

## Клинико-биохимические особенности тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством

Гасанов Р.Ф.<sup>1</sup>, Макаров И.В.<sup>1,2</sup>, Емелина Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

**Резюме.** Клинико-биохимические особенности тревоги у детей с гиперкинетическим расстройством (ГР), представляющим собой комбинированный тип СДВГ, практически неисследованы, хотя для терапевтического вмешательства в условиях коморбидности ГР и тревожных расстройств чрезвычайно необходимы эти данные. Целью проведенного исследования явилось изучение патогенеза и механизмов влияния тревоги на формирование основных симптомов расстройства.

**Материалы и методы.** Было обследовано 182 ребенка с ГР и 60 человек из группы контроля в возрасте 6–10 лет. Оценивалась клиническая картина, изучалось содержание моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма в суточной моче. Оценка основных клинических симптомов (невнимательности, гиперактивности, импульсивности) проводилась по шкале SNAP-IV. Оценка уровня тревоги осуществлялась по опроснику Лаврентьевой Г.П. и Титаренко Т.М. Пациенты с ГР делились на подгруппы по характеру моноаминергического «профиля».

Результаты исследования поддерживают гипотезу о повышении уровня импульсивности в случаях патологического и устойчивого повышения тревоги у детей с ГР. Основную роль в этом процессе играют норадренергическая система и ослабление тормозящего влияния серотониновой системы, на фоне чего наблюдается повышение уровня тревоги с усугублением дисбаланса направления активности моноаминовых систем или, иначе говоря, с нарушением их равновесия.

**Ключевые слова:** гиперкинетическое расстройство, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, дофаминергическая система, норадренергическая система, серотониновая система, невнимательность, гиперактивность, импульсивность, тревога.

### Clinical and biochemical features of anxiety in children with hyperkinetic disorder

Gasanov R.G.<sup>1</sup>, Makarov I.V.<sup>1,2</sup>, Evelina D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V.M. Bekhterev National research medical center for psychiatry and neurology

<sup>2</sup> North-Western I.I. Mechnikov State Medical University

**Summary.** Clinical and biochemical features of anxiety in children with a hyperkinetic disorder, also known as a combined type of ADHD, have not been studied, although these data are extremely necessary for therapeutic intervention in cases of comorbidity of hyperkinetic and anxiety disorders. Objective: to study pathogenetic mechanisms and the role of anxiety level in the formation of the main symptoms of the disorder.

**Materials and methods.** We examined 182 children with hyperkinetic disorder and 60 peers from control group aged 6–10 years. After clinical examination we studied the content of monoamines, their precursors, and metabolic products in daily urine. Assessment of the main clinical symptoms (inattention, hyperactivity, impulsivity) was carried out on the SNAP-IV scale. An assessment of the level of anxiety was carried out according to the questionnaire Lavrentieva G.P. and Titarenko T.M. Patients with hyperkinetic disorder were divided into subgroups according to the nature of the monoaminergic “profile”.

The results of the study support the hypothesis that pathological and steady increase in anxiety level leads to increase in the impulsivity level in children with hyperkinetic disorder. And the main role in this process is played by the noradrenergic system and the weakening of the inhibitory effect of serotonin, causing an increase of anxiety level and aggravating the imbalance of the activity of monoamine systems.

**Keywords:** hyperkinetic disorder, attention deficit hyperactivity disorder, dopaminergic system, noradrenergic system, serotonin system, inattention, hyperactivity, impulsivity, anxiety.

Вокруг проблемы сочетания гиперкинетического расстройства детского возраста (ГР) и тревожных расстройств (ТР) на протяжении последних нескольких лет развернулась дискуссия, связанная с высоким процентом коморбидности, влиянием тревоги на когнитивные процессы у детей с ГР и ролью тревожных расстройств в патогенезе ГР. В зарубежной литературе рассматриваются различные варианты синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), где только комбинированный вариант СДВГ соответ-

ствует определению ГР. Все это чрезвычайно запутывает представление о роли ТР в патогенезе ГР, так как влияние тревоги на основные симптомы ГР и характер взаимного влияния патогенетических путей обоих расстройств остаются неясными, хотя, как раз эти знания и необходимы для подбора терапии детям с ГР в условиях коморбидности с ТР.

Так, известно, что до 25% детей с СДВГ имеют то или иное тревожное расстройство [5], а при комбинированном варианте СДВГ сочетание с ТР

возрастает в процентном соотношении [6]. Одни авторы считают, что ТР усугубляет симптомы СДВГ [10], другие утверждают, что напротив, тревога у детей играет компенсирующую роль, снижая импульсивность, однако, за счет усугубления невнимательности [7]. Представление об этиопатогенетических основах сочетания ГР с ТР также не сформированы, а доступные для изучения источники в большей степени предлагают модели этиологии и патогенеза либо ГР, либо ТР сепаратно, но не касаются этих вопросов в случаях коморбидности этих заболеваний.

