей с ГР с использованием данных МТА изучало тревогу как предиктор и конечную переменную. Существенным предположением, которое вышло из этого исследования, была концепция, согласно которой «страх и тревога у детей с ГР могут быть качественно иным, чем фобическое поведение, которое часто присутствует у пациентов, не страдающих ГР» [41, Р. 155] и является, своего рода, компенсаторным инструментом. В подтверждение этого предложения авторы отметили, что в исследовании МТА беспокойство было больше связано с негативной эмоциональностью и разрушительным социальным поведением, чем с боязливым / фобическим поведением. Этот вывод соответствует приведенному выше утверждению Т.Е. Brown [21] о том, что тревога у детей с гиперкинетическим расстройством отражает озабоченность по поводу компетентности и производительности. Таким образом, наличие тревоги может частично ингибировать импульсивность, однако, одновременно, и ухудшать операционную память, усугубляя другие когнитивные дефициты. Кроме того, беспокойство, которое испытывают пациенты с ГР, может быть больше связано с неспособностью функционировать в повседневной жизни из-за социальной и когнитивной недостаточности, чем типичное фобическое поведение. В свою очередь, опасения плохой познавательной деятельности, наблюдаемые при ГР, могут на самом деле в конечном итоге препятствовать когнитивной деятельности, которая первоначально была источником беспокойства [67].

Этиология и патогенез гиперкинетического и тревожных расстройств. Генетические исследования. Исследования генов кандидатов при ГР и ТР во многом обнаруживают влияние сходных генов. Так, среди многочисленных исследований у пациентов с ГР были выделены гены рецепторов дофамина (D1, D2, D3) [54], гены, вовлеченные в об-

мен серотонина: переносчик серотонина SLC6A4, рецепторы серотонина: 5-HT1B, 5-4T2A, 5-4T2C [48], гены, вовлеченные в обмен норадреналина: переносчик—SLC6A2, рецепторы—ADRA1C, ADRA2A [11] и гены, вовлеченные в обмен сразу нескольких нейромедиаторных систем (TE, DBN, MAO A, MAO B, COMT, SNAP25n) [25]. А в качестве генов-кандидатов тревожных расстройств выделяются следующие: катехол-О-метилтрансфераза (COMT), SLC6A4, также известный как транспортер серотонина, и мозговой нейротрофический фактор (BDNF) [54]. Кроме того, изучалось три генетических варианта: полиморфизм участка гена 5-HTTLPR переносчика серотонина SLC6A4, ассоциированный с паническими состояниями [17], полиморфизм Val / Met COMT у подростков с паническими состояниями [26] и полиморфизмом Val / Met BDNF с фенотипом тревоги и изолированными фобиями, обсессивно-компульсивными расстройствами и генерализованным тревожным расстройством [28]. Эти исследования имеют большое значение в понимании этиологических факторов высокой частоты сочетания ГР и ТР у детей. Известно, что ген переносчика серотонина имеет в своей структуре полиморфные участки, различающиеся числом повторяющихся последовательностей. Особый интерес представляет участок в области, примыкающей к промотору (5-HTTLPR). Он содержит повторы длиной 22 п.н. Если аллель содержит 16 повторов, его называют длинным (L), если 14—коротким (S). Состояние серотонинергической системы, по-видимому, в определенной степени находится под контролем полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина. Транспортер же серотонина, или натрий-зависимый транспортер серотонина—это внутриклеточный белок, являющийся продуктом гена SLC6A4 и обозначаемый аббревиатурами SERT (SERotonin Transporter) или 5-НТТ (5-HydroxyTryptamine Transporter) [6]. С высокой долей вероятности, очевидно, в будущих генетических исследованиях в качестве гена-кандидата сочетания ГР и ТР может быть обнаружен полиморфизм участка гена 5-HTTLPR переносчика серотонина SLC6A4.

Результаты методов нейровизуализации. Нейробиологические исследования с использованием методов визуализации до настоящего времени преимущественно касавшиеся патологии базальных ганглиев или полосатого тела, показали преобладание данных о нарушении функций дофаминовой системы. Интерес к этим специфическим мозговым структурам сопровождался накоплением клинических доказательств дофаминергической недостаточности при социальном тревожном расстройстве. Так, в работе J. Tiiponen и соавт. [74] на основании результатов однофотонно-эмиссионной томографии сообщается об уменьшении количества сайтов обратного захвата дофамина в полосатом теле у пациентов с социальным тревожным расстройством (по сравнению с контрольной группой лиц, не имеющих патологии), что свидетельствует о дефиците дофаминергической иннервации полосатого тела.

Авторы считают, что при социальном тревожном расстройстве снижение плотности сайтов обратного захвата дофамина свидетельствует о меньшем суммарном количестве дофаминергических синапсов и нейронов в полосатом теле.

