ЭНЦИКЛОПЕДИЯ
раннего детского
развития



Гиперактивность и невнимательность (СДВГ)

Обновление ноября 2015 г.

Редактор темы:
Рассел Шакхар, доктор медицины, университет Торонто, Канада

Оглавление

Обобщение 5

Синдром дефицита внимания и гиперактивности и познавательная сфера 9
НАНДА РОММЕЛЬС, PHD, ФЕВРАЛЯ 2010 R.

СДВГ и Генетика 16
ФИЛИП АШЕРСОН, PHD, НОЯБРЯ 2010 R.

СДВГ и нейронаука 26
[1]СЭМЮЭЛЬ КОРТЕЗЕ, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ, PHD, [2]ФРАНЦИСКО КСАВЬЕР КАСТЕЛЛАНОС, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ, ДЕКАБРЯ 2010 R.

Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: эпидемиология, коморбидность и диагностика 34
ЭЛИС ЧАРАЧ, МАГИСТР, ДОКТОР МЕДИЦИНЫ, МАРТА 2010 R.

СДВГ и лечение 45
МЕГАН МИЛЛЕР, МАГИСТР, СТИВЕН П. ХИНШО, PHD, ФЕВРАЛЯ 2012 R.

Тема разработана при финансовой поддержке:



Обобщение

Насколько это важно?

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) является нейропсихиатрическим расстройством, для которого характерны атипичные в возрастном отношении, устойчивые и ухудшающие самочувствие беспокойство, импульсивность и невнимательность, которые проявляются с раннего возраста. СДВГ можно разделить на три подтипа, основываясь на типе поведения, который наиболее заметен: 1) тип с преобладанием нарушений внимания; 2) гиперактивно-импульсивный тип; и 3) комбинированный тип, зависящий от природы симптомов. Данный синдром диагностируется, когда симптомы проявляются и причиняют затруднения у ребенка в более чем одной жизненной обстановке, например, в школе, дома или вне дома. По некоторым оценкам, СДВГ поражает от 3 до 7% детей школьного возраста по всему миру, при этом у мальчиков обнаруживается более высокий уровень СДВГ, чем у девочек. СДВГ, как правило, сочетается с другими психиатрическими расстройствами или нарушениями развития (например, тревожностью, расстройством настроения, нарушениями способностей к обучению или речевыми нарушениями, расстройством поведения и нарушениями сна) в 50-66% случаев. СДВГ сохраняется во взрослом возрасте у более чем половины пораженных недугом детей. Симптомы СДВГ и сопутствующие ему расстройства мешают учебе и адекватному поведению в школе, поэтому процент детей с СДВГ, оканчивающих школу, более низкий. По мере взросления они также чаще испытывают сложности с трудоустройством. Другие негативные последствия, связанные с СДВГ, включают в себя сложности межличностных отношений и повышенную частоту случайных травм, автомобильных аварий и подростковой беременности. В целом, СДВГ является одной из крупных проблем для здравоохранения и может приводить к заметным потерям как в жизнях отдельных людей, так и для общества.

Что нам известно?

Считается, что СДВГ вызывается взаимодействием генетических и средовых факторов. Симптомы СДВГ имеют в высокой степени наследуемый характер (76 %), но все же природа генетического влияния до сих пор остается нераскрытой. Согласно результатам

опубликованных исследований, генетические факторы, приводящие к СДВГ, также связаны с другими нарушениями. Так, общие генетически влияния обнаружены в случае дислексии и симптомов невнимательности, симптомов гиперактивности-импульсивности и оппозиционных расстройств поведения, СДВГ и симптомов аутизма. Более того, предполагается, что гены, ответственные за деление клеток, клеточную адгезию и миграцию нейронов имеют отношение к наступлению СДВГ. Что касается средовых факторов риска, то здесь исследователи отметили негативное влияние курения и употребления алкоголя матерью в дородовый период, материнской депрессии, низкой массы тела новорожденного, плохих методов родительского воспитания, а также проживания в неблагополучных районах.

Дети с СДВГ испытывают больше проблем в учебе, чем их одноклассники, из-за нейрокогнитивных нарушений и поведения. СДВГ часто ассоциируется с дефицитом управляющих функций (например, планирования, организации, внимания к важным деталям и торможения импульсов). Соответственно, дети, у которых обнаружили это расстройство, с большей вероятностью будут испытывать проблемы в обучении и/или речевые затруднения. Результаты нейрофизиологических исследований позволяют предположить, что СДВГ ассоциируется с атипичной активностью лобной коры, области головного мозга, ответственной за когнитивные процессы. Тем не менее, важно отметить, что только некоторая часть детей школьного возраста с СДВГ (30%) имеет слабые управляющие функции, что позволяет не рассматривать их ни как необходимую, ни как достаточную причину расстройства.

Что можно сделать?

Диагностика

Обычно СДВГ впервые обнаруживается и лечится у детей школьного возраста. Однако наличие симптомов гиперактивности, импульсивности и невнимательности в дошкольном возрасте считается основным фактором для постановки диагноза. Прямое наблюдение за ребенком позволяет предположить диагноз, но ребенок даже с наиболее выраженными симптомами может быть спокойным и внимательным в необычной обстановке, такой как кабинет врача. Следовательно, обследование должно фокусироваться на получении всей истории поведения ребенка дома, во время игры и в школе с раннего детства и до момента обследования. Обычная клиническая беседа (интервью) дает возможность обсудить то, как

родители и педагоги реагировали на затруднения ребенка, и выявить стратегии, которые сработали, и те, которые не сработали. Обследование не должно ограничиваться только симптомами СДВГ, следует также расспрашивать о сопутствующих симптомах, которые могут обнаруживаться, например, таких как тревожность, проблемы с настроением и поведением. Родители не всегда полностью осознают, насколько стрессовая обстановка может расстроить ребенка; вот почему беседа непосредственно с ребенком может быть важной частью обследования. Сопутствующие расстройства являются важной сферой лечения, и их наличие может повлиять на эффективность терапии.

Многие клиницисты признают, что шкала оценок родителя и педагога полезна в диагностическом процессе, как способ получения описания поведения ребенка, которое без труда можно сравнить с возрастными нормами. Некоторые дети с высоким уровнем непоседливости (неусидчивости), невнимательности и импульсивности имеют медицинские проблемы или задержки развития, которые должны быть выявлены в ходе обследования. Дети, испытывающие затруднения в учебе, могут проявлять симптомы в школе и во время выполнения домашнего задания, так как им трудно осваивать учебный материал. Другие дети могут проявлять симптомы дома, что лишь указывает на некие проблемы в среде, окружающей ребенка, трудности социального характера или проблемы воспитания. В кабинете доктора может быть очень сложно определить, у каких детей есть специфические проблемы с обучением. Следовательно, консультация с педагогом-психологом может быть очень полезна для получения полной картины сильных и слабых сторон ребенка.

Коррективное вмешательство

Стимулирующие медикаменты (такие как метилфенидат, Риталин™) в различных краткодействующих и пролонгированных формах играют важную роль в лечении СДВГ. Некоторое время назад стали доступны нестимулирующие медикаменты, такие как Атомоксетин, которые играют важную роль в лечении. Эти медикаменты могут помочь большому числу больных людей улучшить их внимание, управление импульсами и снизить уровень их активности. Также эффективны интенсивные поведенческие коррективные вмешательства, которые подразумевают комбинирование обучения ребенка самоконтролю с обучением родителей стратегиям воспитания. Позитивное родительское внимание, поощрения за подобающее поведение и негативные последствия неподобающего поведения (например, запрещение ребенку играть с любимой игрушкой) – это рекомендуемые методы бихевиорального воздействия. Педагоги также могут применять аналогичные методы в

своих классах. Имеющиеся доказательства свидетельствуют о том, что наилучшее коррективное вмешательство – это сочетание медикаментозной терапии, бихевиоральной коррекции и мероприятий на уровне школьной программы, направленных на поведение и обучение. Для получения оптимального эффекта эти виды лечения должны быть интенсивными и долгосрочными. Непосредственная тренировка когнитивных функций, таких как рабочая память (способность удерживать и работать с информацией в краткосрочной памяти), кажется обнадеживающей как потенциально эффективное вмешательство. У некоторых детей может улучшиться поведение при удалении определенных продуктов из их рациона питания, хотя универсальность этого эффекта не доказана. Тренировка мозговой электрической активности может улучшить внимательность и поведение некоторых детей. В связи с этим, главная проблема такого лечения заключается в обобщении положительной динамики и ее переносе в другую обстановку. Необходимо проводить дальнейшие исследования, направленные на изучение оказывающих влияние на лечение факторов (индивидуальных и контекстно-обусловленных), чтобы увеличить положительный эффект лечения детей в течение времени и в различной обстановке.

Синдром дефицита внимания и гиперактивности и познавательная сфера

Нанда Роммельс, PhD

Медицинский центр Университета Рэдбауд, Отделение психиатрии, Нидерланды

февраля 2010 г.

Введение

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) характеризуется триадой симптомов: невнимательностью, гиперактивностью и импульсивностью.[1] Это расстройство является в высокой степени наследуемым, и им страдает около 3-5% детей школьного возраста.[2,3] В последние десятилетия когнитивные проблемы СДВГ подвергаются широкому исследованию. Когниция может быть определена как приобретение знаний и их осмысление, включающее мышление, знание, удержание в памяти, суждение и решение задач.

Предмет

В попытке объединения результатов исследований биологических и когнитивных нарушений, часто встречающихся при СДВГ, были предложены некоторые причинно-следственные модели. Все предложенные когнитивные модели согласуются в том, что нарушения управляющего функционирования (УФ) являются одной из самых значительных характеристик СДВГ. УФ были определены как «такие способности, которые позволяют человеку успешно осуществлять независимое и целеустремленное поведение, действовать в своих собственных интересах».[4] Во многих исследованиях пациентов с СДВГ зафиксированы нарушения УФ, при этом наиболее часто воспроизводятся проблемы с торможением и рабочей памятью.[5] Нарушения УФ тесно связаны с отклонениями в префронтальной доле и лобно-субкортикальных связях, которые часто обнаруживаются у пациентов с СДВГ.[6,7]

Проблематика

Хотя большинство причинно-следственных моделей СДВГ включают недостаточность УФ в качестве важного фактора, в действительности неизвестно, вызван ли СДВГ недостаточностью УФ, и в какой степени. Другими словами, учитывая, что СДВГ является в

высокой степени наследуемым расстройством, является ли УФ наследуемым признаком, который увеличивает риск развития СДВГ, и для какого процента пациентов УФ может представлять причинный фактор?

Ключевые вопросы

Для установления причинно-следственной связи между недостаточностью УФ и СДВГ центральными являются два вопроса:

- Учитывая, что СДВГ является в высокой степени наследуемым, являются ли наследственными сами проблемы с УФ, и связаны ли они с теми же генами, что и СДВГ?
- Какой процент детей с СДВГ действительно страдает от проблем с УФ?

Результаты последних исследований

Являются ли проблемы с УФ наследственными, и связаны ли они с теми же генами, что и СДВГ?

Проведение близнецовых исследований представляет собой первый необходимый шаг для определения того, является ли недостаточность УФ наследственной. Такой подход позволяет разграничить влияние наследственных и средовых факторов на УФ. Решение задач на УФ изучалось в нескольких близнецовых исследованиях.[12-16] В возрасте 5 и 12 лет приблизительно 50% успешности выполнения нескольких заданий на УФ оказались связаны с генетическими факторами.[16] Другие исследования получили сходные показатели от 40 до 50%,[12,13,15] позволяющие предположить, что успешность выполнения заданий на УФ является умеренно наследуемой. Более того, генетические факторы являются важным медиатором *устойчивости* УФ в детстве.[14]

Второй шаг для определения того, является ли недостаточность УФ наследуемой и связанной с теми же генами, что и СДВГ, состоит в изучении успешности решения задач на УФ у родственников пациентов с СДВГ. Это проливает свет на семейственный характер недостаточности УФ в СДВГ. Родные братья или сестры, например, имеют в среднем до 50% одинаковых генов. Поэтому возможно, что неподверженные синдрому родные братья или сестры ребенка с СДВГ несут в себе гены риска, не имея фенотипического проявления СДВГ. Если недостаток УФ действительно семейственно связан с СДВГ, неподверженные

синдрому родные братья или сестры покажут такой же недостаток УФ, возможно, в меньшей степени, чем их родные братья или сестры с СДВГ.

Несколько исследований целенаправленно изучали УФ в семьях с СДВГ, и результаты подтверждают гипотезу о том, что недостаток УФ является семейно-выраженным и так же присутствует (в меньшей степени) у неподверженных синдрому родственников пациентов с СДВГ.[5,17-21] Исследования, специально направленные на контроль торможения или вмешательства как управляющую функцию, также дали обнадеживающие результаты, при этом родственники обнаруживают сходные результаты в производительности, а неподверженные синдрому родственники показывают незначительные недостатки в этой области.[22-26] Эти результаты позволяют предположить, что недостаток УФ является семейно-выраженным. Хотя этих данных недостаточно, чтобы предположить, что проблемы с УФ являются наследственными; но, по крайней мере, они согласуются с данной гипотезой.

