

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАРКАШАДЗЕ ГЕОРГИЙ АРЧИЛОВИЧ

**НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ:
НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ**

3.1.24. – Неврология

3.1.21 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Ковтун О. П.
доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Намазова-Баранова Л.С.

Екатеринбург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	20
1.1. Проблема лёгких когнитивных нарушений у детей	20
1.2. Этиопатогенетические факторы лёгких когнитивных нарушений	31
1.3. Общие механизмы ЛКН и СДВГ	41
1.4. Структурно-функциональный базис эффективной терапии ЛКН	50
1.5. Программные позиции МКБ-10, DSM-5 и консенсусы по ведению детей с лёгкими когнитивными нарушениям	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	65
2.1. Дизайн исследования	65
2.2. Методы исследования	79
2.3. Методы статистической обработки	90
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЁГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА	93
3.1. Клинико-эпидемиологическое исследование распространенности лёгких когнитивных нарушений у детей	93
3.2. Особенности когнитивных функций российских школьников	97
3.3. Академическая успеваемость и когнитивные функции российских школьников	102
3.4. Связь когнитивных функций с фактором ведущей руки у российских школьников	112
ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЁГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ	116
4.1. Структура легких когнитивных нарушений и коморбидность с СДВГ	116
4.2. Связь социально-демографических факторов, состояния здоровья и образа жизни родителей с легкими когнитивными нарушениями у детей	119
4.3. Связь факторов обстоятельств и условий течения беременности с легкими когнитивными нарушениями у детей	121
4.4. Связь факторов условий и течения родов, раннего неонатального периода с легкими когнитивными нарушениями и развитием когнитивных функций у детей	129
4.5. Оценка факторов риска и моделей прогнозирования развития ЛКН ...	132

4.6. Связь постнатальных соматических факторов с легкими когнитивными нарушениями и развитием когнитивных функций у детей	135
ГЛАВА 5. НЕЙРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЛЁГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ДЕТЕЙ.....	164
5.1. Клинические характеристики сравниваемых моделей патологии	164
5.2. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с легкими когнитивными нарушениями, вариативными сенсорными расстройствами и другой нейропатологией.....	172
5.3. Особенности нейропептидной активности в зависимости от клинических характеристик лёгких когнитивных нарушений	178
5.4. Потенциал нейропластичности у детей с легкими когнитивными нарушениями – клинический пример	179
ГЛАВА 6. СТРУКТУРНО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ДЕТЕЙ	184
6.1. Предварительные пилотные данные и общая характеристика участников основной фазы исследования.....	184
6.2. Макроструктурные характеристики головного мозга при лёгких когнитивных нарушениях у детей по данным обзорной оценки МР-изображений	186
6.3. Микроструктурные характеристики головного мозга при лёгких когнитивных нарушениях у детей по данным МР-морфометрии.....	189
6.4. Сравнительные микроструктурные характеристики головного мозга у детей с СДВГ и коморбидными ЛКН по данным МР-морфометрии.....	193
6.5. История развития и данные нейровизуализации ребенка с дисфазией развития – клинический пример.....	197
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	204
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	240
ВЫВОДЫ	246
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	251
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	255
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	257
ПРИЛОЖЕНИЕ А	311
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	322
ПРИЛОЖЕНИЕ В.....	328

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Здоровье человека (и соответственно, здоровье ребенка), согласно определению ВОЗ, это состояние полного физического, психического (душевного) и соци-ального благополучия, а не только отсутствие болезней, травм или физических дефектов, что подчеркивает его комплексную природу [155]. При этом между детьми и взрослыми существует одно принципиальное отличие – дети продолжают расти и развиваться, прежде всего, их мозг. Это означает, что в комплексной природе здоровья ребенка особую роль играет когнитивный компонент, без полной реализации которого человек не сможет достичь состояния полного здоровья. Именно поэтому в последние годы отечественные педиатры постулируют «триединство физического (соматического), психического (ментального) и когнитивного (познавательного) здоровья ребенка [76]. А родители, обращающиеся за медицинской помощью, в качестве главной причины, часто упоминают проблемы школьной успеваемости [3,66]. Однако среди всех научных работ, выполняемых в РФ, на НИР, посвященных изучению именно этого аспекта детского здоровья, приходится всего лишь менее 10% [70].

Когнитивные нарушения у детей на протяжении длительного времени представляют собой значимую, но недооцененную проблему отечественного и мирового здравоохранения [66,47,16]. Множество вопросов, связанных с когнитивными расстройствами детского возраста, выходят за рамки медицины и требуют широкого рассмотрения, а исходы и последствия имеют социально-экономическое значение.

В детской популяции среди заболеваний, протекающих с познавательными нарушениями, выделяется группа условно легких когнитивных нарушений (ЛКН) – расстройства с ведущими стойкими проявлениями с раннего возраста в виде не тотальных когнитивных нарушений с нормальным интеллектом, степень которых потенциально позволяет усваивать общеобразовательную программу, но предопределяет трудности в этом процессе. В категорию легких когнитивных

нарушений (ЛКН) включают такие расстройства развития, как дисфазии (речевые расстройства), диспраксии (нарушения моторной функции), дислексии (проблемное чтение), дисграфии (трудности с правописанием) и дискалькулии (неспособность к арифметическим навыкам). К этой же группе относят смешанные специфические расстройства психологического развития и прочие когнитивные дисфункции. Определенные варианты синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), а именно невнимательный и комбинированный типы, могут быть рассмотрены как кандидаты для включения в группу ЛКН, поскольку для них облигатным признаком является нарушение когнитивной функции внимания.

Недифференцированные формы задержки психического развития у детей старше пяти лет потенциально могут рассматриваться как легкие когнитивные нарушения. Однако эти состояния на сегодняшний день недостаточно изучены, и по ним не достигнут научный консенсус. В свою очередь, расстройства аутистического спектра не включаются в данную классификацию, так как когнитивные нарушения не являются для них обязательным (облигатным) диагностическим критерием.

К тяжелым когнитивным нарушениям относятся состояния, которые характеризуются наличием интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) различной степени выраженности. Их отличительной чертой является либо стабильность когнитивного дефекта, обусловленного наследственной олигофренией или серьезными органическими повреждениями головного мозга, либо его регресс на фоне нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция. Именно интеллектуальный дефект становится причиной ограничения трудоспособности, инвалидизации или полной недееспособности человека в зрелом возрасте.

Несмотря на значительную распространенность некоторых видов ЛКН, которая, по данным отдельных зарубежных эпидемиологических исследований, варьируется от 3 до 7 %, данная проблематика не находится в фокусе активного внимания исследователей. Существуют данные, что научные изыскания в области

детских речевых расстройств получают гораздо меньшее финансирование по сравнению с изучением синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или расстройств аутистического спектра [121]. Общая недооценка этих состояний в системе практического здравоохранения подтверждается результатами эпидемиологического исследования, проведенного в США. Согласно этому исследованию, две трети детей с речевыми нарушениями не имеют официально установленного диагноза [332].

В российской медицинской практике легкие когнитивные нарушения у детей находятся в ведении преимущественно врачей-неврологов [40,61,10,11,15,17,19,20,47,8,41,51,65,25,79], реже – психиатров [26,27,28]. При этом в профильных руководствах по детской неврологии вопросам ЛКН и СДВГ уделяется несравнимо меньше внимания, чем, безусловно, важным и более тяжелым, но в сотни раз более редким в клинической практике заболеваниям, например, рассеянному склерозу или лейкодистрофиям. И хотя, согласно МКБ-10, состояния из группы ЛКН классифицируются как психические расстройства, деятельность психиатров традиционно сконцентрирована на состояниях с более выраженной психопатологией. Это находит отражение в руководствах по детской и подростковой психопатологии, где, в отличие от аутизма, задержек психического развития и интеллектуальной недостаточности, ЛКН и СДВГ целенаправленно не рассматриваются [9,58,80]. В международном масштабе большинство исследований по расстройствам речи организованы ведущими специалистами логопедами и психологами в области терапии речевых расстройств, но не врачами, включая психиатров и неврологов.

Возможно, такая «пограничная» позиция ЛКН и недостаточная актуализация проблематики, – причины малого числа эпидемиологических и этиопатогенетических исследований в данной области детской психоневрологии. Важно подчеркнуть, что у таких состояний, как расстройства речи и СДВГ, прослеживаются общие биологические предпосылки. К ним относятся поражения мозга в перинатальный период, осложнения во время беременности и проблемы с питанием [317,221], в подтверждение этому исследования европейских ученых

выявили и общее звено в механизме развития этих нарушений – незначительные дефекты слухового восприятия у детей с СДВГ и дислексией [289,309]. Но методологически точные исследования остаются малочисленными, рассредоточенными и на современном этапе концепция происхождения ЛКН остаётся несформулированной. Отсутствует и стратегия поиска факторов риска ЛКН, информация о которых ограничена констатацией генетического вклада [352]. Хотя имеются данные и о незначительном моногенном вкладе [149], общепризнано, что в основе каждого из рассматриваемых состояний лежит полигенная предрасположенность, что делает генетическую диагностику в клинической практике малоэффективной. Более того, современные нейрогенетические исследования указывают, что основная часть генетического влияния связана не со специфическими для каждого навыка эффектами, а с общими факторами, которые отражаются на уровне интеллекта в целом [315]. Этот факт также не стимулирует более глубокое погружение клинической генетики в данную область медицины.

В результате такого «патогенетического вакуума» в МКБ-10 сохраняются формулировки, которые создают разрыв между клинико-патогенетическим видением проблемы и современными нейробиологическими позициями. Так, утверждается, что специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга» [230]. Эту точку зрения иллюстрирует и консенсус ведущих экспертов, которые отмечают, что пренатальные и перинатальные факторы, вероятно, не являются определяющими в формировании риска развития речевых нарушений [311]. Серьёзным следствием недостаточности системного нейробиологического подхода является отсутствие в регламентирующих документах указаний на возрастные сроки постановки диагноза для большинства ЛКН. Исключения составляют дисграфии, дислексии и дискалькулии, объединенные в рубрику трудностей школьного обучения, для которых условием постановки диагноза является период не менее 6 мес. от начала образовательного процесса. Это, одновременно формирует ошибочное

представление о том, что патология дебютирует в школьном возрасте, и программирует ведущие принципы решения проблематики со школьного возраста, что с нейробиологических позиций поздно и менее эффективно, так как по современным данным процессы синаптогенеза, лежащие в основе нейропластичности и перестройки нарушенных звеньев когнитивного функционирования, максимально активированы до 5 лет [7].

В настоящее время выявление факторов риска и последующие шаги действующими регламентами не предусмотрены, диагностика и последующее лечение дислексии, дисграфии и дискалькулии начинается с начала обучения в школе, а сроки диагностики других ЛКН никак не обозначены.

Между тем, сложности в учебной деятельности, обусловленные легкими когнитивными нарушениями, служат первопричиной развития школьной дезадаптации и поведенческих осложнений. В дальнейшем эти проблемы ведут к личностной несостоятельности во взрослой жизни, выражающейся в неудачах в профессиональной сфере, нарушении внутрисемейных и межличностных отношений, а также в асоциальном поведении и формировании деструктивных зависимостей [22]. Учитывая вероятную высокую распространенность данной группы расстройств, их можно охарактеризовать как одну из самых серьезных социально-экономических проблем в ряду всех нейропсихических нарушений. В то же время, в отличие от более тяжелых когнитивных и двигательных нарушений, ранние вмешательства в период формирования когнитивных функций при ЛКН могут позволить предотвратить их манифестацию к школьному возрасту и, как следствие, наступление социально значимых осложнений, предоставляя неограниченные возможности жизненной успешности и самореализации [7]. Именно этот восстановительный потенциал и вариативный социально-личностный прогноз определяют специфику ЛКН, позволяя рассчитывать на значимый социально-экономический результат в случае перестройки подходов и принципов применения адекватных лечебных тактик и стратегий.

Еще в трудах отечественных классиков в области акушерства и педиатрии упоминается о влиянии отдельных факторов, состояний и болезней, прежде всего,

матери, на здоровье будущих детей, но внимание уделяется, в основном, формированию соматической или неврологической патологии потомства. Вместе с тем, в современной российской педиатрии, исповедующей персонализированный, профилактический, холистический (полипрофессиональный), партисипативный подход, с учетом знаний о наиболее эффективных сроках интервенций в моменты «открытых окон программирования» [1], остро не хватает научно обоснованных подходов к ведению детей, которые потенциально уязвимы по развитию в будущем познавательной неуспешности.

Таким образом, на современном этапе развития нейронаук и педиатрии назрела необходимость в комплексном исследовании, результаты которого позволят с современных нейробиологических позиций обосновать новые системные подходы к ведению легких когнитивных нарушений у детей.

Степень разработанности темы исследования

Эпидемиологические исследования отдельных состояний из группы ЛКН - единичны, поэтому данные об их распространенности остаются неточными: врожденные расстройства речи – 3,7-7,6% [332,183,392]; дислексии – 5,3-7% [331,236]; дискалькулии – 3-6,5% [389], диспраксии – примерно 5% [168]. При этом подобных исследований крайне мало, и в основном они сосредоточены на дошкольном возрасте. Тщательно изучена лишь распространенность СДВГ, которая составляет 4-6% [109,400]. Сведения о распространенности всех случаев ЛКН – отсутствуют, специальных исследований по объединенной группе в мире не проводилось, что объясняется также высокой коморбидностью и вероятностью наличия у одного ребенка сразу нескольких состояний. Тем не менее, можно прогнозировать высокую общую распространенность, на порядок превышающую другие расстройства нейроразвития (исключая СДВГ, занимающий промежуточную позицию относительно ЛКН) – вероятно, более 10%.

В единичных работах была показана высокая коморбидность состояний внутри группы ЛКН: при специфических учебных нарушениях (дислексии, дисграфии, дискалькулии) 17,8% детей имели расстройства праксиса (моторного

развития), а 11% – речевые нарушения [295]; при дисфазиях развития примерно одна треть детей имеют диспраксии [179,193]; а при дискалькулиях 20-60% детей имеют дислексии [267]. Кроме того, состояния из группы ЛКН высоко коморбидны с СДВГ: дисфазии развития сопровождают СДВГ в 50–90% случаев [283,232], выраженные диспраксии – в 17,9% [329], одновременно дислексии, дисграфии и дискалькулии – в 45% случаев [98].

Современные исследования этиологических факторов ЛКН и СДВГ также недостаточно многочисленны. В настоящее время активно изучается роль наследственной предрасположенности в развитии легких когнитивных нарушений (ЛКН) [120,352]. Это направление подкрепляется проведением генетических исследований, сфокусированных на речевых расстройствах и дислексиях, однако на данный момент их количество остается ограниченным [102,210,208].

Недостаточность современных концептуальных представлений об этиологии ЛКН ярко иллюстрируется консенсусным заключением, которое было сформулировано экспертами многонационального междисциплинарного исследования по проблемам развития языка с использованием метода Delphi. Согласно этому выводу, «факторы риска – биологические или экологические, статистически связанные с нарушениями речи, но их причинно-следственная связь с нарушениями речи не выяснена или частична» [311].

Хотя, в последние годы появились МР-морфометрические исследования, которые выявляют различные микроструктурные изменения мозга у пациентов с дислексией [148,269] и специфическими речевыми расстройствами [254,280], полученные результаты пока не рассматриваются в качестве основы для объяснения патогенеза происхождения и развития ЛКН.

Дефицит эпидемиологических наблюдений, отсутствие исследований негенетических этиологических и патогенетических факторов и концептуальных исследований проблемы ЛКН в мировом масштабе, обуславливают несоответствие концептуального понимания и практических подходов к ведению ЛКН современным нейробиологическим принципам. Российских исследований в данном проблемном поле не проводились.

Цель исследования

С применением комплекса популяционных, нейромолекулярных и нейровизуализационных методов диагностики определить эпидемиологические и этиопатогенетические характеристики спектра заболеваний из группы легких когнитивных нарушений у детей, научно обосновать новые подходы к их диагностике, лечению и профилактике с современных нейробиологических позиций.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность легких когнитивных нарушений у российских учащихся средней школы, их коморбидность, установить когнитивные характеристики и их связь с академической успеваемостью у российских школьников.
2. Определить спектр социально-демографических, клинико-анамнестических факторов и факторов соматического неблагополучия российских школьников, связанных с риском развития легких когнитивных нарушений и когнитивной неуспешностью у детей школьного возраста.
3. На основании выявленного профиля нейропептидной активности в сыворотке крови установить нейромолекулярные характеристики патогенетических процессов при ЛКН у детей.
4. С помощью обзорной оценки МРТ и МР-морфометрии головного мозга оценить макро – и микроструктурные анатомические паттерны легких когнитивных нарушений у детей.
5. Определить этиологические особенности и микроструктурный фенотип коморбидных вариантов ЛКН и СДВГ у детей.
6. На основании полученных результатов разработать современную нейробиологическую концепцию развития ЛКН и научно обосновать новые подходы к ведению пациентов детской возрастной категории.

Научная новизна исследования

Получены первые данные о высокой распространенности сочетанных легких когнитивных нарушений у российских детей (7,5%), демонстрирующие необходимость актуализации проблемы. Разработан способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях (патент на изобретение № 2701399 С1 от 24.04.2019).

Впервые установлено более 30 факторов риска развития ЛКН. К наиболее высоко значимым из них, с отношением шансов иметь ЛКН более 5, относятся: неврологическое неблагополучие новорожденного в ранний неонатальный период, зачатие с применением вспомогательных репродуктивных технологий, потребность в ИВЛ в ранний неонатальный период; две и более патологии течения беременности с 18-й недели: частые стрессовые реакции матери с 7-й недели беременности; нарушение свёртываемости крови в течение беременности. Впервые в мире на популяционной выборке показана прямая связь содержания железа в крови с состоянием когнитивных функций у детей. Также впервые установлена связь вариабельности ширины эритроцитов с когнитивными нарушениями у детей.

Впервые у детей с легкими когнитивными нарушениями с применением клинико-нейробиологической методологии обследования определены паттерны нейромолекулярных и микроструктурных изменений мозга. Новизна результатов работы состоит в установлении специфичного нейропептидного статуса (увеличение содержания в сыворотке крови содержания нейропептидов: фактора роста нервов, нейротрофина 3, нейротрофина 4, мозгового нейротрофического фактора, бета-секретазы), свидетельствующего о максимальной активации процессов нейропластичности при ЛКН, а также в выявлении структурно-анатомических субстратов (снижение объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей и долек мозжечка) при этих состояниях у детей. Установлено, что снижение объёма и толщина серого вещества энторинальной извилины связано с ЛКН.

Получены новые подтверждения нейробиологического сродства синдрома дефицита внимания и гиперактивности с легкими когнитивными нарушениями:

высокая коморбидность, общие факторы риска, пересечения микроструктурных изменений.

На основании полученных результатов разработана новая концепция развития ЛКН, которая обосновывает с нейробиологических позиций пересмотр прежних подходов к ведению пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлены новые факторы риска анте-, пери- и постнатального периодов, которые требуют динамического наблюдения за детьми раннего возраста для своевременного, максимально раннего, выявления ЛКН: дети, имевшие признаки неврологического неблагополучия в ранний неонатальный период, имевшие потребность в ИВЛ в ранний неонатальный период, зачатые путем ВРТ, имевшие в анамнезе матери две и более патологий течения беременности (с 13-й недели и в каждый из последующих периодов), наличие стрессовых реакций матери с 19 по 36 неделю беременности, тип стрессовой реакции «семейные конфликты» у матери в период беременности, гормональные нарушения у матери до наступления беременности, курение матери до беременности, наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности. Разработана прогностическая модель риска ЛКН у детей.

Обоснована необходимость смещения сроков диагностики легких когнитивных нарушений и их предиктов со школьного и дошкольного на ранний детский возраст.

Обоснована важность динамического мониторинга уровня железа у детей раннего и дошкольного возраста, своевременная коррекция его дефицита с целью профилактики когнитивных дисфункций. На основании полученных результатов обоснована потребность в дополнительных исследованиях для уточнения нормативов содержания железа с позиции оптимального когнитивного развития детей.

Получены данные, позволяющие пересмотреть клиническое значение макроструктурных МР-изменений головного мозга. Установлено, что расширения

периваскулярных пространств в качестве макроструктурных изменений головного мозга сопутствуют ЛКН у детей, а асимметрии желудочков и мелкие резидуальные кистозные очаги могут рассматриваться как кандидаты к дальнейшему изучению на предмет аналогичных связей.

Научно обоснован и раскрыт патогенетический подход к ведению ЛКН у детей, который заключается во вмешательствах с использованием ресурсов нейропластичности в период её физиологических окон высокой эффективности в как можно более ранние сроки, нацеленных на полноценное формирование вербально-логического мышления и конструктивного праксиса. Определены особенности тактики ведения и лечения коморбидных вариантов ЛКН и СДВГ.

Полученные результаты позволили разработать современные системные подходы ведения детей с легкими когнитивными нарушениями, которые включают ранее выделение групп риска, раннее выявление и лечение этих состояний или их клинических предиктов, с учетом установленных патогенетических характеристик.

Методология и методы исследования

Проведен поиск и анализ современных научных данных о распространенности и факторах риска развития ЛКН. Проведен анализ этиологических, морфометрических и нейромолекулярных исследований по проблеме ЛКН.

В ходе проведения диссертационной работы использованы аналитический, эпидемиологический, клинический, социологический (оценка академической успеваемости), лабораторно-инструментальные (общеклинический и биохимические анализы крови, определение содержания нейропептидов крови, определение функции внешнего дыхания, УЗИ щитовидной железы, магнитно-резонансная томография), специализированные компьютеризированные (постпроцессинговая МР-морфометрия головного мозга) экспериментальный (апробация разработанных моделей), статистические методы.

Работа выполнена последовательными этапами, каждый из которых представлен в виде исследования с собственным дизайном и привлечением обособленной выборки участников.

В работе использованы:

- Данные обследования 1036 школьников, представляющих крупные города всех федеральных округов России – дальневосточного (ДФО), сибирского (СФО), уральского (УФО), приволжского (ПФО), северо-западного (СЗФО), центрального (ЦФО) и южного (ЮФО), в том числе:

- анализ результатов клинического (включая нейрокогнитивное) и инструментального обследования 1036 школьников;

- анализ результатов лабораторного обследования 729 школьников из этой когорты;

- Данные обследования 154 детей с ЛКН/СДВГ и 190 неврологически здоровых детей, проживающих в Москве, Екатеринбурге, Челябинске и Иркутске, в том числе:

- анализ результатов эпидемиологического обследования 154 детей с ЛКН/СДВГ в сравнении с 190 неврологически здоровыми детьми;

- Данные лабораторного обследования проживающих в московской агломерации 270 детей, включая 84 – с ЛКН, 95 – с сенсорными (зрительными) расстройствами, 57 – с другими неврологическими расстройствами, 34 – неврологически здоровых, в том числе:

- анализ сравнительных результатов лабораторного нейромолекулярного исследования детей всех указанных групп;

- Данные клинического (включая нейрокогнитивное) и инструментального обследования проживающих в московской агломерации 144 детей, включая 114 - с ЛКН/СДВГ и 30 – неврологически здоровых, в том числе:

- анализ сравнительных результатов обзорной оценки и МР-морфометрии МР-изображений головного мозга, полученных при МРТ головного мозга у 90 детей разных групп.

Положения, выносимые на защиту

1. Легкие когнитивные нарушения являются распространенными, социально значимыми состояниями, коррелирующими с низкой академической успеваемостью российских детей школьного возраста.

2. Факторами риска развития легких когнитивных нарушений являются неблагоприятные события преконцепционного, анте-, пери- и постнатального периодов, среди которых выделяются перинатальные поражения ЦНС. Анализ пре- и перинатальных анамнестических сведений, данных нейровизуализации и соматического здоровья ребенка в разные периоды детства позволили выделить детей группы риска, требующих тщательного наблюдения с целью раннего выявления первых клинических проявлений и профилактики формирования более развернутых легких когнитивных нарушений.

3. Онтогенетические сроки формирования нейромолекулярных, структурно-анатомических и когнитивно-функциональных звеньев патогенеза ЛКН, с учетом возрастных окон нейропластичности, определяют необходимость ранней диагностики ЛКН или их клинических предиктов, а характер патогенетических субстратов - выбор целевого направления фармакотерапевтических, психолого-педагогических и физических факторов для лечебных вмешательств.

4. При диагностике СДВГ во всех случаях необходимо тщательное обследование всего спектра когнитивных функций на предмет исключения часто сопутствующих ЛКН, так как медицинская тактика ведения детей с коморбидными СДВГ и ЛКН отличается от таковой у пациентов с изолированным СДВГ.

5. Целевыми направлениями наблюдения детей с ЛКН являются: выделение группы риска на основании установленных предиктов сразу по окончании неонатального периода, тщательное наблюдение за группой риска и как можно более раннее выявление клинических предшественников развернутых ЛКН для осуществления ранних вмешательств с целью недопущения манифестации расстройств к школьному возрасту.

Степень достоверности результатов исследования

Настоящая диссертационная работа отвечает современным научным требованиям. Ее теоретические положения основаны на актуальной доказательной базе качества, эффективности и безопасности медицинской помощи, предоставляемой пациентам детского возраста с ЛКН. Вся деятельность осуществлялась в полном соответствии с действующими регуляторными документами, информация о которых находится в доступных источниках.

Высокая достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечивается достаточным количеством участников и репрезентативностью выборки пациентов. Этому также способствовало применение строгих критериев отбора для всех участников, включая контрольную группу здоровых лиц, и научная обоснованность выбранного методологического подхода. Для сбора и анализа исходной информации использовались современные методики статистической обработки, что полностью соответствует поставленным в работе цели и задачам.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является ключевым на всех этапах выполнения данной диссертационной работы. Основной объем работ на всех этапах диссертации выполнен непосредственно автором. В зону его непосредственной ответственности входил углубленный анализ и обобщение научной литературы, разработка дизайна исследования с формулировкой цели и задач, выбор методологии, создание опросника для участников, а также набор и клиническое наблюдение за пациентами. Кроме того, автор самостоятельно проводил анкетирование и интервьюирование, выполнял статистическую обработку и интерпретацию полученных данных, что легло в основу итоговых выводов и практических рекомендаций. В совместных публикациях, основанных на результатах собственных исследований диссертанта, доля его личного участия составляет 85%.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспортам специальностей:

3.1.24. – Неврология. Результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 3, 4,5.

3.1.21 – Педиатрия. Результаты соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 2, 5.

Апробация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены на XIX Съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022 г.), на XXII, XXIII, XXIV, XXV, XXVI конгрессах педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025 гг.); на XIII Балтийском конгрессе по детской неврологии (Санкт-Петербург, 2023); на XII международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2024), на заседании координационного совета Российской академии наук и Российской академии образования «Здоровье и образование детей, подростков и молодежи» (Москва, 2023), на конгрессах Европейской педиатрической ассоциации (EPA/UNEPSA – European Paediatric Association – Europaediatrics – Загреб, 2021 г., Анталия 2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Главные научные положения, основные выводы и рекомендации настоящего исследования, разработанные концепция развития и новые подходы ведения детей с ЛКН применяются в научных исследованиях и в клинической деятельности врачей консультативного отделения и дневного стационара консультативно-диагностического центра для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 Федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского», отдельные положения включены в клинические рекомендации «Специфические расстройства речевого развития у детей».

На основании результатов работы по предложению автора диссертационного исследования Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2025 г. N 211н "Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними профилактических медицинских осмотров, учетной формы N 030-ПО/у "Карта профилактического медицинского осмотра несовершеннолетнего" в перечень исследований при проведении профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних введен дополнительно осмотр невролога в 1,5 года для осмотра детей, попавших в группу риска расстройств нейроразвития, включая лёгкие когнитивные нарушения.

Публикации результатов исследования

Диссертант является автором и соавтором 133 российских и международных публикаций, в том числе является первым автором 32 публикаций, индекс Хирша составляет 19 пунктов. По теме диссертации опубликована 21 работа, включая 5 международных публикаций, общим объемом 143 страницы, из них 14 - в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 11 работ - в научных изданиях, входящих в базу данных SCOPUS, 5 работ - в научных изданиях, входящих в базу данных Web of Science. Получен патент на изобретение № 2701399 С1 от 24.04.2019г.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 340 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, глав собственных исследований и полученных результатов, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и 2 приложений. Список литературы включает 426 источник, из них – 81 отечественных и 345 зарубежных. Работа иллюстрирована 53 таблицами, 20 рисунками, а также 2 клиническими примерами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Проблема лёгких когнитивных нарушений у детей

Когнитивное здоровье детского населения является предметом активного внимания со стороны научных и медицинских кругов. Особенностью этой сферы является то, что она также представляет значительный интерес для общественных и государственных институтов, поскольку напрямую влияет на реализацию личностного потенциала индивида, отвечает семейным запросам и ценностям, а также определяет когнитивные ресурсы будущих поколений. Данное обстоятельство подчеркивает важность разработки выверенных организационных подходов для решения проблем, связанных с патологиями когнитивных функций у детей.

Опираясь на особенности течения и социальный прогноз, у детей выделяются заболевания, группирующиеся на так называемые легкие и тяжелые когнитивные нарушения [22,66,8].

К категории тяжелых когнитивных нарушений (ТКН) причисляют состояния, характеризующиеся интеллектуальной недостаточностью (умственной отсталостью) различной степени выраженности. Отличительной чертой этих состояний является либо стабильность когнитивного дефекта, обусловленного наследственной олигофренией или серьезными органическими поражениями мозга, либо его регресс на фоне нейродегенеративных расстройств (деменции). Именно интеллектуальный дефект становится причиной ограничения трудоспособности, инвалидизации или полной недееспособности в зрелом возрасте.

В качестве противоположности этим состояниям выделяется группа легких когнитивных нарушений (ЛКН). Она объединяет заболевания, ключевым проявлением которых выступают стойкие когнитивные расстройства, заметные с раннего возраста, но не достигающие степени умственной отсталости [22,66,8]. Эти нарушения также могут иметь стабильный характер, однако, в отличие от тяжелых, они обладают потенциалом к снижению выраженности своих проявлений.

Исходно нетяжелая степень дефекта в сочетании со способностью к уменьшению его проявлений определяет вариативность прогноза при ЛКН, который, тем не менее, никогда не доходит до состояния недееспособности или инвалидности [66]. Существует и положительный сценарий исхода, допускающий полную личностную состоятельность, успешную трудовую реализацию и возможность получения высшего образования, особенно при невыраженном исходном дефекте [324,235].

К группе ЛКН относят следующие нозологии: дисфазию развития (расстройства экспрессивной и импрессивной речи), дислексию (расстройство чтения), дисграфию (расстройство навыков правописания), диспраксию (нарушение моторного развития или расстройство координации движений), дискалькулию (расстройство арифметических навыков), а также смешанное специфическое расстройство психологического развития, представляющее собой смешанную категорию, которая включает несколько из вышеперечисленных состояний одновременно. Все перечисленные заболевания отражены в МКБ-10 и DSM-5, но под другими наименованиями, в МКБ-10 имеются соответствующие ссылки, подтверждающие их аналогичность приведённым выше терминам, традиционно используемых клиницистами в российском, а также в зарубежном здравоохранении [230]. Необходимо отметить, что понятие ЛКН не используется как диагноз, целью применения этого термина не является оценка состояния когнитивных функций (норма, тяжелое, умеренное или легкое снижение) у конкретного ребенка (рис.1). Понятие ЛКН является объединяющим названием для группы схожих заболеваний по аналогии, например, с пароксизмальными состояниями, демиелинизирующими заболеваниями и прочими группировками, объединение этих состояний в группу происходит с организационной (например, для более тщательного наблюдения) или научно-исследовательской целью. Постановка диагнозов должна проводиться на основании существующих стандартов диагностики МКБ-10 и действующих клинических рекомендаций (КР). Термин ЛКН не должен отражаться в диагнозе.



Рисунок 1. Рекомендуемая и нерекондуемая схема использования понятия ЛКН

Также к ЛКН с определенной долей условности можно отнести частные случаи «задержки психического развития» [65], когда нет уверенности, что задержка общего психического развития достигает уровня легкой интеллектуальной недостаточности, в особенности у детей до 5 лет (этот диагноз может кодироваться неспецифическими кодами в МКБ-10 и пересекается с термином «общая задержка развития» (Global Developmental Delay) в DSM-5), и замедленный когнитивный темп (синдром когнитивной дезадаптации), который последнее время обсуждается, но не имеет эквивалентного кода в МКБ-10 и DSM-5 [25,198]. Преимущественно невнимательный тип синдрома дефицита внимания и гиперактивности также может рассматриваться в контексте ЛКН, так как это состояние с облигатным признаком в виде нарушения когнитивной функции произвольного внимания, первые признаки которого проявляются с раннего возраста. Расстройства аутистического спектра не попадают под градацию ЛКН/ТКН, так как когнитивные нарушения не являются их облигатным проявлением. Диагноз «легкое когнитивное расстройство» в МКБ-10 (F06.7) не имеет отношения к данной группировке, так как не включает стойкие когнитивные

нарушения с раннего возраста, а рассматривается, как преходящие последствия уточненных «соматических (церебральных или системных) заболеваний» в любом возрасте [230].

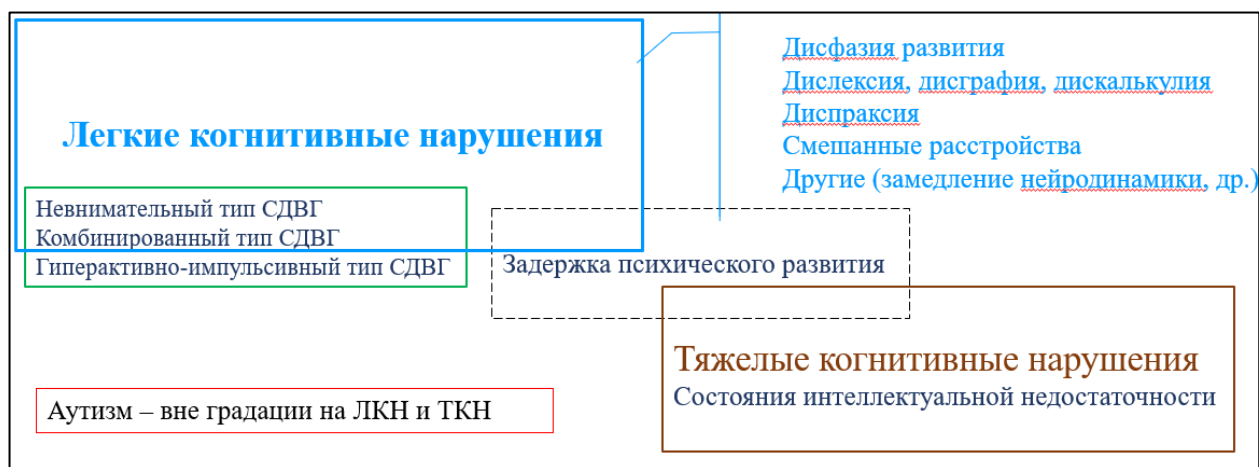


Рисунок 2. Соотнесение различных врожденных заболеваний ЦНС с группами ЛКН/ТКН.

Потенциал для уменьшения выраженности когнитивного дефекта обусловлен тем, что на этапе раннего и дошкольного детства когнитивные функции все еще находятся в процессе активного становления. Внешние терапевтические и коррекционные вмешательства, активизируя нейропластичность мозга, могут способствовать формированию или эффективной реорганизации изначально неполноценных нейронных сетей. Процесс становления мозговых функций достигает максимальной интенсивности в раннем детстве, а его наиболее активная стадия заканчивается к концу дошкольного периода [7]. В связи с этим, ключевым механизмом для реализации благоприятного прогноза при ЛКН является проведение максимально ранней диагностики и всего комплекса лечебно-реабилитационных мер именно в указанные критические периоды развития [324,235].

С другой стороны, несвоевременное выявление нарушений и применение неадекватных лечебных и реабилитационных стратегий, независимо от степени исходного дефицита, могут привести к трудностям в обучении. В дальнейшем это чревато развитием школьной дезадаптации, поведенческих нарушений и личностной несостоятельности во взрослой жизни, что проявляется в профессиональных неудачах, проблемах в семейных и межличностных

отношениях, асоциальном поведении и формировании пагубных зависимостей [235,295,193]. В качестве примера можно привести данные исследования 2009 года, согласно которым экономический ущерб от алкоголизма, курения и наркомании в детской и подростковой среде, обусловленных комплексом медико-психологических факторов, достигал 3,8% валового внутреннего продукта Российской Федерации [22]. ЛКН занимают значимое место в структуре этих медико-психологических проблем, однако точная информация о распространенности данной группы нарушений отсутствует из-за того, что масштабные эпидемиологические исследования в этой области не проводились ни в России, ни на международном уровне.

Несмотря на то, что и в МКБ-10 и DSM-5 эти состояния объединены в единые рубрики, их комплексного изучения в качестве самостоятельной проблемы не проводилось, поэтому сведения о распространенности всех случаев ЛКН отсутствуют, специальных исследований по объединенной группе в мире не проводилось. Особую сложность в организации подобных исследований составляет высокая коморбидность и вероятностью наличия у одного ребенка сразу нескольких состояний. Также невозможно рассчитать распространенность всей группы расстройств путем суммирования показателей нозологий, ее составляющих, опять же вследствие высокой внутригрупповой коморбидности: часто одни и те же дети страдают несколькими патологическими состояниями. Поэтому на данный момент приходится отталкиваться от немногочисленных эпидемиологических исследований отдельных состояний. Следует отметить относительную малочисленность и этих эпидемиологических исследований (в основном они сосредоточены на дошкольном возрасте) во многом благодаря сложности методологии. В мировой научной практике исследования, основанные на сплошном когнитивном тестировании больших детских популяций, проводятся крайне редко, и в основном они сосредоточены на диагностике монопоражений, таких как распространенность дискалькулии, для выявления которых достаточно одного-двух кратких тестов [389].

Организация сплошного обследования большого числа участников, включающего полноценное и разнообразное когнитивное тестирование для постановки нескольких диагнозов, а также врачебный осмотр, является чрезвычайно ресурсозатратным мероприятием, что объясняет отсутствие подобных исследований. В зарубежных популяционных исследованиях, когда планируемое тестирование оказывается слишком трудоемким (например, при диагностике расстройств речи), применяется подход селективного скрининга. Эта схема предполагает, что из большой выборки с помощью родительских и учительских опросников, документальных данных или краткого 10-минутного тестирования одной когнитивной функции формируется относительно небольшая группа риска. Именно эта группа затем подвергается полноценному обследованию для окончательной верификации диагноза [392,332].

Дисфазия развития, классифицируемая в МКБ-10 как специфическое расстройство речи экспрессивного и рецептивного типа, является наиболее часто диагностируемым состоянием в группе легких когнитивных нарушений у детей. Это расстройство подразделяется на два основных вида: нарушение экспрессивной речи и нарушение рецептивной речи.

Экспрессивный тип дисфазии развития (F 80.1, расстройство экспрессивной речи) представляет собой специфическое нарушение, обусловленное особенностями развития. Его ключевая особенность – это значительное отставание способности ребенка к использованию разговорного языка от его возрастных норм. При этом критически важно, что понимание речи остается в пределах нормы для его возраста. Следует также отметить, что аномалии артикуляции могут отсутствовать. Этот диагноз соответствует моторной алалии по классификации Л. О. Бадаляна [5]. Следует обратить внимание на то, что данный диагноз не выставляется при наличии нарушения рецептивной речи.

Дисфазия развития по рецептивному типу (расстройство рецептивной речи – F 80.2.) является специфическим расстройством, при котором понимание ребенком речи снижено по сравнению с возрастными требованиями. В этом случае существенно затруднены все аспекты речи, включая произношение

звуков. Данное расстройство по другой терминологии соответствует сенсорной алалии по классификации Л. О. Бадаляна [5]. При дисфазии развития по рецептивному типу вторично всегда возникают нарушения экспрессивной речи и звукопроизношения и в данном случае они рассматриваются в рамках этого диагноза и не выносятся в качестве самостоятельных. К данному типу расстройства не относят задержку речи вследствие глухоты, а также элективный мутизм. Дисфазия развития по рецептивному типу является наиболее тяжелым из специфических нарушений речи. Прогноз неоднозначный, в зависимости от исходной тяжести и эффективности комплексного лечения варьирует от полного выздоровления (редко) до умственной отсталости, когда расстройство осложняется нарушением абстрактно-логического мышления.

Ввиду методологических сложностей в эпидемиологических исследованиях эти два типа речевых расстройств объединяют в одно и показывают объединенную статистику. По наиболее тщательному анализу их распространенность составляет от 6 до 15% [235]. Большинство исследователей показывают распространённость в рамках 3,7-7,6% [392,332,183].

Последние годы в международной практике часто используются понятия «расстройство развития языка» (Developmental language disorder) и «расстройство речевого звукопроизношения» (или расстройство речевых звуков - Speech Sound Disorder). Расстройство языкового развития включает в себе комплекс различных механизмов речевого расстройства: фонематики, синтаксиса, подбора слов и семантики, прагматики речи, последовательности речи и вербальной памяти [311]. Расстройство речевых звуков – это собирательный термин, включающий проблемы с фонематическим восприятием звуков и с различными нарушениями артикуляции (включая такие как шепелявость, но исключая дизартрии), при которых звук воспроизводится искажённо, не теряя контраста с другими звуками или происходит замена схожих по звучанию звуков [311]. Расстройства речевого звукопроизношения являются дискуссионным термином и включаются в расстройство развития языка [311]. Поэтому оба этих состояния, а также «расстройства речи» по DSM 5 соответствуют рассматриваемым здесь

расстройствам экспрессивной и рецептивной речи (дисфазии развития) по МКБ-10. Термины «расстройство развития языка» (Developmental language disorder) и «расстройство речевого звукопроизношения» будут использоваться далее при цитировании результатов исследований, в которых использовалась данная терминология.

Дислексия (F 81.0, специфическое расстройство чтения) характеризуется как специфическая и значительно выраженная недостаточность развития навыков чтения. Это состояние невозможно объяснить исключительно интеллектуальным уровнем развития, проблемами с остротой зрения или некачественным школьным обучением. Нарушения могут затрагивать как распознавание слов и чтение вслух, так и выполнение задач, требующих навыков чтения. Часто с этим расстройством сопряжены трудности в правописании, которые могут сохраняться даже в подростковом возрасте, несмотря на возможный прогресс в чтении. В анамнезе у людей с этим расстройством обычно присутствуют нарушения в освоении речи или языка. В школьный период нередко возникают эмоциональные и поведенческие нарушения, которые часто следуют за ранее проявившимися специфическими речевыми расстройствами. Согласно последним данным, распространенность дислексии в разных странах варьируется в диапазоне от 5,3% до 7% [236,310,390,354,331].

Дисграфия (F 81.1, специфическое расстройство правописания) – это нарушение, ключевой особенностью которого является специфическая и существенная недостаточность в развитии навыков правописания (спеллингования). Важным диагностическим критерием является отсутствие в анамнезе специфического расстройства чтения. Состояние не может быть объяснено низким интеллектом, проблемами со зрением или неадекватным обучением. Нарушение затрагивает как способность правильно называть слово по буквам, так и его грамотное написание. Необходимо подчеркнуть, что при сопутствующем нарушении чтения, расстройство правописания рассматривается как вторичное и не выставляется в качестве отдельного диагноза. Точные эпидемиологические данные по дисграфии отсутствуют.

Дискалькулия (F 81.2, специфическое расстройство арифметических навыков) проявляется в виде специфической недостаточности в освоении навыков счета, которую нельзя объяснить умственной отсталостью или неадекватным школьным обучением. Эта недостаточность в первую очередь касается овладения базовыми арифметическими операциями – сложением, вычитанием, умножением и делением, а не более абстрактными математическими навыками, которые требуются в алгебре, геометрии или тригонометрии. Аналогичный диагноз – дискалькулия или акалькулия. Распространенность среди детской популяции школьного возраста колеблется от 3 до 6, 5% [389]. В нашей стране диагноз выставляется крайне редко. По нашему оценочному суждению, это связано с тем, что для родителей и неврологов проблема низкой успеваемости по математике не актуализирована в качестве медицинской, особенно если она не сочетается с другими познавательными трудностями. Между тем, для дискалькулий характерна стойкость течения и улучшение математических функций не происходит без лечения [243,166].

Диспраксия, классифицируемая как специфическое расстройство развития моторной функции (F 82), представляет собой состояние, ключевой особенностью которого является выраженное отставание в формировании двигательной координации. Диагностически важно, что это состояние не обусловлено ни общим интеллектуальным снижением, ни какими-либо специфическими неврологическими патологиями, будь то врожденные или приобретенные.

Несмотря на это, при детальном клиническом осмотре у большинства пациентов выявляются объективные признаки недостаточной зрелости нервной системы. К таким признакам относятся, например, хорееподобные движения конечностей в свободном положении, зеркальные движения (синкинезии) и другие моторные симптомы, свидетельствующие о нарушении как тонкой, так и общей координации. Различаются подвиды диспраксии: ручной моторики, речевой, походки и т.п. В иноязычной литературе часто обозначаются как апраксии. Привлечение нейропсихологической диагностики позволяет уточнить виды диспраксии, к которым относятся: динамическая, кинестетическая, оральная и

конструктивная. Встречаются часто, но точных данных о распространенности нет. Как правило, сопутствуют другим когнитивным нарушениям и в этих случаях могут дополнительно драматизировать ситуацию. Но в таких ситуациях их лучше объединять в диагноз «смешанные специфические расстройства психологического развития». Описана распространённость моторно-координационных расстройств (диспраксий) – около 5% [168]. В изолированных вариантах, при ранней коррекции отрицательные последствия минимизированы неуспешностью в отдельных школьных дисциплинах, несколькими профессиональными ограничениями или некоторыми бытовыми трудностями. Но новозеландское исследование показало также более низкое чувство собственного достоинства и низкую самооценку у детей с диспраксиями [157]. Отечественные неврологи неоправданно редко выставляют этот диагноз: возможно, наличие в названии термина «моторные функции» дезориентирует в отношении когнитивных нарушений. Еще реже диагноз выставляется психиатрами – по крайней мере, в нашей 30-летней практике мы с этим не сталкивались.