В центре проблемы изучения общих звеньев патогенеза расстройств лежат их основные симптомы: невнимательность, импульсивность и гиперактивность, с одной стороны, и поведение и уровень тревожности, с другой. В связи с этим целью работы явилось изучение патогенетических механизмов основных симптомов ГР и влияния уровня тревоги на их формирование

### Материалы и методы

Были обследованы дети с ГР в возрасте 6–10 лет, находящиеся на лечении в НИПНИ им. В.М. Бехтерева: 182 ребенка (128 мальчиков и 54 девочки) с ГР. Контрольная группа включала 60 человек (36 мальчиков и 24 девочки) без признаков гиперактивности и прогрессивных нервно-психических расстройств, преимущественно, с нарушением поведения по причине нарушения детско-родительских отношений. Основная группа подразделялась на 3 подгруппы: подгруппа I — 60 человек (45 мальчиков и 15 девочек), подгруппа II — 68 человек (49 мальчиков и 19 девочек), подгруппа III — 74 человека (52 мальчика и 22 девочки). Подгруппа I характеризовалась сочетанием уровня адреналина, превышающего референтные значения, и норадреналина, находящегося ниже референтных значений; подгруппа II включала обследуемых с уровнем норадреналина, находящимся ниже референтных значений; в подгруппу III включались дети с ГР, у которых изучаемые биохимические параметры регистрировались в пределах референтных значений. В первой подгруппе нарушение обмена моноаминов было представлено сочетанием гипофункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем, во второй — гиперфункции норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминергической. И только в третьей из выделенных подгрупп определялось сочетание гипофункции норадренергической с гиперфункцией дофаминергической систем. Анализ состояния моноаминовых систем проводился в ранних исследованиях [1, 2].

Никто из детей основной и контрольной групп на момент исследования не получал медикаментозную терапию в течение 1 месяца. Оценка степени тяжести ГР проводилась по шкале SNAP-IV [12]. По данной шкале вычисляемые референтные пределы показателей нормы составляют: не-

внимательность — до 2,13, гиперактивность — до 1,89 и импульсивность — до 1,95 условных единиц.

Уровень и выраженность тревожности изучались по опроснику Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко [3]. Показателям тревожности присваивались баллы в соответствии с которыми выделялись следующие ее уровни: низкая (1-6 баллов), средняя (7-14 баллов) и высокая тревожность (15-20 баллов). Сравнивались группы детей с ГР и группа контроля. Внутри общей группы детей с ГР подсчитывалась тревожность в подгруппах. Показатели и распределение тревожности по баллам и уровням сравнивались как внутри группы/подгрупп детей с ГР, так и между подгруппами.

Кроме того, определялись биохимические параметры в суточной моче: содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), их метаболитов — гомованилиновой кислоты (ГВК — метаболит ДА), ванилилминдальной кислоты (ВМК — метаболит НА), 5-гидрокситриптофана (5-НТР — метаболит триптофана) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОУИК — метаболит серотонина), а также их предшественников — триптофана (Три — предшественник серотонина) и тирозина (Тир — предшественник катехоламинов). Перечисленные биохимические параметры изучались в суточной моче в Независимых лабораториях Северо-западного центра доказательной медицины методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией (ЭХД) с учетом возраста пациента и последующим анализом соответствия референтных значений [4, 14]. С целью косвенной оценки состояния ферментных систем обмена моноаминов были рассчитаны величины соотношения продуктов реакции к их предшественникам — ДА/Тир, ГВК/ДА, НА/ДА, А/НА и ВМК/(НА+А) и 5-НТР/Тир.

Анализ данных проводился с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica».

### Результаты и их обсуждение

**Частота, структура и распределение уровня тревожности.** По баллам тревожности группа детей с ГР (182 человека) почти вдвое достоверно превышала контрольную группу, включающую 60 человек ( $11,04 \pm 4,37$  и  $6,8 \pm 3,38$ , соответственно,  $p=0,0098$ ). Дети с низкой тревожностью в основной группе составляли 15%, со средней — 45% и с высокой — 40%. Сравнение с группой контроля выявило достоверное различие по низкой тревожности (15% и 67%,  $p=0,0268$ ) и высокой (40% и 6%,  $p=0,0158$ ), по средней тревожности различия оказались недостоверными. Если сравнивать отношение уровней выраженности тревоги в основной и контрольной группах, то в основной группе достоверно чаще встречаются уровни средней и высокой тревожности (40%,  $p=0,0045$  и 45%,  $p=0,0029$ ), чем низкая тревожность (15%). В контрольной группе достоверно чаще встречается уровень низкой тревоги (67%) по сравнению с уровнем высокой (6%,  $p=0,0159$ ). По уровню тре-