Последний шаг в изучении того, связан ли недостаток УФ с теми же генами, что и СДВГ, состоит в исследовании производительности УФ по отношению к генам-кандидатам СДВГ и/или в использовании производительности УФ для анализа сцепления на материале родословных с историей СДВГ. Обе эти стратегии редко реализуются в связи с тем, что для необходимой им статистической мощности требуется большой размер выборки. Предварительные результаты указывают на то, что полиморфизмы в гене (ген рецептора дофамина D4), который был наиболее надежно реплицирован в отношении СДВГ, на самом деле также относится к УФ.[15,27-30] В одном исследовании сцепления был выявлен значимый для всего генома признак сцепления на хромосоме 13q12.[11] с использованием показателя УФ (вербальная рабочая память) в СДВГ родословных, позволяющий предполагать, что гены в этом месте могут влиять как на СДВГ, так и на уровень решения задач на УФ.[31] В дополнение к этому, еще одно исследование сцепления показало, что область на хромосоме 3q13 была связана как с композитным показателем УФ, так и с симптомами невнимательности СДВГ, указывая на то, что этот недостаток УФ может быть связан с теми же генами, что и СДВГ.[32]

Какой процент детей с СДВГ страдает от проблем с УФ?

Процент детей с СДВГ, страдающих от проблем с УФ, сильно зависит от определения того, что есть дефицит управляющей функции (ДУФ).[8] Согласие по поводу того, в чем в действительности заключается ДУФ, отсутствует, но большинство определений

подразумевают производительность ниже уровня 10-го процентиля по сравнению с результатами подобранной по демографическим характеристикам контрольной группы по меньшей мере, в одном, двух или трех заданиях на УФ. На групповом уровне дети с СДВГ практически всегда выполняют задания на УФ хуже по сравнению детьми из контрольной группы. Однако на индивидуальном уровне определенная доля детей с СДВГ превосходит по результатам соответствующую долю детей из контрольной группы.[9] Иными словами, не каждый ребенок с СДВГ страдает от ДУФ. Слабые стороны УФ не являются необходимыми или достаточными причинами, вызывающими все случаи СДВГ.[9] Скорее другие когнитивные функции, мотивационные проблемы или, в некоторых случаях, реакция на семейный дистресс или проблемы сверстниками могут привести к СДВГ.[10,11] Около трети детей имеют умеренно тяжелый ДУФ, диагностируемый в случае плохих результатов по трем и более показателям УФ.[11]

Неисследованные области

Для того чтобы определить, является ли дефицит УФ, диагностированный у некоторой доли пациентов с СДВГ, действительной причиной возникновения СДВГ в этой группе, требуется более комплексный подход, нежели тот, что применялся до настоящего времени. Это означает, что лишь несколько исследований изучали УФ в семейном контексте, и большинству из них не хватало статистической мощности для генетического анализа. Еще более серьезная проблема состоит в том, что их результаты трудно сравнивать между собой вследствие использования разных заданий и методов для измерения одной и той же управляющей функции. Это становится особо острой проблемой при попытке объединить корпусы когнитивных данных, полученных в различных учреждениях, с целью увеличения статистической мощности генетического анализа. Таким образом, для того чтобы определить, является ли дефицит УФ, диагностированный у части пациентов с СДВГ, действительной причиной, вызвавшей СДВГ, необходимо предлагать задания на УФ, которые обладают хорошими нормами и данными о валидности, надежности и наследуемости. Использование одних и тех же заданий в духе «золотого стандарта» позволило бы комбинировать выборки из различных исследовательских точек. Это значительно повысило бы сопоставимость данных и увеличило бы мощность генетического анализа, что привело бы к более надежным результатам, которые, можно надеяться, будут применяться в клинической практике.

Выводы

Успешность выполнения заданий на УФ является умеренно наследуемой, а генетические факторы являются важным медиатором *устойчивости* УФ в детстве. Дефицит УФ соотносится с СДВГ в рамках семьи и, возможно, связан, среди прочего, с геном дофаминового рецептора D4, который также имеет отношение к СДВГ. Иными словами, (частично) генетически обусловленный дефицит УФ может *вызвать* СДВГ. Однако только определенная подгруппа пациентов с СДВГ (около 30%) страдает от умеренно тяжелых проблем УФ, указывая на то, что слабые стороны УФ не являются необходимыми или достаточными причинами, ответственными за возникновение всех случаев СДВГ.

Рекомендации для родителей, служб и административной политики

Когнитивные тесты еще недостаточно тонко отрегулированы и недостаточно узконаправленны для использования в повседневной практике диагностики СДВГ. При диагностике мы по-прежнему должны полагаться на отчеты родителей и учителей (или самоотчеты подростков и взрослых с подозрением на СДВГ). Однако последние данные лонгитюдных исследований указывают на то, что УФ в детстве позволяет прогнозировать будущую успеваемость, социальное функционирование и общее функционирование у пациентов с СДВГ.[33] Как подсказывают эти результаты, диагностика и лечение нарушений УФ может принести пользу клинической практике, особенно в случаях с высоким риском негативного исхода, с целью предотвращения долгосрочных проблем в важных сферах жизненного функционирования.[33] Стратегии коррективных вмешательств, направленных на дефицит УФ, по-прежнему находятся на начальной стадии разработки, но положительные результаты уже были получены.[34,35] Эти мероприятия могут быть полезны для подгруппы детей с СДВГ, которые страдают от умеренно тяжелого недостатка УФ (+/- 30%).

Литература

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV.* 4th ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 1994.
2. Faraone S, Biederman J, Mick E. The age dependent decline of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychological Medicine* 2006;36(2):159-165.
3. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.
4. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.
5. Rommelse NN, Altink ME, Oosterlaan J, Buschgens CJ, Buitelaar J, Sergeant JA. Support for an independent familial segregation of executive and intelligence endophenotypes in ADHD families. *Psychological Medicine* 2008;38(11):1595-1606.

6. Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3(2):617-628.

7. Durston S. A review of the biological bases of ADHD: what have we learned from imaging studies? *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 2003;9(3):184-195.

8. Biederman J, Monuteaux MC, Doyle AE, Seidman LJ, Wilens TE, Ferrero F, Morgan CL, Faraone SV. Impact of executive function deficits and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on academic outcomes in children. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004;72(5):757-766.

9. Willcutt EG, Doyle AE, Nigg JT, Faraone SV, Pennington BF. Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(11):551-564.

10. Wåhlstedt C, Thorell LB, Bohlin G. Heterogeneity in ADHD: neuropsychological pathways, comorbidity and symptom domains. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2009;37(4):551-564.

11. Nigg JT, Willcutt EG, Doyle AE, Sonuga-Barke EJ. Causal heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder: do we need neuropsychologically impaired subtypes? *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1224-1230.

12. Anokhin AP, Heath AC, Ralano A. Genetic influences on frontal brain function: WCST performance in twins. *Neuroreport* 2003;14(15):1975-1978.

13. Taylor J. Heritability of Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Color-Word Test performance in normal individuals: implications for the search for endophenotypes. *Twin Research and Human Genetics* 2007;10(6):829-834.

14. Polderman TJ, Posthuma D, De Sonneville LM, Stins JF, Verhulst FC, Boomsma DI. Genetic analyses of the stability of executive functioning during childhood. *Biological Psychology* 2007;76(1-2):11-20.

15. Doyle AE, Faraone SV, Seidman LJ, Willcutt EG, Nigg JT, Waldman ID, Pennington BF, Peart J, Biederman J. Are endophenotypes based on measures of executive functions useful for molecular genetic studies of ADHD? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(7):774-803.

16. Polderman TJ, Gosso MF, Posthuma D, Van Beijsterveldt TC, Heutink P, Verhulst FC, Boomsma DI. A longitudinal twin study on IQ, executive functioning, and attention problems during childhood and early adolescence. *Acta Neurologica Belgica* 2006;106(4):191-207.

17. Seidman L, Biederman J, Monuteaux M, Weber W, Faraone SV. Neuropsychological functioning in nonreferred siblings of children with attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Abnormal Psychology* 2000;109(2):252-265.

18. Nigg JT, Blaskey LG, Stawicki JA, Sachek J. Evaluating the endophenotype model of ADHD neuropsychological deficit: Results for parents and siblings of children with ADHD combined and inattentive subtypes. *Journal of Abnormal Psychology* 2004;113(4):614-625.

19. Waldman ID, Nigg JT, Gizer IR, Park L, Rappley MD, Friderici K. The adrenergic receptor alpha-2A gene (ADRA2A) and neuropsychological executive functions as putative endophenotypes for childhood ADHD. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* 2006;6(1):18-30.

20. Bidwell LC, Willcutt EG, DeFries JC, Pennington BF. Testing for neuropsychological endophenotypes in siblings discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;62(9):991-998.

21. Uebel H, Albrecht B, Asherson P, Börger NA, Butler L, Chen W, Christiansen H, Heise A, Kuntsi J, Schäfer U, Andreou P, Manor I, Marco R, Miranda A, Mulligan A, Oades RD, van der Meere J, Faraone SV, Rothenberger A, Banaschewski T. Performance variability, impulsivity errors and the impact of incentives as gender-independent endophenotypes for ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2010;51(2):210-218.

22. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Buitelaar J. Familial clustering of executive functioning in affected sibling pair families with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(4):385-391.

23. Slaats-Willemse D, Swaab-Barneveld H, De Sonneville L, Van der Meulen E, Buitelaar J. Deficient response inhibition as a cognitive endophenotype of ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2003;42(10):1242-1248.

24. Crosbie J, Schachar R. Deficient inhibition as a marker for familial ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(11):1884-1890.

25. Schachar RJ, Crosbie J, Barr CL, Ornstein TJ, Kennedy J, Malone M, Roberts W, Ickowicz A, Tannock R, Chen S, Pathare T. Inhibition of motor responses in siblings concordant and discordant for Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry* 2005;162(6):1076-1082.

26. Goos LM, Crosbie J, Payne S, Schachar R. Validation and extension of the endophenotype model in ADHD patterns of inheritance in a family study of inhibitory control. *American Journal of Psychiatry* 2009;166(6):711-717.

27. Boonstra AM, Kooij JJS, Buitelaar JK, Oosterlaan J, Sergeant JA, Heister JG, Franke B. An exploratory study of the relationship between four candidate genes and neurocognitive performance in adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147(3):397-402.

28. Altink ME, Rommelse NNJ, Slaats-Willemse DIE, Arias Vasquez A, Franke B, Buschgens CJM, Fliers EA, Faraone SV, Sergeant JA, Oosterlaan J, Buitelaar JK. The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. In press.

29. Durston S, de Zeeuw P, Staal WG. Imaging genetics in ADHD: a focus on cognitive control. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*2009;33(5):674-689.

30. Loo SK, Rich EC, Ishii J, McGough J, McCracken J, Nelson S, Smalley SL. Cognitive functioning in affected sibling pairs with ADHD: familial clustering and dopamine genes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(9):950-957.

31. Rommelse NN, Arias-Vásquez A, Altink ME, Buschgens CJ, Fliers E, Asherson P, Faraone SV, Buitelaar JK, Sergeant JA, Oosterlaan J, Franke B. Neuropsychological endophenotype approach to genome-wide linkage analysis identifies susceptibility loci for ADHD on 2q21.1 and 13q12.11. *American Journal of Human Genetics* 2008;83(1):99-105.

32. Doyle AE, Ferreira MA, Sklar PB, Lasky-Su J, Petty C, Fusillo SJ, Seidman LJ, Willcutt EG, Smoller JW, Purcell S, Biederman J, Faraone SV. Multivariate genomewide linkage scan of neurocognitive traits and ADHD symptoms: suggestive linkage to 3q13. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*2008;147B(8):1399-1411.

33. Miller M, Hinshaw SP. Does childhood executive function predict adolescent functional outcomes in girls with ADHD? *Journal of Abnormal Child Psychology*. In press.

34. Papazian O, Alfonso I, Luzondo RJ, Araguez N. Training of executive function in preschool children with combined attention deficit hyperactivity disorder: a prospective, controlled and randomized trial.*Revista de Neurologia* 2009;48(suppl 2):S119-S122.

35. Klingberg T, Fernell E, Olesen PJ, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K, Gillberg CG, Forssberg H, Westerberg H. Computerized training of working memory in children with ADHD--a randomized, controlled trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2005;44(2):177-186.

СДВГ и Генетика

Филип Ашерсон, PhD

Кингс Колледж, Лондон, Великобритания

ноября 2010 г.