Категория F83, определяемая в МКБ-10 как «остаточная рубрика», используется для обозначения смешанных специфических расстройств психологического развития. Эти состояния характеризуются одновременным наличием нарушений, охватывающих развитие речи и языка, формирование учебных навыков и моторные функции. Ключевым диагностическим критерием является то, что все перечисленные дефекты проявляются с одинаковой степенью выраженности. Это делает невозможным выделение одного из них в качестве основного (ведущего) диагноза. Таким образом, данный диагноз правомерен только в тех случаях, когда наблюдается значительное и неразрывное сочетание этих специфических нарушений. Часто, хотя и не во всех случаях, эти смешанные расстройства сопровождаются определенным уровнем общего снижения познавательных функций. Таким образом, данную рубрику следует использовать в тех случаях, когда имеется сочетание дисфункций, отвечающих критериям нарушений из двух или более групп: специфические нарушения речи, нарушения учебных навыков (чтения, правописания, арифметики), специфические

расстройства моторных функций (праксиса). Не предусмотрено дифференциации этого диагноза от простого сочетания (коморбидности) нескольких ЛКН - в какой ситуации под этой рубрикой могут скрываться и сочетанные ЛКН. По нашим наблюдениям такие состояния встречаются достаточно часто, но ввиду неопределенности методологии диагностики эпидемиологические данные по встречаемости в мире отсутствуют.

Последнее десятилетие стал активно обсуждаться и рассматриваться в качестве самостоятельного когнитивного расстройства «замедленный (низкий) когнитивный темп» (НКТ) (синдром когнитивной дезадаптации) [25,344,198].

К главным клиническим проявлениям низкого когнитивного темпа (НКТ) относят: сниженный уровень активности (выражается в быстрой утомляемости, медлительности в действиях и дневной сонливости); склонность к мечтательности (из-за чего ребенок производит впечатление отрешенного или, как говорят, «потерянного в тумане»); состояние «ментальной путаницы» (при котором ребёнок теряет нить мысли, с трудом вербализует свои идеи и забывает, что намеревался сказать) [398]. Согласно взглядам отдельных отечественных психологов, в основе НКТ лежит дефицит нейродинамических компонентов деятельности. Этот дефицит обусловлен функциональными нарушениями I блока мозга по теории А.Р. Лурия, который включает продолговатый мозг, а также мезодиэнцефальные, гипоталамодиэнцефальные и лимбические структуры. Именно эти области несут ответственность за поддержание оптимального уровня активации коры головного мозга. Сниженный уровень этой активации и становится причиной быстрой истощаемости, низкой работоспособности и трудностей, с которыми ребенок сталкивается при освоении нового материала [2]. Мы также склонны рассматривать данный компонент в качестве ведущего при данном состоянии, в отечественной нейропсихологии эта кондиция описывается как «замедление нейродинамики». По одним данным НКТ отмечается у 7% детей начальной школы [373]. По другим – в Китае распространенность данного заболевания среди детей и подростков может достигать 9,8% [397]. Актуальным является вычленение данного расстройства и его дифференцировка от симптомов СДВГ [397,268]. При СДВГ симптомы НКТ

фиксируются в 27-40% случаев [135, 366,397]. Среди взрослых людей распространенность НКТ чуть ниже: 5,1% [113].

Для легких когнитивных нарушений (ЛКН) характерен высокий уровень взаимной коморбидности, когда различные состояния из этой группы сочетаются у одного пациента. Например, у детей со специфическими учебными нарушениями, такими как дислексия, дисграфия или дискалькулия, в 17,8% случаев выявляются расстройства праксиса (моторного развития), а в 11% – речевые дефекты [295]. В свою очередь, при специфических речевых нарушениях (дисфазиях развития) сопутствующие моторно-координаторные проблемы встречаются, по разным данным, у трети [151,193], а по некоторым данным - даже у 82% пациентов [238]. Аналогичная картина наблюдается при дискалькулии, которая у 20–60% детей сопровождается другими трудностями в обучении, включая дислексию и СДВГ [267].

В Российской Федерации эпидемиологические исследования по данной проблеме не проводились. Получить ясную картину на основе существующих форм государственной статистической отчетности также не представляется возможным. Это связано с тем, что заболеваемость, регистрируемая в основном неврологами по факту обращаемости, кодируется с использованием общих, неуточненных неврологических шифров МКБ-10, в то время как специфические, уточненные диагностические коды для этих состояний находятся в разделе психиатрических расстройств.

1.2. Этиопатогенетические факторы лёгких когнитивных нарушений

Общепризнано, что лёгкие когнитивные нарушения относятся к этиологически гетерогенным, многофакторным патологическим состояниям. Хотя не так активно, как для аутизма и СДВГ, но факторы риска и этиология изучаются на протяжении последних десятилетий, и к настоящему моменту накопилось определённое количество информации по данному вопросу. Но, несмотря на это, пока информация не даёт клиницистам точных алгоритмов диагностического поиска причинных факторов. Список кандидатов факторов риска, как это бывает с

полиэтиологическими состояниями, достаточно обширен, но не достигнуто какого-либо консенсуса для практических целей. С одной стороны, имеются вероятные нейробиологические причины каждой нозологии из ЛКН, с другой стороны, у различных пациентов одной нозологии эти причины могут варьироваться в широких пределах. В том числе и поэтому, до сих пор, но также и по другим причинам, представленным в завершающем разделе литературного обзора, несмотря на определённый объём данных, не сформулировано общепринятых цельных теорий и представлений о формировании той или иной патологии из группы ЛКН. Ситуация с пониманием этиопатогенеза ЛКН усугубляется тем фактом, что этиопатогенетические факторы ЛКН имеют одну особенность, не просто отличающую их от тяжелых когнитивных нарушений, в частности, но и идущую вразрез с традиционными медицинскими представлениями о патогенезе болезней в целом. Речь идёт о вкладе в этиопатогенез семейно-социальных факторов, которые могут дополнять биологические факторы, либо вообще играть самостоятельную роль в формировании ЛКН. Как показал анализ работ по этиопатогенезу речевых расстройств, 63% из них касался биологических причин нарушений речи (52% – различного рода повреждений мозга, 11% – генетических), а 35% – семейно-социальных причин, еще 6% – смешанных причин речевых нарушений [139].

Наиболее активно обсуждается и постулируется генетическая составляющая ЛКН [352]. По данным различных близнецовых исследований наслед-ственная предрасположенность нарушений речи колеблется в пределах 25-45% [403,261]. Наследственная предрасположенность дислексий находится в диапазоне 54-84% [108,163], хотя верхний предел и представляется явно завышенным. Дискалькулии выявлены у 40 % отцов и 66% матерей детей, страдающих этим расстройством [166].

Как показывают последние генетические исследования, целый ряд генов способен детерминировать нарушения речи: FOXP2 (RBFOX2), FOXP1, CNTNAP2, CCDC136 / FLNC, NRXN1 и др. [276,294,86,195]. Связь с дислексиями

установлена для генов KIAA0319, DCDC2, CNTNAP, CCDC136 / FLNC и RBFOX2 [399,200,303].

Вместе с тем, даже по хорошо известному гену FOXP2, который показал высокую причастность к речевым нарушениям, остаётся множество вопросов и неопределенностей, что не позволяет пока рассматривать аспекты клинического применения этой информации. Большая часть данных об ассоциации FOXP2 с речью и развитием языка основана на небольших семейных исследованиях, в которых были выявлено небольшое число редких вариантов речевых расстройств. А например, более позднее исследование на относительно широкой популяции из 812 лиц не показало никаких ассоциаций между 13 вариантами однонуклеотидных последовательностей в поле кодирования гена FOXP2 и уровнем развития речевых навыков [149]. Ранее не было обнаружено связи между нормальными вариантами гена FOXP2 и мозговой микроструктурой (согласно волюмометрии мозга) [100].

В целом все авторы исследований и обзорных работ считают, что расстройства из группы ЛКН имеют полигенный характер развития речевых расстройств, реализация которых зависит от сочетания со средовыми факторами [396,370,211,374]. Согласно современным данным, большая часть генетических влияний на когнитивный фенотип реализована общими эффектами, проявляющимися на уровне интеллекта в целом, а не с эффектами, специфичными для каждой когнитивной функции [315,314], что поддерживает приведенное выше представление о полигенной природе ЛКН.

Появились работы и об эпигенетических регуляциях ЛКН [284], что подтверждает сложный и неоднозначный характер генетического программирования ЛКН.

В итоге в настоящий момент, несмотря на несомненные доказательства генетической детерминации заболеваний из группы ЛКН, прежде всего дислексии и дисфазии развития, не сформулировано концепции применения генетических методов в диагностике и лечении ЛКН. Причиной, по-видимому, является полигенный характер предрасположенности, а также комбинативность

генетических и средовых (биологических, социальных) факторов в реализации ЛКН.

Последнее время начало уделяться большое внимание генетическому изучению коморбидных вариантов комбинаций нескольких разновидностей ЛКН, отмечается, что несмотря на немногочисленность, эти исследования перспективны в отношении понимания патогенеза ЛКН [137,396,374].

В частности, рассматриваются три варианта патогенеза коморбидных дислексий и дискалькулий: 1) сочетание изолированных когнитивных расстройств, специфичных для дислексии и дискалькулии в отдельности; 2) наличие общих нарушенных когнитивных механизмов (исполнительных функций), которые предшествуют развитию обоих расстройств; 3) математические трудности следуют за когнитивными нарушениями, вызванными дислексиями и нарушениями речи [374]. Всего 50 % корреляций между математикой и навыками чтения обусловлены генетическими факторами [385,196,383,304]. Полногеномные исследования определили, что несколько генов, связанных с этими состояниями, участвуют в нейрогенезе в целом и в кодировании белков, помогающих в восприятии и передаче ресничками эукариотов глии сигналов, имеющих решающее значение для организации и миграции клеток во время нейроразвития. Соответственно в этом случае их патогенные генетические вариации могут привести к изменениям в развитии нервной системы, которые формируют общую основу для развития дислексии и дискалькулии [137,396,314,333]. Было обнаружено ряд полиморфизмов генов MMP7, GRIK1 и DNAH5, связанных и с чтением, и с математическими навыками [87]. Также было показано, что полиморфизмы гена MYO18B при дислексиях и отдельные геномные варианты предопределяют математические способности у детей с дислексиями [84,175]. В совокупности, результаты полногеномных и других генетических исследований предполагают, что дислексии и дискалькулии могут иметь общую генетическую основу, с которой связаны и коморбидные варианты этих расстройств [412,314, 374,158].

Многие из генов, например RBFOX2 и CNTNAP2 участвуют в формировании как специфических нарушений речи, так и расстройств чтения, что лишний раз

подчеркивает родство этих состояний [294]. Предполагается наличие общих эндофенотипов между расстройствами речи, нарушениями звукопроизношения и дислексией [308]. Регулируя процессы нейрогенеза, нейрональной миграции и синаптогенеза в специфических корковых зонах они влияют на формирование речевых функций. Отдельные работы показали, что критичные мутации в этих генах приводят к истончению коры в нижней лобной, средней височной, левой надкраевой и других извилинах, ответственных за языковые и речевые функции [149,200,83].

Таким образом, результаты генетических исследований свидетельствуют о том, что состояния из группы ЛКН могут иметь общие генетические истоки.

Среди других биологических факторов ЛКН приводятся употребление алкоголя, употребление психоактивных веществ, курение во время беременности, недоношенность, внутриутробная задержка развития, недостаточность питания, геморрагические и ишемические перинатальные повреждения мозга, черепно-мозговые травмы, токсическое воздействие, инсульты, эпилепсии [370,238,402]. Однако исследования этих факторов риска немногочисленны и их результаты неоднозначны.

Хотя результаты исследований вклада недоношенности на рубеже 2000-х годов носили противоречивый характер [134,194,213,270,402], следует выделить вызывающее наибольшее доверие по дизайну относительно недавнее (2016 г.) крупное немецкое лонгитудное исследование, в котором наблюдалось 749 детей от рождения до 6 лет и анализировалось влияние только недоношенности. Было показано, что дети, родившиеся с 28 по 32 неделю беременности однозначно подвержены риску отставания речевого развития, а родившиеся с 32 по 36 недели занимают промежуточное положение между глубоко недоношенными и доношенными [260].

Другие потенциальные пре- и перинатальные факторы риска ЛКН остаются малоизученными. В 2001 г. в наблюдательном исследовании в Великобритании (65 детей с нарушением речи и 48 здоровых детей) в качестве пренатальных проблем изучались: сильный стресс (очень тяжелое психологическое состояние матери),

инфекции матери, лекарства, вредные для внутриутробного ребёнка во время беременности; в качестве перинатальных проблем: наложение щипцов или вакуум-экстракция, искусственное родоразрешение в связи с задержкой родов (переношенность), осложнения, такие как выпадение пуповины, инфицирование, преждевременные роды и послеродовая реанимация. По результатам исследования факторами риска расстройства речевого звукопроизношения у детей определены суммарные пре- и перинатальные проблемы, отягощенный семейный анамнез, «привычка сосать, в частности, бутылочку с соской» после 2 лет [194]. В чуть более крупном голландском исследовании, в котором анализировались данные медицинских карт, изучалась информация о потенциальном вкладе в нарушения речи продолжительности беременности, массе тела при рождении, осложнениях при родах, особенностях родов и шкале по APGAR, и, согласно результатам, только баллы по шкале APGAR связаны с нарушениями речи у детей [94]. В проспективном когортном исследовании (Австралия), в котором регистрировался широкий спектр пре- пери- и неонатальных факторов риска было установлено, что два и более неонатальных фактора, но не другие факторы, связаны с риском речевых расстройств [323]. Несколько исследований, вопреки результатам других исследований, продемонстрировали связь нарушений речи с низкой массой тела при рождении [231,256]. Вместе с тем несколько поздних исследований (голландское, канадское и британское) случай-контроль не выявили каких-либо пренатальных или перинатальных факторов риска расстройств речи [369,238,327].

Таким образом, по результатам немногочисленных исследований вклад пре- и перинатальных факторов в развитие расстройств речи остаются неоднозначными и противоречивыми. Подобная ситуация складывается и относительно факторов риска дислексий, исследований же факторов риска других расстройств из группы ЛКН практически не проводилось [119]. Кроме того, в приведенных исследованиях, даже в тех, которые опираются на записи в медицинской документации, среди перинатальных факторов практически не изучаются (всего одно исследование в середине 1980-х годов [348]) и остаются не конкретизированными данные о потенциальном вкладе в развитие ЛКН

перинатальных поражений ЦНС (или гипоксически-ишемических энцефалопатий по международной версии).

В последние годы заметно активизировалось изучение отдаленных последствий недоношенности и перенесенных новорожденными легких гипоксически-ишемических энцефалопатий (ГИЭ) [6,115,321]. Появляющиеся научные работы показывают, что для отдаленных исходов легких форм ГИЭ характерно снижение когнитивных функций, не выходящее за пределы нормального интеллекта [71,140,244,319]. Именно такие проявления в точности соответствуют клиническим паттернам ЛКН. Эти работы отталкиваются от серьезной доказательной базы перенесенных ГИЭ, но ограничиваются фиксацией показателя общего интеллекта или отдельных когнитивных функций в долгосрочных исходах, не верифицируя отдельные заболевания из группы ЛКН.

Среди постнатальных факторов риска, помимо сосания пальца/соски, приводятся нарушения слуха и патология ЛОР-органов, но исследования остаются единичными и их результаты также противоречивы [194,95,327].

Соответственно, в отличие от генетического участия, не сформулировано концепции вклада негенетических биологических факторов в развитие этих состояний. Доминирующая позиция по факторам риска заключается в констатации взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов в реализации состояний из группы ЛКН [175].

В отличие от генетических, пре- и перинатальных и социально-средовых факторов хронические педиатрические заболевания и нутритивный статус, практически не рассматриваются в ведущих руководствах и документах в качестве факторов риска ЛКН.

Достаточно давно была показана связь с когнитивным развитием содержания железа [179,192]. В педиатрических исследованиях преимущественно изучается связь когнитивных и поведенческих нарушений с железодефицитной анемией, но не отдельно с содержанием железа в организме [147,259,335]. И хотя в некоторых работах было показано улучшение когнитивных показателей у детей и взрослых после коррекции рациона или назначения железосодержащих добавок, в

целом полученные в этой области данные носят противоречивый характер [123,179,368]. Однако отсутствуют исследования, которые бы оценивали связь ЖДА и дефицита железа не только с уровнем развития когнитивных процессов, а с заболеваниями из группы ЛКН в целом.

В отличие от ЖДА, работы по связям аллергических заболеваний появились лишь недавно и остаются единичными, но они нацелены на ассоциации именно с заболеваниями из группы ЛКН. Связь между аллергическими патологиями и нарушениями речевого развития была изучена в перекрестном анализе данных 19 популяционных исследований США, охватившем 337 285 детей в возрасте от 2 до 17 лет, результаты которого были опубликованы в 2016 году [377]. При построении многомерных моделей с поправкой на возраст, демографию, обращение за медицинской помощью и экземе в анамнезе, была выявлена ассоциация речевых расстройств с астмой в анамнезе (отношение шансов 1,18), а также с наличием поллиноза (ОШ 1,44) и пищевой аллергии (ОШ 1,35) в течение года.

Позднее, в ходе другого исследования, анализ медицинских карт 585 551 пациента из Германии (преимущественно детей) с нарушениями речевого и языкового развития продемонстрировал для них повышенную на 74% (у мальчиков) и 76% (у девочек) вероятность сопутствующего атопического дерматита [328]. Данные работы стали первыми, которые указали на значительное повышение риска речевых нарушений у детей, страдающих аллергическими патологиями.

Помимо этого, опубликован ряд работ, посвященных изучению связей между аллергиями и другими видами когнитивных дисфункций. В одном из таких исследований, основанном на опросе 91 642 респондентов из США, было установлено, что у детей в возрасте от 2 до 5 лет с поллинозом отмечается высокий риск трудностей в обучении (не связанных с аутизмом), со скорректированным отношением шансов 2,09 [203]. В случае наличия двух и более аллергических состояний, этот риск возрастал еще больше (ОШ 2,46). Важно отметить, что полученные результаты сохраняли свою статистическую значимость даже после поправок в многофакторных моделях на такие переменные, как возраст, пол,

расовая/этническая принадлежность, семейная структура, доход и уровень образования родителей. Правда, сформулированное понятие трудно обучающихся детей может скрывать в данном возрасте как тяжелые, так и легкие когнитивные нарушения. В другой работе, в которой опрашивались родители через 10 лет наблюдения за детьми с атопическим дерматитом, бронхиальная астма на 21% чаще встречалась среди участников с нарушениями обучаемости (не аутизм), чем среди участников без него [105]. Еще одно исследование схожего дизайна показало связь трудностей обучаемости с аллергическими заболеваниями у детей с низкой массой тела при рождении [104]. Особого внимания заслуживает проспективное когортное исследование, проведенное в США, в рамках которого отслеживались медицинские данные 2580 детей с момента их рождения [101]. При анализе полученных данных была выполнена корректировка на ряд потенциально искажающих факторов, таких как: пол и гестационный возраст ребенка при рождении, его вес при рождении, возраст на момент последнего осмотра, возраст и уровень образования матери, ее расовая/этническая принадлежность, а также наличие у матери ожирения, диабета или факта курения в период беременности. Было установлено, что даже с учетом этих поправок, дети со специфическими нарушениями учебных навыков (включая дислексию, дисграфию, дискалькулию и др.) демонстрировали более высокую вероятность наличия полиноза (скорректированное отношение шансов 1,35) и бронхиальной астмы (скорректированное отношение шансов 1,26) по сравнению с группой условно здоровых сверстников.

Недавний обзор данных, проведенный по заказу правительства США показал, что не только бронхиальная астма, но и онкологические заболевания, врожденные пороки сердца и серповидноклеточная анемия связаны с ухудшением навыка чтения, хотя из этого исследования остается неясным, что влияет на трудности чтения — само заболевание, или косвенные факторы, такие как изменение детско-родительских отношений, госпитализации и пропуски школьных и подготовительных занятий [272].

Также за последние годы появились работы, изучающие связь состояний когнитивных функций детей с множественным воздействием считающейся безопасной ингаляционной анестезии в раннем детском возрасте [285, 153, 110]. По результатам анализа 10 работ, которые касались двух, трех или более эпизодов общей ингаляционной анестезии до 2-х-, 3-х -лет и 4-летнего возраста. Во всех работах, которые касались применения анестезии до 3-летнего возраста были получены значимые различия в показателях задержки развития нервной системы между детьми, подвергшимися воздействию ингаляционной анестезии, и контрольной группой кроме одного (в том числе и в работах с 2-мя эпизодами анестезии) [285].

Целый ряд исследований указывают на вклад в развитие ЛКН семейно-социальных и демографических факторов. В наибольшей степени это касается связи с расстройствами речи и чтения низкого социально-экономического статуса семьи, что было показано в ряде исследований [347,371,275,327], хотя имеются единичные работы, не подтверждающие данный вклад [133] и даже одно исследование с противоположным результатом [164]. Также показана связь с более низким уровнем образования родителей [402]. Домашняя среда обучения грамоте, чтение книг родителями и качество преподавания, вероятно, оказывают дополнительное влияние на развитие чтения [355], но исследований недостаточно. В ряде исследований была показана связь между низким уровнем владения языком и порядком рождения (первороденные) [220,319,231,248], в одном – с недостаточной жилплощадью на человека в семье [275], и в нескольких – с отсутствием посещения детских дошкольных учреждений, уровнем языка и грамотностью родителей [371,275]. Относительно билингвизма данные остаются неоднозначными [133,220,319,320,231].

Что касается патогенетических звеньев, за последнее время стали появляться результаты первых МР-морфометрических исследований головного мозга при дислексиях [148,269,293] и специфических расстройствах речи [254,280,395], которых набралось уже более десятка, и они показывают различные микроструктурные изменения коры головного мозга при этих состояниях. МР-

морфометрия мозга представляет собой современный компьютеризированный способ оценки параметров мозга, который позволяет объективно и точно оценить параметры мозговых микроструктур, недоступные стандартной визуальной обзорной оценке изображений мозга. Однако пока локализации микроструктурных изменений в этих исследованиях достаточно разнообразные и топически не совпадают, что можно объяснить методологическими различиями морфометрических измерений. Другие состояния из группы ЛКН морфометрически пока еще не изучались.

Таким образом, ЛКН характеризуются общими закономерностями этиопатогенеза. Они полиэтиологичны и вызываются разнообразными биологическими и социальными этиологическими факторами. Показано, что часть ЛКН наследственно детерминирована, но механизм носит преимущественно полигенный характер, кроме того, по-видимому, генетические факторы реализуются преимущественно в сочетании с другими условиями. Более того, общий тренд генетических исследований указывает на то, что скорее генотип обеспечивает общий интеллектуальный базис (фон) для реализации или не реализации патологии под воздействием других факторов. Генетические исследования коморбидных и изолированных вариантов ЛКН демонстрируют общие генетические корни состояний из групп ЛКН, предоставляя таким образом доказательства их сродства. Что же касается других факторов, то убедительность их вкладов в ЛКН ограничена или количеством исследований, и/или консолидированностью доказательной базы. Поэтому так же, как и генетическая диагностика, учет этих факторов, не реализован в клинические алгоритмы. В свете вышеизложенного, актуальной необходимостью в общемировом масштабе представляется активация исследований ЛКН в этиопатогенетических направлениях. В России подобных научных изысканий не проводилось.

1.3. Общие механизмы ЛКН и СДВГ

Синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) определяется, как расстройство развития нервной системы, характеризующееся постоянной

невнимательностью и/или гиперактивностью-импульсивностью, которые препятствуют функционированию или развитию [168]. По сравнению с ЛКН распространенность СДВГ изучена более тщательно и составляет в мире 4-6% [109,400].

Состояния из группы ЛКН и СДВГ обладают высокой коморбидностью. 28-33% детей с нарушениями учебной деятельности (дислексии, дисграфии, дискалькулии) страдают также СДВГ [150,295]. Согласно еще одному исследованию 40% детей с дислексией имеют СДВГ [411].

По данным единственного популяционного исследования в США у детей с расстройством речи в 30,4% случаев отмечается СДВГ, а риск развития СДВГ у этих детей превышает риск у здоровых более, чем в 6 раз [330]. В крупнейшем зарубежном клиническом исследовании проводилось проспективное наблюдение за состоянием 600 детей, получивших помощь в связи с расстройством речи и 37% этих детей имели СДВГ [136]. Сообщается, что СДВГ является наиболее частой психопатологией у детей с расстройством речи [283].

В свою очередь, СДВГ часто сопутствуют состояния из группы ЛКН: дисфазии развития – в 50-90% случаев [232,149], диспраксии – в трети случаев с учетом пограничных расстройств и в 17,9 % – без учета пограничных расстройств [326,329], дислексии – в 25-40% случаев [98], одновременно дислексии, дисграфии и дискалькулии – в 45% случаев [98]. Дислексии или дисграфии чаще присутствуют в семейном анамнезе у лиц с СДВГ по сравнению со здоровыми [283].

Суммарно, по самой осторожной оценке с учетом высокой внутригрупповой коморбидности между ЛКН, можно предположить, что как минимум 50% случаев СДВГ сопряжены с каким-либо состоянием из группы ЛКН. Основываясь на высокой коморбидности ЛКН и СДВГ, логично постулировать определенную схожесть или перекрываемость их этиопатогенетических механизмов.

Американские ученые, изучавшие связь расстройства речи и СДВГ на популяционной выборке, приходят к выводу, что хотя высокая коморбидность между этими состояниями полностью не исключает модель коморбидности как «побочного», то есть вторичного следствия основного заболевания (СДВГ – это

следствие расстройства речи и наоборот), но в качестве приоритетной модели результаты исследования свидетельствуют о том, что СДВГ и расстройство речи имеют общую этиологию, кроме того, оба расстройства имеют семейный характер и передаются по наследству, что указывает на возможность общей генетической основы, а связь между этими состояниями может быть результатом влияния общей среды, общих генов или того и другого [283]. Альтернативным объяснением сопутствующей патологии между СДВГ и расстройствами чтения рассматривалась гипотеза неслучайного спаривания: соответственно ей высокая коморбидная частота этих состояний объясняется не общими механизмами, а тем, что частота спаривания между людьми с СДВГ и дислексией выше, чем можно было бы ожидать при случайном распределении пар [187]. Однако, эта гипотеза была проверена и опровергнута в близнецовом исследовании, которое показало, что среди родителей детей с коморбидной патологией корреляция между симптомами СДВГ у матерей и симптомами СДВГ у отцов, и наоборот, была незначительной [185]. Исследование также показало, что эти два расстройства не передавались независимо в выборке, что подтверждает предположение об общей предрасположенности к расстройствам чтения и СДВГ.

Связь между дислексией и СДВГ также была исследована, исходя из когнитивных проявлений у людей с обоими расстройствами. С этой целью использовали выборку близнецов, разделенную на 4 группы: только СДВГ; только дислексии; дислексии и СДВГ одновременно; ни СДВГ, ни дислексия [85]. Оценивались показатели восприятия фонем и исполнительной функции, как маркеры когнитивных фенотипов дислексии и СДВГ соответственно. Результаты показали, что в группе только дислексии было значительно больше симптомов СДВГ, чем в контрольной группе, и аналогичным образом группа только СДВГ, набрала более низкий балл в тесте на чтение по сравнению с контрольной группой. Была исключена возможность того, что совместное возникновение дислексии и СДВГ может быть связано с тяжестью заболевания, поскольку у группы СДВГ и дислексии не проявлялись более серьезные симптомы, чем у групп только с одним из расстройств. Частичная двойная диссоциация между СДВГ и дислексией

наблюдалась в показателях торможения (исполнительной функции) и фонологического восприятия соответственно. Исходя из обнаружения значительной двусторонней наследуемости, результаты исследования свидетельствуют о том, что люди могут быть предрасположены к дислексии и СДВГ одновременно из-за общих генов с плейотропными эффектами [85]. Позже эта же группа исследователей применила нейropsychологические и поведенческие генетические методы, чтобы протестировать модели множественного дефицита обоих расстройств также на выборке близнецов [184]. Авторы попытались ответить на вопрос, можно ли отнести предрасположенность к СДВГ и дислексии к подтипу когнитивных нарушений, поскольку сопутствующая патология может быть обусловлена специфической нейropsychологической дефицитарностью, вызванной, в свою очередь, общими генетическими влияниями. Основным результатом исследования показал, что из всех изученных когнитивных функций низкая скорость обработки данных была обусловлена общими генетическими факторами риска, которые могут объяснить сопутствующую патологию между дислексией и СДВГ [184]. Необходимо отметить, что в одном из исследований связь между дислексией и СДВГ показала большую силу для мужского пола [421].

Как минимум три близнецовых исследования показали, что коморбидность дислексии в большей степени характерна для невнимательности, чем для гиперактивности-импульсивности при СДВГ, соответственно, наиболее выражена связь дислексии с невнимательным типом СДВГ, несколько меньше – с комбинированным типом СДВГ, и минимально – с гиперактивно-импульсивным типом СДВГ [88,312,206]. Также была подчеркнута роль генов в отношении сочетания дислексии и невнимательности при СДВГ, которая была сильнее, чем для сочетания дислексии и гиперактивности/импульсивности при СДВГ [411].

В целом для СДВГ наследственная предрасположенность еще выше, чем для ЛКН – более 20 близнецовых исследований за последние 30 лет показали среднее значение в районе 76% [197], но для постановки диагноза или выделения группы риска генетической диагностика пока также не используется. Несколько крупных

геном-ассоциированных исследований пока не привели к практически востребованным результатам [197].

Результаты нескольких близнецовых исследований действительно показали, что сопутствующая патология в значительной степени обусловлена общими генетическими влияниями, что позволяет предположить наличие плеiotропных генов, которые повышают риск развития обоих расстройств [394]. Вместе с тем, помимо общегенетического механизма, в одном близнецовом исследовании была показано, что взаимодействие генов и окружающей среды также играет роль в коморбидности дислексии и СДВГ [205].

Помимо генетических, указываются и другие общие факторы, но исследовательская база этих факторов остается крайне ограниченной. Среди них выделяются перинатальные поражения головного мозга и различные факторы неблагополучия беременности, а также нарушения питания (таблица 1) [317,221].

Согласно данным итало-канадского исследования этиологических факторов дислексии была установлена частичная генетическая и негенетическая перекрываемость СДВГ и ЛКН: 19 полиморфизмов, охватывающих пять генов (DYX1C1, DCDC2, KIAA0319, Robo1 и grin2b), и семь факторов риска окружающей среды (курение, выкидыш, масса тела при рождении, кормление грудью, родительский возраст, социально-экономический статус и образование родителей) были вовлечены в коморбидность с СДВГ. Было выявлено три варианта, связанных с сочетанием дислексии и СДВГ: 1) взаимодействие ОНП двух генов DCDC2-rs793862 и KIAA0319, 2) сочетание DCDC2-rs793862 и фактора выкидыша, 3) фактор курения в период беременности [154].

Таблица 1. Уточненные факторы причины распространенных лёгких когнитивных нарушений

Нарушения речи [370]*	СДВГ [361]
<ul style="list-style-type: none"> - употребление алкоголя, психоактивных веществ, курение во время беременности матерью - внутриутробная задержка развития - недостаточность питания 	<ul style="list-style-type: none"> - курение во время беременности матерью - резус-конфликт - внутриутробная гипотрофия и гипертрофия - перинатальные поражения мозга - недостаточность питания

<ul style="list-style-type: none"> - геморрагические и ишемические перинатальные повреждения мозга - черепно-мозговые травмы - токсическое воздействие - инсульты - эпилепсии 	<ul style="list-style-type: none"> - токсическое воздействие - нарушения сна
<p>*- из данного источника информации отобраны уточненные факторы для специфических нарушений речи и чтения в трактовке МКБ-10, но не те, которые характерны для нарушений речи с умственной отсталостью или вследствие снижения слуха.</p>	

Проведены первые МР-морфометрические исследования коморбидности дислексии, продемонстрировавшие факт наличия и общих, и отдельных структурных паттернов дислексии и СДВГ [242,152]. В частности, американские ученые показали, что снижение объема серого вещества правого хвостатого ядра и правой верхней лобной извилины могут рассматриваться как общие паттерны этих расстройств. Авторы, отмечают, что результаты исследования подтверждают две общепринятые теории: 1) сочетание дислексии и СДВГ имеют в основе общие этиологические факторы; 2) сочетание дислексии и СДВГ – это уникальный подтип, отличающийся от расстройства чтения и СДВГ [242].

Несколько работ показало наличие общих патофизиологических когнитивных паттернов ЛКН и СДВГ. В частности, европейские исследователи установили общий патогенетический паттерн (нарушение тонких звеньев слухового восприятия) при одновременном наличии СДВГ и дислексии у детей [289]. В принципе, тесная взаимосвязь когнитивных функций общеизвестна, и ведущие ученые признают, например, активную встроенность слухового восприятия (важного фактора дислексии) в функции внимания [309]. По-видимому, некие общие механизмы этиопатогенеза обеспечивают высокую степень сочетания этих нарушений у одного пациента. Нейровизуализационное исследование показало, что серое вещество в хвостатом ядре и предклиновидной извилине коррелирует как с показателями чтения, так и с показателями внимания, подтверждая пересечение данных функций [360]. В близнецовом исследовании были обнаружены фенотипические и генетические связи между невнимательностью при СДВГ и математическими способностями, которые были значительно сильнее, чем между

гиперактивностью/импульсивностью при СДВГ и математическими способностями. Важный вывод исследования указывает на значительные генетические связи между только невнимательностью при СДВГ и математическими способностями, которые не зависели от гиперактивности/импульсивности, чтения и общих когнитивных способностей [186]. Данные другого исследования ясно показывают, что задокументированные двигательные нарушения при коморбидности дислексией и СДВГ не связаны с кинематикой движений (замедление, снижение силы, скорости реакции). Однако у этой группы детей возникают моторные трудности при более сложных заданиях, которые предъявляют повышенные требования к интеграции последовательных двигательных навыков и крупной моторики под пространственно-последовательным контролем, что объединяет детей с дислексией и СДВГ [359]. Исследование подтверждает гипотезу о том, что нарушение моторики является сопутствующим симптомом у обеих групп пациентов.

Эти результаты подтверждают гипотезу о множественном дефиците [359,307]. В настоящее время модель множественного дефицита рассматривается в качестве приоритетной в объяснении значительного сходства нейрокогнитивных нарушений при СДВГ и ЛКН и подчёркивает важность оценки воздействия множества факторов для понимания сложной и многогранной симптоматики расстройств развития [307]. Эта модель предполагает, что этиология сложных поведенческих расстройств является многофакторной и включает взаимодействие нескольких факторов риска и защиты, которые могут быть как генетическими, так и внешне средовыми; эти факторы риска и защиты изменяют развитие когнитивных функций, необходимых для нормального развития, тем самым вызывая поведенческие и поведенческие симптомы, которые вызывают эти расстройства; ни один этиологический фактор не является достаточным для возникновения расстройства, и необходимо взаимодействие нескольких факторов; следовательно, следует ожидать сопутствующей патологии сложных поведенческих расстройств из-за общих этиологических и когнитивных факторов риска. Применяя модель к рассматриваемым здесь сопутствующим заболеваниям

(СДВГ и дислексии: СДВГ и расстройства речи), автор модели, американский ученый Пеннингтон делает вывод, что каждое отдельное расстройство имеет свой собственный набор факторов риска (как этиологических, так и когнитивных), причем некоторые из этих факторов риска являются общими [307]. Следует обратить внимание, что в настоящее время в данной модели и в её последующих интерпретациях остается нераскрытым содержание понятия внешне средовых факторов (*environmental factors*). В частности, несмотря на приведенные выше отдельные данные, различные анте и перинатальные неблагополучия и поражения мозга остаются вне упоминания в данной модели, в формулировке которой отражается позиция не клиницистов, а неклинических генетиков, привычно разграничивающих факторы риска на генетические и внешне средовые. Это неудивительно, учитывая, что модель формировалась, исходя из информации от большего количества генетических исследований, что видно из данного обзора. Тем не менее, это показывает неполноценность модели как в отношении этиологии СДВГ, так и ЛКН, что ставит вопрос о дефиците комплексных системных исследований негенетических факторов риска ЛКН и СДВГ, а также их сочетанных вариантов.

Из общности механизмов ЛКН и СДВГ вытекает предположение о неэффективности традиционной монотерапии этих состояний при коморбидных вариантах. Был проведен систематический обзор небольшого количества исследований, посвящённых влиянию медикаментозной терапии СДВГ на симптомы СДВГ, успеваемость и нейропсихологические функции в группе детей с СДВГ и коморбидными трудностями обучения [413]. Ни в одном из трех двойных слепых плацебо-контролируемых исследований не было показано улучшения навыков чтения при лечении СДВГ атомоксетином, а также в единственном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не было показано улучшения навыков письма при терапии СДВГ атомоксетином. Также не найдено доказательств того, что атомоксетин улучшает результаты нейропсихологических тестов в нескольких доступных исследованиях коморбидных СДВГ и расстройств чтения (результаты были противоречивыми или отрицательными) [413].

Результаты более позднего недавнего американского исследования эффективности трех моделей терапии (только коррекция чтения, только медикаментозная терапия СДВГ, комбинированная терапия) детей с СДВГ и дислексией демонстрируют, что детям с коморбидным СДВГ/дислексией требуется специфическое индивидуализированное лечение. В частности, дети более младшего возраста с сопутствующей тревожностью и более серьёзными проблемами с чтением с большей вероятностью попадут в группу с низким уровнем реагирования/стабильными нарушениями по результатам оценки учителями академических нарушений и беглости чтения вслух. Исследователи пришли к выводу, что детям с СДВГ/дислексией могут потребоваться ещё более интенсивное или долгосрочное вмешательство, например более интенсивные вмешательства 3-го или 4-го уровня (по национальному регламенту), что предусматривает разрабатываемые индивидуально по потребностям учащихся вмешательства, требующие привлечения дополнительного персонала (включая педагогов и психологов) и большей затратности по времени [405].

Также, неучет при этиопатогенетических и других исследованиях СДВГ и ЛКН их коморбидных вариантов, может искажать истинную карту специфических для этих состояний коррелятов и закономерностей, что возможно и обуславливает, например, противоречивость результатов МР-морфометрических исследований микроструктурных изменений мозга при СДВГ и отдельных ЛКН.

Таким образом, в настоящее время высокая коморбидность ЛКН и СДВГ объясняется большинством исследователей общностью этиологических механизмов, что подтверждается генетическими и нейропсихологическими исследованиями, которые показывают генетическую и когнитивно-функциональную перекрываемость этих состояний. Причем этиологическая и патофизиологическая общность с дислексией характерна в большей степени для невнимательного или комбинированного типа СДВГ, а не гиперактивно-импульсивного типа. На настоящий момент факт частичной общности этиологии дислексии и невнимательного типа СДВГ, обеспечивающей их высокую коморбидность, не вызывает сомнений, однако негенетические внешне средовые

факторы остаются неизученными. Между тем, как следует из логики клинического мышления, что подтверждается и пока немногочисленными клиническими исследованиями, терапия коморбидных вариантов СДВГ и ЛКН на примере сочетанных СДВГ и дислексии требует специализированного индивидуального подхода, отличающегося не только от монотерапии этих состояний, но и от простой комбинации двух видов монотерапии. В связи с неизученностью факторов коморбидности СДВГ с другими, помимо дислексии, ЛКН, а также со слабой изученностью негенетических общих факторов риска СДВГ и ЛКН в целом (в том числе, и между СДВГ и дислексией), актуально комплексное изучение факторов риска и общих коррелятов СДВГ и ЛКН, которое способно не только осветить аспекты уникальности коморбидных состояний, но и обогатить в целом представление о патогенезе данных демонстрирующих родственную природу расстройств.

Результаты проливают свет на важность оценки двигательных навыков в раннем возрасте, поскольку они могут быть полезными индикаторами, в том числе для выявления детей, подверженных риску развития нейрокогнитивных нарушений [359].

1.4. Структурно-функциональный базис эффективной терапии ЛКН

Нейропластичность определяется как способность нервной системы изменять свою активность в ответ на внутренние или внешние стимулы посредством реорганизации своей структуры, функций или связей [264]. В настоящее время рассматривается три фундаментальных процесса, обеспечивающих нейропластичность: апоптоз, нейрогенез и синаптическая пластичность [7]. Изучение синаптической пластичности (СП) стало не только важной фундаментальной движущей силой нейронаук, но рассматривается и как практическое направление, так как СП является основой обучения и памяти, развития мозга и гомеостаза, сенсорных, когнитивных тренировок и восстановления после поражений мозга [264]. В исследовании, в котором изучались изменения экспрессии специфичных для человека генов, происходящих

в постнатальном развитии мозга в префронтальной коре и мозжечке человека, шимпанзе и макак-резус, было показано, что наиболее заметное изменение экспрессии, специфичное для человека, затрагивает гены, связанные именно с синаптическими функциями [190].

В явлении синаптической пластичности рассматриваются изменения синаптической силы и эффективности синаптической передачи, а также структурная синаптическая пластичность – структурные модификации аксональных, дендритных ветвей и морфологии нейронных шипиков [264,165]. В реализации синаптической пластичности, обучения и памяти решающую роль играет нейрональная активность [181]. Именно механизм нейрональной активности обеспечивает закрепление определённых синаптических путей в ответ на повторное предъявление сходных стимулов, что является нейрофизиологической основой обучения. Серьёзной проблемой является то, что основной массив исследований синаптической пластичности проводится на экспериментальных животных моделях, реже на человеческих моделях *in vitro*, и крайне редко проводятся на человеке *in vivo* [264]. В таких условиях приобретают особую важность исследования, которые бы изучали *in vivo* у детей с ЛКН процессы, ассоциированные с нейропластичностью.

В контексте практической востребованности одним из значимых предметов интереса представляют изучаемые в связи с СП временные окна пластичности, предопределяющих сроки существенных возможностей СП к развитию, формированию и перестройкам нейрональных связей в мозге и к его активности в целом [224,325,91]. Первые исследования процесса формирования синапсов в человеческом мозге, датированные 1979 годом, показали, что плотность синаптических связей варьируется в зависимости от возраста и конкретной области мозга [229]. Установлено, что в проекции будущей коры синаптогенез запускается на сроке 18-20 недель гестации [225,382]. При этом в отдельных мозговых структурах специфические белки этого процесса, в частности синаптофизин, появляются еще раньше: в сетчатке – с 12-й недели, а в стволе головного мозга – с 14-й недели гестационного периода [287].

В первые месяцы после рождения процесс синаптогенеза претерпевает взрывное ускорение. Максимальная плотность синапсов регистрируется в возрасте 1-2 лет, превышая на 50% аналогичный показатель у взрослых [225,229, 129]. Важно отметить, что этот процесс протекает неравномерно в разных зонах: так, в первичной зрительной коре (затылочные доли) пик плотности достигается к 8 месяцам, в то время как в префронтальных отделах лобных долей – только к 2-4 годам [379,250]. По другим данным пик экспрессии синаптических генов в префронтальной коре достигает в возрасте 5 лет. Этот результат был подтвержден профилями экспрессии белков маркеров синаптической плотности и прямым наблюдением за синаптической плотностью с помощью электронной микроскопии [190]. По мере взросления синаптическая плотность медленно снижается. Наибольшая в детстве (превышающая взрослые показатели в 2-3 раза) и наиболее продолжительная перепродукция синапсов (до третьего десятилетия жизни) описана для ассоциативных слоев ПС пирамидных нейронов дорсолатеральной префронтальной коры человека [165]. Во время позднего детства (7-15 лет), синаптическая плотность в лобных отделах уменьшается примерно на 40% [253]. В затылочной коре максимальное уменьшение синаптической плотности происходит с 8 месяцев до 3 лет [379]. При этом показательно, что плотность нейронов падает уже с 6 месяцев, а в возрасте от 2 до 7 лет плотность нейронов в слое III префронтальной коры снижается с 55 % до примерно 10 % от уровня, характерного для взрослого человека [229]. Интересно, что максимальное количество синапсов на один нейрон в префронтальной коре достигает пика в 1 год, а далее находится на плато до 5-7 лет, после чего начинает медленно снижаться [229]. Снижение плотности (отмирание) синапсов и прунинг (обрезка нефункционирующих дендритов) облегчают развитие приобретенных когнитивных навыков за счет закрепления функционирующих синаптических связей, облегчая их работу избавлением от нефункционирующих синапсов. Таким образом, возрастные сроки от момента достижения пика синаптической плотности до завершения максимального темпа падения плотности синапсов в детстве характеризуют период

активного развития когнитивных функций в ответственной зоне коры, предопределяя физиологические временные границы окон развития.

Анализ приведенных выше данных приводит к выводу о том, что период наиболее интенсивного и эффективного функционирования механизмов нейрональной пластичности представлен возрастным окном сразу после рождения и в периоде раннего детства. Хотя активация синаптогенеза и реорганизация корковых представительств сенсорных и моторных функций продолжается и в более позднем возрасте [345], но наиболее благоприятным физиологическим периодом является возраст от рождения до 5-7 лет (конечная отсечка для функций мышления). Соответственно, именно данный возрастной период следует использовать для наиболее эффективных средств восстановления и переформирования нарушенных когнитивных процессов при врожденных расстройствах, сопровождаемых когнитивными нарушениями.

Процесс синаптогенеза включает: 1) сборку внутриклеточных синаптических белков, большинство из которых являются каркасными белками; 2) работу молекулы клеточной адгезии, которые соединяют эти белки между клетками; 3) систему цитоскелета, которая поддерживает структуру синапса; 4) нейронную активность, которая стимулирует образование нового синапса [279]. Каждый из этих этапов имеет определенные молекулярные механизмы, которые активно изучаются экспериментально. Но если рассматривать исследования, напрямую определяющие маркеры синаптогенеза при патологических состояниях у человека *in vivo*, на настоящий момент лишь два рода молекулярных измерений способны удовлетворить этим условиям: изучение ответственных генов и активности специфических нейропептидов.

Генетические аспекты всех механизмов синаптической пластичности относятся к наиболее активным исследовательским направлениям СП, помимо нескольких десятков уже изученных открываются новые, в том числе вовлеченные в многоуровневую регуляцию гены. К примеру, недавно выявлено, что вариации гена HS (SRGAP2B/C) могут модифицировать фенотипическую экспрессию других генетических мутаций, приводящих к интеллектуальным нарушениям [378].