**Таблица 1. Распределение по выраженности тревоги подгрупп основной группы с контролем (низкая, средняя, высокая, по опроснику Г.П. Лаврентьевой, Т.М. Титаренко)****Table 1****Distribution by severity of anxiety of subgroups of the main group with control (low, medium, high, according to the questionnaire G. P. Lavrentieva, T. M. Titarenko)**

	Выраженность тревоги в подгруппах основной группы, р			Контроль		
	Низкая тревожность	Средняя тревожность	Высокая тревожность	Низкая тревожность	Средняя тревожность	Высокая тревожность
I подгруппа	10%, p=0,0269*	25%, p=0,9816	65%, p=0,0159*	67%	27%	6%
II подгруппа	15%, p=0,0269*	44%, p=0,0455*	41%, p=0,8711	67%	27%	6%
III подгруппа	19%, p=0,0133*	59%, p=0,0736	22%, p=0,3711	67%	27%	6%

\* — с группой контроля

\* — with a control group

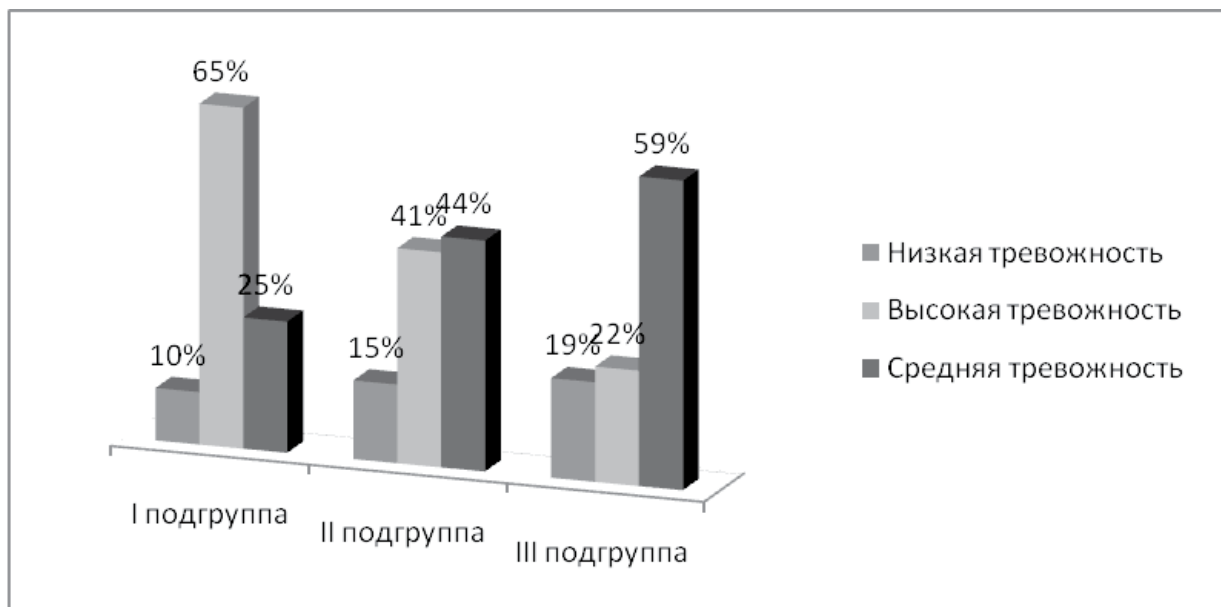


Рис. 1. Распределение уровней выраженности тревоги в подгруппах детей с ГР (опросник Г.П. Лаврентьева, Т.М. Титаренко)

Fig. 1. Distribution of severity levels of anxiety in subgroups of children with hyperkinetic disorder (questionnaire G.P. Lavrentieva, T.M. Titarenko)

возности, выраженному в баллах, все подгруппы достоверно отличаются от группы контроля ( $6,8 \pm 3,38$ ): 1 подгруппа —  $13,0 \pm 4,03$ , 2 подгруппа —  $10,9 \pm 4,31$  и 3 подгруппа —  $9,9 \pm 4,32$ . При сравнении уровней тревоги между подгруппами, обнаруживается, что достоверное различие показателей тревоги отмечается между 1 и 3 подгруппами ( $p=0,011$ ), различий между 2 подгруппой и остальными обнаружено не было. При сравнении частоты встречаемости низкой, средней и высокой тревожности в изучаемых подгруппах и группе контроля было обнаружено, что во всех подгруппах основной группы достоверно реже встречается низкая тревожность (10%, 15% и 19%), чем в группе контроля (67%). Высокая тревожность преобладала в 1 подгруппе (65% и 6%,  $p=0,0159$ ), средняя тревожность — во 2 подгруппе (44% и 27%,  $p=0,0455$ ) (табл. 1).