Проведенное F.R. Schneier [68] исследование с использованием однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии с введением [(123)I] йодобензамида ((123)I IBZM) показало снижение среднего количества связываний В2-рецепторов в полосатом теле, что также свидетельствует о снижении функции дофаминергических образований в этой структуре [44]. Исследования с применением однофотонно-эмиссионной компьютерной томографии для изучения переносчика дофамина и В2-рецепторов в полосатом теле поддерживают гипотезу о недостаточной дофаминовой иннервации у детей с тревожным расстройством [53].

Эти исследования согласуются с нашими данными о вовлечении дофаминовой системы в патогенез ГР на разном уровне, где выделяются варианты ГР в ситуации как гипофункции дофаминовой системы, так и ее гиперфункции, что может служить объединяющим патогенетическим звеном для ГР расстройства и тревожных расстройств детского возраста [1; 5]. Тем более новые данные о структурных нарушениях головного мозга у детей с ГР согласуются с таковыми у детей с ТР. Так, одно из крупнейших на сегодняшний день исследований ГР выявляет с помощью методов нейровизуализации структурные различия в пяти регионах мозга, причем наибольшие различия наблюдаются у детей, а не у взрослых. Согласно исследованию, опубликованному в 2017 году в журнале *The Lancet Psychiatry* [37], развитие симптомокомплекса гиперкинетического расстройства связано с задержкой не только функционального развития, но и морфологического формирования пяти областей головного мозга.

В исследовании участвовало более 3200 человек, из которых 20 (5,3%) относились к детскому возрасту, остальные — взрослые. Регионы головного мозга, которые, как считают авторы исследования, участвуют в формировании симптомокомплекса ГР, расположены в базальных ганглиях. Методом МРТ-сканирования измеряли их общий объем головного мозга и размеры семи областей мозга, которые, как полагали, были связаны с СДВГ — бледный шар, таламус, хвостатое ядро, скорлупа, миндалевидное тело и гиппокамп. Исследование показало, что общий объем головного мозга и пять исследованных областей оказались по объему меньше у людей с ГР — хвостатое ядро, скорлупа, прилежащее ядро, миндалевидное тело и гиппокамп. Наблюдавшиеся различия были наиболее заметными в мозге детей с ГР, но менее выражены у взрослых с данным расстройством. Исходя из этого исследователи предлагают относить ГР к возраст-зависимому расстройству головного мозга и предполагают, что задержки развития нескольких областей мозга обуславливают феноменологию ГР. Помимо хвостатого ядра и скорлупы, для которых предыдущие исследования уже отмечали причастность к ГР [3], исследователи смогли

окончательно связать миндалевидное тело, прилежащее ядро и гиппокамп с ГР. Ученые полагают, что миндалевидное тело заинтересовано в патогенезе ГР через свою роль в регулировании эмоций, прилежащее ядро может быть связано с мотивацией и эмоциональными проблемами в ГР через участие в обработке вознаграждения, гиппокамп же в данном расстройстве определяет особенности формирования эмоционально-волевой сферы.

Патогенез гиперкинетического и тревожных расстройств. При формировании гипотез об этиологии СДВГ в литературе уделялось разное внимание коморбидности ГР и ТР. Некоторые авторы считают, что тревога может быть особенностью, которая тесно связана с патогенезом расстройства [47], другие полагают, что синдром дефицита внимания (СДВГ) с сопутствующим тревожным расстройством может быть характерной особенностью, которая разделяет подтипы СДВГ, включая ГР как смешанный вариант СДВГ, или что пациенты с ГР и сопутствующей тревожностью фенотипически отличаются от таковых с «чистым», гиперкинетическим, расстройством [60].

Так например, J.L. Bradshaw и D.M. Sheppard [19] пытаются объяснить сопутствующую патологию и общую патофизиологию ГР и обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) с точки зрения фронтостриарных нарушений. Авторы изучали физиологию кортикальных систем, таких как дорсолатеральная префронтальная, орбитофронтальная и передняя кора, играющих ключевую роль в регуляции планируемого поведения, а также участие полосатого тела в контроле над вышеупомянутыми фронтальными системами, отмечая, что полосатое тело имеет как прямой возбуждающий путь, так и косвенный тормозной путь. В результате была выдвинута гипотеза о том, что развитие ГР определяется недостаточно эффективной регуляцией механизмов возбуждения, осуществляемой в дорсолатеральной префронтальной и передней цингулярной коре. Развитие симптомокомплекса ОКР, с другой стороны, по их мнению, служит результатом плохо регулируемого ингибирующего входа в орбитофронтальную кору. Кроме того, J.L. Bradshaw и D.M. Sheppard обращают внимание на нарушение латерализации функции мозга как при ОКР, так и при ГР: при ОКР имеет место отсутствие правостороннего доминирования в задачах деления по строкам также, как и при ГР. С другой стороны, авторы указывают на то, что многие показатели функции мозга свидетельствуют о наличии у пациентов с ОКР гиперфункции доминантного полушария, тогда как при ГР может обнаружиться его гипофункция.