Оценка генетической регуляции синаптогенеза сопряжена со сложностями интерпретации результатов генетических исследований на клинических группах участников. В этом отношении регистрация активности нейроспецифических пептидов представляется более доступным методом. Четвертый из перечисленных механизмов синаптогенеза – регуляция образования и функционирования синапсов нейронной активностью, который как раз и запускает синаптогенез при процессах обучения/ когнитивных тренировок, реализуется посредством нейроспецифических белков, которые также называются нейротрофическими факторами [349]. К основным нейротрофическим факторам относят нейропептиды: NGF, BDNF, NT3 и NT4 [349,279]. Нейротрофические факторы признаны важными игроками в формировании синапсов сначала в нервных мышечных соединениях, а затем и в центральной нервной системе [21,129]. В частности, мыши с нокаутом TrkB и TrkC (рецепторы нейропептидов BDNF и NT3) показали уменьшенное количество возбуждающих синапсов на стадии синаптогенеза [406], а мыши с условной делецией TrkB показали снижение плотности синапсов в областях CA1 гиппокампа [407]. Среди нейропептидов фактор роста нервов (Beta-NGF) в большей степени вовлечен в процессы поддержания, пролиферации и выживания нейронов, преимущественно симпатической и сенсорной систем [118,191,202]. В свою очередь, нейротрофический фактор мозга (BDNF) в меньшей степени влияет на выживаемость нейронов, однако его роль является ведущей в развитии синапсов, в основном через регуляцию синаптогенеза, контролируемого нервной активностью [171,363,279,126,249]. Установлено, что оба этих нейропептида играют определенную роль в патогенезе нейродегенеративных и нейропсихиатрических заболеваний [126]. Нейротрофины 3 и 4 (NT-3 и NT-4) остаются наименее изученными; на данный момент существуют лишь единичные подтверждения их участия в поддержании жизнеспособности и пролиферации нейронов, росте аксонов, синаптогенезе и влиянии на моноаминовые нейротрансмиттеры [116,426,406]. Также предполагается их возможное участие в развитии некоторых нейродегенеративных патологий [302].

К другому семейству факторов роста и развития нервной системы относятся такие нейропептиды, как нейрегулин 1 (NRG1-beta 1) и бета-секретаза (BACE-1). Хотя нейрегулин 1 известен своей ключевой ролью в развитии, выживании и миелинизации шванновских клеток [296], было также показано его участие в миграции и дифференцировке нейронов, формировании синапсов, нервно-мышечных соединений и регуляции взаимодействия между возбуждающими и тормозными нейронами [380,291]. Существуют предположения о его вовлеченности в процессы нейропротекции и ремиелинизации при повреждениях ЦНС [292,291]. Бета-секретаза 1 (BACE-1), рассматриваемая как биомаркер болезни Альцгеймера, в свою очередь, участвует в миелинизации, расщепляет белок-предшественник амилоида и регулирует активность нейрегулина 1 [112,422]. Примечательно, что попытки применения ее ингибиторов для лечения болезни Альцгеймера у человека привели к прекращению испытаний из-за развития легких когнитивных нарушений [401]. Этот факт свидетельствует о том, что эффекты бета-секретазы выходят далеко за рамки миелинизации и процессинга белка-предшественника амилоида и, вероятно, охватывают весь спектр действия нейрегулина 1.

Существуют и другие пептидные соединения, которые выступают в качестве регуляторов или маркеров нейрональной и синаптической активности. Синаптофизин (SYP) – это широко распространенный белок мембраны синаптических пузырьков. Его функции еще не до конца изучены, однако известно его участие в регуляции высвобождения и обратного захвата синаптических везикул [246]. Согласно последним данным, он обеспечивает оптимальный трафик синаптобrevина 2 (ключевого белка, отвечающего за экзоцитоз везикул), что необходимо для поддержания работы синапса в периоды интенсивной нейронной активности [160]. Таким образом, синаптофизин может отражать синаптическую активность, хотя, по некоторым данным, он не является маркером синаптогенеза и нейропластичности [279]. Сиртуин 1 (SIRT1) – это «глобальный метаболический игрок», ингибирующий апоптоз, участвующий в синтезе НАД, клеточном метаболизме, стимуляции глюконеогенеза и кетогенеза, а также в защите нейронов

от окислительного стресса. Кроме того, он участвует в поддержании эндотелиального гликокаликса и потенцирует эндотелиальную синтазу оксида азота [365,364,305]. Несмотря на то, что активно рассматриваются его кардиотропные эффекты и вклад в кальцификацию сосудов и диабетическую нефропатию, его роль в патогенезе неврологических состояний остается неизученной [365,305,350]. Синтаза-1 оксида азота (NOS-I) является нейрональной изоформой фермента, который, превращая аргинин в цитруллин, высвобождает оксид азота (NO), служа его основным источником в ЦНС [199]. NO, в свою очередь, является мессенджером, обеспечивающим межнейрональное взаимодействие, глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию, и синаптическую пластичность, действуя как на пресинаптическом, так и на постсинаптическом уровнях [199,218]. Фермент NOS-I контролирует колебания уровня NO для реализации нормальных физиологических функций нейронов [207]. Накоплен значительный объем данных, подтверждающих вклад NO, опосредованный NOS-I или кодирующим его геном, в патогенез шизофрении [103,218], депрессии [161], ПТСР и тревожных расстройств [299], СДВГ [125], а также в предрасположенность к инсультам, паркинсонизму и болезни Альцгеймера у взрослых [207,346], однако данные по детской популяции остаются крайне ограниченными [393]. Антитела к NR2-субъединице NMDA-рецептора глутамата (NR2A) образуются в ответ на попадание в кровоток фрагментов разрушенного рецептора через гематоэнцефалический барьер [62]. Следовательно, их повышенный уровень свидетельствует либо о сверхнормативной деструкции глутаматных рецепторов, либо о повреждении ГЭБ. По этой причине высокие титры антител к NR2-рецепторам рассматриваются как маркеры ишемического повреждения мозга, в том числе интранатального (перинатальные поражения ЦНС [55,63]) и у взрослых, что подтверждено в российских исследованиях [62]. Также изучается их роль в биомаркировании исходов ЧМТ [4]. Особый интерес представляет повышение уровня этих антител при психотических обострениях [97], что некоторые исследователи связывают с нарушением целостности ГЭБ [13]. В то же время, в некоторых случаях рассматривается патогенетическая роль

антител к NR2-рецептору в развитии эпилепсии, психиатрических проявлений системной красной волчанки [251], а недавно была идентифицирована тяжелая форма энцефалита, ассоциированная с антителами к NR1-NR2 NMDA-рецепторам [97].

Следует отметить, что лишь немногие из упомянутых нейропептидов применяются для маркирования отдельных острых неврологических состояний, поэтому называть их все «нейромаркёрами» в широком смысле некорректно. Исходя из их функций, их можно классифицировать как нейроспецифические пептиды (Beta-NGF, BDNF, NT-3, NT-4, NRG1-beta 1, BACE-1, SIRT1, SYP), маркеры нейромессенджера (NOS-I) и маркеры нейрорецептора (NR2A). В последние годы активное изучение роли этих молекул привело к волне экспериментальных и клинических исследований препаратов, обладающих сродством к фактору роста нервов [52,30,64], мозговому нейротрофическому фактору [5], бета-секретазе [140,384] или оксиду азота [336], либо потенцирующих или ингибирующих их синтез, для лечения острых неврологических, психиатрических и нейродегенеративных заболеваний у взрослых.

Активность всех перечисленных нейропептидов, а также других соединений, участвующих в синаптической и нейронной активности (например, синаптофизина, нейрональной синтазы-1 оксида азота), можно оценить путем измерения их концентрации в биологических средах (ликворе, сыворотке крови), что уже используется в исследованиях многих нейропсихиатрических состояний. Однако легкие когнитивные нарушения (ЛКН) у детей до недавнего времени оставались за рамками этого исследовательского интереса. В России проводились единичные работы, но они были сфокусированы либо не на тех возрастных группах, в которых возможно диагностировать ЛКН, либо на состояниях, которые можно считать предшественниками ЛКН. Исследования фактора роста нервов (B-NGF) в близкой тематической области в основном касались последствий перинатальных поражений ЦНС и недоношенности в раннем восстановительном периоде или в возрасте до 1 года, причем в большинстве случаев анализ проводился без дифференциации по тяжести и клиническим последствиям [74,36,31]. В одной

из работ, где такая градация проводилась, было установлено, что при легких поражениях ЦНС уровень B-NGF в сыворотке повышался, а при средних и тяжелых – снижался [75]. В исследовании антител к фактору роста нервов были выявлены их повышенные уровни при задержках психического развития у детей до 1 года [29]. Работы по изучению уровня B-NGF при резидуальных неврологических состояниях у детей старше года крайне редки, что затрудняет обобщение результатов. Так, в одной из них не было выявлено изменений уровня B-NGF у подростков с ДЦП (повышение отмечалось лишь в подгруппе с эпилепсией) [69]. Аналогичная ситуация наблюдается и с мозговым нейротрофическим фактором (BDNF): исследования сконцентрированы на детях до 1 года, а у подростков с ДЦП изменений его уровня также не было обнаружено [69].

Таким образом, синаптическая пластичность является неотъемлемой частью развития и функционирования мозга и структурно-функциональной основой его перестроек при патологии. Изучение уже установленных закономерностей этого процесса, особенно применительно к физиологическим временным окнам развития (наиболее оптимальный возрастной - от рождения до 5 лет) в контексте возможностей синаптических модификаций поддерживать процессы когнитивной реорганизации, является фундаментально важным для формирования новых эффективных подходов к решению проблемы ЛКН. Отдельные работы показывают, что раннее вмешательство в виде физических упражнений для стимуляции развития мозга за счет резервов нейропластичности имеет положительные результаты в превенции нейрокогнитивных расстройств, хотя эта область ещё недостаточно изучена [240,180,359]. Действительно, все перспективные методы лечения, такие как глубокая стимуляция мозга, неинвазивная стимуляция мозга, нейрофармакология, физические упражнения, когнитивная тренировка или биологическая обратная связь основаны на современном понимании пластичности мозга и являются предметом интенсивных исследований различных патологий [219]. Но ЛКН не входят в число таких изучаемых патологий, и процессы нейропластичности при этих состояниях остаются не описанными. Исследование активности нейроспецифических

пептидов может быть перспективным способом маркирования процессов синаптической пластичности при ЛКН, особенно, учитывая, что эти пептиды участвуют в механизме регуляции синаптической пластичности нейрональной активностью, который и задействован в процессе обучения и когнитивных тренировок.

1.5. Программные позиции МКБ-10, DSM-5 и консенсусы по ведению детей с лёгкими когнитивными нарушениям

Даже несмотря на то, что этиопатогенетические исследования во многом не готовы предложить на настоящий момент решения, реализуемые с пользой для клинической практики, существует определенный диссонанс между наличием, пусть и не масштабного, исследовательского интереса к теме, и низкой наукоемкой наполненностью тех программных концептов для медицины, которые предлагают официальные регуляторы медицинской помощи детям с ЛКН. Возможно, это связано с недостаточной актуализацией проблематики в общемировом масштабе и опять же с недостаточностью количества эпидемиологических и этиопатогенетических исследований. Действительно, отмечается, что исследования нарушений речи у детей получают значительно меньшее финансирование, в сравнении с такими состояниями как СДВГ или расстройства аутистического спектра [121]. С помощью общепризнанного поискового сервиса PubMed за период с 2020 по 2025 автором диссертации было обнаружено всего 54 публикации на тему клинических исследований в области поискового запроса «Language Disorder» или «Speech Disorder». Для сравнения по запросу «Autism spectrum disorder» за этот же период было обнаружено 587 публикаций клинических исследований, то есть более чем в 10 раз выше, по запросу ДЦП – 380 исследований (более чем в 7 раз выше), в поле «depressive disorder in children» – 288 публикаций (в 5 раз больше), тогда как распространенность этих заболеваний существенно уступает расстройствам речи [34,387,252]. Так, показатели распространённости варьируются в разных отчётах, но даже по самым скромным оценкам СДВГ и расстройства речи встречаются в 2–3 раза чаще, чем расстройства

аутистического спектра, в 5-7 раз чаще, чем умственная отсталость, и в 15-25 раз чаще, чем врождённая тугоухость [257]. Проблема недостаточной диагностики данных состояний в системе практического здравоохранения подтверждается эпидемиологическими данными из США: согласно результатам проведенного там исследования, две трети детей, страдающих речевым расстройством, остаются без официально установленного диагноза [332].

Частично причиной в российском масштабе может быть пограничное положение проблематики между сферами клинических интересов неврологов и психиатров, что может обуславливать смещение проблемы на периферию научных и клинических интересов. В отечественной медицинской практике легкие когнитивные нарушения у детей оказываются в основном в поле деятельности неврологов [40,10,61,11,17,16,19,20,3,47,8,41,32,51,65,25,79,81], среди психиатрической специализации выделяются работы с участием А. Н. Корнева [26,27,28]. Но в руководствах по детской неврологии ЛКН и СДВГ уделено значительно меньше внимания, чем более тяжелым, но редким заболеваниям (таким, как рассеянный склероз или лейкодистрофии), частота встречаемости которых в практике невролога в десятки/сотни раз ниже когнитивных расстройств. Несмотря на то, что в соответствии с МКБ-10 состояния из группы ЛКН классифицируются как психические заболевания, практическая деятельность психиатров традиционно сконцентрирована на состояниях с более явной психопатологической симптоматикой. Этот подход находит отражение в содержании ведущих отечественных руководств по психопатологии детского и подросткового возраста: в них детально рассматриваются аутизм, задержки психического развития и интеллектуальная недостаточность, тогда как состояния из группы ЛКН и СДВГ, как правило, целенаправленно не освещаются [9,58,80].

В международном масштабе, возможно, проблема лежит в отсутствии концептуальных подходов к организации серии разносторонних исследований, подчиненных единой цели, что помогло бы системно обосновать те или иные выводы и решения, в противовес разрозненным исследованиям в разных странах. Некоторые наблюдения по итогам анализа литературных данных указывают на

дефицит системных с позиций клинической медицины подходов к организации исследований. Например, в большинстве публикаций позднее приобретение речевых навыков в раннем возрасте трактуется в качестве фактора риска расстройств речи [371, 238, 327], хотя для врача-клинициста это является ранним проявлением заболевания. Также обращает на себя внимание то, что ни в одном из относительно современных исследований анте- и перинтальных факторов риска, даже использующих данные медицинской документации, в качестве отдельного фактора не рассматриваются гипоксически-ишемические энцефалопатии новорожденных. Анализ авторских профилей показал, что ни одно из приведенных в обзоре исследований пре- и перинатальных, социально-демографических и семейных факторов риска не организовалось и не контролировалось врачами (психиатром, неврологом или педиатром), авторами всех исследований являются ведущие специалисты в области речевых расстройств с логопедическим и психологическим образованием. В данном случае результаты исследований, ценность которых несомненна, не ставятся под сомнение. Основной критический вывод заключается в том, что нет исследований, задуманных и проводимых врачами-клиницистами. В результате приходится опираться только на исследования, организованные и интерпретированные не врачом-клиницистом, то есть, на несистемные, с позиции врачебного мышления и врачебных медицинских подходов, исследования и обзоры. В качестве иллюстрации можно привести данные обзора, где выводы делаются из механической суммации результатов отдельных исследований, без анализа с клинических позиций. В данном обзоре сообщается, что: «в одном исследовании задержки в жестикуляции, словарном запасе или словосочетаниях оказались ранними предикторами расстройства развития языка. Тем не менее, другие исследования показали, что дети, которые страдали от задержек речевого или моторного развития, с большей вероятностью впоследствии будут диагностированы с СДВГ. Более серьезные нарушения нейроразвития, такие как РАС и синдром Дауна также проявляются на ранних этапах развития». Из этих трех фактов осуществляется вывод: «Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, имеют ли задержки в приобретении

навыков развития специфическое прогностическое значение для расстройства развития языка» [238]. Врач-клиницист не поставит под сомнение значимость задержки речевого развития на ранних этапах, даже не как предиктора, а как составляющей части речевого расстройства, не отвлекаясь на результаты исследований по РАС, синдрому Дауна и СДВГ. В этом контексте объяснимо и почему не изучаются в качестве факторов риска гипоксически-ишемические энцефалопатии, с которыми обычно сталкиваются клиницисты-неврологи.

Крупнейший авторитетный международный консенсус по речевым расстройствам CATALISE - многонациональное и междисциплинарное исследование проблем, связанных с развитием языка на основе консенсуса Delphi, в качестве ведущих экспертов своей 2-й фазы рекомендаций привлёк: 31-го логопеда (Speech-Language Therapist/Pathologist), 7 медицинских психологов, 8 психологов образования (психологи-педагоги), 2 педагогов, 4 представителей благотворительных организаций, 3 педиатров, 1 психиатра, 1 сурдолога. В результате соотношение врачей и неврачей среди ведущих экспертов составило 5:52. В такой ситуации рассчитывать, что руководящие принципы рекомендаций (в данном случае по терминологии) будут основываться на врачебных принципах, не приходится. Материалы данного консенсуса являются самой цитируемой литературой в области речевых расстройств (350 цитирований в международных публикациях), на него ссылаются самые современные клинические руководства по вмешательствам при задержках и расстройствах развития речи [144], по своему объёму они превосходят в несколько раз информацию из DSM-5 и МКБ-10, а даже частично сопоставимых по масштабу и значимости врачебных консенсусов не существует.

Таким образом, информационное поле (исключая молекулярно-генетические исследования) формируется под влиянием подавляющего преобладания влияния исследований, обзоров и консенсусных рекомендаций, организованных специалистами неврачебного профиля. С точки зрения критического анализа, такой дисбаланс в освещении свидетельствует о недооценке проблемы врачебным сообществом в международном масштабе.

Возможно, под влиянием этого информационного поля или по другим причинам, формулировки документов наиболее авторитетных в международном масштабе медицинских регуляторов о происхождении расстройств из группы ЛКН неконкретны или вызывают желание оппонировать им с научных позиций. Положения, зафиксированные в МКБ-10, вызывают определенные вопросы с точки зрения современной нейробиологии. В частности, утверждается, что специфические расстройства развития речи и языка якобы «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а трудности в освоении учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга». Такая концептуальная неопределенность в отношении этиологии легких когнитивных нарушений (ЛКН) наглядно иллюстрируется выводами, к которым пришли ведущие эксперты в ходе многонационального междисциплинарного исследования языковых проблем, проведенного по методу Delphi. В итоговом заключении консенсуса осторожно отмечается: «Факторы риска – биологические или экологические, статистически связанные с нарушениями речи, но их причинно-следственная связь с нарушениями речи - не выяснена или частична» [311]. Более же конкретное заключение данного авторитетного консенсуса указывает на то, что пренатальные/перинатальные факторы, по-видимому, не являются основными в формировании риска развития речевых нарушений [311], что вызывает вопрос, исходя из данных единичных исследований и логики клинического нейробиологического мышления. На основании результатов первых морфометрических исследований, показавших структурные корреляты изменений мозга при СДВГ и ЛКН, в более современной американской классификации DSM-5 расстройства из группы ЛКН вместе с СДВГ, аутизмом и интеллектуальной недостаточностью были помещены в рубрику расстройств нейроразвития. Но сомнительные с медицинской точки зрения подходы демонстрируются даже в этом более современном документе, в котором имеются спорные пункты, например, обязательное условие для постановки диагноза из рубрики трудностей обучения в виде «наличия симптомов, несмотря на проведение мероприятий, направленных на устранение этих трудностей». Факт наличия

данного критерия подвергается критике, как «большой разрыв в концепции нозологии – вероятно, это единственный диагноз в медицине, при котором в качестве критерия требуется негативная реакция на лечение» [173]. Среди факторов риска расстройства речи в DSM-5 приводятся только генетические факторы. Серьёзным следствием недостаточности системного патогенетического подхода к проблематике является отсутствие в регламентирующих документах МКБ-10 и DSM-5 указаний на возрастные сроки постановки диагноза для большинства ЛКН. Исключения составляют дисграфии, дислексии и дискалькулии, объединенные в рубрику трудностей школьного обучения, для которых условием постановки диагноза является период не менее 6 мес. от начала образовательного процесса. Это способствует формированию иллюзорного представления о том, что патология дебютирует в школьном возрасте, и соответственно, программирует дебют решения проблематики со школьного возраста, что с нейробиологических позиций поздно и менее эффективно, так как по современным данным процессы синаптогенеза, лежащие в основе нейропластичности и перестройки нарушенных звеньев когнитивного функционирования, как это было представлено выше, максимально активированы в возрасте от рождения до 5-7 лет. Только единичные ученые демонстрируют концептуальный медицинский подход и приводят, например, доказательства многофакторной причинной основы дислексии и рассматривают, в связи с этим, потенциальные факторы, которые могут компенсировать этот риск, а также акцентируют внимание на раннем выявлении предпосылок к дислексии и их устранению, не дожидаясь манифестации проблем с чтением в школьном возрасте [138]. Но эти единичные рекомендации не находят отражения в ведущих программных документах.

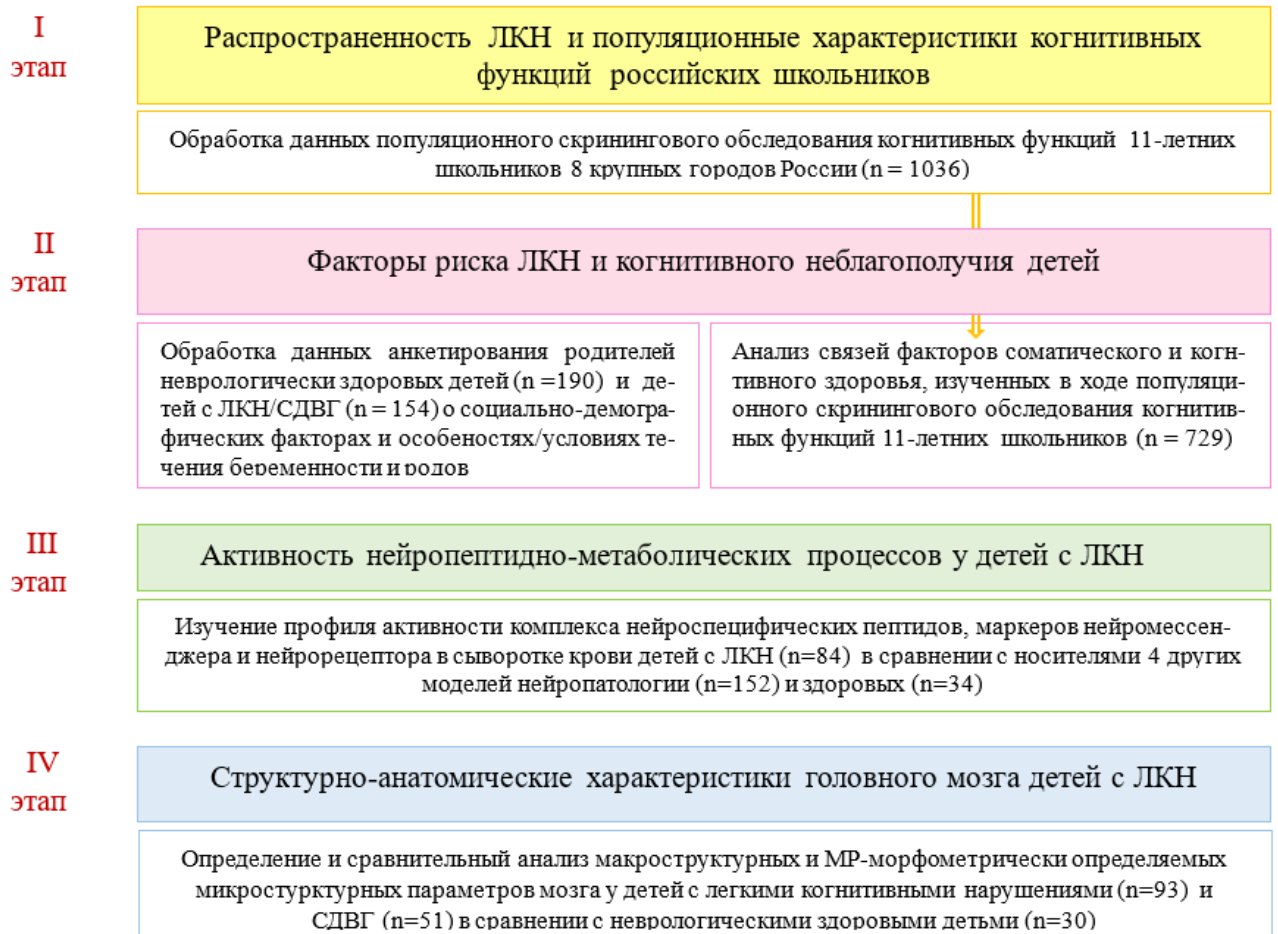
Таким образом, в настоящее время ощущается очевидный дефицит концептуальных системных исследовательских решений, которые могли бы поменять текущую парадигму организационных и практических подходов к проблеме ЛКН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол и дизайн исследования были одобрены на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» от 19 апреля 2024 г.

2.1. Дизайн исследования

Работа включает в себе 4 этапа, выполненных последовательно. Каждый из этапов представляет собой отдельное исследование с собственным дизайном и обособленной выборкой участников. Общий дизайн исследования представлен на рисунке 3.



На I этапе исследования для определения истинной распространенности легких когнитивных нарушений была проведена обработка данных популяционного скринингового обследования 11-летних российских школьников [45].

Расчет объема выборки основывался на прогнозируемой частоте встречаемости исследуемых состояний. Отбор участников по возрасту (учащиеся 5-х классов, 10–12 лет) был продиктован научными соображениями: именно в этот период академическая успеваемость, имевшая ключевое значение для работы, приобретает более отчетливый и стабильный характер по сравнению с младшими возрастными группами. Для решения масштабных исследовательских задач в наблюдение были включены школьники из крупных городов, представляющих семь разных регионов России. При этом столичные города, Москва и Санкт-Петербург, не вошли в выборку из-за специфики их образовательной среды. Чтобы обеспечить сплошной характер выборки, обследование проводилось целыми классами непосредственно в учебных заведениях.

Необходимость провести массовое и единовременное обследование школьников без прерывания учебного процесса определила обязательное условие – краткость тестирования. В связи с этим в работе был применен «метод-посредник», представлявший собой 20-минутное когнитивное тестирование для оценки шести основных когнитивных функций у всех 11-летних участников. Ранее исследовательской группой под руководством автора диссертации был создан и запатентован метод диагностики когнитивных функций в популяционных исследованиях среди детей 11 лет. Этот метод предлагает специальный «ключ» – схему, которая позволяет интерпретировать данные краткого скринингового теста для определения вероятного риска наличия сочетанных ЛКН [53]. Предполагалось, что сопоставление полученных в ходе обследования результатов с этим «ключом» и показателями успеваемости позволит рассчитать вероятностную частоту сочетанных ЛКН в исследуемой детской когорте. Анализ успеваемости являлся неотъемлемой частью работы, так как трудности в обучении и социализации

выступают одними из диагностических критериев для данной группы нарушений [168,230]. Данный подход принципиально отличается от методики селективного скрининга, применяемого в зарубежной практике, который подразумевает выделение из общей когорты группы высокого риска (неуспевающие дети) на основе документации с последующим углубленным изучением только этой группы. Использование «метода-посредника» позволило, пусть и в сокращенном формате, охватить оценкой все основные когнитивные функции у каждого ребенка. Это открыло дополнительные возможности для определения когнитивного профиля когорты, а также для изучения связей когнитивных функций с успеваемостью, праворукостью/леворукостью и параметрами здоровья, что в итоге повысило общую научную значимость работы.

В качестве исходных материалов использовались результаты одномоментного обследования российских школьников, которое проходило с апреля 2017 по апрель 2018 года в рамках совместного проекта РФ и Европейского регионального бюро ВОЗ. В выборку основного исследования вошли учащиеся из муниципальных образований, представлявших городское население всех федеральных округов России (ДФО, СФО, УФО, ПФО, ЦФО, СЗФО и ЮФО), что позволило учесть возможные географические, климатические, социально-экономические и этнические различия. С целью повышения воспроизводимости результатов в Уральском федеральном округе скрининг был проведен в двух городах, которые далее обозначаются как УФО1 и УФО2. Отбор муниципальных образований в каждом субъекте федерации производился случайным образом местными органами управления образованием.

Критерии включения: учащиеся 5-х классов обучения в средних общеобразовательных школах; возраст на момент обследования – >10 лет 6 мес. < 12 лет 5 мес. 29 дней.

Критерии невключения: сильная головная боль и другие симптомы ухудшения самочувствия в день обследования, зарегистрированные во время осмотра участников неврологом; острое инфекционное заболевание или обострение основного заболевания в день обследования (определялось на

основании задокументированного заключения, предоставленного школьным врачом); тяжелые двигательные и сенсорные нарушения, зарегистрированные во время осмотра неврологом.

Объём выборки составил 1036 участников, завершивших исследование.

Размер выборки для максимально ожидаемой 10% распространенности превышал почти в 7,5 раза минимально требуемое количество в случае допустимой погрешности в 5%; для погрешности в 1% размер выборки уступал в 3,3 раза необходимому количеству. Объём выборки был признан достаточным.

В I части II этапа исследования изучалась связь отдельных социально-демографических, а также анте - и интранатальных факторов с риском развития ЛКН у детей [44].

Обследование участников и кандидатов к включению проводилось в нескольких городах.

В городах Екатеринбург, Челябинск и Иркутск исследование было организовано на базе государственных общеобразовательных школ с привлечением учащихся. Процесс выбора учебных заведений проходил при содействии местных департаментов образования. Эти департаменты, в свою очередь, получали от региональных органов здравоохранения официальное письмо-приглашение, подготовленное исследовательской группой.

Ключевыми условиями для включения школы в проект были реализация стандартной общеобразовательной программы и готовность родительского сообщества к подписанию информированного согласия. В каждом отобранном учреждении к участию приглашались те классы, в которых была зафиксирована наибольшая доля родителей, давших предварительное устное согласие. Само обследование в каждой школе занимало до 5 дней и охватывало от 2 до 4 классов. Приглашение вместе с формами информированного добровольного согласия направлялось родителям школьной администрацией по электронной почте. Срок для ответа был установлен в одну неделю, при этом повторная рассылка не осуществлялась. К участию в исследовании допускались только те дети, чьи

законные представители предоставили подписанное информированное добровольное согласие в бумажном виде.

В городах Екатеринбург, Челябинск и Иркутск исследование было организовано на базе государственных общеобразовательных школ с привлечением учащихся. Процесс выбора учебных заведений проходил при содействии местных департаментов образования. Эти департаменты, в свою очередь, получали от региональных органов здравоохранения официальное письмо-приглашение, подготовленное исследовательской группой.

Ключевыми условиями для включения школы в проект были реализация стандартной общеобразовательной программы и готовность родительского сообщества к подписанию информированного согласия. В каждом отобранном учреждении к участию приглашались те классы, в которых была зафиксирована наибольшая доля родителей, давших предварительное устное согласие. Само обследование в каждой школе занимало до 5 дней и охватывало от 2 до 4 классов. Приглашение вместе с формами информированного добровольного согласия направлялось родителям школьной администрацией по электронной почте. Срок для ответа был установлен в одну неделю, при этом повторная рассылка не осуществлялась. К участию в исследовании допускались только те дети, чьи законные представители предоставили подписанное информированное добровольное согласие в бумажном виде.

В Москве исследование было осуществлено в детском консультативно-диагностическом центре, который является структурным подразделением НИИ педиатрии и охраны здоровья детей Научно-клинического центра №2 ФГБНУ «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского». Формирование выборки для исследования происходило непосредственно из числа семей, обратившихся в этот центр за консультативно-диагностической помощью для своих детей, начиная с детского возраста 5 лет.

Критерии включения в исследование: 1) возраст ребенка от 5 до 12 лет, 2) в группу ЛКН - наличие диагноза из группы ЛКН по результатам предварительного обследования, 3) в группу СДВГ – наличие диагноза СДВГ по результатам

предварительного обследования, 4) в группу контроля – неврологически здоровый ребёнок (критерий включения в группу контроля) по результатам предварительного обследования.

Для всех кандидатов к включению в основные клинические группы (ЛКН и СДВГ) верификация диагнозов, служащих основанием к включению в исследование, проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 по результатам осмотра невролога с обязательным подтверждением соответствующих когнитивных нарушений по результатам выполнения специализированных тестов при тестировании нейропсихологом и логопедом. Выставлялись следующие диагнозы из группы легких когнитивных нарушений: дисфазия развития, дислексия, дисграфия (при наличии дислексии диагноз дисграфии не выставлялся), диспраксия, дискалькулия, смешанное специфическое расстройство психологического развития, замедление нейродинамики (выставлялся только в сочетании с другими диагнозами из группы ЛКН, так как данный диагноз рассматривается отдельными специалистами и учеными [25,198], но не присутствует в МКБ-10).

Для всех кандидатов к включению в контрольную группу (неврологически здоровые дети) верификация статуса неврологически здорового ребенка проводилась неврологом на основании осмотра невролога, результатов нейропсихологического и логопедического тестирования.

Общие критерии невключения: наличие у ребёнка эпилепсии, ДЦП, других органических и генетически-обусловленных поражений ЦНС, наличие умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивного расстройства, вызывающего оппозиционного расстройства и других заболеваний психиатрического круга.

Критерии невключения в группу контроля: наличие легких когнитивных нарушений, СДВГ, наличие тиков, энуреза, заикания, регулярных головных болей и любых других неврологических симптомов, наличие рассеянной или крупноочаговой симптоматики при исследовании неврологического статуса, наличие невротических реакций, наличие любых жалоб на поведение ребенка со

стороны родителей, поведенческих расстройств, наличие неврологического или соматического инвалидизирующего заболевания.

С целью исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) все потенциальные участники проходили тестирование интеллекта по Векслеру. Кроме того, для отсева кандидатов по другим психиатрическим диагнозам, являющимся критериями невключения, при наличии соответствующих показаний организовывалась консультация психиатра.

После того как участник был официально включен в исследование, его родителям предоставлялись опросники для самостоятельного заполнения. Эти анкеты были посвящены сбору информации о социально-демографических, анте-, интранатальных и ранних неонатальных факторах. На предоставление заполненных форм отводился срок в один месяц.

Для проверки надежности данных была предусмотрена процедура оценки воспроизводимости ответов. В рамках этой процедуры определенной доле родителей через три месяца после первого анкетирования направляли тот же опросник повторно. Затем анализировалась степень совпадения между первоначальными и повторными данными, что позволяло оценить индивидуальную воспроизводимость заполнения опросника.

Все целевые показатели исследования были сформированы на основе обработки данных, полученных из заполненных родителями электронных анкет. Для обеспечения конфиденциальности применялся метод анонимизации: каждому участнику исследователи присваивали уникальный идентификационный номер, который использовался вместо личных данных.

Объём выборки составил 344 ребёнка: 190 неврологически здоровых детей и 154 ребенка с патологией (ЛКН и СДВГ).

Во II части II этапа исследования изучалась связь когнитивных функций и их нарушений с отдельными соматическими факторами у тех же участников, которые участвовали в исследовании изучения распространенности ЛКН на первом этапе [46]. Дизайн, условия проведения исследования, критерии включения/невключения и методология оценки когнитивных функций

представлены в описании первого этапа работы. Непосредственно во II части II этапа исследования проводились измерение и оценка соматических параметров участников, обработка результатов и анализ связей между когнитивно-академическими и соматическими параметрами. Выбор оцениваемых соматических параметров обосновывался приведенными в разделе 1.2. данными литературы о возможной связи когнитивных дисфункций с аллергическими заболеваниями (осмотр аллерголога, ФВД), ожирением (оценка ИМТ), лабораторными показателями (уровни гемоглобина, эритроцитов, гликированного гемоглобина, железа, другие показатели); известной корреляцией нейрокогнитивной деятельности с вегетативной регуляцией сердечной деятельности (ЭКГ), нарушением осанки (консультация ортопеда), патологией щитовидной железы (УЗИ щитовидной железы) и состоянием зрения (офтальмологическое обследование). Объем выборки составил 729 ребенка.

На III этапе работы был проведен анализ распределения комплекса нейроспецифических пептидов, а также маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови у детей, имеющих легкие когнитивные нарушения [68].

Исследование выполнялось на клинической базе консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ№2 РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского (г. Москва) в период с 1 сентября 2019 года по 1 июля 2022 года. Включение участников в исследование происходило из числа тех детей, чьи родители обратились за специализированной консультацией к детскому неврологу в указанный центр. Все диагностические процедуры для каждого пациента проводились в амбулаторном формате, при этом общая продолжительность обследований для одного участника была ограничена 30-дневным сроком.

В качестве объектов исследования содержания указанных нейроактивных компонентов были пациенты с ЛКН (группа С – Cognitive impairment), неврологически здоровые дети (группа N – норма, контроль), а также несколько групп сравнения. Каждая из этих групп сравнения представляла собой модель

патологий с известными дифференцированной этиологией. Подбор этих моделей был важен, так как сравнение профиля нейропептидной активности между моделями патологий с известной дифференцированной этиологией позволяло в целом интерпретировать механизмы действия нейропептидов в связи с тем, что для массива хронических неврологических патологий детства их эффекты остаются неизученными.

В качестве модели врожденных тяжелых поражений ЦНС в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита использовались последствия органических поражений головного мозга с выраженными нарушениями когнитивных функций (задержка психического развития в возрасте 5 лет, интеллектуальная недостаточность старше 5 лет) в сочетании с нарушениями крупной и мелкой моторики, детский церебральный паралич (группа S - Severe disorder). Детский церебральный паралич (ДЦП) и интеллектуальная недостаточность – наиболее частые последствия умеренных и тяжелых перинатальных поражений ЦНС [47,41]. Эта модель представляла тотальное выраженное врожденное органическое поражение ЦНС.

Модель приобретенных неорганических (так называемых функциональных нарушений) представляла комбинированная группа нарушений, не сопровождающихся когнитивными и моторными расстройствами: тики, цефалгии сосудистого генеза, обмороки, церебрастении (группа F – Functional disorder).

В качестве моделей врожденного сенсорного дефицита были выбраны две редкие нозологии: аниридии и глазокожная форма альбинизма (группа An – Aniridia, группа Al – Albinism). Эти состояния генетически детерминированы и обладают схожими офтальмологическими проявлениями: врожденным слабозрением и нистагмом. Однако они имеют генетически обусловленные различия. Аниридии связаны с мутациями в гене PAX6, который управляет эмбриональным развитием нескольких тканей и органов, включая глаза, поджелудочную железу и центральную нервную систему [209]. Глазо-кожная форма альбинизма также относится к редким генетическим состояниям с

врожденным слабовидением, и связана с мутациями группы генов, вовлеченных в синтез меланина и не экспрессируемых в ЦНС [398].

Таким образом, изолированные врожденные аниридии и глазо-кожная форма альбинизма представляли модели врожденного сенсорного дефицита генетической природы, связанные в одном случае с геном, экспрессируемым в глазах и ЦНС, в другом случае – с генами, экспрессируемыми только в глазах. С целью сравнения была сформирована группа не врожденного, а приобретенного (полиэтиологического характера) дефицита зрения – рано приобретенное слабовидение вследствие миопий (группа V - acquired Visual impairment).

Критерии включения:

Для всех участников: возраст от 3 до 16 лет включительно, наличие добровольного информированного согласия, подписанного официальным представителем ребенка, или самим ребенком в возрасте от 16 лет.

Для включения в группы (n =7):

Группа N (нормальные неврологические функции и зрение) – сочетание отсутствия психоневрологического заболевания, дезадаптивных эмоциональных/поведенческих реакций и слабовидения.

Группа С (легкие когнитивные нарушения без дефицита зрения) – заболевание из группы ЛКН: дисфазия развития, дислексия, диспраксия, смешанное специфическое расстройство психологического развития; отмечаемые первые симптомы когнитивного неблагополучия наблюдались как минимум не позднее первых 2-лет жизни; перинатальное поражение ЦНС в анамнезе.

Группа S (severe disorder, тяжелые резидуальные органические неврологические нарушения без дефицита зрения) – задержка психического развития или умственная отсталость в сочетании с моторными нарушениями, или детский церебральный паралич; отмечаемые первые симптомы наблюдались как минимум не позднее первых 2-лет жизни; перинатальное поражение ЦНС в анамнезе.

Группа F (functional disorder, приобретенные функциональные неорганические расстройства нервной системы без дефицита зрения) – заболевания

из группы нейрофункциональных и нейроперцептивных расстройств: церебрастения, синкопальные состояния нейрогенного генеза, хронические негенерализованные тики, мигренозные головные боли. Первые симптомы-предвестники наблюдались не ранее 3-лет жизни.

Группа An (aniridia, врожденное слабовидение, связанное с экспрессируемым в глазах и головном мозге гене) – врожденная изолированная аниридия (несиндромальная форма).

Группа Al (albinism, врожденное слабовидение, связанное с экспрессируемым только в глазах гене) – альбинизм (глазокожная форма).

Группа V (acquired visual impairment, приобретенное умеренное/выраженное слабовидение) – приобретенное умеренное/выраженное слабовидение вследствие миопии, первые симптомы появились или диагноз слабовидения был выставлен в возрасте до 5 лет.

Критерии включения в группу N «сочетание отсутствия психоневрологического заболевания, дезадаптивных эмоциональных/поведенческих реакций» устанавливался неврологом на основании результатов неврологического осмотра и клинико-психологического консультирования. Критерий включения «отсутствие слабовидения» устанавливался офтальмологом на основании результатов офтальмологического осмотра. Критерии включения «заболевание из группы легких нейрокognитивных нарушений», «детский церебральный паралич», «церебрастения», «синкопальные состояния нейрогенного генеза», «хронические негенерализованные тики», «мигренозные головные боли» в группы M, S, F устанавливались неврологом по результатам неврологического осмотра и нейропсихологической диагностики по А. Р. Лурия [12]. Критерии «отмечаемые первые симптомы наблюдались как минимум не позднее первых 2-лет жизни», «перинатальное поражение ЦНС в анамнезе» для включения в группы C, S определялись неврологом на основании выписки из амбулаторной карты, либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте. Критерий включения «умственная отсталость в сочетании с моторными нарушениями» в группу S устанавливался неврологом на основании результатов

осмотров психиатра, невролога и при наличии показателя общего интеллекта < 70 по результатам тестирования интеллекта методикой WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) у детей старше 5 лет [417,77]. Критерий включения «задержка психического развития в сочетании с моторными нарушениями» в группу S устанавливался неврологом на основании результатов осмотров невролога и при наличии показателя познавательно-речевого развития < 24 по результатам психолого-педагогической диагностики по Е. А. Стребелевой у детей младше 5 лет. Критерии включения «врожденная изолированная аниридия», «альбинизм (глазокожная форма)», в группы An, A1 устанавливались офтальмологом на основании задокументированного, генетически верифицированного диагноза, подтвержденными данными офтальмологического осмотра. Критерий включения в группу V «приобретенное умеренное/выраженное слабовидение вследствие миопии» устанавливалась офтальмологом на основании результатов офтальмологического осмотра – по этому критерию острота зрения лучше видящего глаза составляла $< 0,3$. Критерий включения в группу V «первые симптомы появились или диагноз слабовидения был выставлен в возрасте до 5 лет» устанавливалась офтальмологом на основании анамнестических сведений и данных медицинской документации.

Критерии невключения:

Для всех участников: 1) эпилепсия; 2) генерализованные тики; 3) острая стадия неврологического заболевания (черепно-мозговая травма, острое нарушение мозгового кровообращения, нейроинфекция, острая нейропатия); 4) нейродегенеративное заболевание; 5) нейрометаболическое заболевание; 6) обострение хронического заболевания ЦНС; нарушения слуха 7) расстройство аутистического спектра; 9) другое психиатрическое заболевание (шизофрения, биполярное аффективное расстройство, депрессия);) острое инфекционно-воспалительное заболевание, включая недельный период после выздоровления; 10) обострение аллергического заболевания, включая недельный период после выздоровления; 11) обострение хронического соматического заболевания, включая недельный период после выздоровления. Критерии 1, 2, 3, 4, 5, 6 определялись на

основании результатов осмотра невролога, критерии 7, 8 – на основании результатов осмотра психиатра, критерии 9, 10, 11 – на основании результатов осмотра педиатра.

Для групп С, S, F – слабовидение любой степени (острота зрения $\leq 0,5$), критерий определялся офтальмологом по результатам офтальмологического обследования.

Для групп N, C, S, F, V – наличие перенесенного острого неврологического заболевания после рождения в анамнезе. Критерий определялся по данным выписки из амбулаторной карты, либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.

Для групп N, F и V – отсутствие перинатального поражения ЦНС в анамнезе. Критерий определялся по данным выписки из амбулаторной карты, либо по данным, содержащимся в самой амбулаторной карте.

Для группы V – отсутствие у близкого родственника врожденного или рано приобретенного слабовидения. Критерий определялся на основании информирования официальным представителем ребенка.

Объём выборки составил 270 детей: 34 неврологически здоровых, 84 – с ЛКН и 152 – с другой нейропатологией.

На IV этапе работы проведены определение и сравнительный анализ МР-морфометрических параметров мозга и обзорная оценка МР-изображений головного мозга у детей с ЛКН и сопутствующим СДВГ [43,71].

Участники для данного исследования привлекались из числа обратившихся за врачебной или психологической помощью в консультативно-диагностический центр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», расположенного в Москве. Старт научной работы пришелся на январь 2022 года. Для каждого участника продолжительность диагностических процедур после официального включения в проект варьировалась в диапазоне от одного дня до трех месяцев. В представленной работе обобщены и проанализированы данные, полученные от всех участников, прошедших обследование с момента начала исследования по июль 2024 года включительно.

Критерии включения:

Общие критерии включения для всех групп участников: возраст от 7 лет 1 дня до 8 лет 12 мес. 31 дня включительно в интервале от момента включения до завершения обследования; проживание в г. Москве или в Московской области; заполненное и подписанное законными представителями детей информированное добровольное согласие в бумажной форме.