Между собой по выраженности тревоги подгруппы также отличаются. Так, 1 подгруппа по частоте высокой тревожности (65%) достоверно превосходит 2 и 3 подгруппу (41% и 22%, соответственно,  $p=0,0433$ ). Различия в частоте встречаемости низкой и средней тревожности между подгруппами обнаружено не было. Кроме того, по частоте встречаемости низкой, средней и высокой тревожности достоверных различий между 2 и 3 подгруппами также обнаружено не было (рис. 1).

Таким образом, средний балл тревожности у детей основной группы почти вдвое превышает такой в группе контроля, так же, как средний балл тревожности в каждой из выделенных подгрупп. В основной группе, где преобладают уровни средней и выраженной тревожности, достоверно реже встречается низкий уровень выраженности тревоги и чаще встречается высокий уровень

по сравнению с контрольной группой, где преобладает уровень низкой тревожности. В каждой из выделенных подгрупп наблюдалась та же закономерность. Однако при анализе удельного веса разных уровней тревожности в подгруппах оказалось, что частота высокой тревожности достоверно отличается от группы контроля только в 1 подгруппе, которая достоверно превышает по частоте встречаемости высокой тревожности две остальные подгруппы (65% случаев). Эта подгруппа характеризуется гипофункцией дофаминовой системы и гиперфункцией норадренергической, тогда как во 2 подгруппе, где достоверно преобладает средняя тревожность (59% случаев), серотониновая система оказывает модулирующее воздействие на норадренергическую. Очевидно, что в обоих случаях повышение уровня тревожности связано с гиперфункцией норадренергической системы, а преобладание средней степени тревожности во 2 подгруппе можно объяснить вмешательством серотониновой системы в патогенез расстройства.

**Связь выраженности тревоги с основными симптомами ГР.** В основной группе уровень невнимательности составил  $2,62 \pm 0,29$ , гиперактивности —  $1,93 \pm 0,55$ , а импульсивности —  $2,22 \pm 0,63$ . Отмечалось достоверное преобладание уровня невнимательности над показателями гиперактивности и импульсивности. Такая же закономерность была справедлива и для каждой из выделенных подгрупп. Гораздо больший интерес представляет соотношение показателей импульсивности и гиперактивности. Повышенный уровень импульсивности (выше значения 1,95) наблюдался у 76% обследуемых, тогда как превышающий нормативные значения показатель гиперактивности (выше значения 1,89) отмечался у 62,17%. Показатели импульсивности в основной группе преобладали не только по частоте, но и в условных единицах с достоверностью  $p=0,38$ . Разделение на подгруппы позволило выделить их особенности и подчеркнуть не только неоднородность основной группы, включающей всех пациентов, страдающих синдромом дефицита внимания, по биохимическим параметрам, но и по тяжести заболевания. Так подгруппа I обнаружила сходство с подгруппой I Тем, что повышенный уровень невнимательности отмечался у всех детей, тогда как в подгруппе III повышенный уровень показателя невнимательности наблюдался только у 75%. По частоте повышенного показателя гиперактивности подгруппа I и подгруппа III имела равную представленность — по 50%. В подгруппе II частота показателя гиперактивности, превышающая нормативные значения, преобладала над остальными подгруппами и составляла 87,5%. Повышенные показатели импульсивности по частоте сильно отличались между всеми тремя подгруппами, приобретая максимальные значения в подгруппе I (83,33%) и уменьшаясь от подгруппы II (75%) к подгруппе III (60,71%). Анализ различия показателей невнимательности, гиперактивности и импульсивности между подгруппами в условных единицах, в от-

личие от частотных характеристик, не выявил достоверных различий (табл. 2).

Также основная группа и выделенные подгруппы анализировались с помощью методов параметрической и непараметрической статистики и ANOVA. Изучались корреляции показателей невнимательности, импульсивности и гиперактивности с баллами тревоги: корреляции частот невнимательности, гиперактивности и импульсивности с частотами низкой, средней и высокой тревожности, а также влияние показателей тревоги на выраженность невнимательности, гиперактивности и импульсивность. Среди массива полученных данных была обнаружена только одна достоверная зависимость путем дисперсионного анализа: уровень импульсивности достоверно оказывал влияние на частоту встречаемости высокой тревожности в 1 подгруппе ( $F=6,36$ ,  $p=0,021$ ). В этом свете проблема влияния тревоги на основные симптомы ГР выглядит неоднозначной. С учетом достоверного преобладания высокой тревожности у детей первой подгруппы над остальными подгруппами и группой контроля, а также связи импульсивности с высокой тревожностью, можно заключить, что только в случаях гиперфункции норадренергической системы вне модулирующего влияния серотониновой высокой уровень тревожности способствует повышению импульсивности. И напротив, возрастающее модулирующее, тормозящее влияние серотониновой системы способствует снижению уровня тревожности у детей с ГР.