Таким образом, при сочетании ГР и ОКР в основе механизмов, определяющих симптомокомплексы расстройств, лежит либо перевозбуждение левого мозга и орбитофронтальной коры, приводящее к ОКР при ГР, либо недостаточная стимуляция левого мозга и дорсолатеральной коры. Интересно, что во время полового созревания полосатое тело проходит через значительное постпубертальное сокращение у мальчиков, но не у

девочек [22]. Некоторые исследователи полагают, что это как-то связано с различиями в преобладании ОКР у мужчин наряду с синдромом Туретта и ГР. Эта теория согласуется с вышеприведенными утверждениями о том, что дисфункция базальных ганглиев является центральным патогенетическим механизмом формирования как ГР, так и ОКР.

За последние годы было выдвинуто много патогенетических гипотез для объяснения формирования ГР. Любая теория, объясняющая феноменологию ГР, должна учитывать высокую распространенность тревожных расстройств в популяции ГР. Наиболее известные из них: 1). дефицит когнитивной обработки (cognitive processing deficits); 2). дисрегулированные системы внимания (dysregulated attentional systems); 3). нарушенное исполнительное торможение (impaired executive inhibition); 4). нарушенное исполнительное регулирование (impaired executive regulation); 5). недостаточно скоординированные системы вознаграждения (poorly coordinated reward systems); 6). энергетические состояния (energetic states).

В модели когнитивной обработки (cognitive processing deficits) центральным механизмом формирования симптомов ГР считается замедление обработки информации и восприятия. R. Schachar, R. Tannock, M. Marriott и G.D. Logan [66] полагают, что подобная дисфункция может объяснить поведенческое растормаживание у детей с ГР. По мнению этих исследователей, обработка информации для прекращения текущих ответов не происходит достаточно быстро для торможения, особенно когда присутствует фактор награды. Хотя эта теория не рассматривает тревогу как специфический компонент ГР, легко предположить, что осознание несоответствия эффективности собственного когнитивного функционирования социальным и академическим нормам может вызывать беспокойство. Согласно этой модели, беспокойство возникает прежде всего тогда, когда способность когнитивной обработки перегружена потребностями соответствовать требованиям окружающей социальной среды.

Модель дисрегуляции систем внимания (dysregulated attentional systems), выдвинутая M.I. Posner и S. Peterson [62], рассматривает недостаточную координацию между задней системой внимания, которая сканирует входящие раздражители и отключается от подавляющего большинства этих стимулов, и передней системой внимания, которая избирательно настраивается на соответствующие стимулы и выбирает наиболее эффективный способ реакции. Нарушение взаимодействия между этими системами может привести к тому, что задние системы внимания устанавливаются в тоническом режиме сканирования ненадлежащим образом, с небольшим переходом в фазовый режим [10]. Данная модель по-своему объясняет развитие высокого уровня тревоги при ГР: если дисфункция систем внимания является чрезмерной, с перегрузкой одной из вышеназванных, это может привести к обнаружению больше-

го числа угрожающих стимулов либо к причислению неагрессивных стимулов к угрожающим.

Модель исполнительного торможения (impaired executive inhibition), предложенная R.A. Barkley [12], отмечает, что в первую очередь при ГР страдает когнитивное торможение, являющееся основным исполнительным организатором поведения. Недостаточный уровень когнитивного торможения приводит к развитию тревоги и к формированию ГР. Поскольку торможение является неотъемлемой частью социального поведения, дефицит этого торможения ведет к нарушению внутрисемейных отношений и взаимоотношений между сверстниками, что, в свою очередь, инициирует рост тревоги. Как обсуждалось ранее, беспокойство при ГР может ухудшить качество жизни, когда поведение становится все более зависимым от планирования и контроля когнитивной обработки. В модели нарушения исполнительного регулирования (impaired executive regulation), предложенной T.E. Brown [21], в основе патогенеза ГР лежит дисфункция исполнительного регуляторного контроля, где наблюдается ослабление не только ингибирующих процессов, но и активирующих. Данная модель яснее объясняет развитие беспокойства, поскольку если бы дети с ГР были просто поведенчески расторможены, то у них, вероятно, был бы менее высокий уровень тревоги [24].

Модель недостаточно скоординированных систем вознаграждения (poorly coordinated reward systems), больше известная как мотивационная, предложена H. Quay [63]. В ней на первый план выступает дисфункция в системах, которые опосредуют ответ на вознаграждение и прекращения реакции / беспокойства при отсутствии вознаграждения, что связано, по мнению автора, с нарушением эффективности между полосатым телом и орбитофронтальной корой. Общая логика теории заключается в том, что у детей с ГР нет адекватных ответов на сигналы о последствиях их поведения, что, в свою очередь, приводит к импульсивному, плохо регулируемому и социально неуместному поведению. Модель подразумевает, что недостаточная модуляция ответа может увеличить неспецифическое возбуждение, но не ведет к прерыванию текущей деятельности или переориентированию внимания. Таким образом, человек остается в состоянии постоянного беспокойства вместе с нарушением поведения и внимания. Предполагаемое состояние неспецифического возбуждения, возникающее из-за недостаточной модуляции ответа, неизбежно увеличивает склонность к тревожным реакциям. H. Quay считал, что именно поведенческая тормозная система чувствительна к наказаниям, тогда как система активации поведения реагирует на награды, и дети с ГР обнаруживают более высокий уровень импульсивности в тех случаях, когда вознаграждение и наказание представлены одновременно [32].