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

Для всех кандидатов к включению в основные группы верификация диагнозов, служащих основанием к включению в исследование, проводилась в соответствии с критериями МКБ-10 по результатам осмотра невролога с обязательным подтверждением соответствующих когнитивных нарушений (для невнимательного типа СДВГ – функции произвольного внимания, для импульсивно-гиперактивного типа СДВГ – функции торможения импульсов, для комбинированного типа – обеих этих функций, для дисфазии развития – функций речи, для диспраксии – функции праксиса, для дислексии – функции чтения, для дисграфии – функции письменной речи, для дискалькулии – функции счета и арифметических действий, для смешанных расстройств – несколько из перечисленных и других когнитивных функций) по результатам выполнения специализированных тестов при тестировании нейропсихологом и логопедом. Для подтверждения симптомов СДВГ использовался опросник ADHD RS-IV [73,92]. Для исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) всем кандидатам к включению проводилось тестирование интеллекта по Векслеру. Для исключения других психиатрических диагнозов невключения в исследование проводилась консультация психиатра.

Дополнительные критерии включения в группу контроля (условно неврологически здоровые дети): отсутствие жалоб

родителей/учителей/воспитателей на трудности учебной/познавательной деятельности и на проблемное поведение ребенка; отсутствие резидуальных неврологических симптомов при исследовании неврологического статуса неврологом; отсутствие органических и функциональных неврологических заболеваний (включая тики, энурез, изолированные дизартрии, дислалии, регулярные головные боли, нарушения сна, пароксизмальные состояния и другие патологические состояния), умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, других психических расстройств; отсутствие хронических инвалидизирующих соматических заболеваний.

Критерии невключения:

Критерии невключения в основные группы: наличие какого-либо из следующих расстройств – органических неврологических заболеваний, умственной отсталости, расстройства аутистического спектра, оппозиционно-вызывающего расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, других психических расстройств.

Выборка формировалась из детей, проживающих в Московской агломерации. Всего в исследование было включено 150 участников. Один из участников отказался проводить МРТ головного мозга, пятеро не смогли полностью пройти исследование. К обзорной оценке МР-изображений были допущены данные 144 участников, из них ВИ 90 участников были пригодны для морфометрической обработки.

Объём выборки составил 144 участника: 30 неврологически здоровых, 114 с патологией: 93 – с ЛКН, 51 – с СДВГ (из них 30 участников имело одновременно и ЛКН и СДВГ).

2.2. Методы исследования

Методологическую основу данной работы составил комплекс подходов, включающий аналитический, эпидемиологический, клинический (в том числе физикальный осмотр, сбор анамнеза и жалоб), лабораторно-инструментальные, исторический и статистический методы.

На всех стадиях исследования активно применялся аналитический метод. Он использовался для обработки деперсонализированных баз данных, которые содержали информацию об участниках. Эти базы были сформированы на основе результатов когнитивного тестирования, физикальных осмотров, лабораторных анализов, МР-морфометрических параметров и данных инструментальных обследований, а также сведений, полученных в ходе анкетирования и интервьюирования. Помимо этого, аналитический метод был задействован при обработке промежуточных и итоговых результатов, а также сыграл ключевую роль в формулировании основных выводов диссертационного исследования.

Эпидемиологический метод был реализован посредством проведения анкетирования и интервьюирования родителей участников. На II этапе для анкетирования родителей использовали разработанный опросник о социально-демографических, ante-, интранатальных и ранних неонатальных факторах в электронной форме. Опросник был анонимизирован – в качестве идентификатора вводился идентификационный номер, присвоенный исследователями.

Специально разработанный опросник включал 45 вопросов: об образовании и возрасте родителей на момент наступления беременности; семейном статусе на момент наступления беременности; состоянии здоровья родителей до наступления беременности; количестве желанных, но не выношенных беременностей до настоящей беременности; употреблении алкоголя, наркотических средств и курения каждого из биологических родителей до беременности и биологической матерью во время беременности (вопросы касались периодичности употребления в разные периоды беременности); способе зачатия; порядковом числе беременности; очередности рождения ребёнка; материнских стрессах в период беременности; работе матери в период беременности; контакте матери с производственными/токсическими запахами в период беременности; состоянии здоровья беременной; многоплодности беременности; состоянии внутриутробного ребёнка; сроках родов; месте и технике родов; типе родов; длительности родов; отхождении вод в родах; применении стимуляции; применении дополнительных пособий в родах; применении анестезии в родах; состоянии новорожденного в

родах; оценке APGAR; состоянии новорожденного в течение первой недели жизни. Полное содержание опросника представлено в приложении А.

Факторы в период беременности регистрировались отдельно по периодам: до 6-й недели, с 7-й по 12-ю, с 13-й по 18-ю, с 19-й по 24-ю, с 25-й по 30-ю, с 31-й по 36-ю, с 37-й недели беременности. Часть вопросов допускала множественный выбор неограниченного количества вариантов ответов, часть – только один вариант. Вопросы, которые требовали выбор из предложенных вариантов, всегда включали вариант «Другое», при выборе которого респонденты должны были дать ответ в текстовом виде.

С целью дополнительного обобщения результатов и получения данных для дополнительных целевых показателей исследователи преобразовывали переменные для получения комбинированных и обобщенных данных, в том числе с фиксацией бинарных показателей. Анализировались и сравнивались частоты первичных вариантов опрашиваемого признака, частоты вторичных и третичных (комбинированных и обобщенных) признаков.

Клинические методы на всех этапах включали сбор жалоб, данные осмотра с запротоколированной оценкой неврологического статуса. Для подтверждения на II, III и IV этапах диагноза СДВГ использовался опросник ADHD RS-IV [73,92].

Индекс массы тела (ИМТ) определяли во II части II этапа по формуле $I = m/h^2$, где m – масса тела в килограммах, h – рост в метрах (измерял педиатр во время физикального осмотра). Показатель ИМТ анализировали как количественный параметр в относительных единицах. К случаям ожирения относили участников, у которых соотношение «ИМТ/возраст» превышала медианное значение, указанное в стандартных показателях физического развития детей (ВОЗ), более чем на два стандартных отклонения.

По результатам физикального осмотра на во II части II этапа педиатром регистрировались категориальные параметры: отсутствие или наличие патологии кожи; по аускультативным данным – отсутствие или наличие аритмии, отсутствие или наличие сердечных шумов; количественные параметры – ИМТ.

На II этапе по результатам физикального осмотра и на основании сведений медицинской карты аллергологом регистрировались категориальные параметры: отсутствие бронхиальной астмы или наличие лёгкой интермиттирующей бронхиальной астмы / лёгкой персистирующей бронхиальной астмы.

Оценка состояния осанки на II этапе проводилась ортопедом с помощью физикального осмотра. Регистрировались категориальные показатели: отсутствие патологии или наличие кифотического/кифосколиотического/сколиотического нарушения осанки.

На II этапе остроту зрения, состояние аккомодации и органа зрения определял офтальмолог с помощью стандартной диагностической процедуры с применением проектора офтальмологических знаков HUVITZ, оправы пробной универсальной ОПУ-01, набора пробных очковых линз Ship Nippon, автокераторефрактометра Topcon KR-800, щелевой лампы Keeler KSL-Z с набором диагностических линз. Остроту зрения определяли для каждого глаза в количественных относительных единицах от 0 до 1 (минимум 0 – максимум 1). Регистрировались категориальные показатели: отсутствие патологии или наличие астигматизма/ гиперметропии/ миопии/ очковой коррекции.

Для исключения интеллектуальной недостаточности (умственной отсталости) всем детям - кандидатам на включение в группы патологии на II, III и IV этапах проводилось с помощью методики определения интеллекта WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children) у детей старше 5 лет [77,417]. Оценивались показатель общего, вербального и невербального интеллекта (коэффициент интеллекта в баллах, КИ). Помимо количественных показателей, на III этапе согласно указанной методике определяли уровни интеллектуального развития: умственный дефект ($КИ \leq 69$), пограничный уровень (КИ 70 – 79), сниженная норма (КИ 80 – 89), средний уровень (КИ 90 – 109), «хорошая норма» (КИ 110 – 119), высокий интеллект (КИ 120 – 129), весьма высокий интеллект ($КИ \geq 130$).

Измерение и оценка когнитивных функций на всех этапах исследования проводилась нейропсихологом, методология оценки представлена в таблице 2.

Таблица 2. Основные характеристики применяемых когнитивных субтестов на I этапе

Оцениваемая субтестами когнитивная деятельность	Наименование субтеста и методики, в которой он представлен	Результат оценки
Кратковременная слухоречевая память	«Запоминание 10 слов», нейропсихологическая диагностика по Лурия [12,39]	Процент точно воспроизведенных слов из 10 предложенных слов
Наглядно-образное мышление	«Понимание сюжетных картинок», Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-I) [77,417]	Процент разложенных в правильной последовательности картинок из трех серий картинок (сюжетов)
Вербально-логическое мышление	«Простые аналогии», нейропсихологическая диагностика по Лурия [12,39]	Процент правильно указанных аналогий их 5 предъявленных аналогий
Конструктивный праксис	«Кубики Кооса», Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-I) [77,417]	Процент правильно выполненных заданий из трех предложенных заданий
Зрительно-пространственное восприятие/память	«Мнемотест», компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат» [35]	Процент правильных находений световых образов после их 20 предъявлений в различных локациях
Произвольное внимание	«Внимание по расстановке чисел», компьютерный психофизиологический комплекс «Психомат» [35]	Процент безошибочных действий при расстановке чисел от 1 до 25 в порядке возрастания

Под интегративной когнитивной успешностью понималась категориальная оценка, в рамках которой участник с помощью статистической процедуры кластеризации данных относился к одному из двух когнитивных кластеров: «более успешному» или «менее успешному». Основанием для такого статистического разделения служили итоговые результаты выполнения всех шести когнитивных субтестов (процедура деления на когнитивные кластеры описана в разделе, посвященном статистическому анализу).

Определение ведущей руки основывалось на едином мнении двух психологов, наблюдавших за выполнением заданий. Если консенсус между специалистами не достигался, данные такого ребенка из дальнейшего анализа

исключались. Дополнительный отсев проводился на основе полуструктурированного интервью с неврологом. Из анализа исключались: 1) дети, оцененные психологами как праворукие, но давшие утвердительный ответ на вопрос невролога: «Помнишь ли ты, что раньше активно использовал(а) в игре или учебе левую руку, или делаешь это сейчас?»; 2) дети, оцененные как леворукие, но положительно ответившие на вопрос невролога: «Помнишь ли ты, что раньше активно использовал(а) в игре или учебе правую руку, или делаешь это сейчас?». Благодаря такому строгому многоступенчатому подходу, который позволил исключать участников с явными или скрытыми признаками амбидекстрии, а также переученных левшей, удалось сформировать в условиях экспресс-обследования максимально гомогенные группы праворуких и леворуких детей.

На II, III и IV этапах исследования всем детям проводилось нейропсихологическое тестирование по Лурия (модификация Глозман) с оценкой по 7 бальной шкале результативности выполнения субтестов на каждую из следующих когнитивных функций: контроль и произвольная организация деятельности, слухо-речевая память, зрительная память, слухо-неречевой гнозис, слухо-речевой гнозис, зрительно-предметный гнозис, зрительно-пространственный гнозис, устная речь, кинестатический, динамический, конструктивный праксис, наглядно-образное мышление, вербально-логическое мышление [12]. Методика используется для оценки функций внимания и организации произвольной деятельности при СДВГ, а также при различных ЛКН [56,80].

На II, III и IV этапах исследования всем детям проводилось логопедическое тестирование «Методика обследования чтения вслух и про себя у младших школьников» О.Б. Иншаковой, Т.В. Ахутиной. Тестировалось чтение: отдельных букв, слогов, трех- и четырехбуквенных слогов; квазислов; текстов различной сложности; стандартное и орфоэпическое чтение частотных слов; стандартное и орфоэпическое чтение низкочастотных слов. Оценивалось: продуктивность выполнения заданий; количество и характер ошибок; использование слежения пальцем при чтении и фиксация руки, которой выполняется слежение; способ

чтения слов, текстов, скорость чтения; выразительность при чтении текстов; оценка пересказа текста; оценка доступности текста. [78]

На II, III и IV этапах исследования всем детям проводилось логопедическое обследование письма младших школьников О.Б. Иншаковой. Тест письменных достижений»: самостоятельное написание имени и фамилии; письмо печатных букв, известных ребенку; письмо под диктовку печатных букв; письмо под диктовку слогов; письмо печатными буквами под диктовку слов; письмо под диктовку предложений; списывание печатных слов; вставка пропущенных букв в слова; исправление ошибок в словах [38].

Лабораторно-инструментальные методы применялись на II, III и IV этапах исследования.

Клинический анализ крови проводился всем детям во II части II этапа исследования с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Япония), определяли содержание гемоглобина (г/л), количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ /л), средний объём эритроцита (MCV – фемтолитры, фл), распределение эритроцитов по ширине (RDW-CV – в %), относительное содержание ретикулоцитов (%), содержание гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He - пикограммы, пг).

Биохимические параметры крови определяли всем детям во II части II этапа исследования автоматическим биохимическим анализатором Cobas C 311 (Roche Diagnostics, Швейцария): содержание общего белка (г/л), С-реактивного белка (СРБ - мг/л), глюкозы (ммоль/л), гликированного гемоглобина (%) и железа (мкмоль/л). В качестве референсных интервалов использовали: для уровня гемоглобина – 120-160 г/л; количества эритроцитов - 4,5 – 5,3 $\times 10^{12}$ /л; MCV – 78-100 фл; RDW-CV – 12-15 %; относительного содержания ретикулоцитов – 0,2-1,3%; RET-He – 28,4-35,6 пг; общего белка – 60-80 г/л; СРБ: 0-5 мг/л; глюкозы – 3,3 – 5,5 г/л; гликированного гемоглобина - < 5,2%; железо – > 12,5 мкмоль/л.

Всем детям на III этапе для определения содержания в сыворотке крови нейроспецифических пептидов, синтазы NO и антител к NR2 глутаматному рецептору использовался автоматизированный компактный иммуноферментный

анализатор. Все обозначенные пептиды, а также маркеры нейромессенджера и глутаматного рецептора определяли методом иммуноферментного анализа (прибор – автоматический иммуноферментный анализатор LAZURITE, США). Наборы диагностикумов для нейротрофического фактора мозга, бета-секретазы, нейрегулина 1, нейротрофинов 3 и 4, а также сиртуина 1 произведены RayBiotech (США), для фактора роста нервов – R&D Systems (США), для синаптофизина и синтазы-1 оксида азота – Cloud-Clone Corp. (Китай), антитела к глутаматным рецепторам NR2 – ООО «ДРД» (Россия). Содержание нейропептидов и нейромаркеров представлено в виде количественных данных, представлены медианы, средние значения и средние квадратичные отклонения содержания нейропептидов и нейромаркеров в группах.

Оценку функции внешнего дыхания (ФВД) проводили всем детям во II части II этапа исследования с помощью портативного спирографа MasterScreen (Германия). Показатели ФВД – количественные, в процентах. Критерием оценки «умеренное снижение ФЖЕЛ» являлось снижение функциональной жизненной емкости легких менее 80% от должного. Критерием оценки «значительное снижение ФЖЕЛ» являлось снижение функциональной жизненной емкости легких менее 65% от должного.

Электрокардиография (ЭКГ) проводили всем детям во II части II этапа исследования с помощью электрокардиографа Mortara Eli 150 (США). Единицы измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) – уд/мин, единицы измерения интервалов PQ, QRS, QT – в мс. Критерием «наличие сердечной аритмии» являлась разница между минимальной и максимальной ЧСС на рутинной ЭКГ более 30 уд/мин. Критерием «нарушение ритма сердца – суправентрикулярная экстрасистолия (СВЭС)» являлось наличие на ЭКГ суправентрикулярной экстрасистолы (1 и более). Критерием «нарушение ритма сердца – желудочковая экстрасистолия (ЖЭС)» являлось наличие на рутинной ЭКГ желудочковой экстрасистолы (1 и более). Критерием «удлинение интервала QT» являлось удлинение интервала QTc на рутинной ЭКГ на фоне средней ЧСС более чем 450 мс.

Оценка структурного состояния щитовидной железы (ЩЖ) проводилась всем детям во II части II этапа исследования с помощью прибора ультразвуковой диагностики Esaote Mylab α (Италия). Регистрировались категориальные параметры: отсутствие или наличие изменений щитовидной железы; отсутствие или наличие аномалии развития ЩЖ/диффузных паренхиматозных изменений ЩЖ/ кистозных изменений ЩЖ/ увеличения объёма ЩЖ/ диффузных паренхиматозных изменений и увеличения объёма ЩЖ/ кистозных изменений и увеличения объёма ЩЖ/ фокальных образований ЩЖ.

Аудиологическое обследование на III этапе проводилось всем детям согласно стандартизированной методике и включало: регистрацию отоакустической эмиссии (с помощью аппарата Нейро-Аудио), тимпанометрию (с помощью аппарата «Аудио-СМАРТ»), тональную пороговую аудиометрию (с помощью клинического высокочастотного аудиометра АС 40 с двумя независимыми каналами для исследований по воздушному и костному звукопроведению), речевую аудиометрию в свободном звуковом поле (с помощью аудиометра АС40). На основании сурдологического заключения участник определялся в три подгруппы: нормальный слух, кондуктивная тугоухость, нейросенсорная тугоухость. По результатам речевой аудиометрии участнику назначался один из 5 уровней распознавания речи: уровень 1 – 100% разборчивость при предъявлении стимула громкостью в 50 и 60 децибел (Дб); уровень 2 – 100% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 60 Дб и 90% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 50 Дб; уровень 3 – 90% разборчивость при предъявлении стимула громкостью 60 Дб; уровень 4 – разборчивость ниже 90% при предъявлении стимула громкостью 60 Дб; уровень 5 – разборчивость ниже 50% при предъявлении стимула громкостью 60 Дб. Также по результатам речевой аудиометрии проводилась регистрация количественного параметра: порога распознавания речи в Дб.

Состояние обоняния на III этапе проводилось всем детям с помощью ольфактометрии, которая содержала определение порога обоняния трех ольфактантов (настойки валерианы, уксусной кислоты, нашатырного спирта) и

способность идентификации одоранта с помощью специальной ольфактометрической методики [54]. Количественная оценка порога обоняния и идентификационной способности проводились в баллах согласно указанной методологии.

Для получения основных показателей всем участникам на IV этапе проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на высокопольном МР-томографе Philips Ingenia 3.0T (Best, Нидерланды) с помощью 32-канальной головной радиочастотной катушки.

Данные обзорной оценки МР-изображений головного мозга в виде зафиксированных макроструктурных изменений вносились в регистрационную карту. За вентрикуломегалию принимались размеры боковых желудочков с показателем индекса Эванса $> 0,3$, за асимметрию желудочков принимались различия в размере поперечника желудочка (от межжелудочковой перегородки до стенки бокового желудочка) между левым и правым боковым желудочком более 10%.

Для проведения МР-морфометрии были получены 3D T1-взвешенные изображения (T1-ВИ) с толщиной среза 1 мм, время сканирования составляло ~3 мин. Для полуавтоматической обработки морфометрических данных с полученных изображений использовалось программное обеспечение FreeSurfer. В программе FreeSurfer контурирование и реконструкция корковых извилин проводится на основании атласа мозга Desikan – Killiany [96].

Контроль качества включал осмотр обработанных и необработанных T1-ВИ и сортировку изображений согласно рейтинговой системе [334], в соответствии с которой принимались следующие решения: «допустимы для обработки», «требуют проверки» и «недопустимы для обработки». Полученные по результатам обработки FreeSurfer первичные морфометрические данные общих объемов, объемов желудочков, долек мозжечка и подкорковых ядер измерялись в миллиметрах кубических (мм³), площади поверхности извилин – в миллиметрах квадратных (мм²), толщины серого вещества извилин – в миллиметрах (мм). Объемы коры извилин больших полушарий определялись вторично как производное площади

поверхности и толщины серого вещества извилины и выражались в мм³. Относительные объемы коры извилин определились в результате деления абсолютного объема коры извилины на общий внутричерепной объем. Таким же образом определялись относительные объемы подкорковых ядер, коры больших полушарий, белого вещества больших полушарий, боковых желудочков и долек мозжечка.

В таблицах 3 и 4 представлены мозговые параметры, оцениваемые с помощью МР-морфометрии.

Таблица 3. Общие морфометрические параметры мозга, полученные при постпроцессинговой полуавтоматической обработке МР-изображений мозга ПО FreeSurfer

Параметры	Единицы измерения
Объём серого вещества коры левого полушария ГМ	мм ³
Объём серого вещества коры правого полушария ГМ	мм ³
Общий объём серого вещества коры ГМ	мм ³
Средняя толщина коры левого полушария ГМ	мм
Средняя толщина коры правого полушария ГМ	мм
Средняя толщина коры ГМ	мм
Общая площадь поверхности коры левого полушария ГМ	мм ²
Общая площадь поверхности коры правого полушария ГМ	мм ²
Общая площадь поверхности коры ГМ	мм ²
Объём белого вещества левого полушария ГМ	мм ³
Объём белого вещества правого полушария ГМ	мм ³
Общий объём белого вещества ГМ	мм ³

Продолжение таблицы 3

Параметры	Единицы измерения
Объём подкоркового серого вещества ГМ	мм ³

Супратенториальный объём головного мозга	мм ³
Супратенториальный объём головного мозга без желудочков	мм ³
Общий объём мозга	мм ³
Общий объём мозга без желудочков	мм ³
Объём желудочков и сосудистых сплетений	мм ³
Объём маски – не нулевых воксельных участков головного мозга	мм ³

Таблица 4. Локальные морфометрические параметры мозга, полученные при постпроцессинговой полуавтоматической обработке МР-изображений мозга ПО FreeSurfer

Области	Параметры	Единицы измерения
34 извилины/части извилин коры головного мозга отдельно для каждого полушария: верхняя лобная, ростральная средняя лобная, каудальная средняя лобная, оперкулярная, триангулярная, орбитальная, лобный полюс, латеральная окципитальная, латеральная орбитофронтальная, медиальная орбитофронтальная, энторинальная, ростралнопередняя поясная, каудальнопередняя поясная, перешеек поясной, задняя поясная, прецентральная, парацентральная, постцентральная, верхняя теменная, нижняя теменная, надкраевая, островковая, верхняя височная, средняя височная, нижняя височная, зона вокруг верхней височной борозды, височный полюс, поперечновисочная, парагиппокампальная, веретенообразная, латерально окципитальная, преклиновидная, клиновидная, околошпорная	Площадь поверхности	мм ²
	Толщина	мм
Подкорковые структуры – отдельно для каждого полушария: гиппокамп, таламус, прилежащее ядро, миндалина, скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро	Объём	мм ³
По 12 долек мозжечка с каждой стороны	Объём	мм ³
Левый и правый боковые желудочки	Объём	мм ³

2.3. Методы статистической обработки

Размер выборки на I этапе рассчитывался на основании формулы Кохрейна:

$$N = (Z^2 \times P \times (1 - P)) / E^2,$$

где n – объем выборки; Z – значение стандартного нормального распределения, связанное с выбранным уровнем значимости (α); p – ожидаемая распространенность; E – допустимая погрешность.

Значение стандартного нормального распределения для 95%-го доверительного интервала составляло 1,96; ожидаемая распространенность на основе опубликованных данных использовалась в двух версиях: минимальной – 3% ($P = 0,03$) и максимальной – 10% ($P = 0,10$); допустимая погрешность рассчитывалась для 5% ($E = 0,05$) и 1% ($E = 0,01$). Размер генеральной совокупности исследования крупный, поэтому игнорировался, так как крупные генеральные совокупности (более 1000) не оказывают существенного влияния на расчет ожидаемой выборки по Кохрейну. Результаты расчета показали, что для 5% погрешности размер выборки должен составлять от 45 (в случае предполагаемой распространенности 3%) до 139 (в случае предполагаемой распространенности 10%) участников. Для 1% погрешности размер выборки должен составлять от 1118 (в случае предполагаемой распространенности 3%) до 3453 (в случае предполагаемой распространенности 10%) участников.

Анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Также статистический анализ на этапах I и II части II этапа выполнялся с использованием модулей `matplotlib`, `scipy`, `pandas` и `numpy` в Python версии 3.9 и R версии 4.1.3.

Для проверки соответствия распределения данных нормальному закону применялся одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова. Если распределение признака оказывалось ненормальным, анализ различий проводился с использованием непараметрических статистических критериев. При описании количественных показателей указывались медиана (с 25-м и 75-м перцентилями, квартили Q1-Q3), средние значения и среднеквадратичное отклонение.

При сопоставлении независимых подгрупп использовались следующие методы: критерий Манна–Уитни для сравнения двух выборок и критерий Краскела–Уоллиса для трех и более выборок. Категориальные признаки сравнивались с

помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Анализ взаимосвязей между количественными параметрами осуществлялся методами корреляционного анализа по Спирмену (для ненормального распределения) и по Пирсону (для нормального), тогда как для категориальных параметров применялся корреляционный анализ по Тау-б Кендалла.

Кластеризация данных проводилась с помощью алгоритма k-средних. Оптимальное число кластеров определялось на основе метода суммы квадратов ошибок (SSE). Во всех процедурах проверка гипотез была двусторонней, при этом статистически значимыми признавались результаты при уровне $p < 0,05$.

Для оценки совокупного влияния факторов на когнитивную успешность и успеваемость был применен линейный регрессионный анализ. В свою очередь, для выявления предикторов использовался логистический регрессионный анализ. Модель строилась методом пошагового включения факторов, которые приводили к улучшению ее показателей. Для анализа связей между отдельными показателями рассчитывался коэффициент тау-б (τ) Кендалла. Качество итоговой модели оценивалось путем построения ROC-кривой с определением чувствительности и специфичности. Результаты регрессии для каждой переменной представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Уровень статистической значимости для различий был принят как $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЛЁГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ И ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У РОССИЙСКИХ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

На первом этапе исследования для определения истинной распространенности легких когнитивных нарушений и оценки организации когнитивных функций детей в целом была проведена обработка данных популяционного скринингового обследования 11-летних российских школьников [45].

3.1. Клинико-эпидемиологическое исследование распространенности лёгких когнитивных нарушений у детей

В анализ были включены данные всех 1036 участников, завершивших исследование. Средний медианный возраст составил 11,33 (11,10 - 11,61) лет, доля девочек составила 51%. В исследовании использовался «метод-посредник» – краткосрочное 20-минутное когнитивное тестирование шести основных когнитивных функций (6 субтестов). Все участники были обследованы этим методом (методология представлена в раздее 2.2.). Ранее вне данного исследования было проведено обследование этим методом-посредником двух групп 11-летних детей: с уже установленными сочетанными диагнозами из группы ЛКН и здоровых [53]. Сравнение результатов тестирования методом-посредником этих двух групп позволило получить так называемый ключ – вероятность наличия сочетанных ЛКН в зависимости от результата тестирования методом-посредником; данный способ диагностики отражен в авторском патенте [53]. Ключ в данном способе оценки когнитивных функций приводится в виде двух таблиц: в первой из них представлены пороговые значения результата выполнения каждого из шести субтестов, которые относят результат к группе риска ЛКН (таблица 5).

Во второй таблице представлена вероятность ЛКН в зависимости от количества субтестов, выполненных участником на уровне ЛКН (таблица 6).

Таблица 5. Тестовые критерии отнесения к группе риска легких когнитивных нарушений по способу оценки когнитивных функций [53].

Субтест	Запоминание 10 слов	Понимание сюжетных	Простые анalogии	Кубики Кооса	Мнемотест	Внимание по
---------	------------------------	-----------------------	---------------------	-----------------	-----------	----------------

		картинок				расстановке чисел
Результат, %	≤ 40	≤ 40	≤ 67	≤ 67	≤ 64	$\leq 68,26$

Таблица 6. Вероятность легких когнитивных нарушений при различном количестве субтестов, выполненных участниками на уровне ЛКН [53].

Выполнение субтестов на уровне ЛКН	0 субтестов из 6	1 субтест из 6	2 субтеста из 6	3 субтеста из 6	4 субтеста из 6	5 субтестов из 6	6 субтестов из 6
Вероятность ЛКН по способу оценки когнитивных функций [53], %	4,54	4,54	31,83	54,56	77,28	90,92	95,46

После сопоставления результатов обследования методом-посредником участников на первом этапе с ключом, а также с успеваемостью, планировалось получить вероятную частоту сочетанных ЛКН у детей обследованной когорты.

Проводилась оценка следующих когнитивных факторов: 1) количественные результаты выполнения 6 субтестов отдельных когнитивных функций; 2) оценка количества субтестов, выполненных на уровне ЛКН – категориальная, состояла из семи вариантов: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 субтестов, выполненных на уровне сочетанных ЛКН (согласно критериям, изложенным в таблице 5 [53]). Оценивалась академическая успеваемость по каждой из трёх дисциплин (математика, русский язык, литература) – в баллах от 2, 3, 4, 5 по итогам ближайшей к моменту обследования завершённой учебной четверти/семестра. К слабоуспевающим относили участников, которые из трех оценок успеваемости по разным дисциплинами имели две и более оценок «3» или одну оценку «2».

Расчет вероятной частоты сочетанных ЛКН в общей выборке проводили двуфазно. В первой фазе рассчитывали результаты выполнения субтестов каждого участника на предмет их соответствия уровню ЛКН (согласно таблице 5) и сравнивали полученные данные между участниками из ранних когорт (таблица 7).

Таблица 7. Частота результатов когнитивных субтестов, соответствующих уровню легких когнитивных нарушений, у школьников всей обследованной когорты (n = 1036)

Выполнение субтестов на уровне ЛКН	Количество участников (n)/ частота от общего числа (%)							
	СЗФО n = 116	УФО1 n = 122	ПФО n = 119	ЮФО n = 153	ЦФО n = 134	СФО n = 168	УФО2 n = 79	ДФО n = 145
0 из 6	13/11	25/20	5/4,2	33/22	15/11	16/9,5	17/22	10/6,9
1 из 6	36/31	32/26	18/15	44/29	38/28	41/24	22/28	39/27
2 из 6	39/34	37/30	40/34	34/22	40/30	47/28	21/27	49/34
3 из 6	17/15	19/16	30/25	33/22	30/22	42/25	14/18	31/21
4 из 6	8/6,9	8/6,6	20/17	7/4,6	8/6,0	13/7,7	4/5,1	12/8,3
5 из 6	2/1,7	1/0,8	5/4,2	1/0,7	3/2,2	7/4,2	1/1,3	3/2,1
6 из 6	1/0,9	0/0%	1/0,8	1/0,7	0/0	2/1,2	0/0	1/0,7
Всего 3, 4, 5, 6 из 6	28/24,5	28/23,4	56/47	42/28	41/30,2	63/38,1	19/24,4	47/32,1

На этапе обработки данных производилась коррекция выборки. Из дальнейшего анализа были полностью удалены когорты участников из двух городов, которые продемонстрировали максимальный процент участников, выполнивших три или более субтеста на уровне ЛКН (т.е. показавших наихудшие результаты). Аналогичным образом были исключены когорты с минимальным процентом таких участников (т.е. с наилучшими результатами). Применение данной поправочной процедуры было продиктовано необходимостью нейтрализовать потенциальное смещение результатов. Такое смещение могло возникнуть из-за включения местными администрациями в исследование школ, где преобладал контингент учащихся из семей с особым социально-экономическим статусом, который значительно (как в большую, так и в меньшую сторону) отличался от среднепопуляционных показателей. Результаты, представленные в таблице 7, показали, что среди всех городских выборок когорты УФО1 и УФО2 имели наилучшие показатели (минимальная доля участников с риском выполнения 3-х и более тестов на уровне ЛКН). Напротив, когорты ПФО и СФО продемонстрировали по этому же параметру два наиболее низких результата. В

соответствии с описанной методикой, эти четыре когорты были исключены из последующих вычислений. Такой подход позволил снизить риск субъективизма при отборе школ для исследования и сконцентрировать анализ на усредненной популяции школьников. Таким образом, в основу дальнейших расчетов легли данные участников из оставшихся четырех городов. На второй фазе вычислялась частота вероятного диагноза ЛКН в скорректированной выборке. Расчет базировался на данных участников из оставшихся четырех городов, учитывая выявленный у них риск сочетанных ЛКН (согласно вероятности ЛКН по способу оценки когнитивных функций, табл. 6, [53]) и их «отнесения» к категории слабоуспевающих в учебе. Алгоритм расчета был следующим: для каждого числа субтестов (от 0 до 6), выполненных на уровне ЛКН, определялось общее количество участников (K_0, K_1, \dots, K_6), показавших данный результат. Из них выделялось количество слабоуспевающих (C_0, \dots, C_6), после чего рассчитывалась их доля в процентах ($ДС_0, \dots, ДС_6$) по формуле ($ДС = C/K \times 100$). Далее вычислялось количество участников с высоким риском ЛКН ($КВР_0, \dots, КВР_6$), используя формулу $КВР = K \times ВР/100$, где $ВР_0, \dots, ВР_6$ – значения вероятности ЛКН из табл. 6. На основе этого для каждой категории субтестов определялась доля участников с высоким риском ЛКН ($ДВР_0, \dots, ДВР_6$) в рамках оставшейся усредненной выборки. Общая доля участников с высоким риском ЛКН во всей усредненной выборке находилась путем суммирования этих долей ($ДВР_0 + ДВР_1 + ДВР_2 + ДВР_3 + ВР_4 + ДВР_5 + ДВР_6$). Затем по формуле « $КВД = КВР \times ДС/100$ » определялось количество участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН ($КВД_0, \dots, КВД_6$). Это позволяло рассчитать долю участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН ($ДВД_0, \dots, ДВД_6$) для каждой категории субтестов в скорректированной усредненной выборке. Итоговая доля участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН в выборке вычислялась как сумма долей по всем категориям: $ДВД_0 + ДВД_1 + ДВД_2 + ДВД_3 + ДВД_4 + ДВД_5 + ДВД_6$.

В таблице 8 представлены результаты расчета вероятности сочетанных форм ЛКН по выше приведенной формуле, проведенные во второй фазе исследования на

оставшейся усредненной когорте учатников из четырех городов (в таблице 8 столбцы отражают шаги вышеизложенной формулы).

Таблица 8. Вероятная частота легких когнитивных нарушений в когорте школьников Северо-Западного (n = 116), Южного (n = 143), Центрального (n = 134) и Дальневосточного (n = 135) федеральных округов (всего n = 528)

Количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН	Количество участников (К) / из них, количество слабоуспевающих (С)	Доля слабоуспевающих ($K/C \times 100 = ДС$), %	Вероятность ЛКН по выполнению когнитивных субтестов по заданному способу ¹ (ВР), %	Количество участников с высоким риском ЛКН по когнитивным субтестам ($K \times ВР/100 = КВР$) / доля от когорты, %	Количество участников с вероятными сочетанным и ЛКН ($КВР \times ДС/100$) / доля от когорты, %
0 из 6	69/6	8,6	4,54	3,1/0,6	0,3/0,06
1 из 6	149/18	12,1	4,54	6,8/1,4	0,8/0,2
2 из 6	156/20	12,8	31,83	49,7/9,4	6,4/1,2
3 из 6	108/27	25	54,56	58,9/11,0	14,7/2,9
4 из 6	34/13	38,2	77,28	26,3/4,9	10/1,9
5 из 6	9/4	44,4	90,92	8,2/1,5	3,6/0,7
6 из 6	3/3	100	95,46	2,9/0,5	2,9/0,5
Всего	528/91	17,2	–	155,9/ 30,2²	38,7/7,5 ²
Примечание: ¹ Вероятность из запатентованного способа, представленного в разделе 2.2. и в таблице 6; ² В этих ячейках оба значения представлены как сумма данных из верхних ячеек в столбцах. Жирным шрифтом выделены финальные результаты.					

Таким образом, высокий риск сочетанных ЛКН только по когнитивным показателям в когорте участников составил 30,2%, а вероятная частота ЛКН с поправкой на успеваемость – 7,5% (таблица 8 – финальные результаты в строке «Всего»).

3.2. Особенности когнитивных функций российских школьников

Проводился анализ связи результативности выполнения отдельных когнитивных субтестов между собой, с полом участников, принадлежностью к когнитивному кластеру и выполнению тестов на уровне ЛКН. Процедура кластеризации представлена в разделе 2.3.

Анализ результатов (табл. 9) показывает, что продуктивность выполнения различных когнитивных тестов имеет между собой слабую, но статистически высокосignимую корреляцию. Данный факт является свидетельством того, что примененный набор тестов охватывает когнитивные процессы, качественно отличающиеся друг от друга. Иными словами, он представляет спектр когнитивных функций, которые не дублируют одна другую. Наиболее выраженная корреляция наблюдается между вербально-логическим мышлением и конструктивным праксисом. Также заметная связь установлена между конструктивным праксисом и зрительно-пространственным восприятием/памятью. Эти выявленные взаимосвязи выглядят логичными, если исходить из современных представлений о механизмах формирования и взаимосвязанности когнитивных функций. Отмечается также слабая корреляция между произвольным вниманием и зрительно-пространственным восприятием/памятью; это находит объяснение в их нейродинамическом сродстве. Кроме того, наглядно-образное мышление обнаруживает более тесную связь с конструктивным праксисом, чем с вербально-логическим мышлением.

При сопоставлении результатов по полу (табл. 10) обнаружилось, что участницы женского пола показывали несколько лучшую успешность в субтестах на вербально-логическое мышление. Они также демонстрировали тенденцию к более высоким показателям внимания. В свою очередь, мальчики показали преимущество при выполнении заданий, оценивающих зрительное восприятие/память и конструктивный праксис.

Таблица 9. Корреляция Пирсона между отдельными когнитивными функциями (результативностью выполнения когнитивных субтестов)

Когнитивные функции		Краткосрочная слухоречевая память	Наглядно- образное мышление	Вербально- логическое мышление	Конструктивн ый праксис	Зрительно- пространствен ное воспр./ память	Произвольное внимание
Краткосрочная слухоречевая память	r	1,000	0,107	0,178	0,122	0,103	0,133
	p		0,000	0,000	0,000	0,002	0,000
Наглядно-образное мышление	r	0,107	1,000	0,136	0,194	0,044	0,092
	p	< 0,001		< 0,001	< 0,001	0,029	0,007
Вербально- логическое мышление	r	0,178	0,136	1,000	0,278	0,091	0,125
	p	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001
Конструктивный праксис	r	0,122	0,194	0,278	1,000	0,259	0,116
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001
Зрительно- пространственная память	r	0,103	0,044	0,091	0,259	1,000	0,195
	p	0,002	0,029	< 0,001	< 0,001		< 0,001
Произвольное внимание	r	0,133	0,092	0,125	0,116	0,195	1,000
	p	< 0,001	0,007	< 0,001	< 0,001	< 0,001	-

Примечание: r – корреляция Пирсона; p – достоверность различий; Жирным шрифтом выделены значения $r > 0,2$.

Таблица 10. Гендерные различия результативности выполнения когнитивных субтестов.

	Результативность выполнения субтестов (единица измерения в %)											
	Краткосрочная слухоречевая память, точность выполнения		Зрительно-пространственное восприятие /память, точность выполнения		Внимание, точность выполнения заданий		Наглядно-образное мышление, точность выполнения		Конструктивный праксис, точность выполнения		Вербально-логическое мышление, точность выполнения	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
Девочки	51,9	14,3	82,3	13,8	80,6	14,8	78,2	23,6	56,2	37,3	71,9	24,1
Мальчики	50,3	14,8	86,3	12,5	78,9	15,7	78,2	23,2	60,8	37,6	68,4	24,7
Всего	51,1	14,5	84,3	13,3	79,8	15,3	78,2	23,4	58,5	37,5	70,2	24,3
<i>p</i>	0,096		< 0,001		0,051		0,978		0,02		0,05	
<i>Примечание.</i> М – среднее значение; SD – среднеквадратичное отклонение; <i>p</i> – достоверность различий между группами девочек и мальчиков (дисперсионный анализ)												

Рисунок 4 иллюстрирует структуру тех когнитивных субтестов, которые внесли наиболее весомый вклад в формирование результатов, классифицированных как уровень ЛКН.

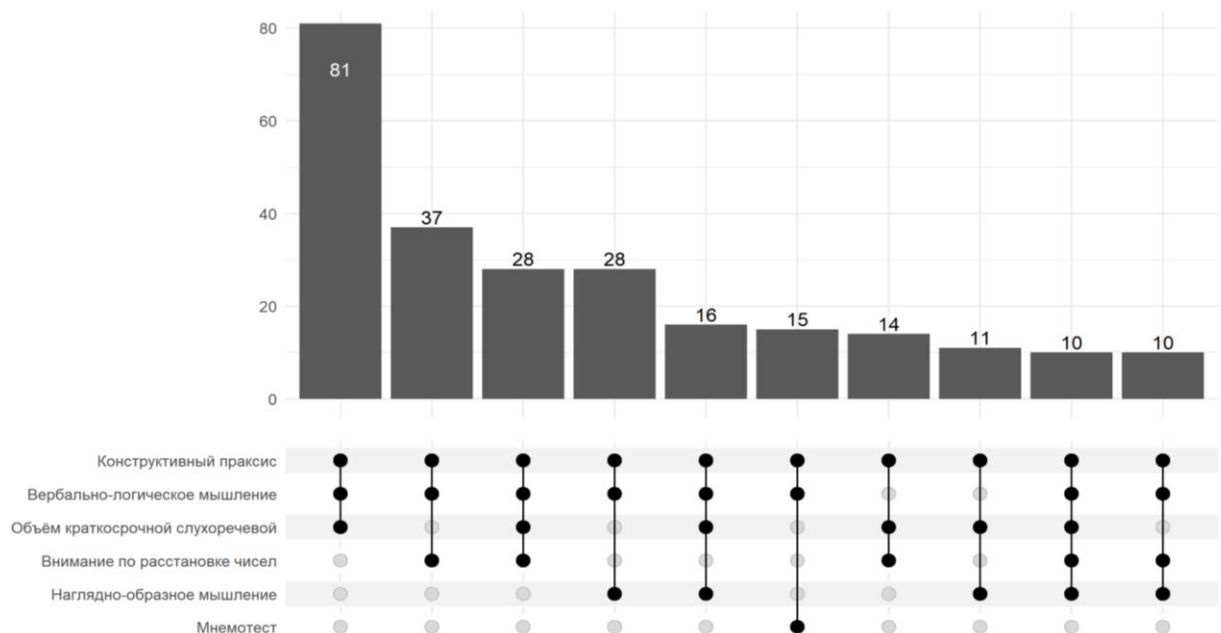


Рисунок 4. Частота вариантов комбинаций отклоненных когнитивных функций на уровне легких когнитивных нарушений (три и более отклоненные функции) у каждого участника

Примечание: В нижней части рисунка черными точками представлены когнитивные функции, которые отклонены в каждом конкретном сочетании; в верхней части – количество участников с каждым конкретным сочетанием отклоненных функций

Анализ факторов, влияющих на отнесение результатов к уровню ЛКН, показал, что ключевой вклад вносят конструктивный праксис (фигурирует во всех 10 выявленных комбинациях) и вербально-логическое мышление (присутствует в 8 комбинациях). В то же время зрительно-пространственная память не оказывала решающего влияния на фиксацию отклонений на уровне ЛКН, поскольку она задействована лишь в одной из комбинаций. Установлено, что наиболее распространенной комбинацией субтестов, выполненных на уровне ЛКН, является сочетание, включающее конструктивный праксис, вербально-логическое мышление и слухоречевую память.

Для оценки интегративной когнитивной успешности был применен метод кластеризации. По результатам этого анализа участники были разделены на два когнитивных кластера: «более когнитивно успешных» и «менее когнитивно успешных».

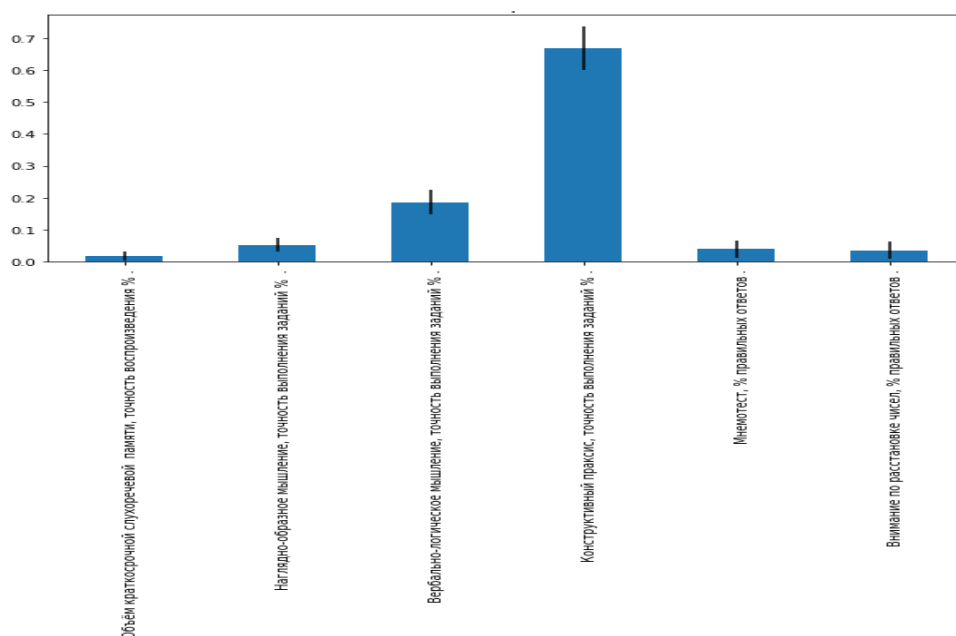


Рисунок 5. Вклад результативности выполнения отдельных когнитивных субтестов в кластеризацию участников по интегративной когнитивной успешности

Примечание. По вертикальной оси представлен вес признака относительно других в условных единицах

Разделение участников на когнитивные кластеры в первую очередь определялось показателями конструктивного праксиса. В меньшей степени на эту дифференциацию повлияло вербально-логическое мышление. Вклад, который внесли остальные когнитивные функции в кластеризацию, оказался менее значимым (рис. 5).