**Состояние тревоги и поведение моноаминов у детей с ГР.** Прежде всего, измерялись корреляционные зависимости между следующими параметрическими показателями в основной группе: показатели уровня моноаминов, их предшественников и продуктов метаболизма, а также их отношения с параметрами тревоги. В основной группе достоверным ( $p<0,05$ ) оказались положительные корреляции между показателями А ( $r=0,22$ ), НА ( $r=0,49$ ), ДА ( $r=0,25$ ), ВМК ( $r=0,29$ ), Тир ( $r=0,28$ ), 5-ОИУК ( $r=0,22$ ), НА/Тир ( $r=0,22$ ) и уровнем тревоги у детей с ГР и отрицательные между ВМК/(А+НА) ( $r=-0,21$ ) и уровнем тревоги (табл. 3).

Большинство выявляемых корреляций в основной группе связаны со звеньями норадренергической системы, где показатели тирозина, адреналина, норадреналина и ванилилминдальной кислоты, а также отношения НА/Тир, характеризующего активность фермента образования норадреналина, коррелируют с уровнем тревоги, а косвенный показатель катаболизма адреналина и норадреналина отрицательно коррелирует с ним.

В 1 подгруппе достоверные корреляционные зависимости определяются только со звеньями норадренергической системы, где положительные корреляции устанавливаются между показателем НА ( $r=0,84$ ) и отношением НА/Тир ( $r=0,6$ ), характеризующим активность фермента образования норадреналина, и отрицательные с отношением А/НА ( $r=-0,81$ ), характеризующим активность фермента разрушения адреналина. Такая же

**Таблица 2. Показатели невнимательности, гиперактивности и импульсивности у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью по шкале SNAP-IV**  
**Table 2. Indicators of inattention, hyperactivity and impulsivity in children with attention deficit disorder with hyperactivity according to the SNAP-IV scale**

Показатели	Подгруппа I		Подгруппа II		Подгруппа III	
	у.е.	%	у.е.	%	у.е.	%
Невнимательность	2,69±0,28А	100	2,6±0,3А	100	2,62±0,31А В	75
Гиперактивность	1,83±0,59	50	1,96±0,49	87,5	1,92±0,58	50
Импульсивность	2,34±0,52	83,33	2,25±0,56	75	2,23±0,67	60,71

Примечание: у.е.— условные единицы измерения параметров; достоверными ( $p<0,05$ ) являются только различия среди показателей каждой подгруппы: невнимательность и гиперактивность— А, невнимательность и импульсивность— В, импульсивность и гиперактивность— С.

Note: у.е.— conventional units of measurement of parameters; reliable ( $p<0.05$ ) are only the differences among the indicators of each subgroup: inattention and hyperactivity— А, inattention and impulsivity— В, impulsivity and hyperactivity— С.

**Таблица 3. Показатели корреляции моноаминов, их предшественников и продуктов метаболитов (мкг/сутки), также отношения этих показателей детей основной группы с показателем тревоги**  
**Table 3. Correlation indicators of monoamines, their precursors and products of metabolites ( $\mu\text{g} / \text{day}$ ), as well as the ratio of these indicators of children of the main group with an alarm indicator**

	Подгруппы основной группы детей с ГР			Основная группа
	Подгруппа I, r	Подгруппа II, r	Подгруппа III, r	
А	-0,40	0,37*	0,19	0,22*
НА	0,84*	0,84*	0,91*	0,49*
ДА	-0,17	0,15	0,61*	0,25*
Сер	0,06	-0,18	0,33*	0,09
Три	-0,40	0,02	0,53*	0,18*
Тир	-0,20	0,19	0,58*	0,28*
5-НТР	-0,28	0,29	0,39*	0,19
ГВК	0,37	0,18	0,12	0,14
ВМК	0,38	0,41*	0,31	0,29
5-ОИУК	0,01	0,17	0,36*	0,22*
ДА/Тир	0,05	-0,13	0,09	-0,01
НА/Тир	0,60*	0,37*	0,14	0,22*
5-НТР/Три	-0,04	0,18	0,31	0,17
А/НА	-0,81*	-0,18	-0,32	-0,13
ГВК/ДА	0,13	0,09	-0,40*	-0,05*
НА/ДА	0,33	0,08	0,07	0,06
ВМК/(НА+А)	0,29	-0,33	-0,15	-0,21*

\*  $p<0,05$

картина с преобладанием участия норадренергической системы наблюдается во 2 подгруппе, где определяются положительные корреляции уровня тревоги с показателями А ( $r=0,37$ ), НА ( $r=0,84$ ), их продуктом метаболизма ВМК ( $r=0,41$ ) и отношением НА/Тир, характеризующим активность фермента превращения норадреналина из тирозина ( $r=0,37$ ). 3 подгруппа качественно отличается от 1 и 2 подгруппы, в ней определяются корреляционные зависимости между звеньями дофаминовой (Тир,  $r=0,58$ ; ДА,  $r=0,61$ ; ГВК/ДА,  $r=-0,4$ ), норадренергической (НА,  $r=0,91$ ) и серотониновой систем (Три,  $r=0,53$ ; Сер,  $r=0,33$ ; 5-НТР,  $r=0,39$ ; 5-ОИУК,  $r=0,36$ ), причем последняя образует множество положительных связей, а первые две слабо представлены параметрами корреляции.