Эти данные наводят на мысль о том, что задняя система сканирования обнаруживает сигналы как для вознаграждений, так и для наказания и что эта система находится в состоянии ги-

перфунии при ГР. Однако необходимо определить, действительно ли эта система реагирует как на поощрительные, так и на аверсивные сигналы. D.B. Schatz и A.L. Rostain [67] считают, что следует проверить, может ли задержка в задней системе быть причиной периферической норадренергической дисфункции, наблюдаемой при ГР.

Когнитивная энергетическая модель (energetic states), предложенная J. Sergeant [70], формирование симптомокомплекса ГР объясняет дефицитом поведенческого ингибирования, что связывается с недостаточной стимуляцией ингибирующих и активационных систем, то есть дефицитностью, а не дисфункцией. Можно предположить, следуя логике предложенной модели, что неспецифическая тревога и возбуждение при ГР отвлекают внимание от целенаправленных задач, тем самым способствуя плохой поведенческой активности с последующим развитием беспокойства.

В свою очередь, F. Levy [47] предложил, так называемую, гибридную теорию патогенеза ГР. Автор указывал, что ни теория R.A. Barkley, ни другие модели поведения ГР не объясняют тот парадокс, что дети с ГР могут быть одновременно бесстрашными и импульсивными, но при этом проявляют значительную тревогу. Вследствие этого F. Levy выдвигает гипотезу о том, что нарушение физиологии в прилежащем ядре, одной из первичных систем допамина, вызывает дефицит исполнительной функции и регуляции мотивации, наблюдаемых при ГР. И предполагает, что нарушенный баланс между уровнями дофамина, опосредованными наградами, и тоническим уровнем допамина, опосредованным лимбическим и корковым путями, отвечает за формирование нарушения внимания и поведения у детей с ГР. Дисфункция прилежащего ядра приводит к изменению сенсорного проведения в базальных ганглиях. В результате измененное сенсорное проведение приводит к симптомам, относящимся к трем основным дофаминергическим цепям: измененная функция в мезолимбическом контуре приводит к изменению схемы взаимодействия с последующим провалом импульсов задержки, а также к плохой регуляции состояний тревоги; измененный мезокортикальный путь ведет к недостаточному привлечению внимания к стимулам, которые непостоянно усиливаются. И, наконец, дефицитность нигростриального пути может объяснить гиперактивность и беспокойство. Эта модель помогает объяснить невнимательность, импульсивность, гиперактивность и сопутствующую тревогу у детей с ГР.

Таким образом, в патогенезе как гиперактивного так и тревожных расстройств наблюдается дисфункция и серотониновой и дофаминовой систем. Для ГР дисфункции и механизмы взаимодействия этих систем были подробно описаны [1; 2; 5]. В пользу дисфункции дофаминовой системы при тревожных расстройствах служит низкий уровень связывания дофамина В2-рецепторами полосатого тела у приматов в условиях экспериментального стресса и у людей с генерализованным социальным тревожным расстройством [68], снижение

гомованилиновой кислоты, продукта обмена дофамина, у пациентов с паническим расстройством, уменьшение плотности участков обратного захвата дофамина в полосатом теле [73], частое сочетание с болезнью Паркинсона, усиление фобической симптоматики при лечении галоперидолом пациентов с болезнью Туррета, а также редукция симптоматики тревожного расстройства при назначении ингибиторов моноаминоксидазы [53].

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

Терапия гиперактивного расстройства в условиях сочетания с тревожными расстройствами. К основным группам препаратов, рекомендованных для лечения детей с гиперактивным расстройством, относятся психостимуляторы, атомоксетин и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Учитывая высокий риск поведенческой расторможенности при применении СИОЗС у детей, в качестве препаратов первой линии предлагаются психостимуляторы и атомоксетин [7]. Психостимуляторы считаются эффективными при ГР, однако в четверти случаев не влияют на симптомы сопутствующего тревожного расстройства. Частота положительных ответов на лечение психостимуляторами у детей с ГР и ТР варьирует в разных исследованиях. Некоторые авторы сообщают о менее высокой эффективности препаратов и более серьезных побочных эффектах у детей с ГР, страдающими тревожными расстройствами, чем у детей с ГР без сопутствующих тревожных расстройств [31]. Многомодальное исследование лечения детей с ГР (МТА), проведенное национальным институтом психического здоровья, показало, что сопутствующие тревожные расстройства значительно снижают эффективность лечения ГР традиционными лекарственными препаратами. Добавление интенсивных психокоррекционных и психотерапевтических мероприятий к лечению психостимуляторами, по мнению некоторых авторов, приводит к значительному клиническому улучшению у тревожных детей с ГР [51]. Однако, явления специфического когнитивного дефицита, связанные, прежде всего, с невнимательностью, сохраняются на фоне лечения психостимуляторами у детей с ГР и тревожными расстройствами [73].