Таблица 11. Распределение участников по когнитивным кластерам

	Когнитивный кластер				Всего	
	Успешный		Неуспешный			
	<i>n/total</i>	%	<i>n/total</i>	%	<i>n/total</i>	%
Девочки	308	58,2	221	41,8	529	100,0
Мальчики	323	63,7	184	36,3	507	100,0
Всего	631	60,9	405	39,1	1036	100,0
<i>p</i>	—	>0,05	—	>0,05	—	—
<i>Примечание.</i> <i>N</i> – количество наблюдений; <i>p</i> – достоверность различий (критерий Хи-квадрат)						

Интегративная успешность когнитивных функций не различалась для девочек и мальчиков (табл. 11).

3.3. Академическая успеваемость и когнитивные функции российских школьников

Проводился анализ связи академической успеваемости школьников с полом, интегративной когнитивной успешностью, причастностью к легким когнитивным нарушениям.

Таблица 12. Академическая успеваемость у девочек и мальчиков

	Математика		Русский язык		Литература	
	<i>M</i>	SD	<i>M</i>	SD	<i>M</i>	SD
Девочки	4,07	0,66	4,06	0,68	4,49	0,61
Мальчики	3,96	0,66	3,75	0,65	4,20	0,64
Всего	4,02	0,66	3,90	0,68	4,34	0,64
<i>p</i>	0,008		< 0,001		< 0,001	
<i>Примечание.</i> <i>M</i> – среднее значение; SD – среднеквадратичное отклонение; <i>p</i> – достоверность различий между группами девочек и мальчиков						

Как видно, успеваемость девочек выше, чем у мальчиков по всем основным дисциплинам, более выражены успехи девочек по русскому языку и литературе.

Иллюстрации (рис. 6–8) демонстрируют наличие обратной зависимости: увеличение числа субтестов, результаты которых соответствуют уровню ЛКН, соотносится со снижением академической успеваемости.

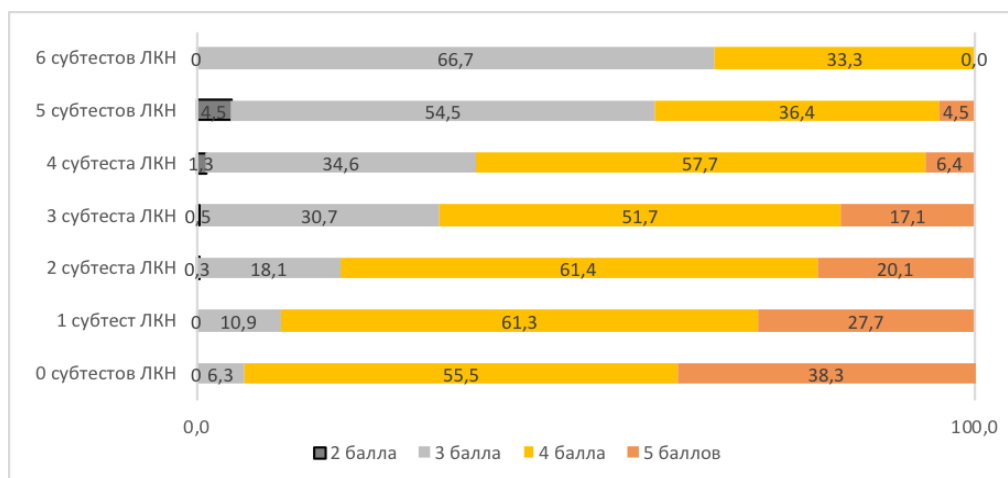


Рисунок 6. Успеваемость по математике при различном количестве субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений

По критерию Хи-квадрат достоверны различия между пропорциями:

- для успеваемости 2 – между количеством субтестов 0, 1, 2, с одной стороны, и 5, с другой;
- для успеваемости 3 – между количеством субтестов 0, 1, с одной стороны, и 2, 3, 4, 5, 6, с другой; между 2, с одной стороны, и 4, 5, 6, с другой; между 3 и 5;
- для успеваемости 4 – между количеством субтестов 1, 2, с одной стороны и 3, 5, с другой;
- для успеваемости 5 – между количеством субтестов 0, с одной стороны, и 1, 2, 3, 4, 5, с другой; между 1, с одной стороны, и 2, 3, 4, 5, с другой; между 2, 3, с одной стороны, и 4, с другой.

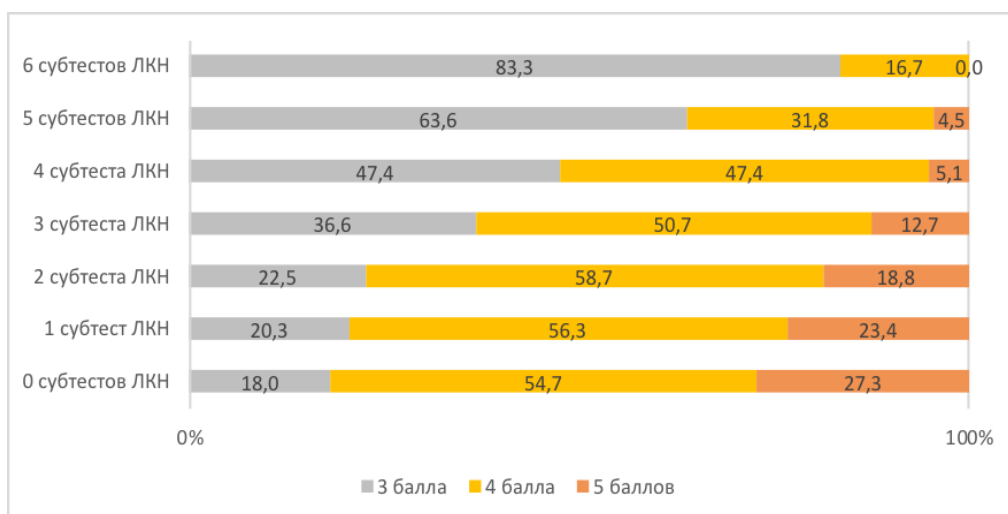


Рисунок 7. Успеваемость по русскому языку при различном количестве субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений

По критерию Хи-квадрат достоверны различия между пропорциями:

- для успеваемости 3 – между количеством субтестов 0, 1, 2, с одной стороны, и 3, 4, 5, 6, с другой; между 3, с одной стороны, и 5, 6 с другой;
- для успеваемости 4 – между количеством субтестов 0, 1, 2, с одной стороны, и 5, с другой; между 2 и 6;
- для успеваемости 5 – между количеством субтестов 0, 1, с одной стороны, и 3, 4, 5, с другой; между 0 и 2; между 2 и 4.

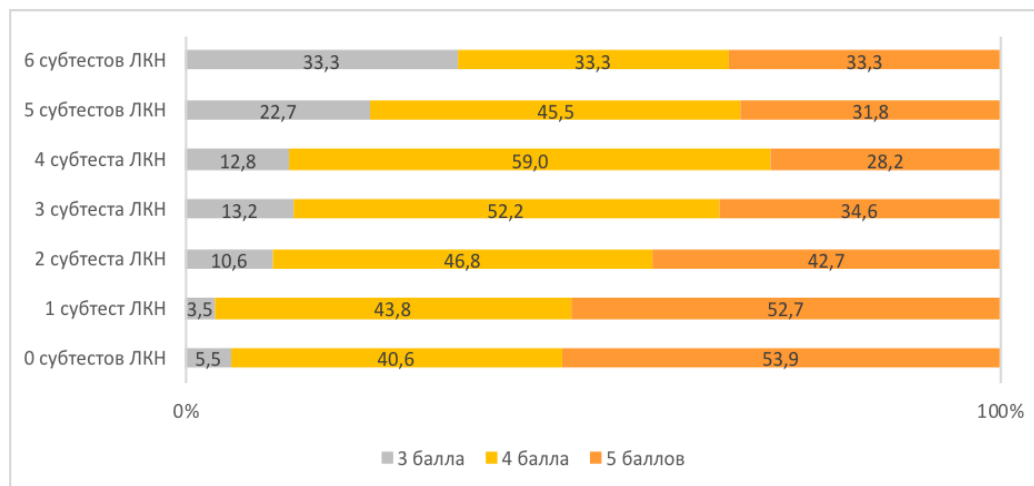


Рисунок 8. Успеваемость по литературе при различном количестве субтестов, выполненных на уровне легких когнитивных нарушений

По критерию Хи-квадрат достоверны различия между пропорциями:

- для успеваемости 3 – между количеством субтестов 0, с одной стороны, и 3, 5, 6, с другой; между 1, с одной стороны, и 2, 3, 4, 5, 6 с другой;
- для успеваемости 4 – между количеством субтестов 0, с одной стороны, и 3, 4 с другой; между 1 и 4;
- для успеваемости 5 – между количеством субтестов 0, 1, с одной стороны, и 2, 3, 4, с другой; между 2 и 4.

Данная тенденция наиболее отчетливо прослеживается по математике и русскому языку. Таким образом, в рамках обследуемой когорты успешность выполнения когнитивных субтестов (на уровне ЛКН) и академическая успеваемость выступают как тесно сопряженные индикаторы социальной успешности/неуспешности.

Дополнительно был осуществлен анализ (рис. 9), изучающий распределение связи между академической успеваемостью и интегративной когнитивной успешностью (которая определялась по принадлежности участника к «более» или «менее» успешному когнитивному кластеру).

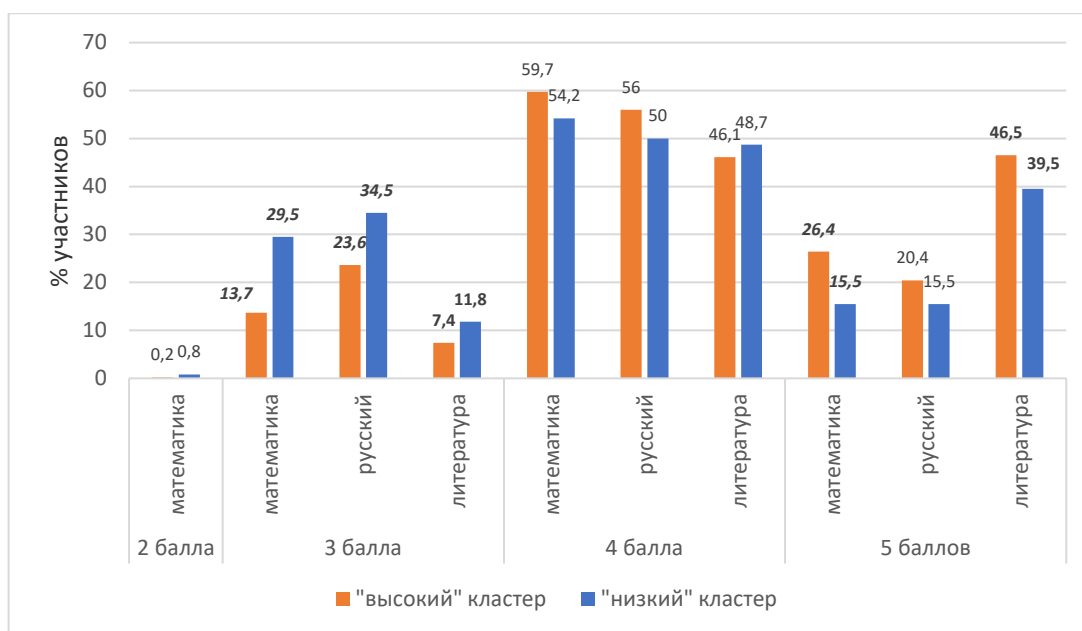


Рисунок 9. Академическая успеваемость участников различных когнитивных кластеров

Примечание. Полужирным курсивом выделены показатели, различающиеся с $p < 0,001$, полужирным – различающиеся с $p < 0,05$

Полученные данные указывают на то, что в группе удовлетворительно успевающих по всем предметам статистически значимо доминируют участники из низкого когнитивного кластера. Обратная картина наблюдается среди отличников по математике и литературе, где преобладают представители высокого когнитивного кластера. При этом в группе хорошо успевающих оба кластера представлены в относительно равных пропорциях. Эти факты подтверждают наличие достоверной связи между интегративным показателем когнитивных функций и успеваемостью. Эта взаимосвязь наиболее выражена при анализе успеваемости по математике: в успешном когнитивном кластере оказалось в 2 раза меньше учащихся с оценкой «3» и почти в 2 раза больше учащихся с оценкой «5».

После этого была изучена связь между академической успеваемостью и отдельными когнитивными функциями. Балл за успеваемость использовали не как количественный показатель, а как категориальный показатель, позволяющий делить участников на группы. Анализировались различия между группами успеваемости (табл. 13–15).

Таблица 13. Результативность тестирования отдельных когнитивных функций при различной успеваемости по математике

Когнитивная функция	Успеваемость											
	2 балла			3 балла			4 балла			5 баллов		
	M	SD	Me	M	SD	Me	M	SD	Me	M	SD	Me
Краткосрочная слухоречевая память ¹	32,50	9,57	35,00	47,20	14,17	50,00 ⁴⁵	51,14	14,44	50,00 ³	54,77	13,60	50,00 ³
Наглядно-образное мышление ¹	75,25	16,50	67,00	73,49	23,98	67,00 ⁴⁵	79,31	23,16	83,50 ³	80,79	22,81	100,00 ³
Вербально-логическое мышление ¹	20,00	28,28	10,00	58,97	26,61	60,00 ⁴⁵	71,12	22,65	80,00 ³⁵	80,00	19,77	80,00 ³⁴
Конструктивный праксис ¹	25,00	50,00	0,00	41,89	38,45	33,00 ⁴⁵	61,71	36,12	67,00 ³	67,02	34,06	67,00 ³
Зрительно-пространственное восприятие/память ¹	58,05	24,67	63,59	80,01	15,66	81,81 ⁴⁵	84,80	12,73	85,71 ³	86,97	11,56	88,89 ³
Произвольное внимание ¹	62,74	17,05	69,24	75,97	16,31	78,51 ⁴⁵	79,89	14,81	82,35 ³⁵	83,30	14,62	85,71 ³⁴

Примечание. M – среднее значение; SD – среднеквадратичное отклонение; Me – медиана. ^{2, 3, 4, 5} – значение $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок (в значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний); номер верхнего индекса означает разницу с баллом успеваемости: 2, 3, 4 или 5 баллов. Жирным шрифтом и подчеркиванием выделены индексы с $p < 0,001$.

Таблица 14. Результативность тестирования отдельных когнитивных функций при различной успеваемости по русскому языку

Когнитивная функция	Успеваемость								
	3 балла			4 балла			5 баллов		
	<i>M</i>	SD	<i>Me</i>	<i>M</i>	SD	<i>Me</i>	<i>M</i>	SD	<i>Me</i>
Краткосрочная слухоречевая память ¹	47,15	14,48	50,00 ⁴⁵	52,21	14,30	50,00 ³	53,76	13,59	50,00 ³
Наглядно-образное мышление ¹	74,46	25,02	67,00 ⁴	79,98	22,71	100,00 ³	80,07	21,93	67,00
Вербально-логическое мышление ¹	61,07	26,80	60,00 ⁴⁵	72,22	22,25	80,00 ³⁵	79,56	20,22	80,00 ³⁴
Конструктивный праксис ¹	52,22	39,98	67,00	60,90	36,35	67,00	62,65	34,44	67,00
Зрительно-пространственное восприятие/память ¹	83,05	15,24	85,71	84,08	13,16	85,71	86,36	11,11	86,67
Произвольное внимание ¹	76,08	17,19	78,15 ⁴⁵	80,69	14,13	83,33 ³⁵	82,81	14,50	85,71 ³⁴
<p><i>Примечание.</i> <i>M</i> – среднее значение; SD – среднеквадратичное отклонение; <i>Me</i> – медиана. ^{2, 3, 4, 5} – значение $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок (в значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний), номер верхнего индекса означает разницу с баллом успеваемости: 2, 3, 4 или 5 баллов. Жирным шрифтом и подчеркиванием выделены индексы с $p < 0,001$</p>									

Таблица 15. Результативность тестирования отдельных когнитивных функций при различной успеваемости по литературе

Когнитивная функция	Успеваемость								
	3 балла			4 балла			5 баллов		
	<i>M</i>	SD	<i>Me</i>	<i>M</i>	SD	<i>Me</i>	<i>M</i>	SD	<i>Me</i>
Краткосрочная слухоречевая память, <i>T</i> (%)	44,25	14,02	40,00 ⁴⁵	50,71	14,01	50,00 ³	52,97	14,52	50,00 ³
Наглядно-образное мышление, <i>T</i> (%)	75,11	22,77	67,00	77,39	23,98	67,00	80,39	22,62	100,00
Вербально-логическое мышление, <i>T</i> (%)	57,14	27,74	60,00 ⁴⁵	67,94	24,04	60,00 ³⁵	76,08	21,69	80,00 ³⁴

Конструктивный практис, T (%)	49,45	39,92	33,00 ⁴⁵	57,47	37,90	67,00 ³	62,29	35,56	67,00 ³
------------------------------------	-------	-------	---------------------	-------	-------	--------------------	-------	-------	--------------------

Продолжение таблицы 15

Когнитивная функция	Успеваемость								
	3 балла						3 балла		
	M	SD	Me	M	SD	Me	M	SD	Me
Зрительно-пространственное воспр./память, T (%)	81,37	13,17	81,53 ⁵	84,02	14,33	85,71	85,02	12,47	86,66 ³
Произвольное внимание, T (%)	75,90	18,18	79,29 ⁴⁵	79,25	14,59	82,09 ³	81,20	15,22	85,71 ³⁴
<p><i>Примечание:</i> T – точность выполнения заданий; M – среднее значение; SD – среднеквадратичное отклонение; Me – медиана. ^{2, 3, 4, 5} – значение $p < 0,05$ по критерию Краскела–Уоллиса для независимых выборок (в значения значимости внесена поправка Бонферрони для нескольких испытаний), номер верхнего индекса означает разницу с баллом успеваемости: 2, 3, 4 или 5 баллов. Жирным шрифтом и подчеркиванием выделены индексы с $p < 0,001$</p>									

Значения статистики критерия Краскела–Уоллиса, которые демонстрируют достоверные различия в продуктивности когнитивных функций между группами по-разному успевающих детей (описанными в таблицах 13, 14 и 15), показаны в таблице 16 и на рисунке 10.

Таблица 16. Величина статистики критерия Краскела–Уоллиса по достоверным различиям продуктивности когнитивных функций между группами по-разному успевающих детей

	Между оценками 3 и 4			Между оценками 3 и 5			Между оценками 4 и 5		
	Математика	Русский язык	Литература	Математика	Русский язык	Литература	Математика	Русский язык	Литература
Краткосрочная слухоречевая память	–74,3 ¹	–98,7	–130,5	–151,3	–134,7	–171,9	–77,1	–	–
Наглядно-образное мышление	–64,6	–55,9	–	–81,3	–	–	–	–	–
Вербально-логическое мышление	–126,8	–114,1	–104,7	–230,8	–201,7	–197,3	–103,9	–87,7	–92,5

Конструктивный праксис	-141,1	-58,5	–	-179,1	-68,6	-88,3	–	–	–
------------------------	--------	-------	---	--------	-------	-------	---	---	---

Продолжение таблицы 16

	Между оценками 3 и 4			Между оценками 3 и 5			Между оценками 4 и 5		
	Математика	Русский язык	Литература	Математика	Русский язык	Литература	Математика	Русский язык	Литература
Зрительно-пространственное восприятие/память	-83,0	–	–	-130,6	–	-81,7	–	–	–
Произвольное внимание	-68,2	-66,7	–	-140,4	-118,1	-85,6	-72,3	–	-46,9

¹ – отрицательное значение величины свидетельствует о том, что при первом балле за успеваемость медиана ниже, чем при втором балле

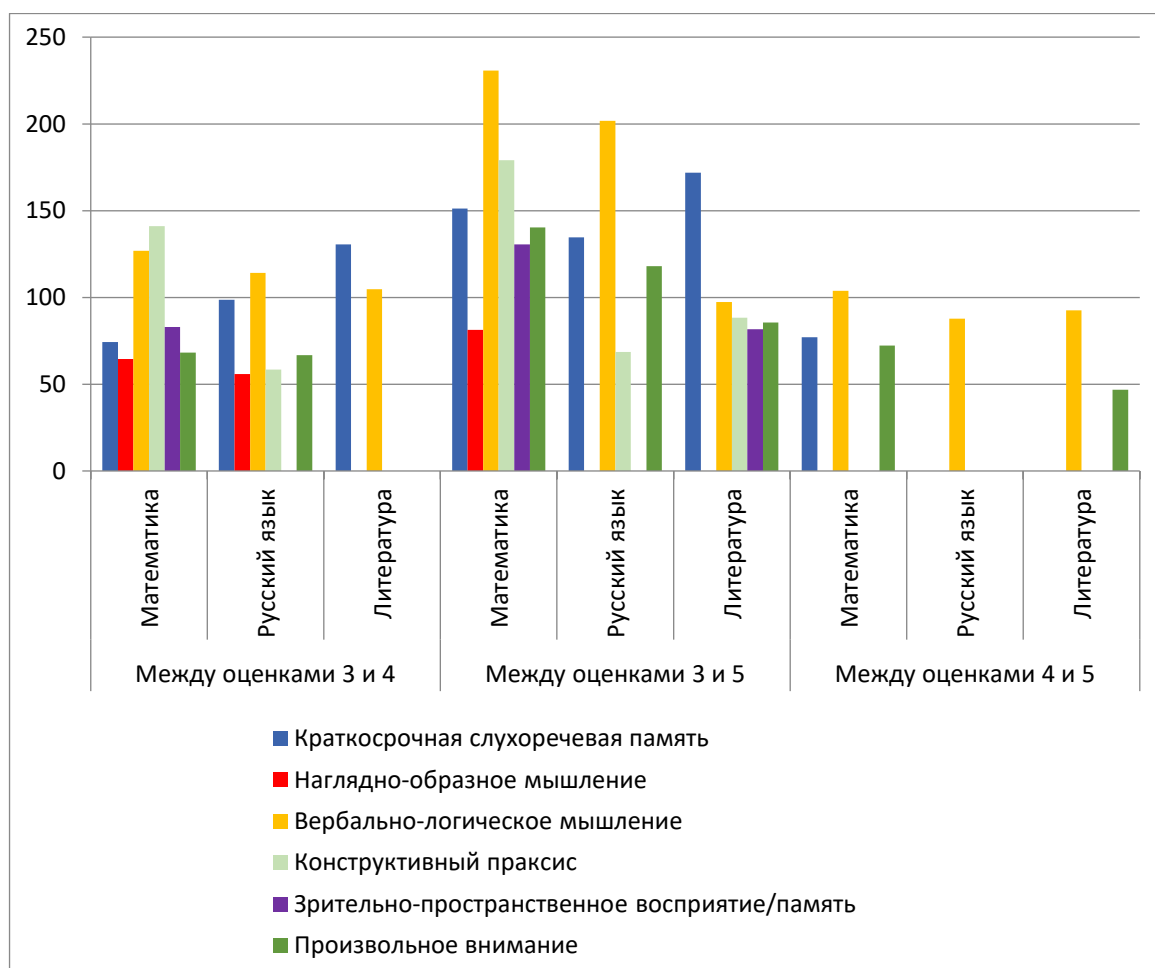


Рисунок 10. Величина статистики критерия Краскела–Уоллиса по достоверным различиям продуктивности когнитивных функций

Установлено, что вербально-логическое мышление имеет наиболее выраженную связь с успеваемостью. Его показатели статистически значимо отличались у учащихся из всех балльных подгрупп по всем дисциплинам. Именно для этой функции зафиксированы максимальные значения статистики критерия (табл. 16, рисунок 10). Для краткосрочной слухоречевой памяти и произвольного внимания также наблюдались различия между большинством пар оценок по всем предметам. Однако высокие значения статистики критерия для этих функций отмечались преимущественно при анализе успеваемости по русскому языку; по остальным дисциплинам эти значения были невелики. При этом показатели краткосрочной слухоречевой памяти в целом, и по русскому языку в частности, оказались несколько выше, чем у произвольного внимания. Конструктивный праксис продемонстрировал меньшую связь с успеваемостью в сравнении с вышеописанными когнитивными функциями. Для него различия между всеми парами оценок были выявлены исключительно по русскому языку, тогда как по литературе таковых не обнаружилось ни для одной пары. Важно отметить, что по русскому языку величина статистики критерия для конструктивного праксиса уступала показателям краткосрочной слухоречевой памяти и, в еще большей степени, вербально-логического мышления. Наименее значимыми в контексте успеваемости оказались наглядно-образное мышление и зрительно-пространственное восприятие/память. Связь этих когнитивных функций с академическими результатами была слабее, чем у остальных. Различия фиксировались лишь между отдельными парами оценок по математике и русскому языку, при этом сопровождаясь низкими величинами статистики критерия (что было особенно характерно для наглядно-образного мышления).

Для того, чтобы определить, какой из изученных факторов обладает наиболее тесной связью с академическими результатами, был выполнен корреляционный анализ между данными факторами и успеваемостью.

Таблица 17. Корреляция между исследованными когнитивными факторами и академической успеваемостью

Когнитивный фактор		Успеваемость		
		Математика	Русский язык	Литература
Количество субтестов на уровне ЛКН	<i>r</i>	–0,300	–0,242	–0,193
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
«Успешный» когнитивный кластер	<i>r</i>	0,208	0,113	0,088
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,005
Краткосрочная слухоречевая память	<i>r</i>	0,185	0,173	0,146
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Наглядно-образное мышление	<i>r</i>	0,101	0,082	0,077
	<i>p</i>	0,002	0,011	0,016
Вербально-логическое мышление	<i>r</i>	0,279	0,25	0,22
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Конструктивный праксис	<i>r</i>	0,211	0,092	0,089
	<i>p</i>	< 0,001	0,004	0,005
Зрительно-пространственное восприятие/память	<i>r</i>	0,163	0,053	0,061
	<i>p</i>	< 0,001	0,105	0,062
Произвольное внимание	<i>r</i>	0,174	0,148	0,104
	<i>p</i>	< 0,001	< 0,001	0,001
Примечание. <i>r</i> – корреляция Спирмена; <i>p</i> – достоверность различий. Полужирным выделены значения $r > 0,2$				

Прежде всего, необходимо отметить, что выявленные корреляции между когнитивными факторами и академической успеваемостью в лучшем случае достигают умеренных значений. Для ряда когнитивных функций эта связь характеризуется как слабая, либо полностью отсутствует (табл. 17). Наиболее заметная взаимосвязь с успеваемостью выявлена для результативности субтестов на уровне ЛКН и для вербально-логического мышления. Напротив, интегративная когнитивная успешность и конструктивный праксис демонстрируют лишь слабую корреляцию, притом исключительно с математикой. Кратковременная

слухоречевая память и произвольное внимание показывают очень слабую связь со всеми изучаемыми дисциплинами. Наглядно-образное мышление коррелирует со всеми предметами, однако эта связь находится на границе статистической достоверности. Что касается зрительно-пространственного восприятия/памяти, оно слабо коррелирует с математикой, но не показывает никакой связи с другими предметами. Если рассматривать дисциплины в целом, то математика выявляет наибольшее число связей с исследованными когнитивными факторами, в то время как литература – наименьшее.

3.4. Связь когнитивных функций с фактором ведущей руки у российских школьников

Проводился анализ связи ведущей руки (правой или левой) с полом, академической успеваемостью, результативностью выполнения отдельных когнитивных субтестов, принадлежностью к ЛКН и интегративной когнитивной успешностью.

Гендерный состав в группах «праворуких» и «леворуких» детей не продемонстрировал различий (табл. 18).

Таблица 18. Распределение ведущей руки среди девочек и мальчиков

	Ведущая рука				Всего	
	Левая		Правая			
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Девочки	27	5,4	471	94,6	498	100
Мальчики	41	8,9	418	91,1	459	100
Всего	68	—	889	—	957	—
<i>P</i> (Хи-квадрат)		>0,05		>0,05	—	—

Взаимосвязи между исследованными когнитивными факторами, успеваемостью и фактором ведущей руки изучались посредством корреляционного анализа. Между ЛКН и ведущей рукой не удалось выявить даже слабой корреляции: значения коэффициента корреляции Кендалла оказались близки к

нулю. В частности, для связи ведущей руки с количеством тестов, отражающих уровень ЛКН, $r = 0,04$, а для связи с наличием/отсутствием трех и более тестов (соответствующих уровню ЛКН) $r = 0,002$ (в обоих случаях $p > 0,05$). Аналогично, не обнаружено связи между ведущей рукой и интегративной когнитивной успешностью (которая определялась по принадлежности к когнитивным кластерам): $r = 0,056$ ($p > 0,05$). Связь ведущей руки с отдельными когнитивными функциями также отсутствовала (все коэффициенты $< 0,1$; $p > 0,05$).

Взаимосвязи между успеваемостью и фактором ведущей руки в ходе корреляционного анализа также не обнаружено: все рассчитанные коэффициенты не превышали 0,1 ($p > 0,05$). Однако в случае с успеваемостью по литературе была зафиксирована тенденция, близкая к границе достоверности различий ($p = 0,084$). Этот результат нашел подтверждение при использовании критерия Манна–Уитни для независимых выборок. Для дальнейшего уточнения этой связи потребовался качественный анализ. В нем оценка (балл) за успеваемость рассматривалась не в качестве количественного показателя, а в роли группирующего категориального признака (рис.11).

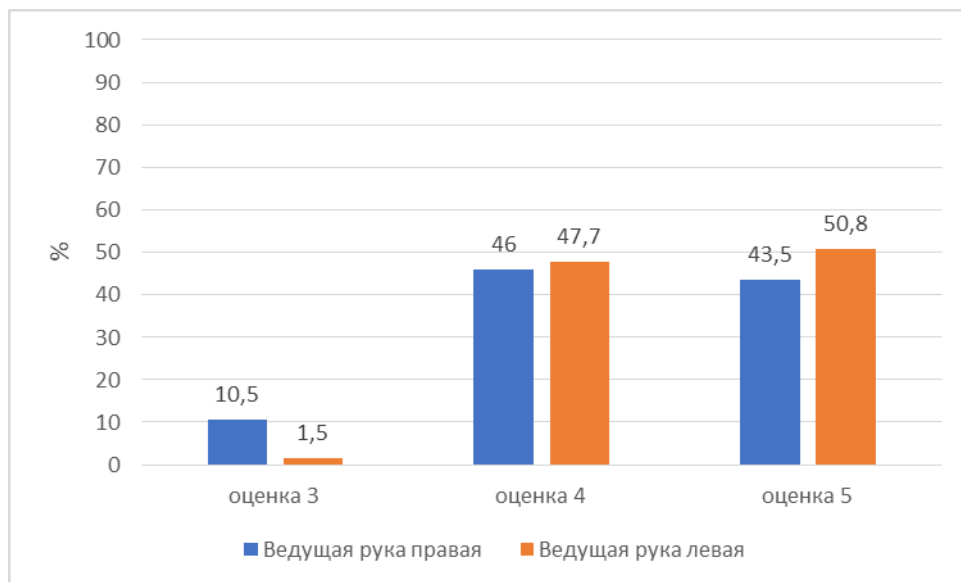


Рисунок 11. Распределение ведущей руки среди групп участников с различной успеваемостью по литературе

Анализ показал, что в группе учащихся с успеваемостью по литературе на 3 балла наблюдалось значительное преобладание «праворуких». Данное различие было статистически достоверным согласно критерию Хи-квадрат ($p < 0,05$).

Резюме

Итоги клинико-эпидемиологического этапа работы (включавшего скрининговое исследование когнитивного функционирования) указывают, что вероятная частота встречаемости сочетанных ЛКН у 11-летних российских детей достигает 7,5%. При этом группа высокого риска по данному нарушению охватывает 30,2%. Если принять во внимание существование сочетанных случаев ЛКН, можно спрогнозировать, что итоговая распространенность ЛКН в этой возрастной группе превысит 10%. Данный результат соотносится с немногочисленными зарубежными публикациями о распространенности отдельных состояний, входящих в группу ЛКН. Это подчеркивает масштаб проблемы, для решения которой требуется организация своевременной ранней выявляемости патологии, оптимизация системы статистического учета и совершенствование медицинской помощи таким пациентам, включая налаживание междисциплинарного взаимодействия.

ЛКН ассоциированы как с низкой интегративной когнитивной успешностью, так и с низкой академической успеваемостью. Установлено, что конструктивный праксис и вербально-логическое мышление обладают высокой чувствительностью к ассоциации с ЛКН. Это определяет данные когнитивные процессы в качестве приоритетных мишеней для ранних вмешательств, целью которых является деманифестация и профилактика ЛКН. Указанные функции обеспечиваются мозговыми структурами, созревающими в более поздние сроки, а когнитивные процессы с их участием предполагают интеграцию способностей, сформированных ранее, и подключение регуляторного компонента [33]. Результаты анализа позволяют сделать вывод, что этиологические факторы при ЛКН характеризуются относительно нетяжелым повреждающим действием. Это выражается в том, что они не способны нарушить становление более простых, базовых функций. Однако их воздействия оказывается достаточно для дестабилизации развития более тонко организованных сложных интегративных функций, что в итоге и приводит к формированию ЛКН.

Дополнительные результаты, полученные в ходе исследования, также представляют интерес. Интерпретация части из них требует выхода за узкие рамки медицинской науки. В частности, установленная неравномерность вклада различных когнитивных функций в школьную успеваемость создает почву для ряда дискуссионных моментов, которые будут освещены при обсуждении результатов. Связи между отдельными когнитивными функциями и успеваемостью также будет уделено отдельное внимание в ходе обсуждения.

У представителей какого-либо пола не было зафиксировано особых преимуществ в когнитивных функциях, включая интегративную когнитивную успешность. Исходя из этого, можно предположить, что более высокая академическая успеваемость девочек, вероятно, объясняется не когнитивными (в узком смысле) факторами, а более глобальными мотивационно-поведенческими особенностями.

Не было обнаружено каких-либо связей ведущей руки с риском ЛКН или когнитивными функциями. Этот вывод коррелирует с другими научными данными, подтверждающими независимость глобального когнитивного и интеллектуального развития от ведущей латерализации моторных функций [301,146]. Однако в этом контексте представляет интерес выявленная связь леворукости с лучшими показателями успеваемости по литературе.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЁГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ

Второй этап работы включал идентификацию факторов риска ЛКН и установление взаимосвязей когнитивных функций и их нарушений с отдельными соматическими факторами.

В первой части этого этапа изучалась связь отдельных социально-демографических, а также анте- и перинатальных факторов с риском ЛКН у детей [44].

В исследование включались дети 5 -12 лет с легкими когнитивными нарушениями (ЛКН), синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (СДВГ), а также неврологически здоровые дети (группа контроля), проживающие в Московской агломерации, Екатеринбурге, Челябинске и Иркутске. Родители детей, включенных в исследование заполняли специально разработанный электронный опросник из 47 пунктов, охватывающих социально-демографические характеристики, условия и обстоятельства течения беременности, родов и раннего неонатального периода.

4.1. Структура легких когнитивных нарушений и коморбидность с СДВГ

Выборка первой части второго этапа состояла из 344 участников, среди них 154 сформировали группы патологии, а 190 неврологически здоровых детей сформировали контрольную группу. Среди участников с изучаемой патологией, 120 детей демонстрировали ЛКН, а 72 ребенка – СДВГ. При этом некоторая часть когорты ($n = 38$) была одновременно подвержена обоим типам этих расстройств (таблица 19). При формировании групп патологии к группе ЛКН относили всех детей, у которых были выявлены ЛКН, к группе СДВГ относили всех детей с диагностированным СДВГ, к группе ЛКН+СДВГ относили детей, у которых одновременно присутствовали оба данных расстройства.

Так как часть детей имела одновременно и ЛКН, и СДВГ, при выделении трех вышеуказанных групп патологии сумма их участников превышала общее число участников с патологией. Это учитывалось при расчетах, поэтому параметры этих

групп не сравнивались между собой, а каждая из них сравнивалась только с группой контроля (здоровые дети), так как целью было изучение факторов риска, то есть, сравнение параметров между детьми с данными видами патологии и здоровыми детьми.

Таблица 19. Сравнение групп по исходным характеристикам

Показатели		ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Неврологически здоровые
n/total		120	38	72	190
женский пол	%	25,0	16,2	13,9	34,2
	P ¹	0,082	0,097	0,015	
Возраст, годы	M ± SD	8,12 ± 2,23	8,34 ± 2,57	7,87 ± 3,20	10,34 ± 4,90
	P ¹	0,003	0,025	0,01	
Примечание: ¹ – Различия только с контрольной группой					

Так как участники в группу патологии набирались из контингента детей, чьи родители обычным путем обращались за амбулаторной помощью, показатели распределения детей в группы ЛКН и СДВГ отражают естественную коморбидность данных расстройств в популяции.

Таким образом, у 31,7% детей с ЛКН выявлялся СДВГ (по формуле $n \text{ ЛКН+СДВГ} / n \text{ ЛКН} \times 100$). В свою очередь у 51,3% детей с СДВГ выявлялись расстройства из группы ЛКН (по формуле $n \text{ ЛКН+СДВГ} / n \text{ СДВГ} \times 100$).

Участники с ЛКН имели следующую структуру диагнозов: дисфазия развития – 66,7%; дислексия – 55%; дисграфия – 12,5% (учитывались только те случаи нарушения письма, которые не сочетались с дислексией); диспраксия – 41,7%; дискалькулия – 4,2%; смешанное расстройство – 35%; замедление нейродинамики – 39,2%. 41,7% детей этой группы имели другие парциальные когнитивные расстройства (например, недостаточность вербально-логического мышления, пространственного мышления, произвольного внимания и др.), не входившие в симптомокомплекс основного диагноза из групп ЛКН, но отдельный диагноз парциального когнитивного расстройства им не выставлялся, чтобы не

противоречить принципам МКБ-10. В 75,8% случаев дети имели два и более расстройства из группы ЛКН или смешанное расстройство.

Примерно половина участников с ЛКН и СДВГ имели сопутствующие нетяжелые нервно-психические расстройства, при этом их профиль для обеих групп имеет схожий характер (таблица 20).

Таблица 20. Сопутствующие психоневрологические состояния у детей с ЛКН и СДВГ

Расстройство	ЛКН, n = 120	СДВГ, n= 72
Навязчивые привычные движения, %	n (%)	
	27 (22,5)	26 (36,1)
Нарушения сна, %	13 (10,8)	8 (11,1)
Невротические реакции, %	12 (10,0)	5 (6,9)
Головные боли, %	11 (9,2)	5 (6,9)
Энурез, %	11 (9,2)	8 (11,1)
Бруксизм, %	8 (5,8)	7 (9,7)
Тики, %	7 (5,3)	4 (5,7)
Заикание, %	3 (2,5)	1 (1,4)
Неэпилептические пароксизмы, %	2 (1,7)	1 (1,4)
Энкопрез, %	2 (1,7)	2 (2,7)
Всего участников с расстройствами, %	59 (49,2)	41 (56,9)

Родители детей, включенных в исследование, и характеристики которых представлены выше, заполняли специально разработанный электронный опросник из 47 пунктов, охватывающих социально-демографические характеристики, условия и обстоятельства течения беременности, родов и раннего неонатального периода. Оценивались различия в частоте распределения изучаемых признаков между группами патологии (ЛКН, СДВГ) и группой контроля (неврологически здоровые дети), определялись отношение шансов иметь ЛКН в зависимости от наличия предиктора и прогностические характеристики модели комбинации нескольких предикторов. Результаты обработки данных опросников представлены ниже.

Часть родителей пропускала при заполнении необязательные пункты, особенно это касалось пунктов, которые неоднократно дублировались

соответственно каждому периоду беременности. Пропуски носили случайный характер, в связи с их наличием количество заполнивших отдельные пункты опросника было меньше общего количества участников.

Тест повторной воспроизводимости родительских ответов показал, что совпадение первоначально и повторно заполненных ответов составило 97,88%.

4.2. Связь социально-демографических факторов, состояния здоровья и образа жизни родителей с легкими когнитивными нарушениями у детей

Во всех группах патологии наблюдается тенденция к более старшему возрасту обоих родителей (таблица 21).

Таблица 21. Различия в возрасте биологических родителей к моменту наступления беременности между группами патологии и контроля (здоровые дети)

Группы	Возраст биологической матери к моменту наступления беременности, годы			Возраст биологического отца к моменту наступления беременности, годы		
	Медиана	Q1	Q3	Медиана	Q1	Q3
ЛКН	30,00 ¹	26,25	33,00	32,00 ²	29,00	35,00
ЛКН+СДВГ	31,00	28,00	33,00	33,00 ³	30,00	38,00
СДВГ	30,00 ⁴	27,00	33,00	34,00 ⁵	29,00	39,00
Здоровые	28,00	25,00	32,00	30,00	27,00	34,00
Примечание: показаны достоверные различия с группой контроля по критерию Краскала-Уоллиса (скорректированная значимость) – ¹ p = 0,031; ² p = 0,022; ³ p = 0,014; ⁴ p = 0,032; ⁵ p = 0,000						

Для группы ЛКН это превышение составляет в среднем на 2 года. Наибольшая разница в возрасте по сравнению с контрольной группой (неврологически здоровые дети) зафиксирована в группе СДВГ для отцов, где медианное различие достигает 4 лет. Не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами по уровням образования матери и отца, как на момент наступления беременности, так и на момент заполнения опросника. Также отсутствовали различия между группами касательно состава семьи к моменту наступления беременности. Хронические заболевания у матерей до

беременности чаще регистрировались в группе ЛКН+СДВГ (41,9% против 17,9% у здоровых, $P = 0,015$) и в группе СДВГ (40,7% против 17,9%, $P = 0,001$). Среди хронических заболеваний нарушение свертываемости крови у матерей до наступления беременности чаще отмечалось во всех группах патологии по сравнению со здоровыми: при ЛКН в 7,5% (против 1% у здоровых, $P = 0,01$), при ЛКН+СДВГ в 12,9% ($P = 0,000$), при СДВГ в 8,5% ($P = 0,002$). В группе ЛКН также чаще фиксировалось наличие ожирения у матерей к моменту зачатия: 5,6% против 0,1% в контрольной группе ($P = 0,015$). В группе СДВГ чаще наблюдалось наличие гинекологической патологии на момент зачатия (30,5% против 16,0%, $P = 0,041$). Гормональные нарушения (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей до беременности отмечались чаще во всех группах патологии: при ЛКН в 6,45% (против 2,1% у здоровых, $P = 0,045$), при ЛКН+СДВГ в 16,1% ($P = 0,000$), при СДВГ в 13,5% ($P = 0,003$). Других достоверных связей выявлено не было. Хронические заболевания у отцов к моменту зачатия также чаще регистрировались в группе ЛКН+СДВГ (32,3% против 11,6% у здоровых, $P = 0,015$) и в группе СДВГ (27,5% против 11,6%, $P = 0,01$). Наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей достоверно чаще наблюдалось во всех группах патологии: при ЛКН – в 41,1% (против 25,4% у здоровых, $P = 0,01$), при ЛКН+СДВГ – в 54,8% ($P = 0,004$), при СДВГ – в 50% ($P = 0,001$). В группах ЛКН+СДВГ и СДВГ чаще была зафиксирована хроническая патология у обоих родителей (19,4% и 17,2% соответственно против 3,7% у здоровых, $P = 0,004$ и $0,001$). В группе ЛКН несколько чаще отмечалось курение матерью (включая электронные сигареты с никотином) до момента зачатия ребёнка: 28,8% против 16,2% ($P = 0,035$). В группе ЛКН+СДВГ достоверно чаще отцы употребляли алкоголь несколько раз в неделю и чаще до зачатия ребёнка: 19,4% против 3,7% у здоровых ($P = 0,004$). Кроме того, в этой же группе матери достоверно чаще употребляли алкоголь несколько раз в неделю и чаще до зачатия: 12,0% против 1,6% у здоровых ($P = 0,01$). Других достоверных различий в отношении этих факторов не получено. Факторы, которые демонстрировали тенденции к более частой представленности в группе ЛКН, но не достигли достоверности различий, были дополнительно проанализированы на

предмет различий между здоровыми и объединённой группой патологии (включающей все случаи ЛКН и СДВГ). В объединённой группе патологии у матерей до наступления беременности достоверно чаще наблюдались хронические заболевания почек: 13,3% против 3,8% в группе здоровых ($P = 0,009$).

Для демонстрации силы связи показавших значимые различия факторов были рассчитаны отношения шансов иметь ЛКН, а не норму. Таким образом, преконцепционными родительскими факторами риска ЛКН выступили: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей до наступления беременности у матери (ОШ = 2,05; 95% ДИ = 1,26–3,33), нарушение свертываемости у матери до наступления беременности (ОШ = 5,62; 95% ДИ = 1,15–27,53), ожирение у матери до наступления беременности (ОШ = 5,62; 95% ДИ = 1,15–27,53), гормональные нарушения (изменение уровня женских половых гормонов) у матери до наступления беременности (ОШ = 2,69; 95% ДИ = 0,85–8,49), курение матери до наступления беременности (ОШ = 2,03; 95% ДИ = 1,13–3,66).

Все рассчитанные для данных факторов отношения шансов имеют различные типы патологии (ЛКН, ЛКН + СДВГ, СДВГ) представлены в приложении Б.

4.3. Связь факторов обстоятельств и условий течения беременности с легкими когнитивными нарушениями у детей

Статистический анализ показал, что количество предыдущих беременностей, а также число желанных, но не выношенных беременностей не имели значимых отличий при сравнении групп патологии и здоровых детей. Тем не менее, в группе СДВГ дети несколько чаще рождались у матерей первыми по счёту: данный показатель составил 62,7% случаев по сравнению с 44,2% среди здоровых ($P = 0,039$). Факт зачатия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий фиксировался чаще относительно контроля во всех трёх исследуемых группах: в группе ЛКН это отмечалось в 10% случаев против 1,6% среди здоровых ($P = 0,002$), в группе ЛКН+СДВГ – в 11,1% случаев ($P = 0,028$), а в группе СДВГ – в 11,8% ($P = 0,002$). Также многоплодная беременность данным ребёнком чаще отмечалась в

группе СДВГ, составив 6,8% против 0,5% в группе контроля (здоровые дети) ($P = 0,003$). Касательно факторов среды, в группе ЛКН родители чаще указывали на пункт «другое» в вопросе «Находилась ли будущая мама в момент беременности рядом с помещениями, где проводится ремонт» в период с 18 по 24 неделю беременности, что составило 15,4% против 2,3%. Важно отметить, что пункт «другое» исключал постоянный контакт с ремонтируемой квартирой; согласно родительским примечаниям, в большинстве случаев это подразумевало регулярные, но кратковременные визиты в ремонтируемые квартиры. При этом не было получено различий между группами по вопросу «Связана ли была работа/учеба в период беременности с резкими запахами», равно как и не выявлено различий по распределению ответов об интенсивности работы/учебы в период беременности.