Кроме того, при анализе совокупной группы детей с ГР складывается ошибочное представление, что в уровень тревоги зависит от норадренергической, в большей степени, и дофаминовой и серотониновой, в меньшей степени, систем. В том же случае, когда рассматриваются корреляционные зависимости каждой из выделенных подгрупп, оказывается, что в 1 и 2 подгруппах обнаруживаются корреляционные зависимости только с норадренергической системой, 3 же подгруппа в этом отношении принципиально отличается, образуя корреляции со всеми тремя моноаминовыми системами, в большей степени, — с серотониновой.

Дополнительный анализ был проведен между непараметрическими данными: корреляционные зависимости между уровнем моноаминов (относительно референтных для возраста ребенка показателей) и выраженностью тревоги, чтобы более детально выяснить, какой уровень тревожности наблюдается при повышении или снижении уровня моноаминов. В основной группе низкий уровень тревожности положительно коррелирует со сниженными показателями ДА, т.е. чем ниже показатель ДА, тем более вероятен низкий уровень тревожности ( $R=0,19$ ,  $p<0,05$ ). Средний уровень тревожности коррелирует как со звеньями норадренергической системы, так и серотониновой, где повышенный уровень А и сниженный уровень НА отрицательно коррелируют уровнем средней тревожности ( $R=-0,26$ ,  $p<0,05$ ;  $R=-0,24$ ,  $p<0,05$ , соответственно), а уровень 5-ОИУК отрицательно коррелирует со средней тревожностью ( $R=-0,17$ ,  $p<0,05$ ), т.е. чем выше показатель НА, 5-ОИУК и ниже уровень А, тем более вероятен уровень средней тревожности. И, наконец, уровень высокой тревожности также коррелирует и с норадренергической и с серотониновой системами, все корреляции положительные: повышение А и ВМК ( $R=0,31$ ,  $p<0,05$ ;  $R=-0,15$ ,  $p<0,05$ , соответственно) и снижение НА и Тир ( $R=0,15$ ,  $p<0,05$ ), а также повышение 5-НТР ( $R=0,16$ ,  $p<0,05$ ) способствуют большей вероятности обнаружения высокого уровня тревожности. Таким образом, в основной группе детей с ГР складываются следующие закономерности: чем ниже уровень влияния дофаминовой системы, тем более вероятен низ-

кий уровень тревожности; чем выше уровень НА и ниже А, и выше уровень их метаболита серотонина, тем вероятнее средний уровень тревоги. И, наконец, чем выше уровень А и ниже уровень НА, а также их показателя и выше уровень непосредственного предшественника серотонина, тем вероятнее обнаружения высокого уровня тревоги.

Более детальное рассмотрение основной группы детей с ГР представляло собой проверку гипотезы о патогенетической гетерогенности расстройств. И уже на данном этапе обнаружено различие между 1 и 2 подгруппами. Низкая тревожность положительно коррелировала в 1 и 3 подгруппах со сниженными показателями ДА ( $R=0,69$ ,  $p<0,05$ ;  $R=0,35$ ,  $p<0,05$ , соответственно), во 2 подгруппе со сниженными показателями предшественника и продукта метаболизма НА — Тир и ВМК ( $R=0,46$ ,  $p<0,05$ ;  $R=0,36$ ,  $p<0,05$ , соответственно) (рис 3. и рис. 4). Средняя тревожность коррелировала со звеньями норадренергической системы в 1 (повышенный уровень А ( $R=-0,40$ ,  $p<0,05$ ) и сниженный уровень Тир ( $R=-0,38$ ,  $p<0,05$ )) и в 3 подгруппе (повышенный уровень ВМК ( $R=0,15$ ,  $p<0,05$ ); сниженный уровень Тир  $R=0,15$ ,  $p<0,05$ ); 2 подгруппа образует корреляции со звеном серотониновой системы: отрицательная корреляция с продуктом метаболизма серотонина, 5-ОИУК ( $R=-0,28$ ,  $p<0,05$ ). Также отмечается усиление корреляционных связей между высоким уровнем тревожности и серотониновой системой от 1 к 3 подгруппе: в 1 подгруппе отмечаются корреляции только со звеньями норадренергической системы (повышенный уровень А ( $R=0,31$ ,  $p<0,05$ ), сниженный уровень Тир ( $R=0,48$ ,  $p<0,05$ )); во 2 подгруппе уже помимо корреляции со звеном норадренергической системы (повышенный уровень ВМК,  $R=0,25$ ,  $p<0,05$ ) обнаружена отрицательная корреляция с повышенным уровнем серотонина (повышенный уровень Сер,  $R=-0,26$ ,  $p<0,05$ ); в 3 подгруппе корреляции со звеньями норадренергической системы (повышенный уровень ВМК ( $R=0,30$ ,  $p<0,05$ ), сниженный уровень Тир ( $R=-0,28$ ,  $p<0,05$ )) и с множеством звеньев серотониновой (повышенные уровни Сер ( $R=0,33$ ,  $p<0,05$ ), 5-НТР ( $R=0,45$ ,  $p<0,05$ ), 5-ОИУК ( $R=0,33$ ,  $p<0,05$ )).