С целью повышения результатов лечения была предпринята попытка использования сочетания

психостимулятора (метилфенидат) и СИОЗС (флувоксамин) в условиях плацебо-контролируемого исследования, где в некоторых случаях вместо флувоксамина в сочетании с метилфенидатом использовалось плацебо. Авторы не отметили различия в клинических эффектах, доказывая неэффективность дуотерапии с флувоксамином [7].

Что касается атомоксетина, относящегося к группе селективных ингибиторов обратного захвата норэпинефрина, то этот препарат оказался клинически эффективным в условиях сочетания двух рассматриваемых расстройств. В крупном рандомизированном, контролируемом исследовании атомоксетина в этой популяции обнаружили хорошую переносимость препарата и статистически значимое снижение симптомов как ГР, так и тревожных расстройств по сравнению с плацебо, хотя влияние на симптомы ГР оказались более выраженными, чем на симптомы тревоги [29].

Прогноз гиперкинетического расстройства с сопутствующими тревожными расстройствами. Прогноз ГР в ситуации сочетания с тревожными расстройствами и усложняется и ухудшается. Необходимо отметить, что если в первые годы жизни ребенка на первый план выступают симптомы ГР, то в дальнейшем больший вклад в социальную дезадаптацию вносит группа сопутствующих

ГР. В дошкольном и младшем школьном возрасте симптомы ГР и ТР перекрываются, что затрудняет дифференциальную диагностику этих состояний. Некоторые авторы все же выделили дифференциальные признаки. Так, в условиях сочетания гиперкинетического и тревожных расстройств в дошкольном периоде у ребенка наблюдался более высокий уровень агрессии и более низкий уровень самооценки. Однако на этом фоне наблюдалась более высокая производительность при сочетании заболеваний, чем у тех детей с ГР, которые не имели в клинической картине сопутствующих тревожных расстройств [20; 57; 59]. R. Tannock, A. Ickowicz и R. Schachar [73] отмечали более высокий дефицит рабочей памяти у детей с сопутствующими расстройствами. Кроме того, сочетание ГР и ТР отличалось менее выраженным нарушением поведения [56], но и более выраженным специфическим когнитивным дефицитом [4; 22; 35].

C. Mancini с соавт. [50] обследовали группу взрослых с тревожными расстройствами, ретроспективно оценивая симптомы ГР в детском возрасте. Авторы обнаружили, что более ранний дебют тревожных расстройств и более тяжелые проявления тревоги и депрессии наблюдались у тех пациентов, которые страдали гиперкинетическим расстройством с раннего возраста.

Литература

1. Гасанов Р.Ф. Гетерогенность путей трансформации моноаминергических систем головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2014;4:3-15. [Gasanov RF. Heterogeneity transformation paths monoaminergic systems of the brain in children with attention deficit disorder. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2014;4:3-15. (In Russ.)]
2. Гасанов Р.Ф. Роль серотониновой системы в патогенезе синдрома дефицита внимания с учетом гетерогенности расстройства. *Обозрение психиатрии и медицинского психологии имени В.М. Бехтерева.* 2015;4:39-50. [Gasanov RF. The role of the serotonin system in the pathogenesis of attention deficit disorder, taking into account the heterogeneity of the disorder. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2015;4:39-50. (In Russ.)]
3. Гасанов Р.Ф. Современные представления об этиологии синдрома дефицита внимания (обзор литературы). *Обозрение психиатрии и медицинского психологии имени В.М. Бехтерева.* 2010;1:4-10. [Gasanov RF. Current understanding of the etiology of attention deficit disorder (literature review). *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2010;1:4-10. (In Russ.)]
4. Гасанов Р.Ф. Специфический когнитивный дефицит у детей с гиперкинетическим расстройством // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева.* 2018;3:3-9. [Gasanov RF. Specific cognitive deficits in children with hyperkinetic disorder. *Obzrenie psikiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva.* 2018;3:3-9. (In Russ.)] doi: 10.31363/2313-7053-2018-3-3-9
5. Гасанов Р.Ф., Макаров И.В. Роль моноаминов у детей с гиперкинетическим расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(11-2):88-91. [Gasanov RF, Makarov IV. Monoamine metabolism in children with hyperkinetic disorder. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2017;117(11-2):88-91. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201711711288-91.
6. Голимбет В.Е., Коровайцева Г.И., Брусов О.С. Функциональное состояние серотонинергической системы и полиморфизм 5HTTLPR гена переносчика серотонина у больных шизофренией. *Молекул. биол.* 2010; (44-2): 251-256. [Golimbet VE, Korovaitseva GI, Brusov OS. The functional state of the serotonergic system and the 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene in patients with schizophrenia. *Molekul. biol.* 2010; 44 (2): 251-256. (In Russ.)]
7. Abikoff H., McGough J., Vitiello B., McCracken J., Davies M., Walkup J., et al. Sequential pharmacotherapy for children with comorbid attention deficit / hyperactivity and anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2005;44:418-427. doi: 10.1097/01.chi.0000155320.52322.37
8. Adams J., Crosbie J., Wigg K., Ickowicz A., Pathare T., Roberts W., et al. Glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A (GRIN2A) gene as a positional candidate for attention-