Таблица 22. Различия в распределении интенсивности стрессов беременной между группами патологии и контроля (неврологически здоровые дети)

Срок беременности	Интенсивность стрессов беременной	ЛКН	ЛКН+ СДВГ	СДВГ	Здоровые	P ¹
		1	2	3	4	
		n (%)				
7-12 недель	Отсутствовали	30 (48,4)²	5 (31,3)	11 (35,5)	89 (78,1)	1:4 = 0,004; 2:4 = 0,000; 3:4 = 0,000
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	12 (19,4)	6 (37,5)	11 (35,5)	10 (8,8)	2:4 = 0,006; 3:4 = 0,001
	Одно или несколько серьёзных стрессовых событий	6 (9,7)	5 (31,3)	7 (22,6)	5 (4,4)	2:4 = 0,001; 3:4 = 0,003
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьёзных стрессовых событий	3 (4,8)	0 (0)	3 (9,7)	1 (0,9)	3:4 = 0,024
	Всего	62 (100)	16 (100)	31 (100)	114 (100)	

Продолжение таблицы 22

Срок беременности	Интенсивность стрессов беременной	ЛКН	ЛКН+ СДВГ	СДВГ	Здоровые	p ¹
		1	2	3	4	
		n (%)				
13-18 недель	Отсутствовали	29 (51,8)	7 (50)	12 (46,2)	75 (75)	1:4 = 0,01; 3:4 = 0,014
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	11 (19,6)	5 (35,7)	8 (30,8)	9 (9)	2:4 = 0,026; 3:4 = 0,011
	Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьёзных стрессовых событий	2 (3,6)	0 (0)	3 (11,5)	1 (1,0)	3:4 = 0,019
	Всего	56 (100)	14 (100)	26 (100)	100 (100)	
19-24 недель	Отсутствовали	27 (46,6)	6 (40)	9 (36,0)	80 (76,9)	1:4 = 0,000; 2:4 = 0,017; 3:4 = 0,000
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	13 (22,4)	5 (33,3)	8 (32,0)	10 (9,6)	3:4 = 0,011
	Одно или несколько серьёзных стрессовых событий	4 (6.9)	20,0	4 (16,0)	2 (1,9)	2:4 = 0,007; 3:4 = 0,008
	Всего	58 (100)	15 (100)	25 (100)	104 (100)	
25-30 недель	Отсутствовали	30 (49,2)	6 (40)	10 (37,0)	79 (76)	1:4 = 0,011; 2:4 = 0,028; 3:4 = 0,000
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	12 (19,7)	4 (26,7)	7 (25,9)	7 (6,7)	1:4 = 0,036; 3:4 = 0,012
	Всего	61 (100)	15 (100)	27 (100)	104	
31-36 недель	Отсутствовали	27 (48,2)	6 (42,9)	11 (42,3)	82 (83,7)	1:4 = 0,000; 2:4 = 0,010; 3:4 = 0,000
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	12 (21,4)	4 (28,6)	7 (26,9)	5 (5,1)	1:4 = 0,006; 2:4 = 0,015; 3:4 = 0,02

Срок беременности	Интенсивность стрессов беременной	ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Здоровые	p ¹
		1	2	3	4	
		n (%)				
31-36 недель	Одно или несколько серьёзных стрессовых событий	3 (5,40)	3 (21,4)	4 (15,4)	3 (3,1)	2:4 = 0,013; 3:4 = 0,016
	Всего	56 (100)	14 (100)	26 (100)	98 (100)	
С 37-й недели	Отсутствовали	29 (45,3)	7 (43,8)	10 (34,5)	83 (78,3)	1:4 = 0,000; 2:4 = 0,001; 3:4 = 0,000
	Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности	10 (15,6)	4 (25,0)	7 (24,1)	4 (3,8)	1:4 = 0,019; 2:4 = 0,008; 3:4 = 0,001
	Присутствовали часто или постоянно + одно или несколько серьёзных стрессовых событий	4 (6,3)	3 (18,8)	3 (10,3)	2 (1,9)	2:4 = 0,005
	Всего	64 (100)	16 (100)	29 (100)	106 (100)	
Примечание: ¹ представлены только достоверные различия по критерию Хи-квадрат в сравнении с группой здоровых, ² жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля						

Все патологические группы показали на всем протяжении беременности более высокую частоту стрессовых реакций у беременных. Большей частью для всех групп патологии по сравнению с контролем было характерно превалирование у беременных стрессов, не превышающих их уровень вне беременности (таблица 22). Одно или несколько серьёзных стрессовых событий у беременных чаще отмечались в группах ЛКН+СДВГ и СДВГ.

Каждая из групп патологии показала специфику в отношении типологии стрессовых событий у беременных. В группе ЛКН чаще по сравнению контролем фиксировались следующие типы стрессовых событий: семейные конфликты (29% против 17,4%, $P = 0,044$) и все типы стрессовых событий в целом, за исключением ухода за детьми до 2 лет к моменту наступления беременности (85,5% против

73,2%, $P = 0,030$). Также матери детей с ЛКН чаще отмечали, что «в принципе склонны к переживаниям», что можно считать эквивалентом повышенной тревожности (29% против 16,8%, $P = 0,031$). В группе ЛКН+СДВГ чаще фиксировались переживания за близкого человека (25,8% против 10,3%, $P = 0,024$). В группе СДВГ чаще отмечались семейные конфликты (37,3% против 17,4%, $P = 0,004$) и переживания за исход беременности (33,9% против 18,4%, $P = 0,037$).

Анализ динамики гестации показал, что, начиная с 7-й недели, и с усилением значимости с 19-й недели и в дальнейшем, наличие две и более патологии беременности достоверно чаще фиксируется в группе ЛКН по отношению к группе контроля (таблица 23). Что касается СДВГ, то здесь аналогичная закономерность стартует несколько позже – с 13-й недели. Дополнительно установлено, что при ЛКН на протяжении большей части второй половины срока (с 25-й по 36-ю неделю) чаще регистрируется также и одна и более патологии беременности. Детализация осложнений выявила, что угроза прерывания, отёки и нарушения свертываемости по отдельности превалируют при ЛКН в течение второго и третьего триместров, при этом угроза прерывания манифестирует уже с 7-й недели. Для группы СДВГ, кроме угрозы прерывания, характерна повышенная частота состояний, требующих приёма женских гормоносодержащих препаратов (в интервале с 25 по 30 неделю), а также избыточная прибавка массы тела, отмечаемая с 31-й недели. В рамках объединенной группы патологии было выявлено, что анемия в период с 13 по 30-ю неделю беременности диагностировалась чаще, нежели в группе здоровых: показатели составили 16,9% против 7,9% с 13-й по 18-ю неделю ($P = 0,024$), 17,2% против 8,2% с 19-й по 24-ю ($P = 0,025$) и 19,5% против 10,3% в срок с 25 по 30-ю неделю ($P = 0,035$).

Таблица 23. Различия в распределении патологических проявлений течения беременности между группами патологии и контроля (неврологически здоровые дети)

Срок беременности	Патологические проявления беременности	ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Здоровые	P ¹
		1	2	3	4	
		n/total (%)				
До 6 недели	Анемия	11/106 (10,4)	7/27 (25,9)	12/50 (24,0)	13/175 (7,4)	2:4 = 0,016; 3:4 = 0,003
7-12 недель	Две и более патологии	13/53 (24,5)	3/18 (16,7)	5/33 (15,2)	12/96 (12,5)	1:4 = 0,043
	Угроза прерывания	11/98 (11,2)	2/24 (8,3)	3/47 (6,5)	5/152 (3,3)	1:4 = 0,037
13-18 недель	Две и более патологии	13/60 (21,7)	13,0	14,3	10/101 (9,9)	1:4 = 0,033
	Анемия	16/98 (16,3)	5/23 (21,7)	10/42 (23,8)	12/151 (7,9)	3:4 = 0,013
	Угроза прерывания	11/98 (11,2)	2/24 (8,3)	3/43 (7,0)	4/151 (2,6)	1:4 = 0,016
	Нарушение свертываемости	6/98 (6,1)	1/24 (4,2)	1/43 (2,3)	2/151 (1,3)	1:4 = 0,036
19-24 недель	Две и более патологии	20/64 (31,2)	6/22 (27,3)	15/52 (28,8)	8/108 (7,4)	1:4 = 0,000; 2:4 = 0,016; 3:4 = 0,003
	Угроза прерывания	12/96 (12,5)	1/23 (4,3)	4/42 (9,5)	4/147 (2,7)	1:4 = 0,008
	Повышенный тонус матки	21/96 (21,9)	4/23 (17,4)	9/42 (21,4)	15/147 (10,2)	1:4 = 0,037
	Отёки	9/96 (9,4)	1/23 (4,3)	1/42 (2,4)	4/147 (2,7)	1:4 = 0,024
	Нарушение свертываемости крови	7/96 (7,3)	2/23 (8,7)	2/42 (4,8)	2/147 (1,4)	1:4 = 0,017

Продолжение таблицы 23

Срок беременности	Патологические проявления беременности	ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Здоровые	P ¹
		1	2	3	4	
		n/total (%)				
25-30 недель	Одна и более патологии	53/93 (57,0)	13/23 (56,5)	24/42 (57,1)	57/145 (39,3)	1:4 = 0,023
	Две и более патология	19\63 (30,1)	5/23 (21,7)	13/42 (31,0)	11/105 (10,3)	1:4 = 0,000; 3:4 = 0,003
	Угроза прерывания	10/93 (10,8)	2/23 (8,7)	6/42 (14,3)	3/145 (2,1)	1:4 = 0,012; 3:4 = 0,003
	Отёки	16/93 (17,2)	2/23 (8,7)	6\42 (14,3)	10/145 (6,9)	1:4 = 0,039
	Нарушение свертываемости крови	8/93 (8,7)	3/23 (13,0)	3/42 (7,1)	3/145 (2,1)	1:4 = 0,018; 2:4 = 0,025
	Прием женских гормоно-содержащих препаратов	5/93 (5,4)	3/23 (13,0)	4/42 (9,5)	2/145 (1,4)	2:4 = 0,013; 3:4 = 0,025
31 -36 недель	Одна и более патологии	62/93 (66,7)	17/24 (70,8)	32/43 (74,4)	69/144 (47,9)	1:4 = 0,012; 3:4 = 0,007
	Две и более патологии	19/63 (36,5)	9\24 (37,5)	15/38 (39,5)	13/95 (13,7)	1:4 = 0,000; 2:4 = 0,024; 3:4 = 0,001
	Повышенный тонус матки	18/96 (18,8)	3/24 (12,5)	9/44 (20,5)	9/145 (6,2)	1:4 = 0,008; 3:4 = 0,014
	Избыточная прибавка веса	13/96 (13,5)	2/24 (8,3)	9/44 (20,5)	9/145 (6,2)	3:4 = 0,014
	Нарушение свертываемости крови	8/96 (8,3)	2/24 (8,3)	2/44 (4,5)	3\145 (2,1)	1:4 = 0,023
С 37-й недели	Две и более патологии	18/53 (34,0)	5\23 (21,7)	12/40 (30,0)	13\90 (14,4)	1:4 = 0,001

Примечание: ¹ представлены только достоверные различия по критерию Хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (Р) ² жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля

Для демонстрации силы связи показавших значимые различия факторов были рассчитаны отношения шансов. Таким образом, среди обстоятельств и условий течения беременности, значимыми факторами риска ЛКН проявили себя: зачатие с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ОШ = 6,93; 95% ДИ = 1,91–25,08); высокая частота стрессовых реакций беременных в целом, начиная с 7-й недели (максимально выражено с 31 по 36 неделю: ОШ = 5,51; 95% ДИ = 2,60–11,65); стрессы, не превышающие уровень до беременности с 25-й недели беременности (максимально выражено с 30-й по 36-ю недели: ОШ = 5,07; 95% ДИ = 1,68–15,29); тип стрессов – семейные конфликты (ОШ = 1,95; 95% ДИ = 1,14–3,34); тип стрессов - все типы стрессовых событий, за исключением ухода за детьми до 2 лет к моменту наступления беременности (ОШ = 2,23; 95% ДИ = 1,16–4,29); склонность к переживаниям в целом (ОШ = 2,02; 95% ДИ = 1,17–3,48); две и более патологии беременности с 7-й недели беременности (максимально выражено с 19-й по 24-ю неделю: ОШ = 5,16; 95% ДИ = 2,37–11,25); одна и более патологии беременности с 25-й по 36-ю неделю беременности (наиболее выражено с 31-й по 36-ю неделю: ОШ = 2,18; 95% ДИ = 1,27–3,71); угроза прерывания беременности с 7-й по 30-ю неделю (максимально выражено с 25-ю по 30-ю неделю: ОШ = 5,70; 95% ДИ = 1,53–21,31), нарушение свёртываемости крови с 13-й по 36-ю неделю (максимально выражено с 19-й по 24-ю неделю: ОШ = 5,70; 95% ДИ = 1,16–28,06); повышение тонуса матки с 19-й недели (максимально выражено с 31-й по 36-ю неделю: ОШ = 3,49; 95% ДИ = 1,49–8,14); отёки с 19-й по 30-ю неделю (максимально выражено с 19-й по 24-ю неделю: ОШ = 3,69; 95% ДИ = 1,11–12,37).

Все рассчитанные для данных факторов по каждому из периодов беременности отношения шансов иметь различные типы патологии (ЛКН, ЛКН + СДВГ, СДВГ) представлены в приложении Б.

4.4. Связь факторов условий и течения родов, раннего неонатального периода с легкими когнитивными нарушениями и развитием когнитивных функций у детей

Преждевременные роды чаще отмечались в группе СДВГ по сравнению с контролем: 14% случаев против 2,6% в группе нормы ($P = 0,002$). Но количественные показатели сроков родов (на какой неделе беременности наступили роды) в неделях не различались достоверно между группами.

В объединенной группе патологии недоношенность встречалась высоко достоверно чаще, чем в группе контроля (неврологически здоровые дети): 10,6% против 2,6% ($P = 0,002$).

По типу родов (самостоятельные, оперированные плановые и оперированные по экстренным показаниям), наличию/отсутствию и типу стимуляции родов, срокам отхождения вод, применению вспомогательных пособий в родах, длительности родов – различий распределения частот между группами патологии и контроля (неврологически здоровые дети) получено не было.

Во всех группах патологии отмечалось более частое применение эпидурального наркоза в родах: при ЛКН в 36,4 % (против 21,6% у здоровых, $P = 0,016$), при ЛКН+СДВГ в 51,9% ($P = 0,004$), при СДВГ в 51,0% ($P = 0,000$).

Патология состояния новорожденного в родах чаще отмечалась в группах ЛКН и СДВГ: при ЛКН в 28,7 % (против 21,6% у здоровых, $P = 0,019$), при СДВГ в 36,0% ($P = 0,003$). По разновидностям патологии достоверных различий получено не было, хотя дыхательная недостаточность и асфиксии имели тенденцию к большей частоте по сравнению со здоровыми при ЛКН и СДВГ.

Оценка APGAR не различалась между группами.

Результаты исследования демонстрируют, что при всех типах патологии существенно чаще (высоко достоверно) фиксировались признаки неврологического и соматического неблагополучия в целом, при этом основной вклад вносили именно признаки неблагополучия неврологического круга. В частности, в целом признаки неврологического неблагополучия на первой неделе жизни регистрировались у 32,1% детей с ЛКН, что превышает аналогичный

показатель среди здоровых детей примерно в 3,4 раза. При анализе групп ЛКН и СДВГ выяснилось, что наиболее значимыми были проявления «не сосал/вяло сосал грудь», а также частые обильные срыгивания и применение ИВЛ после рождения (таблица 24). Важно заметить, что изолированные симптомы частых обильных срыгиваний составили очень низкий процент случаев неврологической симптоматики, в связи с чем их исключение из числа неврологических симптомов никак не поменяло генеральную закономерность отличий от группы контроля (неврологически здоровые дети). При этом не неврологические (соматические) признаки неблагополучия и симптомы на первой неделе жизни не выявили достоверных различий между группами.

Таблица 24. Распределение признаков неврологического неблагополучия новорожденных на первой неделе жизни между группами патологии и контроля (неврологически здоровые дети)

Признаки неврологического неблагополучия	ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Здоровые	P ¹
	1	2	3	4	
	n/total (%)				
Не сосал/вяло сосал грудь	18/109 (16,5)	5/27 (18,5)	10/51 (19,6)	7/190 (3,7)	1:4=0,000; 2:4=0,01; 3:4=0,000
Беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал	16/109 (14,7)	4/27 (14,8)	5/51 (9,8)	7/190 (3,7)	1:4=0,002
Был вялым, сонливым, было трудно разбудить	7/109 (6,4)	1/27 (3,7)	5/51 (9,8)	3/190 (1,6)	3:4=0,011
Частые обильные срыгивания	10/109 (9,2)	3/27 (11,7)	4/51 (7,8)	2/190 (1,1)	1:4=0,002; 2:4=0,007; 3:4=0,012
Получал ИВЛ	8/109 (7,3)	2/27 (7,4)	5/51 (9,8)	1/190 (0,5)	1:4=0,003; 2:4=0,025; 3:4=0,000
Симптоматика неврологического неблагополучия в целом ³	35/109 (32,1)	10/27 (37,0)	17/51 (33,3)	18/190 (9,5)	1:4=0,000; 2:4=0,000; 3:4=0,000

Продолжение таблицы 24

Признаки неврологического неблагополучия	ЛКН	ЛКН+СДВГ	СДВГ	Здоровые	p ¹
	1	2	3	4	
	n/total (%)				
Симптоматика неврологического неблагополучия за исключением частых обильных срыгиваний в качестве моносимптома	33/109 (30,3)	9/27 (33,3)	15/51 (29,4)	17/190 (8,9)	1:4=0,000; 2:4=0,000; 3:4=0,000
<i>Примечание:</i> ¹ представлены только достоверные различия по критерию Хи-квадрат в сравнении с группой здоровых; ² жирным шрифтом выделены частоты, достоверно отличающиеся от частот группы контроля; ³ К симптоматике неврологического неблагополучия относили наличие хотя бы одного из следующих проявлений: не сосал/вяло сосал грудь; беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал; мало спал, но был спокойным, «перепутал день и ночь»; был вялым, сонливым, было трудно разбудить; частые обильные срыгивания; судороги однократные; судороги многократные					

Для демонстрации силы связи показавших значимые различия факторов были рассчитаны отношения шансов иметь ЛКН, а не неврологическую норму. Для эпидурального наркоза ОШ = 1,92; 95% ДИ = 1,16–3,15; для патологии новорождённого в целом ОШ = 2,20; 95% ДИ = 1,24–3,92. В таблице 25 представлены отношения шансов для факторов соматического/неврологического неблагополучия в раннем неонатальном периоде.

Таблица 25. Относительные шансы иметь ЛКН, а не неврологическую норму при значимых факторах риска раннего неонатального периода

Факторы риска	Отношение шансов	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Необходимость в ИВЛ на первой неделе жизни	22,59	2,76	185,06
Частые обильные срыгивания на первой неделе жизни	9,49	2,04	44,18
Симптоматика неврологического неблагополучия на первой неделе жизни	5,60	2,91	10,76

Факторы риска	Отношение шансов	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Не сосал/вяло сосал грудь на первой неделе жизни	5,17	2,08	12,83
Беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал на первой неделе жизни	4,49	1,79	11,32
Был вялым, сонливым, было трудно разбудить	4,28	1,08	16,90
Наличие признаков патологии новорожденного (измененного самочувствия) в целом (неврологические и соматические вместе) на первой неделе жизни	2,207	1,242	3,922

4.5. Оценка факторов риска и моделей прогнозирования развития ЛКН

Был проведен анализ бинарной логистической регрессии влияния на появление ЛКН модели комбинации значимых факторов риска. В модель отбирались достоверные факторы риска, показавшие наибольшую частоту в каждый из периодов (преконцепционный, антенатальный, интра/неонатальный) с условием, что отношение шансов иметь ЛКН превышало значение «2». Также условием являлась неперекрываемость факторов: например, из двух факторов «симптоматика неврологического неблагополучия в ранний неонатальный период» и «не сосал/вяло сосал грудь в ранний неонатальный период» в модель может быть включен только один из факторов, так как второй фактор является частью первого и их одновременное присутствие в прогностической модели недопустимо. Таким образом, моделировалась наиболее широко распространенная в клинических условиях ситуация. В модель были включены факторы: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности, курение матери до наступления беременности, наличие стрессовых реакций матери с 19 по 36 неделю беременности, тип стрессовой реакции «семейные конфликты»

у матери в период беременности, две и более патологии беременности с 19 по 36 недели, неврологические симптомы у новорожденного на первой неделе жизни.

Универсальные критерии коэффициентов построенной модели показали высокую значимость ($p = 0,005$), свидетельствующую о хорошей пригодности модели. Проверка согласия Хосмера-Лемешева показала максимально низкую значимость теста ($p = 0,984$), что означает очень эффективную работу модели. Согласно основному результату, прогностическая модель точно предсказывает распределение 87,5% случаев между ЛКН и неврологической нормой. Чувствительность модели составляет 90,55%, а специфичность 81,8%. R^2 Нэйджелкерка в сводке для модели составил значение 0,675, таким образом, 67,5% вариабельности наличия или отсутствия ЛКН обусловлена комбинацией выделенных факторов (моделью).

Резюме

ЛКН демонстрируют высокую внутригрупповую коморбидность: в 76% случаев дети страдают одновременно двумя или более расстройствами из группы ЛКН. В 31,7% детей с ЛКН страдают еще и СДВГ. При этом у половины детей с СДВГ (51,3%) выявляются расстройства из группы ЛКН.

Анализ данных показал, что с более высоким риском легких когнитивных нарушений ассоциирован обширный комплекс предикторов. Со стороны родительского анамнеза и преконцепционного периода значимыми факторами являются: более старший возраст любого из родителей, наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности, а также специфические материнские состояния, такие как нарушение свертываемости крови у матери к моменту наступления беременности, ожирение у матери к моменту наступления беременности и наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей к моменту наступления беременности. Влияние оказывают и вредные привычки, в частности курение биологической матери (включая электронные сигареты с никотином) до момента зачатия ребенка, а также факт зачатия через беременность с использованием ВРТ.

Психозэмоциональный фон гестации также вносит вклад: риски повышают склонность к переживаниям у матери в целом, наличие стрессовых реакций на всем протяжении беременности и конкретный тип стрессовых реакций «семейные конфликты» при беременности. Осложненное физиологическое течение характеризуется такими параметрами, как наличие двух и более патологий течения беременности с 7-й недели беременности, и далее на всём ее протяжении, либо наличие хотя бы одной патологии беременности начиная с 25-й недели (включая угроза прерывания или отёки или нарушение свертываемости крови с 25-й недели беременности).

Особо значимым показало себя состояние ребенка сразу после рождения: факторами риска выступают наличие патологии новорожденного в родах в целом и наличие нарушенного состояния здоровья новорожденного в целом на первой неделе жизни. При этом было выявлено, что наиболее значимыми являются ранние неонатальные неврологические симптомы на первой неделе жизни (которыми обычно проявляются перинатальные поражения ЦНС), а также необходимость в ИВЛ после рождения (или пребывание на ИВЛ после рождения). К конкретным проявлениям относятся: наличие признаков неврологического неблагополучия новорожденного на первой неделе жизни, вялое сосание груди на первой неделе жизни, беспокойный сон на первой неделе жизни и частые обильные срыгивания на первой неделе жизни. Согласно полученным данным, признаки неврологических нарушений в ранний неонатальный период имеют 32,1 % детей с ЛКН, при этом группы, имеющие коморбидные ЛКН и СДВГ, а также СДВГ в целом, демонстрируют сопоставимую представленность ранних неонатальных неврологических симптомов неблагополучия.

Самые распространённые из выявленных значимых преконцепционных, анте-, интра- и ранних неонатальных предикторов позволяют сформировать прогностическую модель риска ЛКН, которая способна правильно предсказать распределение 87,5% случаев между ЛКН и неврологической нормой, что является очень высоким результатом. При этом, модель объясняет 67,5% вариабельности случаев между нормой и ЛКН. В эту модель прогноза входит сочетание следующих

факторов риска: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности, курение матери до наступления беременности, наличие стрессовых реакций матери с 19 по 36 неделю беременности, тип стрессовой реакции «семейные конфликты» у матери в период беременности, две и более патологии беременности с 19 по 36 недели, симптомы неврологического благополучия у новорожденного на первой неделе жизни.

4.6. Связь постнатальных соматических факторов с легкими когнитивными нарушениями и развитием когнитивных функций у детей

В данной, второй, части клинико-анамнестического этапа изучалась связь когнитивных функций и их нарушений с отдельными соматическими факторами у тех же участников, которые участвовали в исследовании изучения распространенности ЛКН на первом этапе [46]. Дизайн, условия проведения, критерии включения в исследование представлены в разделе 2.2.

Всем детям, обследованных когнитивной методологией на первом этапе, на втором этапе проведены измерение и оценка соматических факторов с дальнейшим анализом связи между соматическим и когнитивно-академическими параметрами. Оценивались: индекс массы тела; наличие/отсутствие аритмий и сердечных шумов аускультативно; наличие/отсутствие аритмий по данным ЭКГ; наличие/отсутствие патологии кожи, бронхиальной астмы, нарушений осанки по данным физикальных осмотров профильных специалистов; наличие отсутствие изменений щитовидной железы по данным УЗИ щитовидной железы; наличие отсутствие изменений дыхания по данным исследования функции внешнего дыхания; по данным общеклинического исследования крови: содержание гемоглобина (г/л), количество эритроцитов ($\times 10^{12}$ /л), средний объем эритроцита (MCV – фемтолитры, фл), распределение эритроцитов по ширине (RDW-CV – в %), относительное содержание ретикулоцитов (%), содержание гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He – пикограммы, пг); биохимические параметры крови: содержание общего белка (г/л), С-реактивного белка (СРБ – мг/л), глюкозы (ммоль/л), гликированного гемоглобина (%) и железа (мкмоль/л).

Для анализа связей с соматическими параметрами были использованы когнитивные, академические параметры и фактор ведущей руки, которые были получены по результатам первого этапа исследования. В рамках исследования оценивался широкий спектр показателей. Эффективность когнитивной деятельности измерялась через результаты выполнения 6 субтестов отдельных когнитивных функций (включая оценку краткосрочной слухоречевой памяти, наглядно-образного мышления, вербально-логического мышления, конструктивного праксиса, зрительно-пространственного восприятия/памяти, а также произвольного внимания). Полученные данные фиксировались как количественные показатели в %, демонстрирующие точность выполнения каждого из субтеста. Для качественной стратификации выборки определялась принадлежность участника к одному из двух когнитивных кластеров по уровню интегративной когнитивной успешности, что подразумевало отнесение субъекта к группе более успешного или менее успешного когнитивного кластера. Отдельно рассчитывался качественный порядковый показатель от 0 до 6, отражающий количество субтестов, выполненных участником на уровне легких когнитивных нарушений (ЛКН) (диапазон: минимум 0 субтестов, выполненных на уровне ЛКН – максимум 6 субтестов, выполненных на уровне ЛКН). На основании этого критерия устанавливалась принадлежность участника к группе выполнивших менее 3 субтестов на уровне ЛКН или выполнивших 3 и более субтеста на уровне ЛКН. Учебные достижения анализировались через переменную академическая успеваемость по каждой из трёх дисциплин (математика, русский язык, литература) – результаты учитывались в баллах от 2, 3, 4, 5 по итогам последней закрытой четверти или семестра. Дополнительно проводилась оценка ведущей руки, итогом которой становилась принадлежность участника к одной из двух групп («ведущая правая рука» и «ведущая левая рука»). Детальная методология оценки когнитивных, академических параметров и фактора ведущей руки изложена в разделе 2.2, специфика подсчета количества субтестов, выполненных на уровне ЛКН описана в разделе 3.1, а детали методики кластеризации – в разделе 2.3.

В итоговый аналитический массив вошли данные всех 1036 участников, полностью завершивших исследование, при этом информацию об успеваемости удалось получить для 988 детей. Касательно биологических маркеров, лабораторная диагностика изучаемых параметров крови была выполнена у 729 участников (после получения согласия родителей на процедуру), однако вследствие технических причин валидные результаты, пригодные для анализа, были доступны для выборки объемом от 698 до 729 человек в зависимости от параметров. Из статистической обработки исключались те участники, у которых диагностировался высокий уровень С-реактивного белка. В ходе исследования установлено, что средние показатели крови находились в пределах референсных значений, однако наблюдались гендерные различия по содержанию эритроцитов и ретикулоцитов, а также по объему эритроцитов и распределению эритроцитов по ширине (табл. 26). Кроме того, были зафиксированы статистически значимые межполовые различия как по ИМТ, так и по остроте зрения (табл. 1 в приложении Б). Определена частота различных соматических расстройств в обследованной выборке (табл. 27).

Обращает на себя внимание высокая частота миопии (27,9%), которая преобладала у девочек, очковую кооррекцию получало 17,2% школьников.

Данные деления на два кластера по уровню интегративной когнитивной успешности кластеры представлены в разделе 3.2, описывающем когнитивные результаты первого этапа исследования. С целью удобства анализа исходно большого объема информации ниже представлены только продуктивные (со значимыми корреляциями и различиями) результаты анализа связей когнитивных и академических параметров с соматическими параметрами. Полные результаты всех сравнений представлены в приложении Б.

Таблица 26. Показатели крови у участников исследования

	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты, 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	СРБ, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %
Девочки	N	369	365	369	368	368	368	381	387	384	382	221
	M	133,18	4,81	85,45	13,11	11,58	30,96	72,93	0,91	4,96	16,64	5,03
	SD	8,16	0,34	3,91	0,76	3,53	1,80	4,51	0,76	0,52	6,07	0,38
	Me	134,0	4,80	85,50	13,0	11,20	31,10	72,97	1,0	4,93	16,30	5,0
Мальчики	N	332	331	332	331	330	330	338	342	338	337	201
	M	133,73	4,88	83,81	13,29	10,68	30,76	73,19	1,02	4,98	16,20	5,07
	SD	8,07	0,32	3,45	0,73	3,29	1,74	4,27	0,75	0,48	6,06	0,30
	Me	134,0	4,87	83,95	13,20	10,40	30,85	73,05	1,0	4,98	15,70	5,0
Всего	N	701	696	701	699	698	698	719	729	722	719	422
	M	133,44	4,84	84,67	13,19	11,16	30,86	73,05	0,96	4,97	16,44	5,05
	SD	8,12	0,34	3,78	0,75	3,44	1,77	4,40	0,76	0,50	6,06	0,35
	Me	134,0	4,82	84,70	13,10	10,90	31,0	73,02	1,0	4,95	16,0	5,0
P		0,368	0,003	0,000	0,001	0,000	0,131	0,433	0,057	0,619	0,332	0,271
Примечание: N – количество, M– среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана, P – значимость различий между девочками и мальчиками												

Таблица № 27. Частота соматических отклонений у участников исследования

Показатель	Категории показателя	Девочки		Мальчики		Всего		Р	Частота отклонения в выборке, %
		N	%	N	%	N	%		
Патология кожи при осмотре	Нет	432	49,4	442	50,6	874	100	0,439	6,8
	Да	35	54,7	29	45,3	64	100		
Наличие легкой интермиттирующей бронхиальной астмы	Нет	528	51,2	504	48,8	1032	100	0,364	0,4
	Да	1	25,0	3	75,0	4	100		
Наличие легкой персистирующей бронхиальной астмы	Нет	528	51,2	503	48,8	1031	100	0,208	0,5
	Да	1	20,0	4	80,0	5	100		
Умеренное снижение ФЖЕЛ	Нет	522	51,2	498	48,8	1020	100	0,620	1,5
	Да	7	43,8	9	56,3	16	100		
Значительное снижение ФЖЕЛ	Нет	528	51,1	505	48,9	1033	100	0,617	0,3
	Да	1	33,3	2	66,7	3	100		
Наличие сердечной аритмии	Нет	448	52,1	412	47,9	860	100	0,164	13,5
	Да	61	45,5	73	54,5	134	100		
Нарушение ритма сердца СВЭС	Нет	507	51,1	485	48,9	992	100	0,500	0,2
	Да	2	100	0	0,0	2	100		
Нарушение ритма сердца ЖЭС	Нет	505	51,2	482	48,8	987	100	1,000	0,7
	Да	4	57,1	3	42,9	7	100		
Удлинение интервала QT	Нет	503	50,9	485	49,1	988	100	0,031	0,6
	Да	6	100	0	0,0	6	100		
ССС: аускультативно аритмия	Нет	527	51,0	507	49,0	1034	100	0,500	0,2
	Да	2	100	0	0,0	2	100		
ССС: аускультативно патологические шумы	Нет	528	51,0	507	49,0	1035	100	1,000	0,1
	Да	1	100	0	0,0	1	100		
Изменения щитовидной железы	Нет	468	50,1	467	49,9	935	100	0,090	9,6
	Да	58	58,6	41	41,4	99	100		
Аномалии развития ЩЖ	Нет	529	51,2	505	48,8	1034	100	0,239	0,2
	Да	0	0,0	2	100,0	2	100		
Диффузные паренхиматозные изменения ЩЖ	Нет	519	50,8	503	49,2	1022	100	0,178	1,4
	Да	10	71,4	4	28,6	14	100		

Продолжение таблицы 27

Показатель	Категории показателя	Девочки		Мальчики		Всего		Р	Частота отклонения в выборке, %
		N	%	N	%	N	%		
Кистозные изменения ЩЖ	Нет	492	50,9	475	49,1	967	100	0,709	6,7
	Да	37	53,6	32	46,4	69	100		
Увеличение объема ЩЖ	Нет	525	50,9	506	49,1	1031	100	0,374	0,5
	Да	4	80,0	1	20,0	5	100		
Диффузные паренхиматозные изменения и Увеличение объема ЩЖ	Нет	526	50,9	507	49,1	1033	100	0,250	0,3
	Да	3	100	0	0,0	3	100		
Кистозные изменения и увеличение объема ЩЖ	Нет	528	51,0	507	49,0	1035	100	1,000	0,1
	Да	1	100	0	0,0	1	100		
Фокальные образования ЩЖ	Нет	525	50,9	506	49,1	1031	100	0,374	0,5
	Да	4	80,0	1	20,0	5	100		
Астигматизм	Нет	513	51,0	493	49,0	1006	100	0,854	2,9
	Да	16	53,3	14	46,7	30	100		
Гиперметропия	Нет	522	51,2	497	48,8	1019	100	0,469	1,6
	Да	7	41,2	10	58,8	17	100		
Миопия	Нет	356	47,7	390	52,3	746	100	0,001	27,9
	Да	173	59,7	117	40,3	290	100		
Очковая коррекция	Нет	420	49,0	438	51,0	858	100	0,003	17,2
	Да	109	61,2	69	38,8	178	100		
Нарушение осанки кифотическое	Нет	445	52,2	407	47,8	852	100	0,122	17,8
	Да	84	45,7	100	54,3	184	100		
Нарушение осанки сколиотическое	Нет	490	51,0	471	49,0	961	100	0,905	7,2
	Да	39	52,0	36	48,0	75	100		
Нарушение осанки кифосколиотическое	Нет	500	50,4	492	49,6	992	100	0,046	4,2
	Да	29	65,9	15	34,1	44	100		

Примечание: Участники, у которых были обнаружены соматические отклонения, были направлены на углубленное обследование для исключения наличия заболевания. N – количество; % – доля; р – значимость различий между девочками и мальчиками по критерию Хи-квадрат. ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СВЭС – суправентрикулярная экстрасистолия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ССС – сердечно-сосудистая система; ЩЖ – щитовидная железа; жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$

Статистический анализ показал, что отнесение к более успешному когнитивному кластеру имеет значимую связь с более высоким содержанием железа, хотя величина различий была небольшой. Параллельно наблюдалась тенденция к «приближению» участников к более успешному когнитивному кластеру на фоне меньшего размера эритроцитов и меньшего содержания общего белка, что также характеризовалось небольшими величинами различий (таблица 28, полная таблица в приложении Б); по остальным соматическим и лабораторным параметрами достоверных связей получено не было.

Таблица 28. Связи принадлежности к когнитивному кластеру с количественными соматическими показателями с уровнем $p < 0,1$

Когнитивные кластеры	Показатели	MCV, фл	Белок общий, г/л	Железо, мкмоль/л
Более успешный	n	435	451	450
	M	84,51	72,87	16,95
	SD	3,85	4,45	6,26
	Me	84,50	72,89	16,20
Менее успешный	n	293	295	288
	M	85,10	73,38	15,68
	SD	3,65	4,22	5,69
	Me	85,10	73,30	15,65
P^1		0,088	0,092	0,019
<i>Примечание:</i> N – количество, M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана, P1 – значимость различий по критерию Манна-Уитни, P2 – значимость различий по критерию Краскела – Уоллиса. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$. С другими количественными соматическими факторами связи с уровнем $p < 0,1$ не установлены				

Отдельно следует выделить, что выполнение трех и более любых субтестов на уровне ЛКН ассоциировалось с несколько лучшей остротой зрения правого глаза: показатели составили $0,77 \pm 0,35$ (трех и более субтестов на уровне ЛКН) по сравнению с $0,71 \pm 0,38$ при выполнении менее трех субтестов на уровне ЛКН ($p = 0,012$). Также прослеживалась тенденция, связывающая выполнение трех и более

субтестов на уровне ЛКН с большей вариабельностью размеров эритроцитов ($p = 0,051$), меньшим содержанием гемоглобина ($p = 0,064$) и большим содержанием ретикулоцитов ($p = 0,090$), при этом величины различий оставались небольшими. Иных достоверных корреляций обнаружено не было. В частности, значимых связей количественных соматических параметров с количеством субтестов, выполненных на уровне ЛКН (градация: 0,1,2,3,4,5 или 6 субтестов на уровне ЛКН), выявлено не было.

Анализ функциональной асимметрии показал, что у правой руки фиксируется несколько более высокий уровень содержания эритроцитов, причём статистическая надёжность этих различий оценивается как достаточно высокая, в то время как для левой руки характерен несколько больший размер эритроцитов (таблица 29). Поскольку градация категорий успеваемости включала более двух уровней, для выявления различий количественных соматических показателей по этим факторам применялся критерий Краскела-Уоллиса, процедура которого подразумевала также детальное уточнение результатов по парам категорий (таблица 29). В итоге был установлен ряд значимых связей, которые сохранили достоверность после верификации поправкой Бонферонни. В частности, с лучшей успеваемостью по всем трём предметам ассоциирован специфический профиль, включающий низкое распределение ширины эритроцитов, низкий индекс массы тела, низкую остроту зрения обоих глаз, а также высокий уровень железа. При этом дифференцированный анализ выявил, что высокий уровень гемоглобина коррелирует с лучшей успеваемостью по математике и русскому языку, тогда как высокий размер эритроцитов связан с лучшей успеваемостью по литературе (таблица 29). Данные, отражающие достоверные парные различия, сведены в таблице 30.

Таблица 29. Соматические факторы, показавшие связь с успеваемостью и ведущей рукой

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Железо, мкмоль/л	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Математика, успеваемость	Оценка 2	n	2	2	2	2	2	4	4	4
		M	131,50	4,81	83,50	13,70	20,25	20,59	0,53	0,53
		SD	2,12	0,15	1,70	0,00	11,95	6,56	0,55	0,55
		Me	131,50	4,81	83,50	13,70	20,25	17,69	0,55	0,55
	Оценка 3	n	140	140	140	139	140	192	192	192
		M	132,26	4,82	84,59	13,40	15,46	19,82	0,77	0,79
		SD	8,52	0,33	3,71	0,87	5,52	5,04	0,35	0,34
		Me	133,00	4,80	84,55	13,20	15,35	18,36	1,00	1,00
	Оценка 4	n	393	390	393	392	399	552	552	552
		M	133,00	4,83	84,63	13,14	16,32	18,43	0,73	0,73
		SD	7,95	0,34	3,96	0,71	6,13	3,93	0,37	0,38
		Me	133,00	4,82	84,80	13,10	16,10	17,73	1,00	1,00
	Оценка 5	n	156	154	156	156	160	215	215	215
		M	135,43	4,87	84,90	13,13	17,56	17,93	0,67	0,68
		SD	7,05	0,32	3,42	0,67	6,11	3,13	0,37	0,38
		Me	136,00	4,86	84,45	13,00	16,90	17,11	0,90	0,90
	P ²		0,002	0,424	0,905	0,006	0,042	0,000	0,023	0,011
Русский язык, успеваемость	Оценка 3	n	201	201	201	200	199	266	266	266
		M	133,15	4,86	84,46	13,31	15,62	19,36	0,77	0,78
		SD	8,02	0,34	3,81	0,76	5,95	4,54	0,36	0,36
		Me	133,00	4,87	84,30	13,20	15,10	18,18	1,00	1,00
	Оценка 4	n	369	365	369	368	380	522	522	522
		M	132,97	4,82	84,72	13,16	16,81	18,34	0,72	0,72
		SD	8,05	0,33	3,89	0,75	6,19	3,99	0,37	0,38
		Me	133,00	4,80	84,90	13,05	16,50	17,62	1,00	1,00
	Оценка 5	n	121	120	121	121	122	175	175	175
		m	135,19	4,88	84,90	13,07	16,55	18,27	0,67	0,67
		SD	7,27	0,33	3,43	0,66	5,74	3,41	0,38	0,38
		Me	136,00	4,86	84,90	13,00	15,90	17,48	0,90	0,90

	P ²	0,010	0,108	0,263	0,010	0,036	0,007	0,014	0,014
--	----------------	--------------	-------	-------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Продолжение таблицы 29

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Железо, мкмоль/л	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Литература, успеваемость	Оценка 3	n	65	65	65	65	67	88	88	88
		M	133,66	4,91	83,92	13,38	16,28	19,85	0,77	0,76
		SD	8,64	0,33	3,68	0,81	6,11	4,26	0,36	0,37
		Me	133,00	4,89	83,80	13,20	15,00	18,96	1,00	1,00
	Оценка 4	n	335	333	335	333	339	453	453	453
		M	133,27	4,84	84,53	13,25	15,91	18,78	0,75	0,76
		SD	7,66	0,31	3,85	0,72	5,99	4,56	0,36	0,36
		Me	133,00	4,80	84,50	13,20	15,70	17,70	1,00	1,00
	Оценка 5	n	290	287	290	290	293	420	420	420
		M	133,60	4,83	85,07	13,07	17,12	18,14	0,68	0,68
		SD	8,03	0,35	3,64	0,73	6,07	3,37	0,39	0,38
		Me	134,50	4,81	85,20	13,00	16,50	17,48	0,90	1,00
	P ²		0,684	0,097	0,008	0,000	0,030	0,001	0,003	0,002
Ведущая рука	Правая	n	610	606	610	609	623	868	868	868
		M	133,46	4,86	84,75	13,20	16,36	18,55	0,72	0,73
		SD	8,15	0,34	3,77	0,76	6,00	4,21	0,37	0,37
		Me	134,00	4,84	84,80	13,10	16,00	17,70	1,00	1,00
	Левая	n	47	47	47	47	43	66	66	66
		M	132,02	4,71	85,94	12,99	16,57	18,84	0,74	0,74
		SD	7,77	0,29	3,30	0,53	5,98	3,76	0,37	0,37
		Me	133,00	4,73	85,60	13,00	16,20	17,48	1,00	1,00
	P ¹		0,280	0,006	0,044	0,119	0,649	0,673	0,734	0,861

Примечание: N – количество, M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение, Me – медиана, P¹ – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, P² – достоверность различий по критерию Краскела – Уоллиса. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$.
Другие соматические факторы не показали достоверных связей

Таблица 30. Достоверные ранговые различия (p^*) между парами оценок успеваемости по результатам непараметрического анализа Краскела – Уоллиса

Фактор	Математика, различия между парами оценок			Русский язык, различия между парами оценок			Литература, различия между парами оценок		
	3-5	3-4	4-5	3-5	3-4	4-5	3-5	3-4	4-5
Гемоглобин	0,004	-	0,003	0,03	-	0,01	-	-	-
RDW-CV	0,055	0,012	-	0,031	0,023	-	0,002	-	0,001
MCV	-	-	-	-	-	-	0,023	-	0,058
Железо	0,035	-	-	-	0,033	-		-	0,026
Индекс массы тела	0,000	0,014	-	0,045	0,009	-	0,001	0,039	
Острота зрения левый глаз	0,019	-	-	0,011	-	-	0,051	-	0,008
Острота зрения правый глаз	0,008	-	-	0,012	-	-	-	-	0,002
Примечание: * представлены значения Р с поправкой Бонферрони для нескольких испытаний, жирным шрифтом выделены значения $p < 0,05$									

Ранговый корреляционный анализ по Спирмену показал следующие наиболее выраженные связи: для ИМТ – с успеваемостью по математике $r = - 0,137$, $p < 0,001$, с успеваемостью по литературе $r = - 0,105$, $p = 0,001$, с успеваемостью по русскому языку $r = - 0,089$, $p = 0,005$; для гемоглобина – с успеваемостью по математике $r = - 0,134$, $p < 0,001$; для распределения ширины эритроцитов – с успеваемостью по литературе $r = - 0,164$, $p < 0,001$. По другим соматическим и лабораторным параметрами достоверных связей получено не было.

Большинство значимых связей имело очень слабую силу ($r < 0,1$, таблица 31). Следует отметить слабую положительную связь миопии с высокой успеваемостью по русскому языку ($r = 0,137$ при $p < 0,001$), литературе ($r = 0,129$ при $p < 0,001$) и математике ($r = 0,99$ при $p = 0,006$); слабую положительную связь наличия очковой коррекции с успеваемостью по математике ($r = 0,107$ при $p = 0,003$).