Введение

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – это распространенное заболевание, впервые проявляющееся в детстве и часто продолжающееся во взрослом состоянии, которое ассоциируется с развитием когнитивного и функционального дефицита и коморбидными расстройствами. Это расстройство часто носит семейно-наследуемый характер, многочисленные близнецовые исследования демонстрируют высокую степень наследуемости СДВГ, а также свидетельствует о превалирующем влиянии генов на этиологическую картину заболевания. Несмотря на то, что такие исследования не исключают важности средовых факторов, они позволяют предположить, что в большинстве случаев последние взаимодействуют с генетическими факторами; хотя исключительные внешние условия, такие как ранняя выраженная депривация,[1] или исключительные генетические факторы риска, такие как редкие вариации числа копий (copy number variants, CNV),[2] могут в некоторых случаях оказывать значительное влияние на риск развития заболевания. Природа генетического влияния на развитие СДВГ во многом остается неизвестной, хотя считается, что она в значительной мере определяется аддитивным и интерактивным воздействием распространенных генетических вариаций.

Предмет

Генетические исследования СДВГ актуальны по двум причинам. Во-первых, количественные генетические исследования позволяют изучить масштаб влияния генетических факторов на СДВГ и степень общности генетической изменчивости у СДВГ и ассоциированных с ним когнитивных расстройств, нарушений функционирования мозга и коморбидных расстройств и черт. Во-вторых, молекулярно-генетические исследования делают возможным идентификацию конкретных факторов риска развития СДВГ, давая детальное понимание задействованных молекулярных и нейробиологических механизмов.

Ключевые вопросы

Каково генетическое влияние генов на СДВГ, и какие механизмы опосредствуют их воздействие на поведение? Каким образом взаимодействуют между собой генетические и средовые факторы в этиологии СДВГ и ассоциированных с ним поведенческих и когнитивных черт?

Результаты последних исследований

Семейные и близнецовые исследования дают представление о СДВГ как о семейном заболевании, риск развития которого у ближайших родственников-пробандов с СДВГ в 5-10 раз выше популяционного.[3,4] Примерно 76% дисперсии манифестации СДВГ объясняется генетическими факторами (наследуемостью).[5] Анализ частоты встречаемости этого синдрома среди близнецов и пробандов-сиблингов с СДВГ показал, что генетика влияет на уровень СДВГ в популяции, и что, в сущности, СДВГ является экстремальным проявлением одного или нескольких количественных признаков.[3] Генетические факторы, влияющие на две области симптомов СДВГ – невнимательность и гиперактивность-импульсивность – совпадают в значительной степени, но не полностью, подсказывая, что в их основе лежат как уникальные, так и общие генетические и нейробиологические процессы.[6] В других исследованиях изучалась степень общности генетических влияний для СДВГ и связанных с ним расстройств и черт. Эти исследования показали, что СДВГ, особенно симптомы дефицита внимания, и дислексия имеют общие генетические факторы,[7] гиперактивность-импульсивность имеет генетическую общность с проблемами трудновоспитуемости,[8] а СДВГ – с симптомами расстройств аутистического спектра.[9] Считается, что в данных симптомах проявляется плейотропное действие генов, влияющих одновременно на несколько расстройств.

Недавно благодаря частичному наложению семейных влияний на СДВГ и когнитивных нарушений были выявлены два семейных фактора, влияющих на когнитивную сферу.[10] Более значимый фактор, объясняющий 85% семейной дисперсии СДВГ, объединил все семейные влияния на среднее время реакции и вариабельность времени реакции при выполнении заданий на ускоренное время реакции, тогда как менее значимый фактор, объясняющий 12,5% семейной дисперсии СДВГ, объединил все семейные влияния на ошибки, выражающиеся в пропуске действия, и 60% семейных влияний на ошибки, возникающие в результате нарушения инструкции в задачах *go/no-go task*.* Кроме того,

было обнаружено, что когнитивные факторы независимы от общих для СДВГ и IQ генетических влияний.[11] Таким образом кажется, что эти два фактора когнитивных функций являются индикаторами большинства семейных влияний на СДВГ, и считается, что они являются следствием, главным образом, генетических факторов. По существу, на данный момент имеется необходимость в дальнейшем изучении проблемы с целью описания генетических факторов, которые являются основой этих двух семейных когнитивных факторов и задействованных нейробиологических процессов, а также с целью выяснения того, являются ли данные факторы связующим звеном между генетическими влияниями и поведением или они представляют собой результат плейотропного действия генов.

Молекулярно-генетические исследования СДВГ начинались с ассоциативных исследований генов-кандидатов в середине 1990-х годов. Первыми были найдены ассоциации с вариантами генов рецептора дофамина D4 (DRD4) транспортера дофамина (DAT1). Затем появилось сообщение об ассоциации СДВГ с микросателлитным маркером возле гена рецептора дофамина D5 (DRD5). С тех пор были проведены многочисленные повторные исследования, но лишь небольшая часть дала независимое воспроизведение результатов. Однако мета-анализ доступных данных свидетельствует в пользу ассоциации с DRD4 и DRD5, которая остается значимой на уровне полногеномного анализа в исследовании Li и соавторов.12 Свидетельства в пользу ассоциации с DAT1 более разрозненны, в целом связь улавливается очень слабо,[12] хотя имеется несколько потенциальных источников гетерогенности, которые могут это объяснять. Они включают специфическую ассоциацию с СДВГ, которая не коморбидна с расстройством поведения,[13] ассоциацию со специфическими гаплотипами (определенными наборами сцепленных генетических вариантов),[14,15] и взаимодействие со средовыми показателями, такими как курение матери во время беременности.[16-18] Результаты этих исследований генов-кандидатов важны, поскольку они являются первыми прямыми свидетельствами того, что гены-регуляторы нейротрансмиссии, а именно – регуляторы дофамина, непосредственно влияют на риск развития СДВГ, и потому что они подтвердили выдвинутую ранее гипотезу, согласно которой предполагалось, что быстрое и заметное влияние стимуляторов на симптомы СДВГ зависит от изменения доступности дофамина в нейронных синапсах под действием этих стимуляторов.

Было проведено множество исследований других генов-кандидатов, фокусирующихся главным образом на дофаминовой, серотониновой и норадреналиновой системах. Согласно результатам мета-анализа этих работ в недавнем обзоре Gizer и соавторов,[19] имеются значимые ассоциации для нескольких генов (DRD4, DAT1, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT,

TPH2, MAOA, и SNAP25). По более ранним оценкам, общий размер эффекта для наиболее стабильно воспроизводившихся результатов генетических исследований составил около 3,3% изменчивости, объясняемых совокупным вкладом вышеперечисленных генов, что позволяет объяснить 4,3% суммарной генетической изменчивости СДВГ, коэффициент наследуемости которого составляет 76%.[20] Для того, чтобы объяснить остальную часть генетического влияния на СДВГ, безусловно, необходима дополнительная работа.

В последующих исследованиях успешно использовался метод панелей однонуклеотидных полиморфизмов (ОП, SNP), который позволяет генотипировать генетически информативные маркеры во всем геноме человека. В зависимости от плотности панели SNP могут охватывать 80% и более общераспространенных генетических вариантов. В случае СДВГ пока лишь предстоит установить ассоциации на уровне целого генома, поскольку все еще не обнаружено ни одного ОП (SNP), значимость которого бы достигала полногеномного уровня. Проблема заключается в том, что из-за очень большого количества независимых гаплотипов (скоррелированных последовательностей коррелирующей генетической изменчивости) на общепринятом уровне значимости 0,05 – 0,001 будет выявлено очень много случайных ассоциаций ОП. Как следствие, для компенсации высокой частоты «ложных тревог» при выявлении первоначальных ассоциаций в полногеномном анализе рекомендуется использовать более высокие уровни значимости (в регионе 5×10^{-8}).[21] Поскольку практически во всех случаях ассоциации отдельных аллелей с развитием распространенных мультифакторных заболеваний повышение риска невелико и отношение шансов составляет около 1,1 – 1,4 или менее, то при полногеномном исследовании требуется выборка в 12000 и более индивидов для того, чтобы надежно идентифицировать несколько ассоциированных ОП. Первый ППА в изучении СДВГ включал анализ 438784 ОП в 958 тройках «родители и пробанд» с комбинированным типом СДВГ. Не было обнаружено ни одного гена со средним или большим эффектом,[22] и ни для каких ассоциаций значимость не достигла уровня полногеномной. Однако исследование группы из 51 гена-кандидата, относящихся главным образом к дофаминовой, норадреналиновой и серотониновой нейротрансмитерным системам, выявило значимый групповой показатель ассоциации анализировавшихся ОП. Аналогичные результаты были впоследствие получены в анализе, использовавшем данные ППА нескольких исследований.

Особо интересен ген кадхерина (CDH13), который, как было обнаружено в ходе нескольких ППА, связан с СДВГ, а также, согласно мета-аналитическому исследованию групп

сцепления с СДВГ, лежит в пределах единственной области, достигшей уровня полногеномной значимости.[23-25] Эти и другие данные, полученные при ППА, показывают, что гены, участвующие в клеточном делении, клеточной адгезии и нейронной миграции и пластичности, могут также влиять на риск развития СДВГ.[26]

В целом, предстоит еще большая работа по описанию специфических генетических факторов, которые объясняют высокую степень наследуемости данного расстройства. Однако это обычное явление в изучении широко распространенных расстройств, и по этому поводу были выдвинуты несколько возможных объяснений так называемой «темной материи» наследственности. Среди возможных причин: многочисленные гены с очень небольшими индивидуальными эффектами; генетическая гетерогенность, когда за риск развития заболевания отвечают множество генов и (аллельных) вариантов в генах; высокая степень взаимодействия между генами и средой и этиологическая гетерогенность. Кроме того, мы все еще не понимаем вклад в развитие СДВГ, вносимый вариациями числа копий (CNVs) или другими редкими генетическими вариациями, хотя новейшие данные предполагают, что в нескольких случаях CNVs могут быть главной причиной расстройства.[2]

Наконец, внимание в большинстве генетических исследований обратилось к выявлению промежуточных фенотипов – нейробиологических показателей, опосредующих влияние генов на СДВГ и имеющих более тесную связь с ними. Например, как показано в нескольких исследованиях фМРТ, для ряда признаков связь с отдельными генетическими вариантами обладает статистическим эффектом большего размера.[27,28] Если бы обнаружилось сходное положение дел с когнитивными переменными, разделяющими общую генетическую изменчивость с СДВГ, то тогда генетические исследования промежуточных фенотипов позволили бы идентифицировать генетические варианты, ассоциированные с СДВГ. Исследования промежуточных фенотипов должны быть направлены главным образом на процессы, лежащих в основе двух семейных когнитивных факторов, которые выражаются в ухудшении функционирования, приводящего к замедлению и нестабильности времени реакции, а также в увеличении числа ошибок пропуска действия и нарушения инструкции при выполнении заданий на оценку когнитивных функций,[10] поскольку именно эти когнитивные нарушения при СДВГ прежде всего ассоциированы с генетическими факторами.

Интересно, что наиболее часто воспроизводимой ассоциацией с критериями когнитивных функций при СДВГ является отрицательная ассоциация между когнитивной функцией и аллелем гена DRD4, ответственным за риск развития СДВГ. Среди детей с СДВГ аллель гена с семью повторами DRD4-7R, связываемый с высоким риском СДВГ, ассоциирован с меньшим расстройством когнитивных функций, чем аллели, не повышающие риск СДВГ.[29] Такие же неожиданные результаты были получены для гена ZNF804A и шизофрении.[30] Возможно, что такой характер связи может быть присущ различным нейропсихиатрическим расстройствам. Эти данные позволяют предположить, что когнитивные функции указывают на важный источник гетерогенности, причем группа с менее выраженными расстройствами функций демонстрирует особый механизм молекулярного патогенеза.

Неисследованные области

В дальнейшем необходимо идентифицировать как широко распространенные, так и редкие генетические варианты, ответственные за наследуемость СДВГ, с использованием очень большой выборки и технологий секвенирования всего генома. Необходимо, чтобы нейробиологические исследования сфокусировались на показателях, которые генетически коррелируют с СДВГ, и использовали данные о генетических ассоциациях для определения природы когнитивных, нейронных и клеточных процессов, выступающих связующим звеном между генетическими рисками и поведением. Генетические исследования СДВГ у взрослых только начинаются, однако ожидается, что будут обнаружены некоторые генетические факторы, которые отвечают за персистенцию и ремиссию расстройства в течение переходных лет из детства во взрослое состояние. Наконец, необходимы дополнительные исследования, чтобы идентифицировать средовые риски, которые сопутствуют или взаимодействуют с генетическими рисками развития СДВГ.

Выводы

СДВГ – это высоко наследуемое расстройство, которое начинается в детском возрасте и часто продолжается во взрослом состоянии. Количественные генетические исследования помогают нам понять этиологические связи, существующие между СДВГ и коморбидными расстройствами с чертами характера, а также раскрыть когнитивные процессы, которые являются промежуточным звеном между генетическими влияниями и поведением. Дальнейшие исследования нужны для понимания процессов, лежащих в основе

ассоциированного с СДВГ дефицита когнитивных функций, проявляющегося во времени реакции и ошибках пропуска действия и нарушения инструкции. В этиологии СДВГ определенную роль играют гены, кодирующие дофаминовую систему, в частности DRD4 и DRD5, а также, о чем свидетельствуют результаты ППА, другие гены, регулирующие нейротрансмиссию и развитие нервной системы, такие как SNAP-25 и CDH13. Предыдущие исследования идентифицировали редкие вариации числа копий как главный фактор риска развития СДВГ, но они, по-видимому, касаются лишь немногих случаев. Нужны дальнейшие исследования, чтобы объяснить «темную материю» наследуемости, связав ее с генетическими вариациями, ассоциированными с СДВГ.