- deficit/hyperactivity disorder in the 16p13 region. *Molecular Psychiatry*. 2004;9:494-499. doi: 10.1038/sj.mp.4001455
9. Angold A., Costello E.J., Erkanli A. Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*. 1999;40:57-87. doi: 10.1017/s0021963098003448
 10. Aston-Jones G., Rajkowski J., Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biological Psychiatry*. 1999; (46-9):1309-1320. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00140-7
 11. Banerjee E., Sinha S., Chatterjee A., Gangopadhyay P.K., Singh M., Nandagopal K. A family-based study of Indian subjects from Kolkata reveals allelic association of the serotonin transporter intron-2 (STin2) polymorphism and attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD). *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2006;(141-4):361-366. doi: 10.1002/ajmg.b.30296
 12. Barkley R.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of AD/HD. *Psychological Bulletin*. 1997;121:65-94. doi: 10.1037/0033-2909
 13. Barkley R.A., Grodzinsky G., DuPaul G.J. Frontal lobe functions inattention deficit disorder with and without hyperactivity: A review and research report. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1992;20:163-188. doi: 10.1007/bf00916547
 14. Bedard A.C., Tannock R. Anxiety, methylphenidate response, and working memory in children with ADHD. *Journal of Attention Disorders*. 2007;11:546-557. doi: 10.1177/1087054707311213
 15. Biederman J., Faraone S., Spencer T., Wilens T., Mick E., Lapey K. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Re.* 1994;53:13-29. doi: 10.1016/0165-1781(94)90092-2
 16. Biederman J., Faraone S., Spencer T., Wilens T., Norman D., Lapey K., et al. Patterns of psychiatric comorbidity, cognition, and psychosocial functioning in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*. 1993;(150-12): 1792-1798. DOI: 10.1176/ajp.150.12.1792
 17. Blaya C., Salum G.A., Lima M.S., Leistner-Segal S., Manfro G.G. Lack of association between the serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and panic disorder: A systematic review and meta-analysis. *Behavioral and Brain Functions*. 2007;3:41. doi:10.1186/1744-9081-3-41
 18. Bowen R., Chavira D.A., Bailey K., Stein M.T., Stein M.B. Nature of anxiety comorbid with attention deficit hyperactivity disorder in children from a pediatric primary care setting. *Psychiatry Res.* 2008;157(1-3):201-209. doi: 10.1016/j.psychres.2004.12.015
 19. Bradshaw J.L., Sheppard D.M. The neurodevelopmental frontostriatal disorders: Evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and Language*. 2000;73:297-320. doi: 10.1006/brln.2000.2308
 20. Brown T.A., Campbell L.A., Lehman C.L., Grisham J.R., Mancill R.B. Current and lifetime comorbidity of the DSM—IV anxiety and mood disorders. *Journal of abnormal psychology*. 2001;110(4):585—599. doi: 10.1037//0021-843x.110.4.585
 21. Brown T.E.. *Attention-deficit disorders and comorbidities in children adolescents, and adults*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
 22. Carlson C.L., Mann M. Sluggish cognitive tempo predicts a different pattern of impairment in the attention deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*. 2002;31(1):123-129. doi: 10.1207/s15374424jccp3101_14
 23. Clayton C.I., Richards J.C. Selective attention in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*. 1999;108(1):171-175. doi: 10.1037//0021-843x.108.1.171
 24. Crozier W.R., Alden L.E. *International handbook of social anxiety: Concept, research, and interventions relating to the self and shyness*. New York: John Wiley; 2001.
 25. Das M., Bhowmik A.D., Sinha S., Chattopadhyay A., Chaudhuri K., Singh M., Mukhopadhyay K. MAOA promoter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in indian children. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 2006;141(6):637-642. doi: 642. 10.1002/ajmg.b.30385
 26. Domschke K., Deckert J., O'Donovan M.C., Glatt S.J. Metaanalysis of COMT val158met in panic disorder: Ethnic heterogeneity and gender specificity. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2007;144B:667-673. doi: 10.1002/ajmg.b.30494
 27. Epstein JN, Goldberg NA, Conners CK, March JS. The effects of anxiety on continuous performance test functioning in an ADHD clinic sample. *Journal of Attention Disorders*. 1997;2:45-52. doi: 10.1177/108705479700200106
 28. Frustaci A., Pozzi G., Gianfagna F., Manzoli L., Boccia S. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*. 2008;58:163-170. doi: 10.1159/000182892
 29. Geller D., Donnelly C., Lopez F., Rubin R., Newcorn J., Sutton V., et al. Atomoxetine treatment for pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46:1119-27. doi: 10.1097/chi.0b013e3180ca8385
 30. Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J. Atten. Disord.* 2002;5(3):143-154. doi: 10.1177/108705470200500302
 31. Goetz H., Back-Bennet O., Zelnik N. Differential stimulant response on attention in children with comorbid anxiety and oppositional defiant disorder. *J Child Neurol.* 2007;22:538-42. doi: 10.1177/0883073807303221
 32. Gomez R. Underlying processes in the poor response inhibition of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of*