Таблица 31. Связи категориальных когнитивных факторов с категориальными параметрами соматических отклонений с уровнем $p < 0,1$

Когнитивные факторы	Показатели	Щитовидная железа: изменения	Кистозные изменения ЩЖ	Очковая коррекция	Рефракция: астигматизм	Рефракция: миопия	Нарушение осанки: кифосколиотическое	Нарушение осанки: кифотическое	Нарушение осанки: сколиотическое
Когнитивные кластеры: более успешные – менее успешные	r	0,092*	0,095*	-0,021	0,011	-0,028	-0,008	-0,013	0,005
	p	0,013	0,010	0,578	0,766	0,449	0,831	0,733	0,891
	n	726	729	729	729	729	729	729	729
Количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН: 0,1,2,3,4,5,6.	r	-0,022	0,010	-0,031	0,060	-0,070*	-0,001	0,056	0,001
	p	0,507	0,761	0,346	0,073	0,035	0,981	0,092	0,988
	n	726	729	729	729	729	729	729	729
3 и более субтеста, выполненных на уровне ЛКН: менее 3 субтестов – 3 и более субтеста	r	-0,034	-0,004	-0,016	0,079*	-0,045	-0,006	0,045	-0,032
	p	0,364	0,911	0,663	0,033	0,222	0,864	0,220	0,394
	n	726	729	729	729	729	729	729	729

Когнитивные факторы	Показатели	Щитовидная железа: изменения	Кистозные изменения ЩЖ	Очковая коррекция	Рефракция: астигматизм	Рефракция: миопия	Нарушение осанки: кифосколиотическое	Нарушение осанки: кифотическое	Нарушение осанки: сколиотическое
Успеваемость по математике: 2,3,4,5	r	-0,019	-0,044	0,107**	0,006	0,099**	-0,082*	-0,042	0,067
	p	0,605	0,223	0,003	0,878	0,006	0,025	0,244	0,065
	n	689	691	691	691	691	691	691	691
Успеваемость по русскому языку: 3,4,5	r	0,005	-0,014	0,050	-0,024	0,137**	0,015	-,095**	0,092*
	p	0,898	0,695	0,167	0,516	0,000	0,673	0,009	0,012
	n	689	691	691	691	691	691	691	691
Успеваемость по литературе: 3,4,5	r	-0,010	-0,050	0,082*	0,037	0,129***	0,038	-0,074*	0,042
	p	0,793	0,174	0,025	0,308	0,000	0,308	0,045	0,251
	n	687	689	689	689	689	689	689	689

Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции Тау-в Кенделла, p – значимость двухсторонняя, N – количество участников.

Жирным шрифтом выделены значимые корреляции:

* – корреляция значима на уровне 0,05, ** – корреляция значима на уровне 0,01, *** – корреляция значима на уровне 0,001. Для ведущей руки, а также по другим категориальным соматическим параметрам различий с уровнем $p < 0,1$ выявлено не было

Согласно результатам данного анализа, подавляющее большинство значимых связей показывают крайне слабую силу ($r < 0,1$, таблица 32). Тем не менее, можно отметить связь низкой вариабельности распределения ширины эритроцитов с лучшей краткосрочной памятью ($r = 0,105$ при $p = 0,005$). Важным наблюдением является тот факт, что значимые связи продемонстрировали те же факторы, которые уже выделялись при оценке корреляций с когнитивными кластерами или успеваемостью (среди них: гемоглобин, железо, вариабельность размеров эритроцитов, острота зрения). При этом выявлена специфичность взаимодействия: гематологические показатели почти во всех случаях (соотношение 6 против 1) обнаруживали значимые связи с когнитивными функциями со значимым нейродинамическим аспектом (память и внимание), в отличие от функций, представляющих качественный компонент (мышление, конструктивный праксис). Касательно других соматических и лабораторных параметров достоверные связи не определялись.

Таблица 32. Связи количественных когнитивных факторов с количественными гематологическими показателями, ИМТ и остротой зрения

Когнитивные функции		Гемоглобин, г/л	RDW-CV, %	RET-He, пг	Железо, мкмоль/л	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Объём краткосрочной слухоречевой памяти, точность воспроизведения, %	r	0,089*	-0,105**	0,062	0,080*	-0,006	0,001	-0,011
	p	0,016	0,005	0,093	0,030	0,854	0,968	0,736
	n	728	726	725	738	1012	1012	1012
Вербально-логическое мышление, точность выполнения заданий, %	r	0,068	-0,073*	0,041	0,060	-0,013	-0,072*	-0,084**
	p	0,066	0,048	0,270	0,106	0,672	0,022	0,008
	n	728	726	725	738	1012	1012	1012

Продолжение таблицы 32

Когнитивные функции		Гемоглобин, г/л	RDW-CV, %	RET-He, пг	Железо, мкмоль/л	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Зрительное восприятие/память, % правильных ответов	r	0,010	-0,015	-0,012	-0,069	0,070*	-0,076*	-0,054
	p	0,800	0,685	0,748	0,066	0,029	0,017	0,092
	n	695	693	692	704	969	969	969
Внимание произвольное, % правильных ответов	r	0,067	-0,057	0,089*	0,084*	0,015	-0,039	-0,037
	p	0,078	0,131	0,019	0,025	0,636	0,221	0,254
	n	695	693	692	704	969	969	969
<p><i>Примечание:</i> r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – значимость двухсторонняя, N – количество участников.</p> <p>Жирным шрифтом выделены значимые корреляции:</p> <p>* – корреляция значима на уровне 0,05, ** – корреляция значима на уровне 0,01, *** – корреляция значима на уровне 0,001. Для наглядно-образного мышления и конструктивного праксиса, а также для других количественных соматических факторов различий с уровнем $p < 0,05$ не выявлено</p>								

Статистическая обработка результатов показала, что наличие миопии демонстрирует слабую положительную связь с вербально-логическим мышлением ($r = 0,151$ при $p < 0,001$), тогда как наличие кистозных изменений в щитовидной железе имеет обратную связь с конструктивным праксисом ($r = 0,110$ при $p = 0,003$; таблица 33). Дополнительно установлено, что наличие кистозных изменений в щитовидной железе характеризуется очень слабой прямой связью с менее успешным когнитивным кластером ($r = 0,095$ при $p = 0,01$; таблица 29). Касательно других соматических и лабораторных параметров достоверные связи не определялись.

Таблица 33. Достоверные связи количественных когнитивных факторов с категориальными параметрами соматических отклонений с уровнем $p < 0,05$.

Когнитивные функции		Щитовидная железа: изменения	Кистозные изменения ЩЖ	Очковая коррекция	Рефракция: астигматизм	Рефракция гиперметропия	Рефракция: миопия
Объём краткосрочной слухоречевой памяти, точность воспроизведения	r	0,033	-0,015	0,067	-0,049	-0,017	0,082*
	p	0,380	0,677	0,072	0,190	0,650	0,027
	n	726	729	729	729	729	729
Наглядно-образное мышление, точность выполнения заданий	r	-0,003	-0,011	0,010	-0,088*	-0,023	0,051
	p	0,932	0,777	0,787	0,017	0,532	0,170
	n	726	729	729	729	729	729
Вербально-логическое мышление, точность выполнения заданий	r	0,045	0,019	0,094*	-0,008	-0,077*	0,151***
	p	0,224	0,610	0,011	0,828	0,038	0,000
	n	726	729	729	729	729	729
Конструктивный праксис, точность выполнения заданий	r	-0,087*	-0,110**	-0,004	-0,017	-0,011	0,046
	p	0,019	0,003	0,918	0,654	0,777	0,213
	n	726	729	729	729	729	729
<p><i>Примечание:</i> r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – значимость двухсторонняя, N – количество участников.</p> <p>Жирным шрифтом выделены значимые корреляции:</p> <p>* – корреляция значима на уровне 0,05, ** – корреляция значима на уровне 0,01, *** – корреляция значима на уровне 0,001. Для зрительного восприятия, произвольного внимания, а также по другим категориальным соматическим параметрам значимых различий не выявлено.</p>							

На следующем этапе исследования был проведен качественный анализ данных, методология которого основана на делении количественных гематологических показателей и ИМТ на категории по отклонениям от клинической нормы. При этом из анализа были исключены малочисленные, зафиксированные лишь в единичных случаях, отклонения: высокий уровень гемоглобина (1 участник), низкий уровень глюкозы (3 участника), низкий уровень

ретикулоцитов (2 участника), а также низкий уровень гликированного гемоглобина (7 участников).

Для клинических уровней эритроцитов получены значимые связи с рядом факторов (таблица 34).

Таблица 34. Достоверные связи отклонений уровня эритроцитов с категориальными когнитивными факторами

Когнитивный фактор	Категории когнитивного фактора	Эритропения (0)		Нормальное содержание эритроцитов (1)		Эритроцитоз (2)		Р критерий Хи-квадрат
		n	%	n	%	n	%	
3 и более субтеста, выполненных на уровне ЛКН	Менее 3 субтестов на уровне ЛКН	60	60,6²	390	68,5	44	80,0⁰	0,014
	3 и более субтеста на уровне ЛКН	39	39,4²	179	31,5	11	20,0⁰	
Когнитивные кластеры	Более успешные	49	49,5¹	347	61,0⁰	35	63,6	0,032
	Менее успешные	50	50,5¹	222	39,0⁰	25	36,4	
Успеваемость по литературе	Оценка 3	5	5,5	53	9,8	7	13,2	>0,05
	Оценка 4	35	38,5	277	51,2	21	39,6	>0,05
	Оценка 5	51	56,0¹	211	39,0⁰	25	47,2	0,007
<i>Примечание:</i> жирным шрифтом выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия								

Проведенный анализ по критерию Краскела-Уоллиса продемонстрировал, что при эритропении точность выполнения субтеста на наглядно-образное мышление ($M = 68,75 \pm 29,36$) оказывается ниже показателей, зарегистрированных при нормальном уровне эритроцитов ($M = 77,41 \pm 26,65$); различия подтверждены с достоверностью $p = 0,005$ и $p = 0,015$ с поправкой Бонферонни. Схожая динамика отставания наблюдается и в сравнении с группой, имеющей эритроцитоз ($M = 79,51 \pm 23,54$), где уровень значимости составил $p = 0,029$ и $p = 0,088$ с поправкой

Бонферонни. На основании отраженных в таблице 34 данных можно заключить, что при эритропениях отмечается более низкая по сравнению с нормой интегративная когнитивная успешность и несколько худшее наглядно-образное мышление, а также, по сравнению с высоким уровнем эритроцитов, фиксируется преимущественно выполнение трех и более субтестов на уровне ЛКН. Касательно отклонений в уровне железа, была получена связь с когнитивными кластерами: установлено, что при пониженном содержании элемента менее успешный когнитивный кластер встречался несколько чаще, нежели при нормальном уровне (44,7% против 36,8%, $p = 0,047$).

Анализ академических показателей выявил, что в группе участников с анемией факт отличной успеваемости по математике фиксировался значимо реже, и одновременно с этим наблюдалась тенденция к более частой регистрации успевающих на «3» (таблица 35).

Таблица 35. Достоверные связи отклонений уровня гемоглобина с успеваемостью в категориальном выражении

Успеваемость	Категории когнитивного фактора	Анемия (0)		Нормальное содержание гемоглобина (1)		Р критерий Хи-квадрат
		n	%	n	%	
Успеваемость по математике	Оценка 2	0	0,0	2	0,3	>0,05
	Оценка 3	11	31,4	129	19,7	>0,05
	Оценка 4	22	62,9	371	56,6	>0,05
	Оценка 5	2	5,7¹	154	23,5⁰	0,026
<i>Примечание:</i> жирным шрифтом выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия						

Схожие результаты были получены при исследовании размеров эритроцитов: установлено, что при патологически малом размере эритроцитов существенно реже встречалась отличная успеваемость по математике (показатели составили 7,1% против 23,3%, $p = 0,046$). Кроме того, касательно показателя распределения эритроцитов по ширине (RDW-CV), были выявлены ассоциации с успеваемостью по математике и литературе (таблица 36, рисунок 12).

Таблица 36. Достоверные связи отклонений уровня RDW-CV с успеваемостью в категориальном выражении

Успеваемость	Категории когнитивного фактора	Сниженный уровень RDW-CV (0)		Нормальное содержание RDW-CV (1)		Повышенный уровень RDW-CV (2)		р критерий Хи-квадрат
		n	%	n	%	n	%	
Успеваемость по математике	Оценка 2	0	0,0	2	0,3	0	0,0	>0,05
	Оценка 3	0	0,0²	132	20,0²	7	50,0⁰¹	0,006 ¹⁻² <0,05* 0-2
	Оценка 4	11	78,6	375	56,7	6	42,9	>0,05
	Оценка 5	3	21,4	152	23,0	1	7,1	>0,05
Успеваемость по литературе	Оценка 3	0	0,0	62	9,4	3	21,4	>0,05
	Оценка 4	3	21,4	323	48,9	7	50,0	>0,05
	Оценка 5	11	78,6¹²	275	41,7⁰	4	28,6⁰	0,017 ⁰⁻¹ 0,024 ⁰⁻²
<p><i>Примечание:</i> жирным шрифтом выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия; * – вследствие малого количества наблюдений в сравниваемых столбцах результат Хи-квадрат может быть недостоверным</p>								

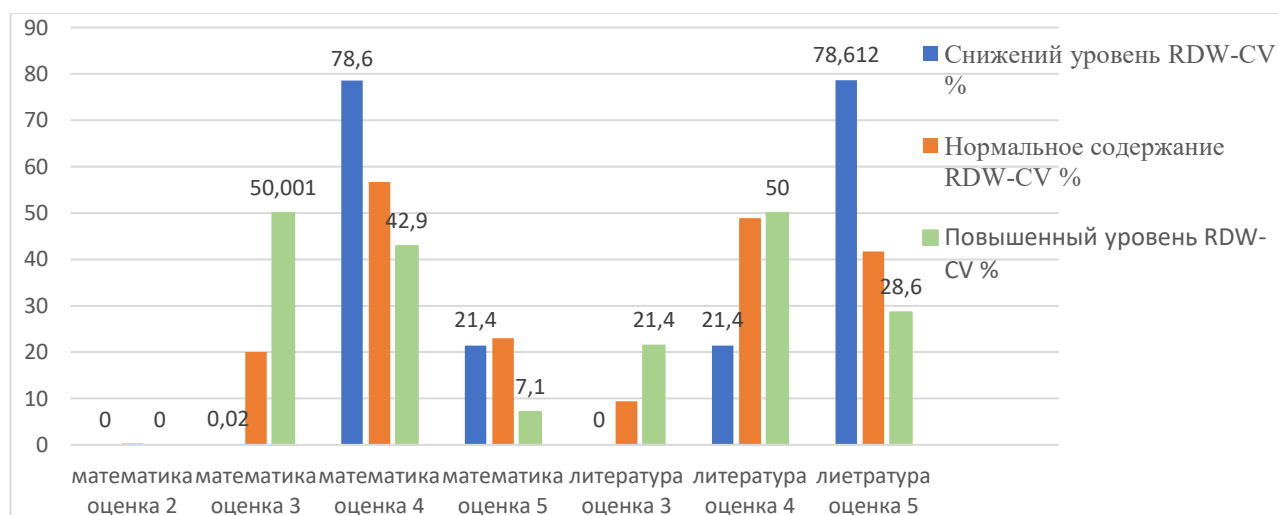


Рисунок 12. Достоверные связи отклонений уровня RDW-CV с успеваемостью в категориальном выражении

Примечание: выделены значения, показавшие достоверные различия по критерию Хи-квадрат

В ходе сравнения групп было установлено, что при пониженном уровне RDW-CV фиксировалась более высокая частота успевающих на «5» по русскому языку по сравнению с повышенным уровнем этого показателя (значения составили 35,7% против 0%, $p < 0,05$, * – см. примечание для таблицы выше). Обобщая полученные данные, можно заключить: в целом пониженный уровень вариабельности размеров эритроцитов характеризуется лучшей успеваемостью по сравнению с повышенным показателем по всем трём предметам, а при сопоставлении с нормой – конкретно по математике и литературе. Также была выявлена достоверная связь уровня белка с успеваемостью по математике, тогда как корреляции с другими учебными дисциплинами были интерпретированы как сомнительные связи (таблица 37).

Таблица 37. Достоверные связи отклонений уровня общего белка с успеваемостью в категориальном выражении

Успеваемость	Категории когнитивного фактора	Гипопротеинемия (0)		Нормальный уровень общего белка (1)		Гиперпротеинемия (2)		Р критерий Хи-квадрат
		n	%	n	%	n	%	
Успеваемость по математике	Оценка 2	0	0,0	2	0,3	0	0,0	$>0,05$
	Оценка 3	6	31,6	136	19,9	1	16,7	$>0,05$
	Оценка 4	8	42,1	395	57,8	1	16,7	$>0,05$
	Оценка 5	5	26,3	150	22,0²	4	66,7¹	0,027
<p><i>Примечание:</i> жирным шрифтом выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия; * - вследствие малого количества наблюдений в сравниваемых столбцах результат Хи-квадрат может быть недостоверным</p>								

Получена связь между ожирением и успеваемостью: дети с ожирением хуже успевают по всем трем предметам (таблица 38 и рисунок 13).

Несмотря на то, что первичный расчет по Р критерию Хи-квадрат фиксировал наличие корреляций при гипергликемии и гиперпротеинемии, эти наблюдения не нашли подтверждения в ходе валидации через непараметрический анализ по Краскелу-Уоллису, подразумевающий, что успеваемость оценивалась в количественном выражении; стоит подчеркнуть, что все иные указанные выше связи с успеваемостью прошли данную дополнительную проверку успешно.

Таблица 38. Достоверные связи отклонений ИМТ с успеваемостью в категориальном выражении

Успеваемость	Категории когнитивного фактора	Истощение		Норма		Ожирение		Р критерий Хи-квадрат
		n	%	n	%	n	%	
Успеваемость по математике	Оценка 2	0	0,0	3	0,4	1	0,9	>0,05
	Оценка 3	4	16,7	148	17,9²	39	36,4¹	<0,001
	Оценка 4	13	54,2	482	58,3	53	49,5	>0,05
	Оценка 5	7	29,2	194	23,5²	14	13,1¹	0,046
Успеваемость по русскому языку	Оценка 3	7	29,2	214	25,9²	44	41,1¹	0,003
	Оценка 4	10	41,7	457	55,3	51	47,7	>0,05
	Оценка 5	7	29,2²	156	18,9	12	11,2⁰	<0,05*
Успеваемость по литературе	Оценка 3	2	8,3	69	8,41²	17	16,0¹	0,03
	Оценка 4	10	41,7	379	45,9	60	56,6	>0,05
	Оценка 5	12	50,0²	378	45,8²	29	27,4⁰¹	0,001 ¹⁻² <0,05* ⁰⁻²

Примечание: жирным шрифтом выделены доли, который значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы с показателями которых имеются достоверные различия; * - вследствие малого количества наблюдений в сравниваемых столбцах результат Хи-квадрат может быть недостоверным

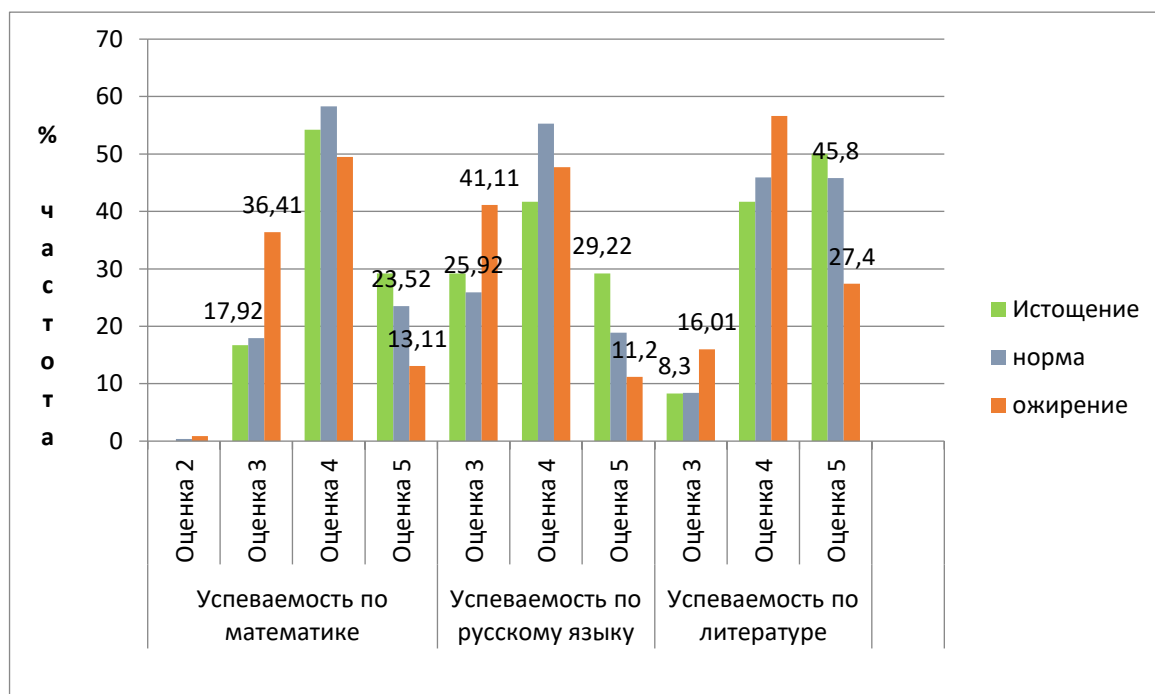


Рисунок 13. Структура успеваемости в зависимости от уровня ИМТ (истощение, норма, ожирение)

Примечание: выделены значения, показавшие достоверные различия по критерию Хи-квадрат

Интерпретация основных результатов позволила детерминировать два гематологических фактора, имеющих сопряжение с когнитивными процессами, а именно: содержание железа и клинические уровни эритроцитов. Вследствие этого, фокус дополнительного анализа сместился на глубокую детализацию специфики взаимоотношений когнитивных факторов непосредственно с содержанием железа, а также с различными комбинациями измененных (пониженных) уровней железа, эритроцитов и гемоглобина. Согласно данным, отображенным на рисунке 14 (непараметрический анализ по критерию Манна-Уитни), основные различия содержания железа в когнитивных кластерах сосредоточены в области спектра высоких значений данного элемента.

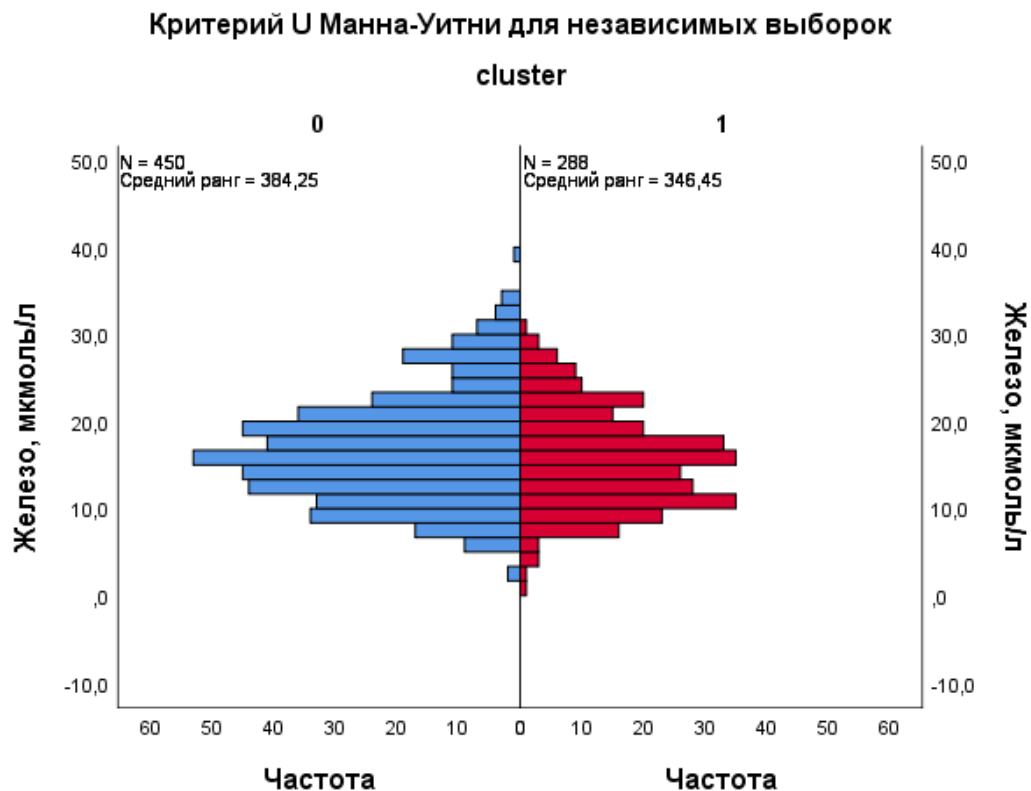


Рисунок 14. Связь содержания железа и принадлежности к когнитивному кластеру

Подпись к рисунку: 0 – более успешный когнитивный кластер, 1 – менее успешный когнитивный кластер

Применение алгоритма моделирования, в частности классификации «дерево решений», позволило детерминировать специфическую точку «разделения» для

Когнитивные кластеры	Уровень Fe ниже 12,5 мкмоль/л (0)		Уровень Fe до 26,45 мкмоль/л (1)		Уровень Fe выше 26,45 мкмоль/л (2)	
	n	%	n	%	n	%
Более успешный когнитивный кластер	115	55,3 ²	288	61,0 ²	47	81,0 ⁰¹
Менее успешный когнитивный кластер	93	44,7	184	39,0	11	19,0

Примечание: номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются значимые различия по критерию Хи-квадрат

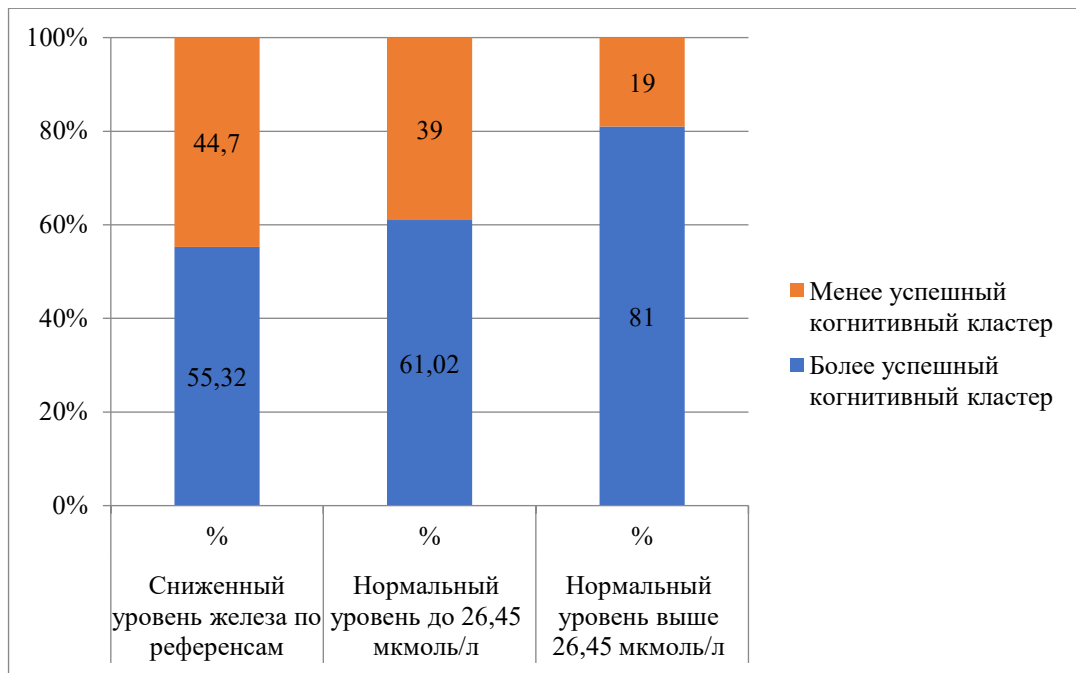


Рисунок 15. Распределение когнитивных кластеров среди подгрупп с различным уровнем содержания железа

Дополнительная обработка данных посредством непараметрического анализа Манна-Уитни выявила, что при концентрации, превышающей 26,45 мкмоль/л, формируется достоверная ассоциация с высоким конструктивным праксисом ($p = 0,011$) – закономерность, которая не прослеживалась при стандартной дихотомии на подгруппы «клинического снижения» железа и нормы. Резюмируя, можно констатировать: несмотря на то, что клиническое снижение уровня железа демонстрирует прямую корреляцию с принадлежностью к менее успешному когнитивному кластеру, гораздо более выраженную связь с принадлежностью к более успешному когнитивному кластеру и качественно лучшим конструктивным праксисом обнаруживает уровень железа в крови более 26,45 мкмоль/л, то есть относительно высокий показатель его содержания. Опираясь на установленную физиологическую сопряженность содержания железа, гемоглобина и эритроцитов, а также зафиксированную в работе корреляцию когнитивных переменных с эритропенией, анемией и низким содержанием железа, была протестирована гипотеза о потенциальном усилении взаимосвязи при коморбидности: в частности, при сочетании у участника эритропении и пониженного уровня железа, а также при сочетании анемии и пониженного уровня

железа. Результаты анализа свидетельствуют, что интеграция в одну подгруппу случаев анемии и низкого уровня железа не приводит к увеличению силы связи с низкой успеваемостью по сравнению с показателями, которые анемия демонстрирует изолированно, а в контексте когнитивных кластеров связь вообще отсутствует. Аналогично, при сопоставлении с изолированным дефицитом железа, значимых корреляций с когнитивными факторами обнаружено не было; также комбинация эритропении и дефицита железа не показала значимых связей в отношении изучаемых факторов. Учитывая, что минимальные значения корреляций не позволяют рассчитывать на эффективные вероятностные или прогностические модели регрессионного анализа, для верификации данного тезиса был реализован бинарный логистический регрессионный анализ с использованием ROC кривых, нацеленный на оценку вероятности отнесения к успешному или неуспешному когнитивному кластеру участника по показателю уровня железа в крови. Итоги моделирования показали: при прогнозировании отнесения к неуспешному когнитивному кластеру по содержанию железа с вероятностью в 65%, параметр чувствительность прогностической модели составляет 77,8%, тогда как специфичность достигает всего лишь 18%. На заключительном этапе был применен линейный регрессионный анализ для оценки суммарного вклада факторов в успеваемость по математике. Использование пошагового метода позволило выделить три значимых фактора, ассоциированных с успеваемостью по математике: содержание гемоглобина, железа, ИМТ. Однако, поскольку модели с участием гемоглобина не прошли проверку на мультиколлинеарность (что указывает на опосредованный характер связи гемоглобина с успеваемостью по математике через другие факторы), такие конструкции были признаны не показательными для представления независимых вкладов. Итоговый линейный регрессионный анализ с включением оставшихся факторов продемонстрировал результат, который зафиксирован в таблице 40.

Таблица № 40. Модели влияния содержания железа и ИМТ на успеваемость по математике

Модель	R (коэффициент линейной регрессии)	R-квадрат	Скорректир ованный R- квадрат	Стандартная ошибка оценки	Критерий Дарбин- Уотсона
Содержание железа и ИМТ	0,159	0,025	0,023	0,656	1,950

Коэффициент линейной регрессии составил 0,159 (минимум 0, максимум 1). Всего 2,3% изменчивости успеваемости по математике объясняется комбинированным влиянием уровня содержания железа в крови и индексом массы тела (скорректированный R-квадрат = 0,023; таблица 38).

В таблице 41 показаны результаты для индивидуального вклада ИМТ в успеваемость по математике.

Таблица 41. Результат линейной регрессии для вклада ИМТ в успеваемость по математике

Модель	Стандартизированный бета - коэффициент	Скорректированный R-квадрат	Значимость, p
ИМТ	-0,158	0,024	<0,001

Статистическое моделирование показало, что индекс массы тела оказывает отрицательное значимое влияние на успеваемость по математике ($\beta = -0,158$, $p < 0,001$; таблица 39): согласно расчетам, 2,4% изменчивости успеваемости по математике обеспечивается гипотетическим влиянием ИМТ.

Резюме.

Содержание железа в сыворотке крови в целом и его отклонения от нормы прямо связаны с интегративной когнитивной успешностью и школьной успеваемостью. При этом особенно значимы различия в подгруппах с содержанием железа выше и ниже 26,45 мкмоль/л. Тот факт, что наблюдается одновременный характер связи содержания железа, как с когнитивной успешностью, так и с успеваемостью, служит доказательством прямого влияния содержания железа на когнитивное функционирование. Важно отметить, что дефицит железа, ассоциированный с железодефицитными анемиями и эритропенией, не

продемонстрировал приоритетного значения; напротив, уровень железа формирует собственную роль в отношении когнитивных функций и успеваемости. Эти результаты исследования позволяют сделать вывод, что применяемые ныне действующие скрининговые, профилактические и диспансерные схемы, нацеленные на диагностику железодефицитной анемии, недостаточны с позиции предотвращения негативного вклада недостатка железа в формирование когнитивных функций, поскольку они оценивают уровень содержания железа лишь с привязкой к патологическому снижению гемоглобина и эритроцитов.

Связь эритропении с когнитивными факторами, вероятно, обладает транзиторным характером, так как не демонстрирует взаимосвязей с успеваемостью.

Также выявлена закономерность: чем выше вариабельность распределения объема эритроцитов, тем хуже краткосрочная слухоречевая память и тенденция к большему риску легких когнитивных нарушений, а также фиксируется ниже успеваемость по трём основным предметам. Известно, что RDW используется в качестве вспомогательного маркера при заболеваниях, протекающих с разрушением и снижением продукции эритроцитов, дефицитом железа, а в последнее время рассматривается как маркёр сердечно-сосудистой патологии, включая острые состояния и кардиохирургические постоперационные осложнения, что объясняется его связью с окислительным стрессом и воспалением – снижающими выживаемость эритроцитов [339,391,245,418,321]. Анализ показал, что профиль связей распределения ширины эритроцитов с когнитивно-академическими параметрами совпадает с уровнем железа в сыворотке крови, однако полного совпадения профилей по этим двум показателям нет. В частности, RDW сильнее связан с успеваемостью, а также с нейродинамическим когнитивным параметром памяти, но не с качественными когнитивными процессами. Предполагается, что частично связь RDW с когнитивно-академическими факторами может быть опосредована анемиями и эритропениями. Вероятнее всего, RDW-CV, вероятно, не оказывая самостоятельного влияния, демонстрирует частичные вклады в обозначенные когнитивно-академические связи других

независимых факторов, таких как уровня железа, длительных анемий, эритропений, хронического окислительно-воспалительного стресса и других. Исходя из этого, данный показатель может быть полезен и должен дополнительно изучаться в аспекте связей с нейропсихическими параметрами.

Таким образом, сниженное содержание железа устойчиво и долговременно связано с низкой интегративной когнитивной успешностью и может выступать в качестве дополнительного этиопатогенетического фактора легких когнитивных нарушений у детей. Также в качестве этиопатогенетического фактора легких когнитивных нарушений, может выступать ряд соматических состояний, характеризующихся высокой вариабельностью распределения ширины эритроцитов. Эритропении обладают более выраженным потенциалом нарушения когнитивных функций, однако их временное воздействие краткосрочно (вероятно, вследствие транзиторного характера).

ГЛАВА 5. НЕЙРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПРОЦЕССЫ ПРИ ЛЁГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

На третьем, нейромолекулярном, этапе было изучено распределение комплекса нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с легкими когнитивными нарушениями [68].

5.1. Клинические характеристики сравниваемых моделей патологии

В целях реализации задач нейромолекулярного этапа исследования была составлена диагностическая панель, включающая показатели содержания 10 нейроактивных пептидов и маркёров нейрональной активности в сыворотке крови. Спектр исследуемых параметров охватил следующие биологические маркеры: фактор роста нервов (Beta-NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), нейротрофин 3 (NT-3), нейротрофин 4 (NT-4), нейрегулин 1- бета 1 (NRG1-b), бетасекретаза (BACE-1), сиртуин (SIRT1), синаптофизин (SYP), синтаза оксида азота (NOS -1), антитела к глутаматному рецептору NR2 (NR2AT).

Использование этого комплекса нейроспецифических компонентов дает возможность всесторонней оценки фундаментальных нейрональных процессов. Проводимый анализ позволяет судить о таких характеристиках, как выживаемость клеток, их нейрональная дифференцировка, а также динамика роста, развития и миелинизации. Более того, выбранные маркеры служат индикаторами состояния синаптогенеза и нейрогенеза, отражают механизмы апоптоза, специфику межнейронального взаимодействия, интенсивность глутаматергической и ГАМКергической нейротрансмиссии, а также качество поддержания синаптической функции и особенности внутриклеточного метаболизма. Применение данного лабораторно-диагностического инструментария на разнообразных этиопатогенетических моделях детской нейропатологии обеспечивает получение сведений, необходимых для детального понимания дифференцированных механизмов возникновения врожденных церебральных нарушений.

Структура исследования предполагала формирование 6 экспериментальных групп, демонстрирующих различные варианты хронической нейропатологии: дети с ЛКН (группа С – «Cognitive impairment»); пациенты, имеющие органическое поражение ЦНС в резидуальной стадии (группа S – «Severe disorder»); обследуемые с приобретенными функциональными расстройствами (группа F – «Functional disorder»); пациенты с диагнозом аниридия (группа An – «Aniridia», для которой характерно врожденное слабовидение вследствие мутации гена, экспрессируемого в глазах и в ЦНС); лица с глазокожной формой альбинизма (группа Al – «Albinism», где врожденное слабовидение обусловлено мутацией гена, экспрессируемого исключительно в тканях глаза, но не в ЦНС); а также группа с приобретенным слабовидением полиэтиологического генеза (группа V – «acquired Visual impairment»). В качестве сравнительной базы была выделена седьмая когорта – неврологически здоровые дети (группа N – «норма, контроль»).

Программа диагностики для всех субъектов, помимо определения уровней нейрпептидов и нейромаркеров в сыворотке крови, базировалась на комплексе инструментальных и психометрических методов. Оценка когнитивной сферы (включающая общий, вербальный и невербальный интеллект с расчетом IQ) проводилась с использованием методики WISC («Wechsler Intelligence Scale for Children» – для детей старше 5 лет). Офтальмологическое обследование подразумевало визометрию (измерение остроты зрения), анализ аккомодационной способности и осмотр общего состояния органа зрения. Аудиологический статус верифицировался методами регистрации отоакустической эмиссии, тимпанометрии, тональной пороговой аудиометрии, а также речевой аудиометрии в свободном звуковом поле. Исследование функции обоняния осуществлялось посредством ольфактометрии, включавшей установление порога чувствительности к трем ольфактантам («настойки валерианы», «уксусной кислоты», «нашатырного спирта») и тест на идентификацию запахов по специализированной методике.

К итоговой обработке результатов были приняты данные исследования 270 участников (таблица 42). В выборку вошли пациенты, обратившиеся за специализированной амбулаторной помощью к неврологу и специалистам центра

аниридии в КДЦ для детей НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского».

Таблица 42. Основная характеристика участников исследования

Группы	Количество участников	Возраст, годы		Женский пол	
		М	SD	n	%
N – Неврологически здоровые	34	9,03	4,004	15	44,1
C – Легкие когнитивные нарушения	84	6,82	2,594	28	33,3
S – Тяжелая органическая патология	25	7,96	3,529	10	40
F – Функциональные неврологические р-ва	32	9,94	3,398	17	53,1
An – Аниридия изолированная	32	6,44	2,816	20	62,5
Al – Альбинизм	39	6,49	4,045	20	51,2
V – Приобретенное слабовидение	24	10,08	2,888	10	41,7
Всего	270	7,78	3,547	122	44,5
P		<0,001 ¹			0,164 ²
Примечание: p ¹ – межгрупповое сравнение средних, критерий Краскала-Уоллиса; p ² – межгрупповое сравнение долей, критерий Хи-квадрат. Достоверные различия по среднему возрасту (p < 0,05) отмечались для Al: с N, F, V; для An: с F, V; для C: с F, V					

Межгрупповая вариабельность показателей остроты зрения носила прогнозируемый характер, так как именно факт наличия слабовидения выступал фундаментальным критерием стратификации четырех «зрительных» выборок (таблица 43).

Таблица 43. Показатели интеллекта, остроты зрения, обоняния и порога распознавания речи в изучаемых группах

Показатель и Группы		Общий интел- лект, баллы	Вербаль- ный интел- лект, баллы	Невер- бальный интел- лект, баллы	Разница между вербальным и невербаль- ным интел- лектом, баллы	Острота зрения исходная, единицы	Порог обоняния н-ки валерианы, баллы	Порог обоняния уксусной к-ты, баллы	Порог обоняния нашатыр- ного спирта, баллы	Иденти- фикация одорантов , баллы	Порог распозна- вания речи, Дб
N ⁿ	Me ¹	109,00	108,00	110,00	-3,00	1,00	12,00	11,00	13,00	6,00	40,00
	M. ²	105,06	103,41	105,76	-2,35	0,93	11,15	10,85	12,62	6,73	40,00
	CO ³	11,87	18,01	16,37	26,97	0,14	2,03	1,52	1,89	1,58	0,00
C ^c	Me	104,00	100,00	102,50	-3,00	1,00	13,00	13,00	13,00	8,00	35,00
	M.	101,03	100,62	101,57	-1,17	0,91	11,85	11,77	12,49	7,20	36,33
	CO	14,99	15,65	16,10	15,65	0,17	1,79	2,15	2,24	1,68	6,94
S ^s	Me	107,00	106,00	113,00	1,00	1,00	13,00	13,00	13,50	7,50	30,00
	M	106,19	108,95	105,52	3,43	0,84	12,10	12,05	13,00	7,55	30,00
	SD	17,89	18,11	20,55	15,49	0,24	1,33	1,96	1,65	1,23	0,00
F ^f	Me	101,00	100,00	103,00	-1,00	1,00	12,00	13,00	14,00	7,00	40,00
	M	103,40	102,87	104,47	-1,60	0,93	10,56	12,11	13,44	6,22	37,50
	SD	10,40	9,88	14,76	15,81	0,14	3,05	1,36	1,01	2,82	5,00

Продолжение таблицы 43

Показатель и Группы		Общий интел- лект, баллы	Вербаль- ный интел- лект, баллы	Невер- бальный интел- лект, баллы	Разница между вербальным и невербаль- ным интел- лектом, баллы	Острота зрения исходная, единицы	Порог обоняния н- ки валерианы, баллы	Порог обоняния уксусной к-ты, баллы	Порог обоняния нашатыр- ного спирта, баллы	Иденти- фикация одорантов, баллы	Порог распозна- вания речи, Дб
An ^a	Me	92,00	89,00	93,00	-1,00	0,10	13,00	13,00	13,50	7,50	30,00
	M	92,95	94,48	92,60	0,40	0,11	12,36	12,21	12,93	7,64	35,00
	SD	14,63	16,77	13,28	13,55	0,07	1,28	1,67	2,09	1,22	7,07
Al ¹	Me	104,00	95,50	101,00	-6,00	0,08	12,00	12,00	13,00	5,50	30,00
	M	97,89	94,44	101,39	-6,88	0,10	11,87	11,94	12,69	5,69	32,00
	SD	18,43	20,72	17,65	20,84	0,07	1,19	1,39	1,82	1,92	5,70
V ^v	Me	100,50	104,00	104,00	-5,00	0,20	13,00	12,00	13,00	7,00	35,00
	M	102,50	99,29	103,41	-5,67	0,20	12,09	11,27	11,55	6,91	35,00
	SD	13,09	12,40	17,42	13,90	0,18	1,30	1,56	2,70	1,30	7,07
Вся выбор- ка	Me	101,00	100,00	103,00	-3,00	0,80	13,00	12,00	13,00	7,00	30,00
	M	101,03	100,51	101,80	-1,57	0,61	11,83	11,79	12,65	6,96	34,77
	SD	15,18	16,47	16,79	17,17	0,41	1,73	1,83	2,02	1,72	6,00
P ⁴		0,141	0,131	0,130	0,667	< 0,001	0,352	0,046	0,577	0,032	0,145

Примечание: ¹М – медиана, ²Ме – среднее значение, ³SD – стандартное квадратичное отклонение. ⁴ – межгрупповое сравнение средних, критерий Краскала-Уоллиса

При анализе порогов обоняния для «уксусной кислоты» была зафиксирована тенденция к отличию показателей когорты здоровых детей от большинства опытных групп (исключая группу V). Тем не менее, после применения процедуры коррекции на множественность сравнений (поправка Бонферрони) данные различия утратили статистическую достоверность. Аналогичная динамика прослеживалась при сопоставлении результатов группы A1 с данными когорт C, S и An: значимость различий не подтвердилась после использования поправки Бонферрони, несмотря на то что сравнения с первыми двумя группами демонстрировали уровни вероятности, приближенные к пороговым значениям (p с поправкой Бонферрони = 0,073 и 0,077).

Дети с нарушениями слуха не включались в исследование, поэтому анализировались вопросы наличия/отсутствия более тонко развитой слуховой чувствительности в пределах нормального слуха.

Участники, демонстрирующие повышенную тональную чувствительность (что характеризовалось снижением порога восприятия звуковой громкости до значений менее 10 Дб.), преобладали в группах практически здоровых детей, пациентов с функциональными неврологическими расстройствами и лиц с приобретенным нарушением зрения (таблица 44). В противоположность этому, в когортах с легкими когнитивными нарушениями, врожденным слабовидением и органическими поражениями ЦНС доля таких детей оказалась статистически достоверно ниже по сравнению с показателями контрольной группы здоровых сверстников.

Из обследованных детей старше 5 лет с сохранным слухом 19,3% имели легкое снижение разборчивости восприятия речи, проявляющееся в 90%-й и менее разборчивости речи громкостью 60 Дб – таких участников было 17 (таблица 45).