Рекомендации

Исследования семей, близнецов и приемных родственников оказали значительное влияние на восприятие СДВГ, а это, в свою очередь, повлияло на принятие решений в клинике. Мы знаем, что наследственность в значительной степени влияет на данное расстройство, и что генетические влияния ответственны за стабильность СДВГ во времени. Кроме того, генетические исследования помогли понять процесс развития коморбидных расстройств. В будущем исследования будут использовать генетические данные для идентификации подгрупп, различных по этиологии, с целью улучшения прогнозирования клинического исхода и разработки новых стратегий адресного вмешательства лечения данного расстройства и профилактики его прогрессирования в процессе взросления. Разработка таких стратегий необходима из-за значительных личных и социальных издержек, связанных с СДВГ, включая проблемы с образованием и трудоустройством, высокую частоту несчастных случаев и большой риск развития тревожности, депрессии, наркотической и алкогольной зависимостей и асоциального поведения.

Литература

1. Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M. Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2008;36(3):385-98.
2. Elia J, Gai X, Xie HM, Perin JC, Geiger E, Glessner JT, D'arcy M, deBerardinis R, Frackelton E, Kim C, Lantieri F, Muganga BM, Wang L, Takeda T, Rappaport EF, Grant SF, Berrettini W, Devoto M, Shaikh TH, Hakonarson H, White PS. Rare structural variants found in attention-deficit hyperactivity disorder are preferentially associated with neurodevelopmental genes. *Molecular Psychiatry* 2010;15(6):637-46.
3. Chen W, Zhou K, Sham P, Franke B, Kuntsi J, Campbell D, Fleischman K, Knight J, Andreou P, Arnold R, Altink M, Boer F, Boholst MJ, Buschgens C, Butler L, Christiansen H, Fliers E, Howe-Forbes R, Gabriëls I, Heise A, Korn-Lubetzki I, Marco R, Medad S, Minderaa R, Müller UC, Mulligan A, Psychogiou L, Rommelse N, Sethna V, Uebel H, McGuffin P, Plomin R,

Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Thompson M, Faraone SV, Asherson P. DSM-IV combined type ADHD shows familial association with sibling trait scores: a sampling strategy for QTL linkage. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatric Genetic* 2008;147B(8): 1450-60.

4. Faraone SV, Biederman J, Monuteaux MC. Toward guidelines for pedigree selection in genetic studies of attention deficit hyperactivity disorder. *Genetic Epidemiology* 2000;18(1):1-16.
5. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-23.
6. McLoughlin G, Ronald A, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Genetic support for the dual nature of attention deficit hyperactivity disorder: substantial genetic overlap between the inattentive and hyperactive-impulsive components. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(6):999-1008.
7. Paloyelis Y, Rijsdijk F, Wood AC, Asherson P, Kuntsi J. The genetic association between ADHD symptoms and reading difficulties: The role of inattentiveness and IQ. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2010;38(8):1083-95.
8. Wood AC, Rijsdijk F, Asherson P, Kuntsi J. Hyperactive-impulsive symptom scores and oppositional behaviours reflect alternate manifestations of a single liability. *Behavior Genetics* 2009;39(5):447-60.
9. Ronald A, Simonoff E, Kuntsi J, Asherson P, Plomin R. Evidence for overlapping genetic influences on autistic and ADHD behaviours in a community twin sample. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(5):535-42.
10. Kuntsi J, Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P. Separation of cognitive impairments in attention deficit hyperactivity disorder into two familial factors. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(11):1159-67.
11. Wood AC, Rijsdijk F, Johnson KA, Andreou P, Albrecht B, Arias-Vasquez A, Buitelaar JK, McLoughlin G, Rommelse NN, Sergeant JA, Sonuga-Barke EJ, Uebel H, van der Meere JJ, Banaschewski T, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Steinhausen HC, Faraone SV, Asherson P, Kuntsi J. The relationship between ADHD and key cognitive phenotypes is not mediated by shared familial effects with IQ. *Psychological Medicine* 2010:1-11.
12. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics* 2006;15(14):2276-84.
13. Zhou K, Chen W, Buitelaar J, Banaschewski T, Oades RD, Franke B, Sonuga-Barke E, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Manor I, Miranda A, Mulas F, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Lasky-Su J, Taylor E, Brookes KJ, Xu X, Neale BM, Rijsdijk F, Thompson M, Asherson P, Faraone SV. Genetic heterogeneity in ADHD: DAT1 gene only affects probands without CD. *AmericanJournal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1481-7.
14. Asherson P, Brookes K, Franke B, Chen W, Gill M, Ebstein RP, Buitelaar J, Banaschewski T, Sonuga-Barke E, Eisenberg J, Manor I, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Faraone SV. Confirmation that a specific haplotype of the dopamine transporter gene is associated with combined-type ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(4):674-7.
15. Brookes KJ, Xu X, Anney R, Franke B, Zhou K, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Eisenberg J, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P. Association of ADHD with genetic variants in the 5'-region of the dopamine transporter gene: evidence for allelic heterogeneity. *American Journal of Medical Genetic Part B-Neuropsychiatry Genetic* 2008;147B(8):1519-23.
16. Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, Chen CK, Huang YS, Sethna V, Taylor E, Chen W, Breen G, Asherson P. A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(1):74-81.

17. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *Journal of Pediatrics* 2008;152(2):263-9.

18. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *Journal of Pediatrics* 2003;143(1):104-10.

19. Gizer IR, Ficks C, Waldman ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. *Human Genetics* 2009;126(1):51-90.

20. Kuntsi J, Neale BM, Chen W, Faraone SV, Asherson P. The IMAGE project: methodological issues for the molecular genetic analysis of ADHD. *Behavioral and Brain Function* 2006;2:27.

21. Dudbridge F, Gusnanto A. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genetic Epidemiology* 2008;32(3):227-34.

22. Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Asherson P, Chen W, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Steinhausen HC, Sonuga-Barke E, Mulas F, Taylor E, Laird N, Lange C, Daly M, Faraone SV. Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1337-1344.

23. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1392-8.

24. Lasky-Su J, Neale BM, Franke B, Anney RJ, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA, Chen W, Asherson P, Buitelaar J, Banaschewski T, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H, Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Daly M, Laird N, Lange C, Faraone SV.. Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B(8):1345-54.

25. Lesch KP, Timmesfeld N, Renner TJ, Halperin R, Röser C, Nguyen TT, Craig DW, Romanos J, Heine M, Meyer J, Freitag C, Warnke A, Romanos M, Schäfer H, Walitza S, Reif A, Stephan DA, Jacob C. Molecular genetics of adult ADHD: converging evidence from genome-wide association and extended pedigree linkage studies. *Journal of Neural Transmission* 2008;115(11):1573-85.

26. Franke B, Neale BM, Faraone SV. Genome-wide association studies in ADHD. *Human Genetics* 2009;126(1):13-50.

27. Munafo MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biological Psychiatry* 2008;63(9):852-7.

28. Green AE, Munafò MR, DeYoung CG, Fossella JA, Fan J, Gray JR. Using genetic data in cognitive neuroscience: from growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9:710-720.

29. Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 2009;34(2):88-101.

30. Walters JT, Corvin A, Owen MJ, Williams H, Dragovic M, Quinn EM, Judge R, Smith DJ, Norton N, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Moskvina V, Dwyer S, O'Donoghue T, Morar B, Cooper M, Chandler D, Jablensky A, Gill M, Kaladjieva L, Morris DW, O'Donovan MC, Rujescu D, Donohoe G. Psychosis susceptibility gene ZNF804A and cognitive performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 2010;67(7):692-700.

*Примечание: Go/no-go task – вид задания, в котором участник должен реагировать на некоторый стимул, игнорируя при этом другие стимулы.

СДВГ и нейронаука

[1]Сэмюэль Кортезе, доктор медицины, PhD, [2]Франциско Ксавьер Кастелланос, доктор медицины

[1,2]Центр изучения детей Медицинского центра при Нью-Йоркском университете Лангон, США, [2]Институт психиатрических исследований Натана Клайна, США

декабря 2010 г.

Введение

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – это широко распространенное среди детей нейропсихиатрическое расстройство, которому, по подсчетам, подвержены от 3 до 7 % детей школьного возраста по всему миру.[1] Из-за симптомов СДВГ и зачастую связанных с ними сопутствующих психиатрических нарушений, лица с СДВГ подвержены риску семейных конфликтов, неблагоприятному общению со сверстниками и неудачам в учебной/трудовой деятельности. Тем самым, СДВГ накладывает тяжелое бремя на общество.[2]

Проблематика

- В настоящее время СДВГ диагностируется в соответствии с набором поведенческих критериев,[1] что способствует развитию споров о «субъективной» природе диагноза.
- Лица с СДВГ могут иметь разные клинические картины, что приводит к путанице, как в клинических условиях, так и в научной работе.
- Современная классификация не объясняет возникающие в процессе развития вариации симптомов.
- На данный момент не имеется долговременного лечения.[3]

Предмет

Понимание сути такой развивающейся области как детская нейронаука необходимо для перехода от классификации, основанной на клиническом описании симптомов, к модели, базирующейся на причинах расстройства. Считается, что такие механистические модели ведут к объективной характеристике пациентов с более точно определенными подтипами СДВГ и к возможностям разработки эффективного, основанного на патофизиологии

лечения.

Научный контекст

Наиболее продуктивный вклад в понимание СДВГ возможно получить в рамках мультидисциплинарного прикладного исследования, включающего физиологию, психологию, неврологию, психиатрию, биоинформатику, нейрогенетику, клеточную и молекулярную биологию и системную нейронауку.

Ключевые вопросы

Среди вопросов, подвергающихся изучению с помощью методов нейронауки, следующие являются центральными:

- Отличается ли по морфологическим признакам мозг людей с СДВГ от мозга людей без СДВГ из контрольной группы?
- Функционирует ли мозг лиц с СДВГ по-другому?
- Отличается ли нейрохимия мозга при наличии у человека СДВГ?
- Каковы причины предполагаемых дисфункций?
- Каковы траектории развития аномалий мозга?

Результаты последних исследований

Отличается ли по морфологическим признакам мозг людей с СДВГ?

Ранние исследования с помощью структурных МРТ (магнито-резонансная томография) показали некоторые значимые морфологические отличия у лиц с СДВГ от контрольной группы, хотя получаемые результаты не всегда согласованы между собой.[4] Мета-анализ[5] продемонстрировал, что участки мозга, в которых находятся самые большие области или отмечено уменьшение объема при наличии СДВГ по сравнению с контрольной группой, включают некоторые специфические отделы мозга, участвующие в организации и контроле движения, так же как и совокупный объем и объем правого полушария. Однако, многие из этих исследований были основаны на изучении одной области, чрезмерно концентрируясь на относительно небольшом количестве легко измеримых структур мозга. Более современный мета-анализ[6] воксель-базированных морфометрических исследований

(которые в пространственном отношении объективны) выявил, что лишь уменьшение объема правой скорлупы базального ядра было значимым для всех исследований, хотя это заключение остается предварительным, принимая во внимание ограниченное число (семь) доступных исследований. В последнее время также принимаются во внимание такие ранее не замеченные аспекты, как толщина, кривизна, глубина извилин мозга и форма структур мозга. Сообщается о об атипичной форме и уменьшении площади поверхности, а также аномалии в форме структур, почти не изученных в первых исследованиях, таких как лимбическая система и таламус.[7]

Наконец, последние исследования диффузионно-тензорной томографии, которая делает возможным количественное изучение белого вещества мозга, указывают на измененную структурную связь в каналах, связывающих правую префронтальную кору с базальными ядрами и поясную извилину с энториальной областью коры.[8]

Функционирует ли мозг лиц с СДВГ по-другому?

Литература по функциональной томографии СДВГ слишком обширна, чтобы изложить ее здесь систематически. Мы сообщаем результаты главных доступных систематических обзоров / мета-анализов.

Усредненные данные[9] функциональных исследований МРТ показывают лобную гипофункцию, влияющую на разные области коры головного мозга (переднюю поясную, дорсолатеральную, предлобную, нижнюю предлобную и орбитофронтальную), так же как и зависимые области (такие как доли базальных ядер, таламус и теменная кора). Интересно, что эти данные отражают в целом анатомию, выявленную при структурном исследовании МРТ.

Мета-анализ количественного изучения ЭЭГ показал увеличение тета-волн и уменьшение бета-волн у лиц с СДВГ по сравнению с контрольной группой.[10] Наиболее надежным результатом исследований вызванных потенциалов является снижение показателя заднего P3 (posterior P3) при выполнении задания на исключение лишнего предмета (oddball task).[11] Вместе структурные и функциональные данные указывают на широко распространенные аномалии, охватывающие многие структуры мозга.