Из Табл. 4 видно, что низкий уровень тревожности положительно коррелирует со сниженным уровнем ДА в основной группе и 1 и 2 подгруппах. Подгруппа 2 в этом отношении отличается. Здесь определяются положительные корреляции со сниженными показателями норадренергической системы, причем как с предшественниками, так и с продуктами метаболизма норадреналина. Таким образом, низкий уровень тревожности можно объяснить снижением активности моноаминовых систем. Не подразделяя основную группу детей с ГР, мы могли бы получить ошибочное представление о том, что во всех случаях задействовано снижение активности дофаминовой системы. Однако, при тщательном анализе оказывается, что только в 1 и 3 подгруппах низкий уровень тревожности обеспечивается снижением ак-

**Таблица 4. Показатели корреляции частоты повышенных/сниженных уровней моноаминов с частотой низкой, средней и высокой тревожности**  
**Table 4. Correlation indicators of the frequency of increased / decreased levels of monoamines with the frequency of low, medium and high anxiety**

	Подгруппы ГР									Основная группа, R		
	Подгруппа I, R			Подгруппа II, R			Подгруппа III, R					
	НТ	СТ	ВТ	НТ	СТ	ВТ	НТ	СТ	ВТ	НТ	СТ	ВТ
А пов.	0,08	-0,40*	0,31*	1,0	1,0	1,0	-0,03	-0,08	0,13	-0,06	-0,26*	0,31*
НА сниж.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,81	-0,24*	0,30*
ДАсниж.	0,69*	-0,13	-0,31	0,06	-0,3	-0,1	0,35*	0,20	-0,09	0,19*	-0,05	-0,09
Серпов.	1,0	1,0	1,0	0,16	0,14	-0,26*	-0,14	-0,16	0,33*	0,01	0,03	-0,03
5-НТР пов.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,17	-0,24	0,45*	-0,09	-0,09	0,16*
Тирсниж.	-0,22	-0,38*	0,48*	0,46*	-0,05	-0,28	-0,09	0,30*	-0,28*	0,09	0,01	-0,08
5-ОИУК пов.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	-0,14	-0,16	0,33	-0,08	-0,04	0,10
5-ОИУК сниж.	1,0	1,0	1,0	0,16	-0,28*	0,16	1,0	1,0	1,0	0,09	-0,17*	0,10
ВМК пов.	1,0	1,0	1,0	-0,15	-0,14	0,25*	-0,03	-0,23*	0,30*	-0,05	-0,11	0,15*
ВМКсниж.	-0,11	0,19	-0,10	0,36*	-0,14	-0,12	-0,12	0,19	-0,13	0,08	-0,5	-0,1

НТ — низкая тревожность, СТ — средняя тревожность, ВТ — высокая тревожность, \* —  $p < 0,05$   
 НТ — low anxiety, СТ — medium anxiety, ВТ — high anxiety, \* —  $p < 0.05$

Выраженность тревожности	Основная группа	Подгруппы основной группы		
		1 подгруппа	2 подгруппа	3 подгруппа
Низкая тревожность	ДА ↓	↓ ДА	↓ НА	↓ ДА
Средняя тревожность	↑ НА ↑ Сер	↑ НА	↑ Сер	↓ А ↓ НА
Высокая тревожность	↑ А ↓ Сер	↑ НА	↑ Сер	↓ А ↓ НА ↓ Сер

Рис. 2. Направление активности моноаминовых систем при разной выраженности тревожности у детей основной групп и ее подгрупп

Fig. 2. The direction of activity of monoamine systems with different severity of anxiety in children of the main groups and its subgroups

тивности дофаминовой системы, во 2 подгруппе это зависит от снижения активности норадренергической.

Средний уровень тревожности в основной группе отрицательно коррелирует как со звеньями норадренергической системы, так и серотониновой: с одной стороны, имеет место повышение активности норадреналина со снижением акти-

вации адреналина, с другой, — повышение уровня катаболизма серотонина. В основной группе средний уровень тревожности определяется ростом влияния норадренергической системы с повышением метаболизма серотониновой. Анализируя связь активности моноаминовых систем с распространенностью среднего уровня тревожности по подгруппам, обнаруживается их различие.