- Attentional Disorders. 2003;6(3):111-122. doi: 10.1177/108705470300600303
33. Graziano P.A., Geffken G.R., McNamara J.P. Atypical behaviors and comorbid externalizing symptoms equally predict children with attention-deficit/hyperactivity disorder's social functioning. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2011;42(4):377-389. doi: 10.1007/s10578-011-0224-7
 34. Greene R.W., Biederman J., Faraone S.V., Monuteaux M.C., Mick E., DuPre E.P., et al. Social impairment in girls with ADHD: patterns, gender comparisons, and correlates. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001;40(6):704-710. doi: 10.1097/00004583-200106000-00016
 35. Hartman C.A., Willcutt W.G., Rhee S.H., Pennington B.F. The relation between sluggish cognitive tempo and DSM IV ADHD. *Journal of Abnormal Child Psychology.* 2004;35(2):491-503. doi: 10.1023/b:ja cp.0000037779.85211.29
 36. Homack S. A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology.* 2004;19:725-743. doi: 10.1016/j.acn.2003.09.003
 37. Hoogman M., Bralten J., Hibar D.P., Mennes M., Zwiers M.P., van Hulzen KJE, 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;4:310-19. doi: 10.1016/S2215-0366(17)30049-4
 38. Hoza B., Mrug S., Gerdes A.C., Hinshaw S.P., Bukowski W.M., Gold J.A., et al. What aspects of peer relationships are impaired in children with attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Consult Clin Psychol.* 2005;73(3):411-423. doi: 10.1037/0022-006x.73.3.411
 39. Hwang D.R., Kegeles L.S., Laruelle M. (-)-N-[(11)C]propyl-norapomorphine: a positron-labeled dopamine agonist for PET imaging of D(2) receptors. *Nucl Med Biol.* 2000;27:533-539. doi: 10.1016/S0969-8051(00)00144-x
 40. Jarrett M.A., Wolff J.C., Davis T.E., Cowart M.J., Ollendick T.H. Characteristics of Children With ADHD and Comorbid Anxiety. *Journal of Attention Disorders.* 2012;20(7):636-644. doi: 10.1177/1087054712452914
 41. Jensen P.S., Hinshaw S.P., Kraemer H.C., Lenora N., Newcorn J.H., Abikoff H.B., et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: Comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2001;40(2):147-158. doi: 10.1097/00004583-200102000-00009
 42. Jensen P.S., Cantwell D. Comorbidity in ADHD. Implications for research, practice, and DSM 5. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 1997;35:1065-1079. doi: 10.1097/00004583-199708000-00014
 43. Karustus J.L., Power T.J., Rescorla L.A., et al. Anxiety and depression in children with ADHD: Unique associations with academic and social functioning. *J Atten Disord.* 2000;4(3):133-149. doi: 10.1177/108705470000400301
 44. Laruelle M. Imaging synaptic neurotransmission with in vivo binding competition techniques: a critical review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2000;20:423-451. doi: 10.1097/00004647-200003000-00001
 45. Laruelle M., Huang Y. Vulnerability of positron emission tomography radiotracers to endogenous competition. *New insights. Q J Nucl Med.* 2001;45:124-138.
 46. Lee S.S., Falk A.E., Aguirre V.P. Association of comorbid anxiety with social functioning in school-age children with and without attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychiatry Res.* 2012;197:90-96. doi: 10.1016/j.psychres.2012.01.018
 47. Levy F. Synaptic gating and ADHD: A biological theory of comorbidity of ADHD and anxiety. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:1589-1596. doi: 10.1038/sj.npp.1300469
 48. Li J., Kang C., Wang Y., Zhou R., Wang B., Guan L., et al. Contribution of 5-HT2A receptor gene—1438A>G polymorphism to outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Ge net.* 2006;141 (5):473—476. doi: 10.1002/ajmg.b.30320
 49. Manassis K., Tannock R., Barbosa J. Dichotic listening and response inhibition in children with comorbid anxiety disorders and ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2000;39:1152-1159. doi: 10.1097/00004583-200009000-00015
 50. Mancini C., van Ameringen M., Oakman J.M., Figueiredo D. Childhood attention deficit/hyperactivity disorder in adults with anxiety disorders. *Psychological Medicine.* 1999;29(3):515—525. doi: 10.1017/S0033291798007697
 51. March J.S., Swanson J.M., Arnold E.L., Hoza B., Conners C.K., Hinshaw S.P., et al. Anxiety as a predictor and outcome variable in the multimodal treatment study of children with ADHD (MTA). *Journal of Abnormal Child Psychology.* 2000;28(6):527-541. doi: 10.1023/A:1005179014321
 52. Martinussen R., Hayden J., Hogg-Johnson S., Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry.* 2005;44:377-384. doi: 10.1097/01.chi.0000153228.72591.73
 53. Mathew S.J., Coplan J.D., Gorman J.M. Gorman Neurobiological Mechanisms of Social Anxiety Disorder. *American journal of psychiatry.* 2001;158(10):1558-1567. doi: 10.1176/appi.ajp.158.10.1558
 54. McGrath L.M., Weill S., Robinson E.B., Macrae R., Smoller J.W. Bringing a developmental perspective to anxiety genetics. *Development & Psychopathology.* 2012;24:1179—1193. doi: 10.1017/S0954579412000636
 55. Mikami A.Y., Ransone M.L., Calhoun C.D. Influence of anxiety on the social functioning of children with and without ADHD. *J Atten Disord.* 2010;15(6):473-484. doi: 10.1177/1087054710369066

56. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: The multimodal treatment study of children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999;56(12):1088-1096. doi: 10.1001/archpsyc.56.12.1088
57. Oosterlaan J., Logan G.D., Sergeant J.A. Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD and CD, anxious, and control children: A meta-analysis of studies with the stop task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 1998;39(3):411-425. doi: 10.1111/1469-7610.00336
58. Oosterlaan J., Sergeant J.A. Response inhibition and response re-engagement in attention deficit/hyperactivity disorder, disruptive, anxious, and normal children. *Behavioral Brain Research*. 1998;94(1):33-43. doi: 10.1016/s0166-4328(97)00167-8
59. Pliszka S.R. Effect of anxiety on cognition, behavior, and stimulant response in ADHD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1989;28(6):882-887. doi: 10.1097/00004583-198911000-00012
60. Pliszka S.R., Carlson C., Swanson J.M. ADHD with comorbid disorders: Clinical assessment and management. New York: Guilford; 1999.
61. Pliszka S.R., Hatch J.P., Borcharding S.H., Rogness G.A. Classical conditioning in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and anxiety disorders: A test of Quay's model. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1993;21:411-423. doi: 10.1007/bf01261601
62. Posner M.I., Peterson S. The attention system of the human brain. *Annual Review of Neuroscience*. 1990; 13:25-42. doi: 10.1146/annurev.ne.13.030190.000325
63. Quay H. The behavioral reward and inhibition system in childhood behavioral disorder, in attention deficit disorder. New York: Pergamon; 1998.
64. Roth R.M., Wishart H.A., Flashman L.A., Riordan H.J., Huey L., Saykin A.J. Contribution of organizational strategy to verbal learning and memory in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology*. 2004;18(1):78-85. doi: 10.1037/0894-4105.18.1.78
65. Roy A.K., Vasa R.A., Bruck M., Mogg K., Bradley B.P., Sweeney M., et al. Attention bias toward threat in pediatric anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47:1189-1196. doi: 10.1097/chi.0b013e3181825ace
66. Schachar R., Tannock R., Marriott M., Logan G.D. Deficient inhibitory control and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1995;23(4):411-437. doi: 10.1007/bf01447206
67. Schatz D.B., Rostain A.L. ADHD with comorbid anxiety: a review of the current literature. *J Atten Disord*. 2006;10(2):141-149. doi: 10.1177/1087054706286698
68. Schneier F.R. Low dopamine D2 receptor binding potential in social phobia. *Am J Psychiatry*. 2000;157:457-459. doi: 10.1176/appi.ajp.157.3.457
69. Sciberras E., Mulraney M., Anderson V., Rapee R.M., Nicholson J.M., Efron D., et al. Managing anxiety in children with ADHD using cognitive-behavioral therapy: a pilot randomized controlled trial. *Journal of attention disorders*. 2015;22(5): 515-520. doi: 10.1177/1087054715584054
70. Sergeant J. The cognitive-energetic model: An empirical approach to attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Review*. 2000;24:7-12. doi: 10.1016/s0149-7634(99)00060-3
71. Skirbekk B., Hansen B.H., Oerbeck B., Kristensen H. The relationship between sluggish cognitive tempo, subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder, and anxiety disorders. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2011;39:513-525. doi: 10.1007/s10802-011-9488-4
72. Tannock R. ADHD with anxiety disorders. In T.E. Brown (Ed.), *ADHD comorbidities: Handbook for ADHD complications in children and adults*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2009:131-155.
73. Tannock R., Ickowicz A., Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34:886-896. doi: 10.1097/00004583-199507000-00012
74. Tiihonen J., Kuikka J., Bergstrom K., Lepola U., Koponen H., Leinonen E. Dopamine reuptake site densities in patients with social phobia. *Am J Psychiatry*. 1997;154:239-242. doi: 10.1176/ajp.154.2.239
75. Vloet T.D., Konrad K., Herpetz-Dahlmann B., Polier G.G., Günther T. Impact of anxiety on attentional functions in children with ADHD. *Journal of Affective Disorders*. 2010;124:283-290 doi: 10.1016/j.jad.2009.11.017

Сведения об авторах

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

Макаров Игорь Владимирович — д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный детский специалист-психиатр Минздрава России в СЗФО, председатель секции детской психиатрии РОП. E-mail: ppsy@list.ru

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