И в самом деле, на данный момент исследователи в данной сфере концентрируют внимание на изучении дисфункции распределенных нейронных сетей мозга. Относительно новый

подход, оценивающий функциональную связность в состоянии покоя и в состоянии решения задачи, кажется весьма многообещающим в понимании сути сложных аномалий сетей, предположительно лежащих в основе СДВГ.[12] Предварительные данные поддерживают так называемую гипотезу об СДВГ как о вмешательстве в базовый режим работы мозга (default-mode interference), в соответствии с которой неэффективная модуляция колебаний сетей базового режима работы мозга (default mode network) влияет на оптимальное функционирование нейронной цепи, лежащей в основе выполнения текущей задачи.[13]

Отличается ли нейрохимия мозга при наличии СДВГ?

Использование совместных данных генетики, нейровизуализации, нейропсихофармакологии и экспериментов на животных позволяет предположить, что несколько систем нейротрансмиттеров (таких как допаминергическая, норадренергическая, серотонинергическая и, возможно, никотиновая холинергическая системы) задействованы в патофизиологии СДВГ.[14]

В ряде предварительных исследований сообщалось об измененном содержании некоторых соединений (производные холина, N-ацетил аспартат и глутамат/глутамин [регулятор дофамина]) по отношению к креатинину.[15]

Каковы причины предполагаемых дисфункций?

СДВГ в высокой степени наследуем (наследуемость ~0.76).[16] Однако данные генетических исследований на данный момент являются неутешительными. Мета-анализ исследований с полногеномным сканированием выявил значимое для всего генома сцепление лишь для участка на 16-ой хромосоме, предполагая тем самым, что генов, вносящих относительно большой индивидуальный вклад, вряд ли существует много.[17] Недавний мета-анализ исследований с применением полногеномного сканирования не смог выявить ни одной значимой связи.[18] Маленький, но значимый вклад нескольких отдельных генов-кандидатов, включающих по большей части допаминэргическую систему (DRD4, DRD5, DAT1, HTR1B и SNAP25) был подтвержден в мета-анализах, но для многих других генов-кандидатов данные противоречивы.[19] Недавно установленная ассоциация, значимая на уровне полногеномного анализа, и обнаруженное при позиционном клонировании сцепление с подтверждением в независимых репликативных исследованиях свидетельствуют в пользу возможной роли вновь обнаруженного гена латрофилин 3 (LPHN3).[20-21]

Среди ряда предполагаемых средовых факторов риска недавний систематический обзор[22] подтвердил наиболее вероятную роль ранних родов и курения во время беременности.

Каковы траектории развития аномалий мозга?

В результатах недавнего лонгитюдного исследования сообщается о приблизительно трехлетней задержке в развитии мозга при наличии СДВГ. Продолжительный СДВГ был охарактеризован девиантной траекторией развития, в то время как ремиссию склонны были ассоциировать с нормализацией анатомических нарушений.[7]

Неисследованные области

- Как соотносятся аномалии структурной и функциональной связности мозговых областей?
- На каких стадиях развития нарушения нейронных сетей впервые появляются и легко обнаруживаются?
- Можно ли выявить генетические факторы с небольшим индивидуальным вкладом, если мы соберем достаточно большие выборки? Какими будут соответствующие фенотипы для таких крупномасштабных подходов?
- Какова роль иных генетических факторов, чем однонуклеотидные полиморфизмы? В недавнем исследовании было обнаружено увеличение частоты вариаций числа копий (copy-number variations, CNV) при СДВГ.[23] Структурные вариации в ДНК, такие как вставки, делеции и дупликации, появляются в популяции часто, но их специфическая клиническая значимость неясна.
- Как можно наилучшим образом понять взаимодействия генов и средовых (как биологических, так и психосоциологических) переменных?
- Как различные этиологические факторы приводят к нейронным аномалиям?
- Каковы потенциальные преимущества основанного на патофизиологии вмешательства? Например, биологическая обратная связь[24] и, в меньшей степени, транскраниальная магнитная стимуляция[25] – многообещающие подходы, хотя все еще требуются научные данные для подтверждения этого.

Выводы

Результаты исследований в нейронауке недвусмысленно показали, что мозг детей с СДВГ отличается от мозга детей из контрольной группы. С недавнего времени нейробиологические исследования СДВГ сместились с модели, основанной на различиях отделов мозга, к исследованию картины изменения связей между несколькими мозговыми областями. На текущий момент мы все еще по большей части собираем информацию об индивидуальных элементах этих сетей. В ближайшем будущем нам необходимо понять суть того, как эти части соединяются вместе.

Мы также открываем, хотя остаются еще технические и методологические трудности, генетические основы этих дисфункций и возможные средовые факторы, которые сложным образом взаимодействуют с генетическими основаниями.

Трудоемкие и дорогостоящие лонгитюдные исследования начали поставлять уникальную информацию о траекториях развития аномалий мозга и их взаимоотношениях с симптомами СДВГ. Чем понятнее становятся эти элементы, тем лучше в этой области исследований можно строить этиопатофизиологически обоснованное вмешательство в СДВГ с возможностью долгосрочной эффективности.

Рекомендации для родителей, служб и административной политики

Несмотря на то, что нейронаука помогла расширить наши знания об этиопатофизиологии СДВГ, на данный момент мы не выявили восприимчивых и специфичных нейробиологических маркеров. Следовательно, родителям необходимо знать, что диагноз СДВГ все еще основан на поведенческих критериях.

Тем не менее, бурное развитие исследований СДВГ, основанных на нейронауке, в сочетании с быстрым технологическим прогрессом, сделают следующие годы впечатляющими и плодотворными в понимании СДВГ. Возможно, что будущие нейробиологические тесты на СДВГ не заменят клиническую оценку. Однако в ближайшем будущем службам нужно будет внедрить в лечебную практику методы из нейронауки. Большие сетевые организации исследователей в сфере диагностической визуализации и генетики будут необходимы, чтобы бороться с будущими сложностями в исследовании. Значительное финансирование будет неизбежно необходимо, чтобы поддержать данную работу, но ожидается, что потенциальные результаты и их использование в сфере общественного здравоохранения оправдают экономические затраты.

Литература

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSMIV-TR).* 4th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing inc; 2000.
2. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
3. Vitiello B. Long-term effects of stimulant medications on the brain: possible relevance to the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2001;11:25-34.
4. Castellanos FX. Toward a pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Pediatrics*1997;36:381-393.
5. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2007;61:1361-1369.
6. Ellison-Wright I, Ellison-Wright Z, Bullmore E. Structural brain change in attention deficit hyperactivity disorder identified by meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2008;8:51.
7. Shaw P, Rabin C. New insights into attention-deficit/hyperactivity disorder using structural neuroimaging.*Current Psychiatry Reports* 2009;11:393-398.
8. Konrad K, Eickhoff SB. Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Human Brain Mapping* 2010;31:904-916.
9. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of Child Psychology Psychiatry* 2006;47:1051-1062.
10. Snyder SM, Hall JR. A meta-analysis of quantitative EEG power associated with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2006;23:440-455.
11. Barry RJ, Johnstone SJ, Clarke AR. A review of electrophysiology in attention-deficit/hyperactivity disorder: II. Event-related potentials. *Clinical Neurophysiology* 2003;114:184-198.
12. Castellanos FX, Kelly C, Milham MP. The restless brain: attention-deficit hyperactivity disorder, resting-state functional connectivity, and intrasubject variability. *Canadian Journal of Psychiatry* 2009;54:665-672.
13. Sonuga-Barke EJ, Castellanos FX. Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: a neurobiological hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2007;31:977-986.
14. Russell VA. Reprint of “Neurobiology of animal models of attention-deficit hyperactivity disorder”.*Journal of Neuroscience Methods* 2007;166(2):I-XIV.
15. Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, Hesslinger B, Buechert M, Henning J, Ebert D, Tebartz Van Elst L. Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. *World Journal of Biological Psychiatry* 2009;10:355-365.
16. Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Clinics of North America*2010;33:159-180.
17. Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar J, Castellanos FX, Doyle A, Ebstein RP, Ekholm J, Forabosco P, Franke B, Freitag C, Friedel S, Gill M, Hebebrand J, Hinney A, Jacob C, Lesch KP, Loo

SK, Lopera F, McCracken JT, McGough JJ, Meyer J, Mick E, Miranda A, Muenke M, Mulas F, Nelson SF, Nguyen TT, Oades RD, Ogdie MN, Palacio JD, Pineda D, Reif A, Renner TJ, Roeyers H, Romanos M, Rothenberger A, Schäfer H, Sergeant J, Sinke RJ, Smalley SL, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, van der Meulen E, Walitza S, Warnke A, Lewis CM, Faraone SV, Asherson P. Meta-analysis of genome-wide linkage scans of attention deficit hyperactivity disorder.*American Journal of Medicine Genetics part B: Neuropsychiatric Genetics* 2008;147B:1392-1398.

18. Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, Nguyen TT, Schäfer H, Holmans P, Daly M, Steinhausen HC, Freitag C, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Romanos J, Walitza S, Warnke A, Meyer J, Palmason H, Buitelaar J, Vasquez AA, Lambregts-Rommelse N, Gill M, Anney RJ, Langely K, O'Donovan M, Williams N, Owen M, Thapar A, Kent L, Sergeant J, Roeyers H, Mick E, Biederman J, Doyle A, Smalley S, Loo S, Hakonarson H, Elia J, Todorov A, Miranda A, Mulas F, Ebstein RP, Rothenberger A, Banaschewski T, Oades RD, Sonuga-Barke E, McGough J, Nisenbaum L, Middleton F, Hu X, Nelson S; Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy Child and Adolescent Psychiatry*2010;49:884-897.

19. Banaschewski T, Becker K, Scherag S, Franke B, Coghill D. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *European Child and Adolescent Psychiatry* 2010;19:237-257.

20. Arcos-Burgos M, Jain M, Acosta MT, Shively S, Stanescu H, Wallis D, Domené S, Vélez JI, Karkera JD, Balog J, Berg K, Kleta R, Gahl WA, Roessler E, Long R, Lie J, Pineda D, Londoño AC, Palacio JD, Arbelaez A, Lopera F, Elia J, Hakonarson H, Johansson S, Knappskog PM, Haavik J, Ribases M, Cormand B, Bayes M, Casas M, Ramos-Quiroga JA, Hervas A, Maher BS, Faraone SV, Seitz C, Freitag CM, Palmason H, Meyer J, Romanos M, Walitza S, Hemminger U, Warnke A, Romanos J, Renner T, Jacob C, Lesch KP, Swanson J, Vortmeyer A, Bailey-Wilson JE, Castellanos FX, Muenke M. A common variant of the latrophilin 3 gene, LPHN3, confers susceptibility to ADHD and predicts effectiveness of stimulant medication. *Molecular Psychiatry* 2010.

21. Ribasés M,Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Bosch R, Richart C, Palomar G, Gastaminza X, Bielsa A, Arcos-Burgos A, Muenke M, Castellanos FX, Cormand B, Bayés M, Casas M.Contribution of Latrophilin 3 (LPHN3) to the genetic susceptibility to ADHD in adulthood: a replication study. *Genes Brain and Behavior*. In press.

22. Faraone SV. The aetiology of ADHD: Current challenges and future prospects. Paper presented at the 1st International EUNETHYDIS meeting. 26-28 May, 2010. Amsterdam, Netherlands.

23. Williams NM. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet*. In press.

24. Arns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treaArns M, de RS, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical & EEG Neuroscience Journal* 2009;40:180-189.

25. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World Journal of Biological Psychiatry* 2010;11:755-758.

Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: эпидемиология, коморбидность и диагностика

Элис Чарач, магистр, доктор медицины

Педиатрический центр «Hospital for Sick Children», Канада

марта 2010 г.