Если в 1 и 3 подгруппе средний уровень тревожности определяется активностью норадренергической системы, то во 2 — серотониновой. В 1 подгруппе средний уровень тревожности определяется повышением активации норадренергической системы, в 3 подгруппе — снижением активации адренергических систем. Средний уровень тревожности во 2 подгруппе определяется повышением катаболизма серотонина. Надо отметить, что патогенез формирования среднего уровня тревоги в выделенных подгруппах по своему направлению и по степени вовлечения моноаминовых систем напоминает основную группу: повышение катаболизма серотониновой системы и сдвиг адренергической системы в сторону повышения активности норадренергической.

Высокий уровень тревожности в основной группе определяется повышением активности адренергической системы и снижением катаболизма серотониновой, что отражает снижение тормозного влияния последней. В подгруппах же он определяется разными моноаминовыми системами, как и разным направлением их активности: в 1 подгруппе — повышение активности норадренергической системы; во 2 подгруппе — повышение катаболизма серотонина, в 3 подгруппе сочетание снижения катаболизма адренергических систем со снижением катаболизма серотониновой (рис. 2).

### Заключение

Выделение подгрупп гиперкинетического расстройства по моноаминовому «профилю» целесообразно для понимания ключевых составляющих патогенеза повышения уровня тревоги. В тех случаях, когда наблюдается сочетание гипофункции дофаминовой системы и гиперфункцией норадренергической, с модулирующим влиянием

серотониновой системы на норадренергическую, низкая тревожность обусловлена снижением активности дофаминовой системы. Повышение уровня выраженности тревоги до среднего и высокого обусловлено возрастанием активности именно норадренергической системы. При гиперфункции норадренергической системы с модулирующим влиянием на нее дофаминовой и ослабляющим серотониновой, низкий уровень тревоги обусловлен низкой активностью норадренергической системы. Повышение же уровня тревожности обеспечивается ростом активности серотониновой системы. И, наконец, в ситуации гиперфункции дофаминовой и гипофункции норадренергической систем с тормозным влиянием серотониновой, низкий уровень тревожности обусловлен снижением активности дофаминовой системы. А усиление выраженности тревоги зависит от снижения активности адренергических систем и, при высокой тревожности, еще и от снижения влияния серотониновой системы.

Большинство проведенных ранее исследований, посвященных тревожным расстройствам у детей с ГР, были направлены на изучение влияния тревоги на основные симптомы ГР: повышение уровня невнимательности [10], импульсивности [8, 11], снижение уровня импульсивности за счет повышения невнимательности [9, 13].

Полученные нами результаты согласуются с гипотезой о повышении уровня импульсивности у детей с ГР в случаях патологического и устойчивого повышения тревоги. И основную роль в этом процессе играют норадренергическая система (более очевидно, ее гиперфункция) и ослабление тормозящего влияния серотониновой, на фоне чего наблюдается повышение уровня тревоги с усугублением дисбаланса направления активности моноаминовых систем или, иначе говоря, с нарушением их равновесия.

### Литература / References

1. 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 psikhatrii i meditsinskoi psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2015; 4:39-50. (In Russ.)]
2. 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 psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017; 117(11-2):88-91. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro201711711288-91
3. Лаврентьева Г.П., Титаренко Т.М. *Практическая психология для воспитателя*. Киев; 1992. [Lavrent'eva GP, Titarenko TM. *Prakticheskaya psikhologiya dlya vospitatelya*. Kiev. 1992. (In Russ.)]
4. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов*. М.: ЮНИМЕД-пресс; 2003. [Entsiklopediya klinicheskikh i laboratornykh testov. M.: YuNIMED-press. 2003. (In Russ.)]
5. Bradshaw JL, Sheppard DM. The neurodevelopmental frontostriatal disorders: Evolutionary adaptiveness and anomalous lateralization. *Brain and Language*. 2000; 73:297-320. doi: 10.1006/brln.2000.2308
6. Gershon J, Gershon J. A meta-analytic review of gender differences in ADHD. *J. Atten. Disord.* 2002; 5(3):143-154. doi: 10.1177/108705470200500302
7. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn J, Abikoff H, March J, Arnold L, Cantwell



- D, Conners C, Elliot G, Greenhill L, Hechtman L, Hoza B, Pelham W, Severe J, Swanson J, Wells K, Wigal T, Vitiello B. 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
8. 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
  9. Martinuseen R, Hayden J, Hogg-Johnson S, Tannock R. A meta-analysis of working memory impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2005; 44:377-384. doi: 10.1097/01.chi.0000153228.72591.73
  10. Pliszka SR, Carlson C, Swanson JM. ADHD with comorbid disorders: Clinical assessment and management. New York: Guilford. 1999.
  11. Pliszka SR, Hatch JP, Borcharding SH, Rogeness GA. Classical conditioning in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and anxiety disorders: A test of Quay's model. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 1993; 21:411-423. doi: 10.1007/bf01261601
  12. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine: K.C.Publishing. 1992.
  13. 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.
  14. *Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4 ed. Elsevier: New Delhi. 2006.

#### 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