Эпидемиология СДВГ

Дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), который характеризуется выходящим за рамки возрастной нормы уровнем невнимательности, гиперактивности и импульсивности, чаще всего выявляются и подвергаются лечению в начальной школе. Исследования по всему миру определили коэффициент распространенности СДВГ, эквивалентный 5.29% (95% доверительный интервал: 5.01-5.56) среди детей и подростков.[1] Показатели для мальчиков выше, чем для девочек, а также для детей в возрасте до 12 лет по сравнению с подростками.[1,2] Оценка распространенности зависит от метода определения, используемых диагностических критериев и от того, включены ли критерии оценки функциональных расстройств.[1] В целом, показатели в странах практически не отличаются, за исключением стран Африки и Ближнего Востока, где коэффициенты распространенности ниже по сравнению с государствами Северной Америки и Европы.[1]

Как правило, симптомы вызывают функциональные трудности с поведением и учебой в школе, а также часто нарушают отношения в семье и со сверстниками.[3,4] Дети с СДВГ чаще обращаются за медицинскими услугами, и у них повышенный процент травм по сравнению с детьми без данного заболевания.[5,6] В то время как симптомы гиперактивности уменьшаются в подростковом возрасте, большинство детей с СДВГ продолжают демонстрировать некоторые когнитивные нарушения (например, дефицит управляющих функций, нарушения рабочей памяти) по сравнению со сверстниками в юности и в зрелом возрасте.[7,8] Результаты исследований установили более низкий процент окончания средней школы, более раннее начало употребления алкоголя и запрещенных веществ, повышенный процент курения сигарет и автомобильных аварий среди подростков с СДВГ.[9-14] Гиперактивность в детстве также связана с последующим возникновением других

психических расстройств, включающих тревожность, поведенческие нарушения, аффективные расстройства, суицидальное поведение и антисоциальное расстройство личности.[13,15-18] Взрослые с наличием в детском анамнезе СДВГ имеют более высокий, чем ожидалось, процент травм и несчастных случаев, трудностей в браке и работе, подростковой беременности и детей, рожденных вне брака.[15,17,19-21] СДВГ является важной проблемой для общественного здравоохранения не только по причине долговременных трудностей, которые испытывают отдельные люди и семьи, но и по причине тяжелой нагрузки на образовательную систему, здравоохранение и систему уголовного правосудия.[22-24]

Популяционные исследования выявили, что детская невнимательность и гиперактивность более распространены в неполных семьях, а также в семьях с низким уровнем образования родителей, с родительской безработицей и низким уровнем дохода.[17,25,26] Данные из семейных исследований позволили установить, что симптомы СДВГ высоко наследуемы,[27] однако средовые факторы в ранний период также оказывают влияние. Курение и употребление матерью алкоголя в пренатальный (дородовый) период, низкая масса тела при рождении и проблемы в развитии связаны с высоким уровнем невнимательности и гиперактивности.[26,28] Совсем недавно проверка лонгитюдных данных Канадского национального лонгитюдного исследования детей и молодежи (The Canadian National Longitudinal Survey of Children and Youth) установила, что приблизительно 7% детей показывает устойчивый высокий уровень унаследованной от родителей гиперактивности от двух лет до первых классов начальной школы.[29] Курение матери в дородовой период, материнская депрессия, плохие методы воспитания и жизнь в неблагополучном районе в первые годы жизни – все это связано с более поздними проблемами детского поведения, включая невнимательность и гиперактивность 4 года спустя.[29-31]

Клиническое выявление и лечение СДВГ в Северной Америке может варьироваться географически, по-видимому, отражая различия в общественной практике или доступе к услугам.[32-34] Лечение симптомов невнимательности и гиперактивности стимулирующими препаратами возросло в частоте с начала и к середине 1990-х годов и, вероятно, отражает более длительные периоды использования при продолжении лечения до подросткового возраста, также как и увеличение числа девочек с выявленным и пролеченным заболеванием.[35-38]

Сопутствующие (или коморбидные) нарушения

От половины до двух третей детей с диагнозом СДВГ также имеют сопутствующие психиатрические расстройства и нарушения развития, включая непослушание и агрессивное поведение, тревожность, низкую самооценку, тиковые расстройства, нарушения моторики, низкую обучаемость и речевые нарушения.[39-46] Проблемы со сном, включая энурез (ночное недержание мочи), широко распространены, наряду с нарушением дыхания во сне, которое является потенциально корректируемой причиной для повышенной невнимательности.[47,48] Глобальное ухудшение самочувствия у детей с СДВГ усиливается с увеличением числа сопутствующих расстройств.[13,49] Сопутствующие диагнозы также увеличивают вероятность возникновения дополнительных трудностей, возникающих у детей по мере их перехода в подростковый и взрослый возраст.[10,15,16,50-55]

Нейрокогнитивные трудности – важный источник ухудшения самочувствия у детей с СДВГ. Области управляющего функционирования и рабочей памяти, также как специфические расстройства речи и обучения, распространены в клинической группе.[56,57-64] Приблизительно треть детей, направленных на лечение психиатрических, часто поведенческих проблем, могут иметь ранее недиагностированные речевые проблемы.[65] Потенциальные когнитивные проблемы следует диагностировать каждый раз, когда есть возможность, чтобы обеспечить их соответствующую коррекцию в учебных заведениях.

СДВГ у детей дошкольного возраста

Синдром дефицита внимания и гиперактивности, как правило, проявляется перед поступлением ребенка в школу. Однако у детей дошкольного возраста СДВГ характеризуется не только нарушениями концентрации внимания, чрезмерной импульсивностью и гиперактивностью, но и часто сопровождается острыми вспышками гнева, требовательным, конфликтным поведением и агрессивностью, которые могут помешать посещению детских дошкольных учреждений или приводить к избеганию семейных собраний, а также представляют собой тяжелое бремя ухода для семьи и способствуют дистрессу.[66,67,68] Эти разрушительные формы поведения часто являются предметом озабоченности родителей, многие из них[66] диагностируются как оппозиционно-вызывающее расстройство. Раннее выявление расстройства может быть полезным для решения ряда проблем развития, которые могут быть у детей с СДВГ.

Оценка СДВГ у детей школьного возраста

В начальной школе учителя часто обращают внимание родителей на свою обеспокоенность по поводу стиля обучения и трудностей с поведением их детей. Педагоги, как правило, ожидают, что дети старшей группы детского сада и первого класса школы должны быть в состоянии следовать установленному порядку в классе, исполнять простые указания, играть совместно со сверстниками и оставаться сосредоточенными от 15 до 20 минут во время выполнения учебных заданий. Проблемы, поднятые педагогами, особенно опытными, являются источником важной информации об учебном и социальном функционировании ребенка.

Формальный диагноз СДВГ отражает первазивные и причиняющие вред уровни невнимательности, отвлекаемости, гиперактивности и импульсивности. Симптомы ребенка должны выходить за рамки возрастной нормы и вызывать нарушения функционирования чаще всего в учебных или социальных навыках, в отношениях со сверстниками и семьей. Трудности, как правило, присутствуют и в дошкольном возрасте, хотя и не всегда диагностируются. Беспокоящее поведение повторяется более чем в одном контексте – в семье, в школе или в общественных местах, например, на экскурсии в парк или в продуктовом магазине.

Есть два набора формальных диагностических правил, используемых в Канаде, DSM IV TR (Diagnostic and Stratistical Manual, Fourth Edition, Text Revised; Руководство по диагностике и статистике психических расстройств, четвертое издание, пересмотренное) и МКБ-10 (International Classification of Disorders, Tenth Edition; Международный классификатор болезней, десятое издание). Диагностика дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ) по DSM IV во многом отражает консенсус в понимании диагноза, принятый в США. Есть три типа СДВГ (см. таблицу 1 для диагностических симптомов).

I тип - преимущественно невнимательный тип, у ребенка проявляются 6 из 9 описанных симптомов невнимательности;

II тип – преимущественно гиперактивно-импульсивный тип, у ребенка проявляются 6 из 9 гиперактивно-импульсивных симптомов;

III тип - комбинированный тип, где ребенок показывает высокие уровни развития симптомов обоих типов (см. диагностические симптомы в Таблице 1).

Диагноз гиперкинетического расстройства согласно МКБ-10 наиболее часто применяется врачами, которые практикуют за пределами Северной Америки. Теоретическая подоплека СДВГ и гиперкинетического расстройства в значительной мере пересекаются: диагноз гиперкинетического расстройства по МБК-10 охватывает более узкую группу детей, которые должны проходить по обоим критериям – как повышенной активности, так и невнимательности и отвлекаемости. Однако если учесть аспекты общей клинической картины, дети с СДВГ, особенно комбинированного типа, показывают аналогичные нарушения в функционировании и нуждаются во вмешательстве так же, как дети с гиперкинетическим расстройством.[69]

Для клинической диагностики ребенка с СДВГ наилучшим образом подходят специалисты, владеющие тестами детского психического здоровья и психосоциального развития. Поскольку маленькие дети часто реагируют на стрессовые ситуации повышенным уровнем активности и отвлекаемости, у них возникают трудности в обучении и социальных отношениях, для выявления альтернативных объяснений этих осложняющих жизнь симптомов требуется диагностическая оценка возрастного, семейного и социального контекстов развития ребенка. В качестве потенциальных причин или факторов, вносящих вклад в трудности ребенка, следует также рассматривать физические симптомы, такие как плохой сон или хронические заболевания. В идеальном случае врачу следует получать информацию о социальной и школьной жизни ребенка более чем от одного информанта, который имеет возможность наблюдать его в различных ситуациях, например, это могут быть родитель ребенка и его педагог. Опросы в форме самоотчетов родителей и педагогов широко применяются для получения информации о поведении конкретного ребенка дома или в школьном окружении, соответственно.[4] Кроме того, принципиально важно проводить детальное клиническое интервью с родителями детей младшего возраста, и – для детей старшего возраста – с самим ребенком или подростком. Обзор школьных отчетов в течение нескольких лет также полезен для того, чтобы получить представление о ребенке в лонгитюде от нескольких педагогов. Идентификация сопутствующих расстройств является одним из важных аспектов диагностической оценки, включая в себя расстройства обучения и речевые нарушения, которые рассматривались в прошлом разделе. Кроме того, следует выявлять психосоциальные проблемы и трудности возрастного характера, так как они могут усложнить лечение СДВГ и воздействовать на долгосрочный прогноз.

Таблица 1: DSM IV TR Критерии синдрома дефицита внимания и гиперактивности

A. Выбор варианта (1) или (2):

(1) Шесть и более из нижеперечисленных симптомов невнимательности сохраняются в течение 6 месяцев, выражены до степени неадекватности и не соответствуют возрастному уровню:

Невнимательность

a. часто не уделяет пристальное внимание к деталям или делает небрежные ошибки
b. часто испытывает трудности в поддержании внимания при выполнении заданий или в игровой деятельности
c. часто кажется, что ребенок не слушает, когда обращаются непосредственно к нему
d. часто не в состоянии следовать указаниям и завершить до конца уроки, домашнюю работу или исполнить обязанности по дому (не по причине непослушания или в силу неспособности понять указания)
e. часто испытывает трудности в организации выполнения заданий и других занятий
f. часто избегает, не любит, или не хочет участвовать в выполнении заданий, требующих длительного умственного напряжения
g. часто теряет вещи, необходимые в школе и дома (например, игрушки, школьные принадлежности, карандаши, книги, рабочие инструменты)
h. легко отвлекается на посторонние стимулы
i. забывчив в повседневных ситуациях

(2) Шесть и более из нижеперечисленных симптомов гиперактивности и импульсивности сохраняются в течение 6 месяцев, выражены до степени неадекватности и не соответствуют возрастной норме:

Гиперактивность

a. часто наблюдаются беспокойные движения в кистях и стопах, ерзает на стуле

b. часто встает со своего места в классе во время уроков или в других ситуациях, в которых нужно оставаться на месте.

c. часто бегает или лазает по предметам сверх меры в ситуациях, где это неприемлемо

d. не может тихо играть и заниматься чем-либо на досуге

e. часто находится в постоянном движении или ведет себя так, будто «к нему прикрепили мотор»

f. часто бывает болтливым

Импульсивность

a. часто отвечает на вопросы, не задумываясь и не дослушивая до конца

b. обычно с трудом дожидается своей очереди

c. часто мешает или пристает к другим (например, вмешивается в беседы или игры)

B. Некоторые симптомы гиперактивности-импульсивности или невнимательности, ухудшающие самочувствие, присутствовали у ребенка в возрасте до 7 лет.

C. Проблемы, обусловленные данными симптомами, возникают в двух и более видах жизненных сферах (например, в школе и дома)

D. Должны быть отчетливые свидетельства клинически значимых нарушений в социальной жизни, учебной деятельности или в занятиях, связанных с приобретением профессии.

E. Симптомы не перекрываются полностью первазивным нарушением развития, шизофренией или иным психотическим расстройством, и не могут быть объяснены другими умственными нарушениями (например, расстройством настроения, тревожным расстройством, диссоциативным расстройством или расстройством личности).

Литература

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(6):942-948.
2. Waddell C, Offord DR, Shepherd CA, Hua JM, McEwan K. Child psychiatric epidemiology and Canadian public policy-making: the state of the science and the art of the possible. *Canadian Journal of Psychiatry* 2002;47(9):825-832.

3. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108(4):1033-1044.
4. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(7):894-921.
5. Bruce B, Kirkland S, Waschbusch D. The relationship between childhood behaviour disorders and unintentional injury events. *Paediatrics & Child Health* 2007;12(9):749-754.
6. Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC. Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *JAMA-Journal of the American Medical Association* 2001;285(1):60-66.
7. Brassett-Harknett A, Butler N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview of the etiology and a review of the literature relating to the correlates and lifecourse outcomes for men and women. *Clinical Psychology Review* 2007;27(2):188-210.
8. Spencer TJ, Biederman J, Mick E. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *Journal of Pediatric Psychology* 2007;32(6):631-642.
9. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock C, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria— III. Mother-child interactions, family conflicts and maternal psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1991;32(2):233-255.
10. Barkley RA, Fischer M, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: I. An 8-year prospective follow-up study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1990;29(4):546-557.
11. Biederman J, Faraone S, Milberger S, Guite J, Mick E, Chen L, Mennin D, Marrs A, Ouellette C, Moore P, Spencer T, Norman D, Wilens T, Kraus I, Perrin J. A prospective 4-year follow-up study of attention-deficit hyperactivity and related disorders. *Archives of General Psychiatry* 1996;53(5):437-446.
12. Mannuzza S, Klein RG, Konig PH, Giampino TL. Hyperactive boys almost grown up. IV. Criminality and its relationship to psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1989;46(12):1073-1079.
13. Fergusson DM, Horwood LJ. Early onset cannabis use and psychosocial adjustment in young adults. *Addiction* 1997;92(3):279-296.
14. Barkley RA, Guevremont DC, Anastopoulos AD, DuPaul GJ, Shelton TL. Driving-related risks and outcomes of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a 3- to 5-year follow-up survey. *Pediatrics* 1993;92(2):212-218.
15. Fergusson DM, Horwood LJ, Ridder EM. Show me the child at seven: the consequences of conduct problems in childhood for psychosocial functioning in adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005;46(8):837-849.
16. Copeland WE, Miller-Johnson S, Keeler G, Angold A, Costello EJ. Childhood psychiatric disorders and young adult crime: a prospective, population-based study. *American Journal of Psychiatry* 2007;164(11):1668-1675.
17. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to single parenthood in childhood and later mental health, educational, economic, and criminal behavior outcomes. *Archives of General Psychiatry* 2007;64(9):1089-1095.
18. Woodward LJ, Fergusson DM, Horwood LJ. Driving outcomes of young people with attentional difficulties in adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000;39(5):627-634.
19. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(7):565-576.

20. Mannuzza S, Klein RG, Bessler A, Malloy P, LaPadula M. Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry* 1998;155(4):493-498.

21. Biederman J, Petty CR, Fried R, Kaiser R, Dolan CR, Schoenfeld S, Doyle AE, Seidman LJ, Faraone SV. Educational and occupational underattainment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2008;69(8):1217-1222.

22. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, Swensen AR. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Current Medical Research & Opinion* 2005;21(2):195-206.

23. Leibson CL, Long KH. Economic implications of attention-deficit hyperactivity disorder for healthcare systems. *Pharmacoeconomics* 2003;21(17):1239-1262.

24. Secnik K, Swensen A, Lage MJ. Comorbidities and costs of adult patients diagnosed with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1):93-102.

25. St Sauver JL, Barbaresi WJ, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Jacobsen SJ. Early life risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based cohort study. *Mayo Clinic Proceedings* 2004;79(9):1124-1131.

26. Szatmari P, Offord DR, Boyle MH. Correlates, associated impairments and patterns of service utilization of children with attention deficit disorder: findings from the Ontario Child Health Study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1989;30(2):205-217.

27. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry* 2005;57(11):1313-1323.

28. Fergusson DM, Woodward LJ, Horwood LJ. Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of General Psychiatry* 1998;55(8):721-727.

29. Romano E, Tremblay RE, Farhat A, Cote S. Development and prediction of hyperactive symptoms from 2 to 7 years in a population-based sample. *Pediatrics* 2006;117(6):2101-2110.

30. Elgar FJ, Curtis LJ, McGrath PJ, Waschbusch DA, Stewart SH. Antecedent-consequence conditions in maternal mood and child adjustment: a four-year cross-lagged study. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology* 2003;32(3):362-374.

31. Kohen DE, Brooks-Gunn J, Leventhal T, Hertzman C. Neighborhood income and physical and social disorder in Canada: associations with young children's competencies. *Child Development* 2002;73(6):1844-1860.

32. Brownell MD, Yogendran MS. Attention-deficit hyperactivity disorder in Manitoba children: medical diagnosis and psychostimulant treatment rates. *Canadian Journal of Psychiatry* 2001;46(3):264-272.

33. Rappley MD, Gardiner JC, Jetton JR, Houang RT. The use of methylphenidate in Michigan. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1995;149(6):675-679.

34. Jensen PS, Kettle L, Roper MT, Sloan MT, Dulcan MK, Hoven C, Bird HR, Bauermeister JJ, Payne JD. Are stimulants overprescribed? Treatment of ADHD in four U.S. communities. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(7):797-804.

35. Charach A, Cao H, Schachar R, To T. Correlates of methylphenidate use in Canadian children: a cross-sectional study. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006;51(1):17-26.

36. Miller AR, Lalonde CE, McGrail KM, Armstrong RW. Prescription of methylphenidate to children and youth, 1990-1996. *CMAJ – Canadian Medical Association Journal* 2001;165(11):1489-1494.

37. Robison LM, Sclar DA, Skaer TL, Galin RS. National trends in the prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and the prescribing of methylphenidate among school-age children: 1990-1995. *Clinical Pediatrics* 1999;38(4):209-217.

38. Safer DJ, Zito JM, Fine EM. Increased methylphenidate usage for attention deficit disorder in the 1990s. *Pediatrics* 1996;98(6 Pt 1):1084-1088.

39. Fliers E, Vermeulen S, Rijsdijk F, Altink M, Buschgens C, Rommelse N, Faraone S, Sergeant J, Buitelaar J, Franke B. ADHD and Poor Motor Performance From a Family Genetic Perspective. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):25-34.

40. Drabick D, Gadow K, Sprafkin J. Co-occurrence of conduct disorder and depression in a clinic-based sample of boys with ADHD. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2006;47(8):766-774.

41. Baeyens D, Roeyers H, Van Erdeghem S, Hoebeke P, Vande Walle J. The prevalence of attention deficit-hyperactivity disorder in children with nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a 4-year followup study. *Journal of Urology* 2007;178(6):2616-2620.

42. Angold A, Costello EJ, Erkanli A. Comorbidity. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1999;40(1):57-87.

43. Corkum P, Moldofsky H, Hogg-Johnson S, Humphries T, Tannock R. Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1999;38(10):1285-1293.

44. Kadesjo B, Gillberg C. The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2001;42(4):487-492.

45. Shreeram S, He JP, Kalaydjian A, Brothers S, Merikangas KR. Prevalence of enuresis and its association with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a nationally representative study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2009;48(1):35-41.

46. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *American Journal of Psychiatry* 1991;148(5):564-77.

47. Corkum P, Tannock R, Moldofsky H. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1998;37(6):637-646.

48. Owens JA, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 2000;154(6):549-555.

49. Biederman J, Milberger S, Faraone SV, Kiely K, Guite J, Mick E, Ablon JS, Warburton R, Reed E, Davis SG. Impact of adversity on functioning and comorbidity in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1995;34(11):1495-1503.

50. Fischer M, Barkley RA, Edelbrock CS, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children diagnosed by research criteria: II. Academic, attentional, and neuropsychological status. *Journal of Consulting & Clinical Psychology* 1990;58(5):580-588.

51. Fischer M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L. The adolescent outcome of hyperactive children: predictors of psychiatric, academic, social, and emotional adjustment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(2):324-332.

52. Fergusson DM, Horwood LJ. Early conduct problems and later life opportunities. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1998;39(8):1097-1108.

53. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. The effects of unemployment on psychiatric illness during young adulthood. *Psychological Medicine* 1997;27(2):371-381.

54. Biederman J, Monuteaux MC, Mick E, Spencer T, Wilens TE, Klein KL, Price JE, Faraone SV. Psychopathology in females with attention-deficit/hyperactivity disorder: a controlled, five-year prospective study. *Biological Psychiatry* 2006;60(10):1098-1105.

55. Costello EJ, Erkanli A, Federman E, Angold A. Development of psychiatric comorbidity with substance abuse in adolescents: effects of timing and sex. *Journal of Clinical Child Psychology* 1999;28(3):298-311.

56. Solanto MV, Gilbert SN, Raj A, Zhu J, Pope-Boyd S, Stepak B, Vail L, Newcorn JH. Neurocognitive functioning in AD/HD, predominantly inattentive and combined subtypes. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2007;35(5):729-744.

57. Hinshaw SP, Carte ET, Fan C, Jassy JS, Owens EB. Neuropsychological functioning of girls with attention-deficit/hyperactivity disorder followed prospectively into adolescence: evidence for continuing deficits? *Neuropsychology* 2007;21(2):263-273.

58. Thorell LB, Wahlstedt C. Executive functioning deficits in relation to symptoms of ADHD and/or ODD in preschool children. *Infant and Child Development* 2006;15(5):503-518.

59. Loo SK, Humphrey LA, Tapio T, Moilanen IK, McGough JJ, McCracken JT, Yang MH, Dang J, Taanila A, Ebeling H, Jarvelin MR, Smalley SL.. Executive functioning among Finnish adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2007;46(12):1594-1604.

60. Barkley RA, Edwards G, Laneri M, Fletcher K, Metevia L. Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology* 2001;29(6):541-556.

61. Beitchman JH, Brownlie EB, Inglis A, Wild J, Ferguson B, Schachter D, Lancee W, Wilson B, Mathews R.. Seven-year follow-up of speech/language impaired and control children: psychiatric outcome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 1996;37(8):961-970.

62. Clark C, Prior M, Kinsella G. The relationship between executive function abilities, adaptive behaviour, and academic achievement in children with externalising behaviour problems. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2002;43(6):785-796.

63. Calhoun SL, Dickerson Mayes S. Processing speed in children with clinical disorders. *Psychology in the Schools* 2005; 42(4):333-343 .

64. Rabiner D, Coie JD, Conduct Problems Prevention Research Group. Early attention problems and children's reading achievement: a longitudinal investigation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2000;39(7):859-867.

65. Cohen NJ, Davine M, Horodezky N, Lipsett L, Isaacson L. Unsuspected language impairment in psychiatrically disturbed children: prevalence and language and behavioral characteristics. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 1993;32(3):595-603.

66. Cunningham CE, Boyle MH. Preschoolers at risk for attention-deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder: family, parenting, and behavioral correlates. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):555-569.

67. Keown LJ, Woodward LJ. Early parent-child relations and family functioning of preschool boys with pervasive hyperactivity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 2002;30(6):541-553.

68. Greenhill LL, Posner K, Vaughan BS, Kratochvil CJ. Attention deficit hyperactivity disorder in preschool children. *Child & Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2008;17(2):347-366.

69. Lee SI, Schachar RJ, Chen SX, Ornstein TJ, Charach A, Barr C, Ickowicz A. Predictive validity of DSM-IV and ICD-10 criteria for ADHD and hyperkinetic disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2008;49(1):70-78.

Примечание:

[a] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders Text Revision (DSM-IV-TR)* . 4th Ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000.

СДВГ и лечение

Меган Миллер, магистр, Стивен П. Хиншо, PhD

Университет Калифорнии, Беркли, США

февраля 2012 г.

Введение

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – это широко распространенное расстройство неврологического развития, наносящее вред здоровью. Оно возникает в детстве и имеет тенденцию сохраняться на протяжении всей жизни. СДВГ имеет в высокой степени наследственный характер, поражает приблизительно 5-8% молодых людей и встречается чаще у лиц мужского пола. Согласно описанию, данному в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств – издание четвертое (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition),[1] СДВГ представляет собой набор симптомов, которые выходят за пределы возрастных норм, наносят значительный вред здоровью и проявляются в различных ситуациях. Данные симптомы распределяются на две категории: (а) невнимательность/неорганизованность и (б) гиперактивность/импульсивность. Считается, что лица, которые обнаруживают значительно выраженные симптомы невнимательности/неорганизованности, относятся к подтипу с преобладанием дефицита внимания; те, у кого определяются значительно выраженные симптомы гиперактивности/импульсивности, относятся к подтипу с преобладанием гиперактивности/импульсивности. Самая распространенная клиническая форма проявления СДВГ – это смешанный тип, при котором личность обладает значительно выраженными симптомами из обоих классов. Текущие научно-обоснованные формы коррекционного вмешательства для СДВГ включают применение психотропных препаратов и проведение бихевиоральной терапии.[2,3,4,5]

Предмет

Крайне важно определить наиболее эффективные стратегии коррекции для СДВГ. Критически необходимо установить, какие компоненты научно-обоснованного лечения являются самыми эффективными (включая стратегии оценки для установления этого), определить, каким образом оптимально комбинировать стратегии лечения, установить

лучшие методы, направленные на обобщение и поддержание достигнутых результатов лечения, а также определить факторы, способствующие достижению идеальных результатов лечения.

Проблематика

Годы исследований коррективных вмешательств определили и усовершенствовали методы научно-обоснованного лечения СДВГ, включая мероприятия по коррекции поведения и медикаментозное лечение. Тем не менее, подобные способы лечения хоть и основаны на экспериментальных данных, не излечивают расстройство и не ведут к значительным улучшениям состояния всех пациентов. В дополнение к этому, эффект от использующихся в настоящий момент программ научно-обоснованного лечения, как правило, недолговечен, а результаты их применения имеют тенденцию не обобщаться на другие ситуации.

Научный контекст

Обширные исследования факторов риска, коррелятов, долгосрочных результатов, относящихся к СДВГ, и лежащих в его основе процессов, до сих пор не в полном объеме внедряются в коррекционные программы, направленные на конкретные механизмы. Тем не менее, ряд отчетов о строго контролируемых отдельных случаях и исследований с применением двойного слепого метода подтверждают жизнеспособность бихевиоральной терапии и программ медикаментозного лечения СДВГ.

Ключевые вопросы

Ключевой вопрос исследований касается оценки эффективности коррекционных мероприятий СДВГ, состоящих из бихевиоральной терапии, медикаментозного лечения, а также смешанного лечения, включающего в себя коррекцию поведения и назначение препаратов. Другие важные исследовательские вопросы охватывают выявление факторов, объясняющих, как и насколько хорошо работает лечение, и для какой конкретно группы лиц оно является эффективным.[6] Данные факторы могут включать пол, тип СДВГ, уровень развития, сопутствующие заболевания, родительские факторы, дозировку лекарственных препаратов, когнитивные изменения и особенности дисциплины, присущие определенной семье.[6,7,8,9,10]

Результаты последних исследований

Текущие научно-обоснованные методы лечения СДВГ включают медикаментозную терапию и поведенческое вмешательство. Медикаментозные методы лечения СДВГ обычно состоят из применения психостимуляторов, хотя зачастую одновременно с ними прописывают и другие типы препаратов с целью лечения сопутствующих расстройств. Психостимуляторы, используемые с целью лечения симптомов СДВГ, включают метилфенидат, декстроамфетамин и смешанные соли амфетамина – данные препараты улучшают передачу допамина. Атомоксетин, являясь ингибитором обратного захвата норэпинефрина, также доказал свою эффективность. И дофамин, и норэпинефрин являются нейромедиаторами (переносчиками информации в мозге), которые участвуют во многих мозговых процессах. Тогда как доказано, что эти лекарства уменьшают проявления симптомов СДВГ и корректируют функциональные нарушения в различных условиях,[4] эффект от их применения обычно сохраняется только в течение активного действия препарата в организме и мозге.

Как следствие, и с целью стимулировать активную выработку определенных навыков, обычно также рекомендуются немедикаментозные методы лечения. Бихевиоральная терапия является единственным научно-обоснованным мероприятием для коррекции СДВГ помимо введения препаратов. Бихевиоральная терапия обычно включает в себя проведение мероприятий с родителями, педагогами и самим ребенком.[2,11] Специфические компоненты бихевиоральных коррекционных мероприятий при СДВГ включают в себя прямое ситуационное воздействие (contingency management) и клиническую бихевиоральную терапию. Прямое ситуационное воздействие состоит в том, что педагоги или консультанты непосредственно поощряют нужные навыки и используют эффект последствий, проявляющихся при возникновении проблем. Более распространенные процедуры клинической бихевиоральной терапии включают (1) обучение родителей по ряду тем, включающих управление поведением (например, позитивное внимание родителей, поощрение подобающего поведения, негативные последствия плохого поведения) и (2) обучение педагогов по темам, таким как использование подсказок и поощрений в классе. Как показывают результаты наиболее релевантных исследований, вероятность нормализации симптомов наиболее высока при сочетании медикаментозного лечения и коррекции поведения, особенно в отношении показателей функционирования.[12,13,14]

Хотя эффективность методов коррекции СДВГ уже установлена в научных исследованиях, экспериментов на основе двойного слепого метода, направленных на выявление

конкретных индивидуальных факторов лечения, пока проведено очень немного. Ключевые факторы, выявленные в Исследовании мультимодального лечения детей с СДВГ (Multimodal Treatment of children with ADHD Study, MTA), включают в себя: наличие сопутствующего тревожного расстройства, социальная поддержка семей, этническая/расовая принадлежность, тяжесть СДВГ, симптоматика депрессии у родителей, коэффициент умственного развития детей, посещаемость, использование медикаментов среди населения и негативная/неэффективная родительская дисциплина.[6]

Наконец, можно считать жизнеспособными специальные формы ситуационного воздействия, усовершенствованные с упором на когнитивную сферу (например, родительские тренинги по развитию социальных навыков), а также тренинг когнитивных функций, направленный на восполнение нейрофизиологических дефицитов, обычно ассоциированных с СДВГ (например, нарушения управляющих функций, включающие проблемы планирования, поддержания организованности, торможения неадекватных реакций, постановки и достижения целей), однако данные на настоящий момент ограничены. Критически важный вопрос, касающийся существующих на данный момент научно-обоснованных мероприятий по коррекции СДВГ – включая ряд комбинированных методов лечения с применением медикаментов и поведенческих вмешательств – заключается в том, что улучшения, достигнутые в ходе лечения, зачастую не только недолговременны, но и не обобщаются на поведение в иных условиях.[3]

Неисследованные области

Крупная проблема, связанная с текущими научно-обоснованными методиками лечения СДВГ, касается генерализации результатов.[16] А именно, лица с СДВГ обнаруживают тенденцию не переносить улучшения, достигнутые в ходе лечения, в другие сферы жизни. Таким образом, будущие усилия по разработке лечения должны быть сосредоточены на определении компонентов коррекционных мероприятий, стимулирующих долговременное поддержание результатов лечения в различных ситуациях. Еще один вопрос исследований включает разработку методов коррекции функциональных нарушений, часто сопровождающих СДВГ (например, социальные сложности, академические трудности, дефицит организационных навыков). Успешное проведение коррекционных мероприятий в этих областях может иметь стойкий долговременный эффект и способствовать достижению ускользающей цели поддержания достигнутых в ходе лечения результатов. Наконец, существует серьезный пробел в публикациях по ранним профилактическим мероприятиям.

Подобные мероприятия в случае успеха могли бы изменить траекторию СДВГ с самого начала, предотвращая тем самым проблемы в будущем. Хотя данный подход используется в изучении других связанных с развитием мозга расстройств (например, расстройства аутического спектра), подобная методология довольно редко применялась в процессе изучения СДВГ.[17] Проблема «ложных тревог» в диагностике является одной из ключевых: сколько детей дошкольного возраста, находящихся в группе риска возникновения СДВГ, на самом деле будут страдать от данного расстройства?

Выводы

СДВГ – распространенное расстройство, связанное с неврологическим развитием, которое наносит ущерб здоровью и требует интенсивного коррекционного вмешательства. Значительная часть исследований посвящены выявлению научно-обоснованных корректирующих мероприятий. Существующие на данный момент варианты научно-обоснованных подходов включают коррекцию поведения и медикаментозное лечение (по большей части при помощи психостимуляторов); существуют данные о том, что наиболее эффективное снижение интенсивности симптомов происходит, когда комбинируются медикаментозное лечение и поведенческая коррекция. Хотя данные варианты лечения и подходят для снижения остроты основной симптоматики (например, невнимательность/неорганизованность, гиперактивность/импульсивность), они не показывают действенных улучшений в восполнении основного дефицита, связанного с СДВГ, а их результаты скорее кратковременны и ситуативны. Важным шагом станет стимулирование прикладных исследований, в рамках которых на основе знания биологических и контекстуальных факторов риска разрабатываются более совершенные стратегии лечения. Важные области будущих исследований включают: выявление конкретных факторов, влияющих на исход лечения; разработку коррекционных мероприятий, результаты которых имеют долгосрочный характер, а выработанные в процессе навыки хорошо генерализуются; определение способов лечения функциональных расстройств, обычно присутствующих у лиц с СДВГ; выяснение потенциальной пользы профилактических мер.

Рекомендации для родителей, служб и административной политики

Профессиональные организации (например, Американская ассоциация детской и подростковой психиатрии и Американская академия педиатрии)[18,19] опубликовали

нормативы по оценке и лечению СДВГ, но подобные профессиональные руководства не находят должного применения; кроме того, четко не оговорено, будут ли расходы на внедрение подобных стандартов возмещаться всегда или хотя бы регулярно. Семьям необходимо понимать, что им нужны соответствующие специалисты в сфере здравоохранения, которые продемонстрировали свою квалификацию в лечении СДВГ и распространенных сопутствующих заболеваний и нарушений; директивные органы должны обеспечить адекватные стандарты оценки и лечения. Более того, частота постановки диагноза и направлений на лечение СДВГ заметно варьирует на территории США[20] и по всему миру.[21] С этой вариацией могу быть связаны все факторы, имеющие отношение к директивной политике, такие как профессиональные тексты и экзамены, влияющие на дальнейшую карьеру, обучение профессионалов, выплата страховок и реклама лечения (в особенности, реклама медикаментов). В целом, осведомленность о СДВГ, сокращение уровня социального отторжения с учетом его идентификации и адекватного лечения, научно-обоснованная социальная политика, обеспечивающая бюджет для оказания социальных услуг с учетом результатов исследований, и соответствующие средства оценки результатов, достигнутых в ходе лечения, – всё это важнейшие цели в контексте обеспечения молодежи и семей оптимальными услугами.

Литература

1. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed., text rev. Washington, DC: Author; 2000.
2. Hinshaw, S. P., Klein, R. G., & Abikoff, H. Childhood attention-deficit hyperactivity disorder: Nonpharmacologic treatments and their combination with medication. In: Nathan, P. E. & Gorman, J. M. eds. *A guide to treatments that work* , 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2007:3-27.
3. Miller, M. & Hinshaw, S. P. Treatment for children and adolescents with ADHD. In Kendall, P. C. ed. *Child and Adolescent Therapy*, 4th Edition: Cognitive-Behavioral Procedures. New York: Guilford Press; 2011:61-91.
4. Paykina, N., & Greenhill, L. L. (2007). Pharmacological treatments for attention-deficit/ hyperactivity disorder. In Nathan. P. E. & Gorman, J. M. eds. *A guide to treatments that work*, 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2007:29-70.
5. Evans, S. W., & Hoza, B. (Eds.) *Treating attention deficit hyperactivity disorder: Assessment and intervention in developmental context*. Kingston, NJ: Civic Research Institute; 2011.
6. Hinshaw, S. P. Moderators and mediators of treatment outcome for youth with ADHD: Understanding for whom and how interventions work. *Journal of Pediatric Psychology*. 2007;32(6):664-675.
7. Jensen, P. S., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Lenora, N., Abikoff, H. B., Conners, C. K. et al. ADHD comorbidity findings from the MTA study: Comparing comorbid subgroups. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):147–158.
8. MTA Cooperative Group. Moderators and mediators of treatment response for children with ADHD: The MTA Study. *Archives of General Psychiatry*. 1999a;56(12):1088-1096.

9. Owens, E. B., Hinshaw, S. P., Kraemer, H. C., Arnold, L. E., Abikoff, H. B., Cantwell, D. P. et al. Which treatment for whom for ADHD? Moderators of treatment response in the MTA. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2003;71(3):540-552.
10. Kazdin, A. E., & Weisz, J. R. Identifying and developing empirically supported child and adolescent treatments. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1998;66(1):19–36.
11. Pelham, W. E., & Fabiano, G. A. Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/ hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2008;37(1):184-214.
12. Conners C. K., Epstein J. N., March, J. S., Angold, A., Wells, K. C., Klaric, J. et al. Multimodal treatment of ADHD in the MTA: An alternative outcome analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):159–167.
13. Swanson, J. M., Kraemer, H. C., Hinshaw, S. P., Arnold, L. E., Conners, C. K., Abikoff, H. B. et al. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2001;40(2):168–179.
14. MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*. 1999b;56(12):1073-1086.
15. Hinshaw, S. P., Owens, E. B., Wells, K.C., Kraemer, H.C., Abikoff, H.B., Arnold, L.E., et al. Family processes and treatment outcome in the MTA: Negative/ineffective parenting practices in relation to multimodal treatment. *Journal of Abnormal Child Psychology*. 2000;28:555-568.
16. Abikoff, H. ADHD psychosocial treatments: Generalization reconsidered. *Journal of Attention Disorders*. 2009;13(3):207-210.
17. Sonuga-Barke, E. J. S. & Halperin, J. M. Developmental phenotypes and causal pathways in attention deficit/hyperactivity disorder: Potential targets for early intervention? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2010;51(4):368-389.
18. American Association of Child and Adolescent Psychiatry. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2007;46(7):894-921.
19. American Academy of Pediatrics. ADHD: Clinical practice guidelines for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-1022.
20. Fulton, B. D., Scheffler, R. M., Hinshaw, S. P., Levine, P., Stone, S., Brown, T. T., et al. National variation of ADHD diagnostic prevalence and medication use: Health care providers and educational policies. *Psychiatric Services*. 2009;60(8):1075-1083.
21. Hinshaw, S. P., Scheffler, R. M., Fulton, B. D., Aase, H., Banaschewski, T., Cheng, W., et al. International variation in treatment procedures for ADHD: Social contexts and recent trends. *Psychiatric Services*. 2011;62(5):459-464.