Таблица 44. Разноуровневые пороги громкости восприятия тоновых звуков у нормально слышащих детей изучаемых групп при проведении тональной аудиометрии

Группа Признаки	N ^{n*} %	C ^c %	S ^s %	F ^f %	An ^a %	Al ^l %	V ^v %
Восприятие тонов в диапазоне громкости 10- 25 Дб.	78,3 ^c	96,8 ^{n f} v	93,8	70,0 ^{c a} l	100,0 ^f	100,0 ^f v	72,7 ^{c l}
Восприятие тонов в диапазоне ниже 10 Дб.	21,7 ^c	3,2 ^{n f v}	6,3	30,0 ^{c a} l	0,0 ^f	0,0 ^{f v}	27,3 ^{f v}
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
* n c s f a l v - показатель достоверно различается по критерию Хи-квадрат Пирсона от показателя группы, которая обозначается данной литерой							

Таблица 45. Структура разборчивости речи различной громкости у детей изучаемых групп при проведении речевой аудиометрии

Группа Признаки	N ⁿ %	C ^c %	S ^s %	F ^f %	An ^a %	Al ^l %	V ^v %
100% разборчивость речи громкостью 60 Дб бинауриально	89,5	78,8	71,4	75,0	70,0	87,5	100,0
90% и менее разборчивость речи громкостью 60 Дб бинаурально	10,5	21,2	28,6	25,0	30,0	12,5	0,0
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
Примечание: различия по критерию Хи-квадрат Пирсона недостоверны							

Обращала на себя внимание тенденция к более высокой частоте легкого снижения разборчивости речи у детей с 4-мя группами патологии, включая ЛКН, по сравнению со здоровыми, хотя различия оставались недостоверными.

5.2. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с легкими когнитивными нарушениями, вариативными сенсорными расстройствами и другой нейропатологией

Исследование корреляционных зависимостей между концентрацией нейроактивных веществ и возрастным фактором не выявило статистически значимых взаимосвязей для подавляющего большинства параметров во всех когортах, включая контрольную группу здоровых детей. Единственным исключением стала группа An, где была зафиксирована слабая обратная корреляция между возрастом и уровнем «Beta-NGF» ($r = -0,394$, $p = 0,034$). При масштабировании анализа на общую выборку была обнаружена лишь минимальная по силе связь возраста с одним из компонентов – «BDNF»: $r = -0,136$, $p = 0,039$. На основании детального анализа можно заключить, что фактор возрастных различий между отдельными группами не оказывает существенного влияния на целевые показатели исследования. Следовательно, существующую гетерогенность выборок по возрасту допустимо не учитывать при итоговой интерпретации полученных нейрофизиологических данных.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что профили нейропептидов и маркеров в когортах с патологическими состояниями демонстрируют отличия от показателей группы неврологической нормы, характеризующиеся различной степенью выраженности и широтой спектра (см. таблицу 46). Максимальную вариабельность в рамках изученной выборки показала синтаза оксида азота; кроме того, регулярно фиксировались различия в уровнях обоих нейротрофинов, бетасекретазы и маркера рецептора глутамата. В отношении нейротрофического фактора мозга было установлено лишь одно межгрупповое различие на фоне нескольких выявленных тенденций, в то время как для показателя сиртуина значимых дифференциаций обнаружено не было.

Таблица 46. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора при хронической нейропатологии

Параметры Группы		Beta-NGF пг/мл	BDNF нг/мл	NT-3 пг/мл	NT-4 пг/мл	NRG1-beta 1 пг/мл	BACE-1 нг/мл	SIRT1 нг/мл	SYP нг/мл	NO Synthase-1, нг/мл	NR2AT нг/мл
N ⁿ	Me ¹	30,51 ^{c*}	28,86	0,00 ^{csflv}	1,17 ^{csalv}	7,64 ^{al}	1,20 ^{csfalv}	0,000	0,000 ^{fav}	0,000 ^{alw}	1,15 ^{al}
	M ²	282,30	37,17	114,29	32,30	187,12	32,71	3,93	0,028	0,80	1,35
	SD ³	876,00	22,89	438,70	56,74	613,89	80,14	9,31	0,074	2,56	0,66
C ^c	Me	134,63 ^{n**}	43,84 ^l	19,02 ⁿ	36,48 ⁿ	68,63	6,71 ⁿ	0,000	0,000	0,000 ^{al}	1,20 ^a
	M	470,45	46,56	207,94	190,04	360,34	54,76	26,77	0,068	1,23	1,55
	SD	796,20	23,67	606,81	304,58	796,21	88,29	68,05	0,110	3,18	0,97
S ^s	Me	132,97	39,55	23,47 ⁿ	75,01 ^{nfalw}	99,84	8,88 ⁿ	0,000	0,000 ^a	0,000 ^{falvw b}	0,93 ^{alvw b}
	M	811,60	45,19	444,82	191,44	438,72	49,09	39,65	0,081	0,00	1,22
	SD	1423,79	22,52	902,92	228,00	801,99	85,06	89,91	0,163	0,00	0,86
F ^f	Me	85,35	30,24	17,13 ^{nl}	20,76 ^s	9,82 ^a	10,88 ⁿ	0,000	0,000 ⁿ	0,000 ^{sal}	1,38
	M	244,43	36,39	56,91	67,40	139,70	79,00	10,87	0,135	1,82	1,62
	SD	365,07	24,93	87,84	109,74	305,33	109,50	25,83	0,203	3,67	0,91
An ^a	Me	42,35 ^b	38,24	53,68	23,67 ^{ns}	103,35 ^{nf}	14,78 ⁿ	0,000	0,058 ^{ns}	3,399 ^{ncsf}	2,20 ^{ncs}
	M	253,82	43,65	52,85	41,58	166,02	77,85	4,80	0,093	4,30	1,98
	SD	653,94	17,41	32,99	49,25	213,83	103,35	11,52	0,139	4,07	0,95
Al ^l	Me	17,23	36,27 ^c	64,95 ^{nf}	24,00 ^{ns}	85,12 ⁿ	16,67 ⁿ	0,000	0,00 ^b	4,67 ^{ncsf}	2,08 ^{ns}
	M	688,92	36,21	261,59	136,47	555,28	78,15	24,14	0,068	4,63	1,89
	SD	1340,02	13,85	586,85	280,57	1483,09	103,92	61,89	0,131	4,44	0,89
V ^v	Me	156,00	35,74	57,82 ⁿ	44,03 ⁿ	70,73	88,44 ⁿ	0,000	0,015 ⁿ	0,000 ^s	1,33 ^s
	M	1762,83	37,30	108,64	250,67	402,97	120,70	1,41	0,153	2,59	1,66
	SD	3670,30	19,84	194,84	394,69	991,34	116,62	2,14	0,229	4,34	0,83

*n c s f a l v - показатель достоверно различается по критерию Мана -Уитни от показателя группы, которая обозначается данной литерой.

** Оранжевые цвета ячеек отражают показатели, достоверно превышающие показатели группы здоровы, в т.ч. светлооранжевым цветом выделены ячейки тех показателей, которые превышают показатели группы здоровых, но одновременно ниже показателей какой-либо из других групп – то есть их превышение показателей здоровых менее выражено. Светлосиним цветом выделены ячейки с показателями,

которые показывают достоверное снижение по сравнению с показателями какой-либо другой группы чаще, чем это происходит для группы здоровых

Таблица 47. Достоверности различий между группами в содержания нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови

Пары групп ²	Достоверность различий содержания нейропептидов и нейромаркеров, p ¹									
	B-NGF	NRG1-	NT-3	NT-4	SIRT1	BACE	SYP	NO S-1	NR2A	BDNF
n c	0,019	> 0,1	0,019	< 0,001	> 0,1	0,001	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n s	> 0,1	> 0,1	0,027	< 0,001	> 0,1	0,016	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n f	> 0,1	> 0,1	0,049	> 0,1	> 0,1	0,014	0,026	> 0,1	> 0,1	> 0,1
n a	> 0,1	0,011	> 0,1	0,039	> 0,1	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,017	> 0,1
n l	> 0,1	0,013	< 0,001	0,029	> 0,1	0,019	> 0,1	< 0,001	0,024	> 0,1
n v	> 0,1	> 0,1	0,019	0,004	> 0,1	0,009	0,026	> 0,1	> 0,1	> 0,1
c s	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,053	> 0,1	> 0,1
c f	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,072
c a	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	< 0,001	0,049	> 0,1
c l	> 0,1	> 0,1	0,078	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	< 0,001	> 0,1	0,049
s f	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,020	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,020	> 0,1	> 0,1
s a	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,004	> 0,1	> 0,1	0,053	< 0,001	0,006	> 0,1
s l	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,029	> 0,1	> 0,1	> 0,1	< 0,001	0,024	> 0,1
s v	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,009	0,033	> 0,1
f a	> 0,1	0,051	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,012	> 0,1	0,084
f l	> 0,1	> 0,1	0,036	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,011	> 0,1	> 0,1
a l	> 0,1	> 0,1	0,086	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,079	> 0,1	> 0,1	> 0,1
a v	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	> 0,1	0,095	> 0,1	> 0,1

Примечание: ¹ p – критерий Манна -Уитни, жирным шрифтом выделены показатели p < 0,1, в том числе ячейки светлосерого цвета содержат показатели p ≤ 0,05, ячейки темносерого цвета – p ≤ 0,001.

² Приведены только те пары групп, которые показали достоверность различий хотя бы по одному нейропептиду

Каждая из групп продемонстрировала статистически достоверные отклонения от когорты неврологически здоровых детей как минимум по одному нейропептиду или маркеру (данные представлены в таблицах 46 и 47). Примечательно, что патологические группы весьма вариативно отличались от нормы по своему нейропептидному профилю. Для состояний, сопряженных с дефицитом зрения, были характерны повышенные концентрации нейротрофина 4, бета-секретазы, синаптофизина, синтазы оксида азота и маркера NMDA-рецептора глутамата. Важно подчеркнуть, что различия по уровню синтазы оксида азота в большинстве случаев достигали высокой степени статистической значимости. Напротив, при неврологических расстройствах, не отягощенных сенсорным дефицитом, наблюдался иной спектр достоверных отличий: превышение уровней нейротрофина 3 и 4, фактора роста нервов и бетасекретазы. Следует особо отметить, что 12 межгрупповых различий соответствовали уровню очень высокой достоверности ($p < 0,001$; таблица 47).

В группе ЛКН отмечалось достоверное увеличение концентраций «Beta-NGF» (фактор роста нервов), «NT-3», «NT-4» и «BACE-1» по сравнению со здоровыми сверстниками. При этом повышение уровней последних трех нейропептидов было также свойственно состояниям с дефицитами зрения.

Специфической чертой профиля ЛКН в сравнении с другими видами нейропатологии стало превышение уровня фактора роста нервов относительно нормы, а также более высокие показатели нейротрофического фактора («BDNF») по сравнению с группой альбинизма (достоверно) и функциональными неврологическими нарушениями (на уровне тенденции). Согласно литературным данным, «Beta-NGF» (фактор роста нервов) и в меньшей степени «BDNF» ассоциированы с процессами выживания нейронов при тяжелых церебральных повреждениях в острой и подострой фазе [21], однако в настоящей работе пациенты обследовались в резидуальном периоде. Исходя из этого, можно выдвинуть гипотезу об истощении процессов нейропластичности при тяжелых поражениях ЦНС, либо о снижении пластического потенциала при данных состояниях вследствие отсутствия положительной обратной связи, вызванного ограничением

эффективности синаптогенеза. В качестве контраста, исключительно при ЛКН фиксируется активация процессов нейропластичности, связанных с наиболее известными представителями группы нейротрофических факторов: «Beta-NGF» и, частично, «BDNF».

Учитывая, что «Beta-NGF» активирован исключительно при врожденных легких когнитивных нарушениях, можно сделать предположение, что именно при ЛКН на протяжении длительного периода поддерживаются активные процессы нейропластических перестроек, ассоциированных с фактором роста нервов. Специфика такой нейропластичности может быть обусловлена: 1) сохраняющейся потребностью в активной перестройке (что отличает данное состояние от моделей врожденного дефицита зрения и функциональных нарушений); 2) наличием положительной обратной связи (возможность реализации эффективных перестроек благодаря относительной сохранности ресурса – отличие от модели органических поражений мозга).

Для всех форм зрительных нарушений и функциональных неврологических отклонений было характерно повышенное содержание «NO синтазы», а при патологии зрения дополнительно отмечался высокий уровень антител к глутаматным рецепторам. Вероятно, повышенная концентрация (в частности, «NOS-I») отражает усиленную напряженность нейромедиаторных процессов, а также переключений межнейрональных и межансамблевых взаимодействий, свойственных широкому спектру детских зрительных дефицитов и функциональных неврологических нарушений. Уровень данных пептидов был особенно повышен при врожденных зрительных дефицитах (в обеих группах), достоверно превышая показатели при ЛКН. Важно уточнить, что речь идет именно о повышенном напряжении в рамках нормальной нейрофизиологии, так как при ЛКН и тяжелых органических нарушениях уровень «NOS-I» не отличается от такового у здоровых детей.

Альбинизм, как модель врожденного зрительного дефицита без экспрессии мутированных генов в мозге, также как и функциональные нарушения, показателен в отношении отсутствия структурных мозговых изменений, поэтому увеличение

уровня BDNF при ЛКН по сравнению с этими состояниями может свидетельствовать о том, что при ЛКН активирована нейропластичность, ассоциированная с необходимостью качественных структурных перестроек, в отличие от состояний, при которых повышена напряженность нейрональных процессов.

Нейропептиды «NT-3», «NT-4» и, в большей степени, «бета-секретаза» проявляются как более универсальные регуляторы нейрональной деятельности, точки приложения которых, по всей видимости, не ограничиваются процессами нейропластичности. Данный вывод подкрепляется фактом повышения их уровней при самых разнообразных моделях нейропатологии.

5.3. Особенности нейропептидной активности в зависимости от клинических характеристик лёгких когнитивных нарушений

Выполнено сопоставление концентраций нейропептидов и нейромаркеров в сформированных подгруппах, стратифицированных на основе показателей остроты зрения, состояния слуховой функции, данных речевой аудиометрии и уровня когнитивного развития. Дополнительно осуществлялся корреляционный анализ, направленный на выявление взаимосвязей с параметрами слухового порога различения речи, порогами обонятельной чувствительности, способностью к идентификации запахов и интегральными показателями интеллекта.

При ЛКН уровень синтазы оксида азота был тем выше, чем меньше показатель общего интеллектуального развития ($r = -0,442$, $p = 0,001$) и вербального интеллекта ($r = -0,405$, $p = 0,003$). Худшая разборчивость речи (то есть, более высокий порог различения речи) связана с повышением синаптофизина ($r = 0,693$; $p = 0,009$) и нейротрофина 3 ($r = 0,605$; $p = 0,028$). Чем слабее было распознавание речи по данным аудиометрии, тем ниже был уровень сиртуина ($r = -0,408$, $p = 0,015$). Других связей внутри этой группы выявлено не было.

Различий в зависимости от показателей порога и идентификационной способности обоняния, тональной аудиометрии и общего интеллекта получено не было.

Резюме:

Таким образом, впервые показано, что при ЛКН происходит ряд нейробиологических процессов, сопровождающихся структурными перестройками на нейронально-тканевом уровне, что отражается увеличением активности четырех различных нейропептидов по сравнению со здоровыми детьми. Получены данные и о более тонких различиях в патогенетических процессах нейронально-тканевого уровня при ЛКН в зависимости от уровня развития вербальных процессов и общего интеллекта, а также порогов слухового различения речи.

Согласно результатам исследования, ЛКН обладают специфической структурой нейронально-тканевых перестроек, что отражает их уникальный их нейропептидный профиль. Нейропептидный профиль данной группы, отличающийся повышенной концентрацией регуляторов нейропластичности (в частности, фактора роста нервов, нейротрофина 3, нейротрофина 4, нейротрофического фактора мозга и бета-секретазы), существенно различается с показателями, свойственными тяжелым органическим поражениям церебральных структур, функциональным неврологическим расстройствам, а также сенсорным дефицитам как генетической, так и приобретенной этиологии. Данный факт указывает на наличие обособленных патогенетических механизмов при ЛКН, выделяющих их на фоне иных резидуальных неврологических патологий. Примечательно, что именно при легких когнитивных нарушениях наблюдается мобилизация наиболее широкого спектра нейроспецифических пептидов, ассоциированных с нейропластичностью, в том числе уникально активирующихся фактора роста нерва и мозгового нейротрофического фактора.

5.4. Потенциал нейропластичности у детей с легкими когнитивными нарушениями – клинический пример

Клиническое наблюдение описывает случай обращения в консультативно-диагностический центр мамы мальчика в возрасте 9 лет [24]. Поводом к обращению стали проблемы усвоения общеобразовательной программы в полном объеме.

Акушерский анамнез отягощен анемией матери в III триместре и перенесенной на позднем сроке ОРВИ; роды первые, срочные, физиологические. Ранний постнатальный период характеризовался нарушениями сна. Этапы моторного развития: сидение и ползание с 7 месяцев, самостоятельная ходьба с 1 года 3 месяцев. Психическое развитие до года соответствовало норме, однако после года манифестировало гиперактивное поведение. Речь развивалась с задержкой: появление первых слов после года, активное пополнение словаря после 2 лет, фразовая речь – к 3 годам. К возрасту 6 лет симптоматика трансформировалась в выраженную невнимательность, неусидчивость и отсутствие познавательного интереса, что потребовало перевода ребенка в коррекционный класс.

Неврологический анамнез включал дебют генерализованных тонических судорог в возрасте 3 лет (серия из 10 эпизодов) на фоне фебрильной лихорадки (39–40°C). Проведенная в это время МРТ выявила лейкопатию и аномалию Денди-Уокера. Контрольная нейровизуализация в 5 лет подтвердила стабильность структурных изменений. Базисная антиэпилептическая терапия не назначалась ввиду отсутствия рецидивов приступов. За специализированной помощью по поводу когнитивно-поведенческих проблем семья ранее не обращалась.

В неврологическом статусе при осмотре фиксировалось оживление сухожильных рефлексов и некоторая отрывистость движений при сохранной координации. Психоэмоциональный статус характеризовался снижением концентрации внимания, слабостью волевых процессов, недостаточностью вербального и абстрактно-логического мышления.

Пациенту был проведен комплекс диагностических мероприятий (нейропсихологическое тестирование, ЭЭГ, осмотр глазного дна, МРТ).

Результаты МРТ головного мозга (рис.15): визуализируется картина без отрицательной динамики: обширные зоны пониженной плотности белого вещества субкортикальной локализации (преимущественно в лобных долях и на границе теменно-затылочных областей), а также признаки аномалии Денди-Уокера (гипоплазия червя мозжечка, киста задней черепной ямки). Офтальмоскопия патологии не выявила. На ЭЭГ бодрствования регистрируется патологический

паттерн с умеренной диффузной дезорганизацией ритмики, снижением индекса основной активности и доминированием гиперсинхронного бета-ритма в передних отделах. Отмечаются спорадические короткие вспышки и пароксизмы полиморфных острых волн, акцентуированные в правом полушарии (лобно-переднецентральные отведения).

При нейропсихологическом обследовании фиксировалась сохранность эмоциональных реакций и адекватность в контакте. Выявлены моторная неловкость, дефицит плавности тонких движений, истощаемость и сужение объема внимания. Гнозис зрительный сохранен, однако стратегия рисования инвертирована, что указывает на дисфункцию межполушарных связей. Речь характеризуется бедностью словаря и трудностями понимания логико-грамматических конструкций при отсутствии грубых моторных нарушений. В сфере праксиса: инертность, персеверации, пространственные искажения (зеркальность), трудности удержания двигательных программ. Мнестическая сфера: легкое снижение слухоречевой и зрительной памяти. Мышление опирается на конкретные ситуационные признаки; понимание метафор затруднено, однако операции обобщения («четвертый лишний») и установления причинно-следственных связей доступны (особенно при организующей помощи).

Интегральный анализ дефицитарных функций показал нарушения внимания, программирования и контроля (префронтальные зоны), а также динамического праксиса и зрительно-пространственного гнозиса (теменно-затылочные отделы). Обсуждение этиологии: несмотря на то, что массивное поражение белого вещества типично для прогрессирующих лейкодистрофий или панэнцефалитов, стабильность МРТ-картины на протяжении 6 лет, отсутствие клинического регресса и нормальные метаболические показатели исключают данные диагнозы. Вероятна врожденная природа нарушений. Хронология эмбриогенеза (формирование аномалии Денди-Уокера на 20–32 неделях и пик миелинизации белого вещества головного мозга с 32 недели до первых месяцев жизни) предполагает длительное воздействие неустановленного патологического фактора, возможно, генетического генеза.

Пораженное, согласно данным нейровизуализации, белое вещество головного мозга (рис. 16) представлено волокнами нейронов, соединяющих между собой разные отделы коры больших полушарий, гомологичные отделы коры противоположных полушарий, кору больших полушарий с нижележащими отделами нервной системы. Итоги нейропсихологической диагностики указывают на то, что максимальная дисфункция когнитивных сфер наблюдается именно в тех корковых зонах, которые топографически соответствуют областям преимущественного поражения подкоркового белого вещества полушарий головного мозга (конкретно – лобные и теменно-затылочные отделы), кроме того, отмечались проявления нарушенного межполушарного взаимодействия, что в комплексе показывает прямую связь между анатомическими и функциональными нарушениями. Был выставлен диагноз «Лейкопатия не прогрессирующая, вариант аномалии Денди-Уокера, парциальное когнитивное расстройство».

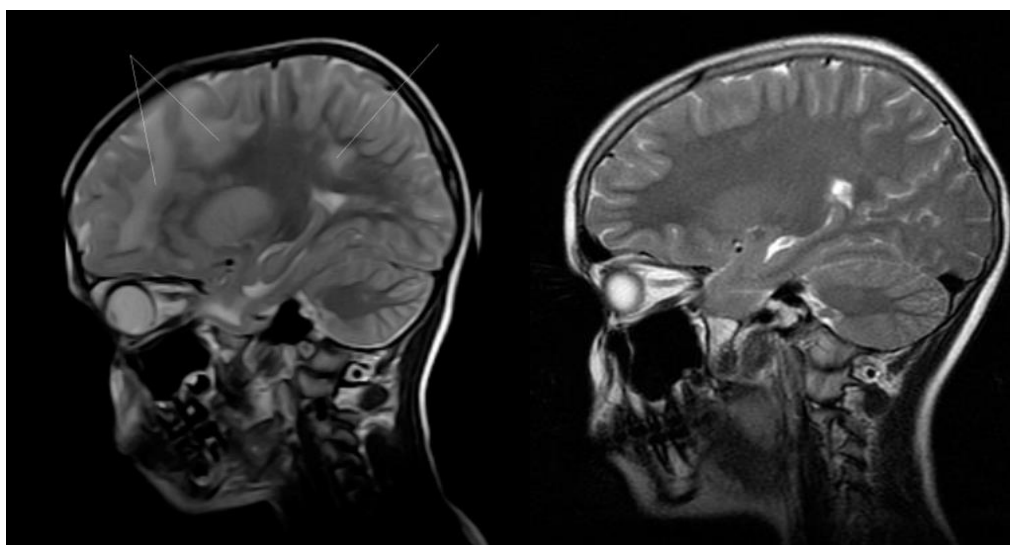


Рисунок 16. МРТ головного мозга описываемого пациента (слева) по сравнению с нормой (справа). Линии указывают расположение максимально выраженной лейкопатии в лобном и теменно-затылочном отделах

Резюме

Основной вывод из данного клинического случая следующий. Обзорная оценка МР-изображений указывает на то, что деструкция белого вещества, особенно выраженная в проекциях лобных и теменных долей, достигает таких масштабов, при которых сохранение эффективных нейрональных связей между

лобно-теменно-затылочными зонами и другими отделами ЦНС представляется сомнительным. Традиционно при столь значительном поражении следует ожидать формирования тяжелой степени психической и двигательной инвалидизации. Тем не менее, исход данного состояния оказался существенно благоприятней, чем предполагалось тяжестью структурного дефекта вероятно врожденной природы. Нарушения когнитивных и двигательных функций, сохраняя топическую привязанность к пораженным мозговым зонам, тем не менее, не тотальны и позволяют ребенку обучаться в коррекционном классе среднеобразовательной школы. Особо важно отметить, что как показал анализ анамнеза, ребенок не получал в раннем и дошкольном детстве какого-либо организованного комплексного лечения (ни занятий со специалистами, ни медикаментозных и других видов поддержки). Этот случай демонстрирует высокий потенциал естественной, физиологической нейропластичности, которая в условиях отсутствия внешних стимуляций, за счет новых нейрональных связей компенсирует выраженные первичные потери вследствие тяжелого врожденного органического дефекта [24].

ГЛАВА 6. СТРУКТУРНО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЛЕГКИХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

На четвертом, нейровизуализационном, этапе проведены определение и сравнительный анализ общих структурных и микроструктурных МР-морфометрических параметров мозга у детей с легкими когнитивными нарушениями и сопутствующим СДВГ [37,43,71].

6.1. Предварительные пилотные данные и общая характеристика участников основной фазы исследования

В первой, пилотной, фазе этого исследования мы оценивали морфометрические исследования у детей с СДВГ. Учитывая, что вариации морфометрических параметров зачастую носят незначительный характер, наиболее эффективным научным подходом считается анализ обширных выборок, что, как правило, реализуется через международные коллаборации, позволяющие агрегировать значительные массивы данных [37,117,388]. В контексте этой стратегии была осуществлена работа в рамках глобального консорциума ENIGMA, куда наша группа предоставила результаты МР-морфометрии 40 российских пациентов с СДВГ и 45 детей группы нормы. Итоговая выборка этого масштабного проекта объединила данные 1081 ребенка с диагнозом СДВГ и 1048 здоровых сверстников (возрастной диапазон 4–14 лет). Сбор материала осуществлялся силами 36 научных коллективов из 10 различных государств [130,415].

Ключевой вывод данной работы сводится к следующему: у пациентов с СДВГ фиксируется уменьшение общей площади корковой поверхности, а также площади 24 из 34 мозговых извилин (преимущественно в лобных, височных долях и поясной извилине) по сравнению с контрольной группой (результаты скорректированы с поправкой на пол, возраст и интракраниальный объем). Дополнительно установлено истончение кортикального слоя в зонах полюсов височных долей и веретенообразных извилин (с коррекцией по возрасту и полу). Важно отметить отсутствие статистически значимой связи выявленных

морфометрических отклонений с коэффициентом интеллекта (IQ) или наличием сопутствующих патологий (таких как оппозиционно-вызывающее расстройство, тревожные расстройства или нарушения настроения). Это исследование, проведенное под эгидой ENIGMA, получило широкое признание и регулярно цитируется в профильных обзорах [415].

На втором ключевом этапе наша исследовательская команда сфокусировалась на изучении специфических морфометрических нюансов ЛКН и СДВГ, которые рискуют остаться невыявленными в рамках глобальных когортных исследований. Специфика крупных мультицентровых проектов, объединяющих участников из разных стран и от разных исследовательских групп, часто затрудняет учет тонких клинических деталей, чувствительных к стандартизации.

В качестве основных метрик исследования оценивались межгрупповые различия средних значений следующих МР-морфометрических параметров: внутричерепной объем; относительные объемы коры и белого вещества больших полушарий, подкоркового серого вещества, долек мозжечка, боковых желудочков, базальных ядер, а также объемы коры каждой из 34 извилин (дифференцированно для левого и правого полушарий). Анализировалась абсолютная толщина коры для упомянутых 34 извилин с обеих сторон.

Помимо морфометрических данных оценивались макроструктурные изменения путем традиционной обзорной оценки МР-изображений головного мозга.

Важно отметить, что в исследование включались только дети 7-8 лет.

Всего в исследование было включено 150 участников. К обзорной оценке МР-изображений были допущены данные 144 участников. Таким образом, объем общей выборки составил 144 участника: 30 неврологически здоровых, 114 с патологией: 93 – с ЛКН, 51 – с СДВГ (из них 30 участников имело одно-временно и ЛКН и СДВГ). Средний возраст неврологически здоровых составил $8,11 \pm 0,12$ лет, доля женского пола составила 43,3%, средний возраст детей с патологией составил $8,02 \pm 0,14$ лет, среди них доля женского пола составила 23,7%. Так как не все МР-изображения по техническим параметрам подходят для последующей морфометрической обработки, итоговый массив для морфометрического анализа

составили визуальные изображения (ВИ) 90 субъектов, прошедших процедуру МРТ головного мозга. Дизайн исследования предполагал разделение участников на две основные категории (норма и ЛКН) с последующей стратификацией на четыре подгруппы: 1 – норма, 2 – СДВГ без коморбидной патологии (КП), 3 – СДВГ с ЛКН, 4 – ЛКН без СДВГ.

Таблица 48. Общая характеристика участников, чьи МР-изображения получили морфометрическую обработку

	Здоровые (группа 1)	СДВГ без КП (группа 2)	СДВГ с ЛКН (группа 3)	ЛКН без СДВГ (группа 4)
<i>n</i>	25	13	15	37
М ± SD, годы	8,13 ± 0,15	7,91 ± 0,20	8,12 ± 0,16	7,99 ± 0,11
Пол женский, %	44	7,7	20	24,3
<i>Примечание.</i> СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности; КП – коморбидная патология; ЛКН – легкие когнитивные расстройства				

Анализ возрастных характеристик показал сопоставимость среднего возраста во всех исследуемых когортах (таблица 48). Однако в гендерной структуре наблюдались различия: если группа здоровых детей демонстрировала относительно сбалансированное распределение по полу, то в группах с патологией отмечалось существенное доминирование лиц мужского пола. Учитывая данную диспропорцию, дальнейший сравнительный анализ морфометрических параметров осуществлялся с применением процедуры статистической коррекции на пол, методология которой детально описана в соответствующем статистическом разделе.

6.2. Макроструктурные характеристики головного мозга при лёгких когнитивных нарушениях у детей по данным обзорной оценки МР-изображений

Для упорядоченного оформления полученных результатов типы структурных аномалий были разделены на три уровня: безусловной патологии,

условной патологии, варианта нормы. К безусловно патологическим относили изменения, которые сопровождают или являются источниками клинически значимой нейропатологии; к условно патологическим относили изменения, которые могут быть как бессимптомными, так и сопровождаться нейropsychиатрическими/нейрохирургическими расстройствами; к вариантам нормы относили отклонения, которые не принято ассоциировать с заболеваниями [43].

Из данных таблицы 49 видно, что среди отдельных аномалий расширения периваскулярных пространств фиксируются достоверно чаще в подгруппе ЛКН без СДВГ (14,3%) и в объединенной группе патологии (13,2%) по сравнению со здоровыми (0%). Для всех случаев ЛКН также различия со здоровыми достоверны (12,9% против 0%, $P = 0,039$).

Таблица 49. Данные обзорной оценки МРТ

Разновидность структурных изменений	Неврологически здоровые (1), n = 30	СДВГ без ЛКН (2), n = 21	СДВГ+ ЛКН (3), n = 30	ЛКН без СДВГ (4), n = 63	Объединенная патология (5), n = 114	P^2
Безусловная патология, всего n (%) В том числе:	1 (3,3)	1 (4,8)	3 (10)	8(12,7)	12 (10,5)	-
Вентрикулодилатация, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	2 (1,8)	-
Корковые гетеротопии (дисплазии), n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,6)	1 (0,9)	-
Неспецифические очаги в белом веществе, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (10)	6 (9,5)	9 (7,9)	Для 1-4 = 0,081
Очаг острого рассеянного энцефаломиелита, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-

Продолжение таблицы 49

Разновидность структурных изменений	Неврологически здоровые (1), n = 30	СДВГ без ЛКН (2), n = 21	СДВГ+ ЛКН (3), n = 30	ЛКН без СДВГ (4), n = 63	Объединенная патология (5), n = 114	P^2
-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------	-----------------------	--------------------------	-------------------------------------	-------

Венозная кавернома, n (%)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Условная патология, всего n (%) В том числе:	7 (23,3) ²³⁴⁵	13 (61,9) ¹	18 (60) ¹	41 (65,1) ¹	72 (63,2) ¹	Для 1-2 = 0,006 Для 1-3 = 0,004 Для 1-4 = <0,001 Для 1-5 = <0,001
Асимметрия желудочков, n (%)	6 (20,0)	7 (33,3)	10 (33,3)	24 (38,1)	41 (35,9)	Для 1-4 = 0,081 Для 1-5 = 0,098
Расширение периваскулярных пространств, n (%)	0 (0) ⁴⁵	3 (14,3)	3 (10)	9 (14,3) ¹	15 (13,2) ¹	Для 1-4 = 0,030 Для 1-5 = 0,036
Арахноидальные кисты	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)	3 (4,7)	7 (6,1)	-
Киста эпифиза, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3,2)	2 (1,8)	-
Пустое турецкое седло, n (%)	0 (0)	2 (9,5)	1 (3,3)	2 (3,2)	5 (4,4)	-
Эктопия миндалин мозжечка, n (%)	1 (3,3)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	2 (1,8)	-
Варианты нормы, всего n (%) В том числе:	4 (13,3)	3 (14,3)	2 (6,7)	12 (19,0)	17 (14,9)	-
Расширение большой затылочной цистерны, n (%)	3 (10)	1 (4,8)	2 (6,7)	5 (7,9)	8 (7,2)	-
Киста прозрачной перегородки, n (%)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	3 (4,8)	4 (3,6)	-
Другие, n (%)	1 (3,3)	1 (4,8)	0 (0)	4 (6,3)	5 (4,4)	-
Вся патология (безусловная и условная)	8 (26,7) ²³⁴⁵	14 (66,7) ¹	17 (56,7) ¹	46 (73,0) ¹	84 (73,7) ¹	Для 1-2 = 0,005 Для 1-3 = 0,019 Для 1-4 = <0,001 Для 1-5 = <0,001
<i>Примечание:</i> 1 – другие аномалии включали: расширение полости Верге, расширение цистерны четверохолмия, кисту хориоидальной щели; 2 – достоверность различий по критерию хи-квадрат представлена только для различий P < 0,1						

По сравнению со здоровыми детьми во всех клинических подгруппах достоверно чаще регистрируются условно-патологические макроструктурные изменения мозга в целом, причем для объединенной группы патологии и подгруппы ЛКН без СДВГ достоверность различий очень высока ($P < 0,001$). В

общей группе ЛКН (подгруппы ЛКН без СДВГ и ЛКН+СДВГ) частота условно-патологических макроструктурных изменений более чем в три раза выше (различия высоко достоверны): 63,4% случаев против 20% у здоровых ($P < 0,001$).

Асимметрии желудочков являются наиболее частой находкой (36,6% для ЛКН) и составляют половину (50,8%) всех условно-патологических изменений, которые показали представленные выше высоко достоверные различия со здоровыми детьми, что делает их вклад в этот результат очевидным. Отдельно асимметрии желудочков имеют тенденцию встречаться более часто в подгруппе ЛКН без СДВГ (38,1%) и в объединенной группе патологии (35,9%) по сравнению со здоровыми (20%), различия приближаются к достоверным ($P = 0,081$). Таким образом, асимметрии желудочков также можно рассматривать в качестве аномалий, характерных для ЛКН.

Неспецифические очаги в белом веществе являются относительно более редкой находкой (9,7%) - в наших случаях они были представлены единичными мелкими кистозными очагами резидуального характера перивентрикулярной или глубинной локализации. Они показали близкие к достоверным различия со здоровыми (0%) для ЛКН ($P = 0,077$) и для ЛКН без СДВГ ($P = 0,081$).

6.3. Микроструктурные характеристики головного мозга при лёгких когнитивных нарушениях у детей по данным МР-морфометрии

Тестирование на нормальность распределения морфометрических показателей продемонстрировало, что для глобальных относительных объемных величин распределение соответствовало нормальному. В то же время, локальные параметры (объемы и толщина конкретных извилин, объемы подкорковых ядер) имели отличное от нормального распределение. Данное обстоятельство обусловило выбор статистического инструментария: сравнительный анализ проводился с применением U-критерия Манна-Уитни. Принимая во внимание значительный объем собранной информации, в секции основных результатов показаны лишь те из них, которые выявили достоверные межгрупповые различия [71].

Согласно сравнительному анализу морфометрических параметров, в группе ЛКН по сравнению со здоровыми высоко достоверно ниже объём серого вещества полюса правой лобной доли ($p = 0,006$) и достоверно ниже относительный объём серого вещества левой верхнетеменной извилины ($p = 0,033$). Три левополушарных извилины имеют тенденцию к снижению относительных объёмов серого вещества: каудальная переднепоясная ($p = 0,064$), веретенообразная ($p = 0,073$) и нижневисочная ($p = 0,075$). Также имела тенденция к снижению толщины коры правой и левой энторинальных извилин ($p = 0,060$ и $0,076$ соответственно), также правой каудальной части среднелобной извилины ($p = 0,078$).

Наиболее существенно и значимо проявились различия в размерах боковых желудочков: в группе ЛКН боковые желудочки были шире, чем у здоровых с обеих сторон: на 47% слева и на 28% справа, причем справа – высокодостоверно (таблица 50).

Таблица 50. Различия абсолютных объёмов боковых желудочков между двумя группами

Мозговые структуры	Здоровые	ЛКН	P Манна-Уитни
Левый боковой желудочек, мм ³ : медиана ± стандартное отклонение	3956±1787	5822±3982	0,014
Правый боковой желудочек, мм ³ : медиана ± стандартное отклонение	3579±1504	4567±3349	0,002

Относительные и абсолютные объёмы боковых желудочков прямо коррелировали между собой и показывали схожие различия между группами.

Более детальный анализ различий показал, что подгруппа ЛКН без СДВГ имела схожие различия со здоровыми по объёмам боковых желудочков, но более широкие различия в снижении относительных объёмов и толщины серого вещества извилин, подкорковых ядер и мозжечка (таблица 51).

Таблица 51. Достоверные различия относительных объёмов отдельных мозговых структур между участниками подгрупп нормы (1) и ЛКН без СДВГ (4)

Полушарие	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, Me [Q1; Q3]	P Манна-Уитни
Левое	Триангулярная часть нижней лобной извилины	1	0,00276 [0,00261; 0,00310]	0,016
		4	0,00256 [0,00244; 0,00285]	
	Верхнетеменная извилина	1	0,00983 [0,00910; 0,01079]	0,040
		4	0,00937 [0,00826; 0,01022]	
Правое	Энторинальная извилина	1	0,00081 [0,00072; 0,00086]	0,032
		4	0,00073 [0,00065; 0,00087]	
	Нижнетеменная извилина	1	0,01072 [0,01014; 0,01142]	0,047
		4	0,01016 [0,00934; 0,01129]	
	Полкус лобной доли	1	0,00084 [0,00080; 0,00090]	0,021
		4	0,00079 [0,00071; 0,00084]	
	Полкус височной доли	1	0,00123 [0,00117; 0,00135]	0,035
		4	0,00111 [0,00103; 0,00132]	
Правое	Гиппокамп	1	0,00132 [0,00127; 0,00146]	0,029
		4	0,00125 [0,00115; 0,00140]	
Левое	Долька ножки I мозжечка	1	0,01014 [0,00911; 0,01079]	0,027
		4	0,00893 [0,00836; 0,01004]	
	Полушарная доля VIIIB мозжечка	1	0,00486 [0,00460; 0,00534]	0,007
		4	0,00448 [0,00405; 0,00490]	
Правое	Долька ножки I мозжечка	1	0,00991 [0,00896; 0,01076]	0,038
		4	0,00904 [0,00783; 0,01003]	
	Полушарная доля VIIIB мозжечка	1	0,00504 [0,00464; 0,00572]	0,011
		4	0,00417 [0,00349; 0,00512]	
Оба	Весь мозжечок	1	0,09336 [0,08706; 0,09927]	0,034
		4	0,08801 [0,08343; 0,09465]	
Левое	Боковой желудочек	1	0,00280 [0,00227; 0,00383]	0,025
		4	0,00418 [0,00307; 0,00524]	
Правое	Боковой желудочек	1	0,00264 [0,00215; 0,00334]	0,008
		4	0,00355 [0,00267; 0,00484]	
Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$				

При сопоставлении показателей группы пациентов с ЛКН без СДВГ и здоровых сверстников было зафиксировано статистически значимое уменьшение коркового объема в ряде специфических зон у группы патологии. В частности, изменения затронули левую верхнетеменную извилину и триангулярную часть нижней лобной извилины, а в правом полушарии – энторинальную и нижнетеменную извилины, наряду с полюсами лобной и височных долей. Дополнительно в этой же когорте (ЛКН без СДВГ) выявлено высокодостоверное

снижение толщины энторинальной коры с обеих сторон (показатели значимости: $p = 0,006$ слева и $p = 0,008$ справа).

Таким образом, энторинальная кора оказалась наиболее достоверно задействованной в изменения структуры, так как её кора снижена как в относительном объёме, так и в толщине. По самым современным экспериментальным данным, малоизученная ранее энторинальная кора управляет процессом обучения, через инициацию и регуляцию синаптической пластичности в гиппокампе [217].

При ЛКН без СДВГ отмечалось снижение всего объема мозжечка, в котором выделялись снижение по одной из долек ножки и полушарий обеих сторон.

Анализ данных подгруппы пациентов, имеющих сочетанный диагноз СДВГ и ЛКН, выявил статистически подтвержденное уменьшение коркового объема в ряде структур правого полушария: конкретно в верхнетеменной и супрамаргинальной извилинах, а также в области полюса лобной доли (см. данные таблицы 52).

Таблица 52. Достоверные различия относительных объемов отдельных структур между подгруппой нормы (1) и СДВГ с коморбидными ЛКН (3)

Полушарие	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, Ме [Q1; Q3]	P Манна-Уитни
Правое	Верхнетеменная извилина	1	0,00966 [0,00885; 0,01009]	0,019
		3	0,00878 [0,00846; 0,00940]	
	Супрамаргинальная извилина	1	0,00711 [0,00636; 0,00806]	0,022
		3	0,00648 [0,00585; 0,00745]	
	Полюс лобной доли	1	0,00084 [0,00080; 0,00090]	0,039
		3	0,00079 [0,00067; 0,00083]	

Примечательно, что для данной когорты (СДВГ с ЛКН) характерна общая тенденция к редукции объема коры всего правого полушария (значение $p = 0,104$), в то время как в левом полушарии аналогичный тренд выражен значительно слабее ($p = 0,218$). Сравнительный анализ с нормативными показателями также продемонстрировал высокодостоверное истончение коркового слоя правой островковой извилины у детей с коморбидным СДВГ и ЛКН ($p = 0,004$).

Как видно из рисунка 17, преобладают правополушарные изменения, и в целом можно выделить два кластера микроструктурных изменений: в теменных отделах и в правой медиально-височной области. Но при этом имеются отличия в локализации микроструктурных изменений в зависимости от наличия или отсутствия коморбидного СДВГ.

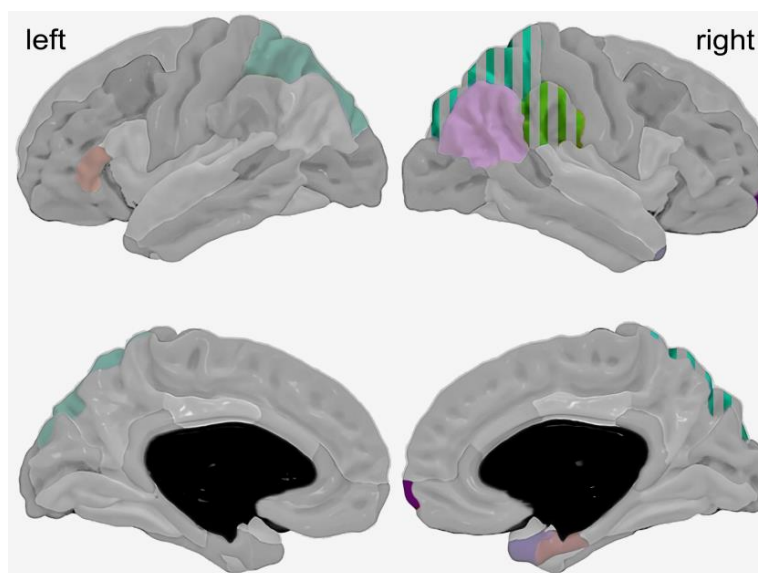


Рисунок 17. Достоверные снижения объёма серого вещества в сравнении со здоровыми: только при ЛКН без СДВГ (извилины выделены сплошными бледными цветами), только при ЛКН и СДВГ (извилины выделены цветными линиями), в обеих подгруппах (извилины выделены ярким сплошным цветом)

Дополнительный прямой сравнительный анализ между ЛКН без коморбидной патологии и ЛКН с коморбидным СДВГ показал, что в подгруппе ЛКН+СДВГ достоверно ниже объёмы серого вещества в двух извилинах БП: левой супрамаргинальной и каудальной части среднелобной извилины ($p = 0,016$ и $p = 0,04$), а также в дольке VI червя мозжечка ($p = 0.009$).

6.4. Сравнительные микроструктурные характеристики головного мозга у детей с СДВГ и коморбидными ЛКН по данным МР-морфометрии

Прямое сравнение СДВГ с ЛКН и СДВГ без ЛКН показало наличие большого количества различий между этими подгруппами (таблица 53).

Таблица 53. Достоверные различия относительных объемов мозговых структур между подгруппами СДВГ без КП(2) и СДВГ с коморбидными ЛКН (3)

Область мозга	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, Ме [Q1; Q3]	P Манна-Уитни
Вся кора левого полушария		2	0,19814 [0,19535; 0,20325]	0,036
		3	0,18665 [0,17547; 0,19868]	
Вся кора правого полушария		2	0,19957 [0,19430; 0,20299]	0,024
		3	0,18609 [0,17725; 0,19747]	
Кора больших полушарий мозга в общем		2	0,39594 [0,38966; 0,40731]	0,029
		3	0,37239 [0,35181; 0,39502]	
Все серое вещество БП		2	0,51317 [0,49949; 0,53252]	0,044
		3	0,49887 [0,46410; 0,52040]	
Кора левого полушария головного мозга	Нижнетеменная извилина	2	0,00964 [0,00868; 0,01082]	0,049
		3	0,00860 [0,00765; 0,00970]	
	Нижневисочная извилина	2	0,00721 [0,00689; 0,00747]	0,049
		3	0,00661 [0,00616; 0,00743]	
	Верхневисочная извилина	2	0,00841 [0,00816; 0,00920]	0,017
		3	0,00816 [0,00754; 0,00834]	
	Надкраевая извилина	2	0,00849 [0,00821; 0,00870]	0,044
		3	0,00800 [0,00673; 0,00847]	
	Островковая извилина	2	0,00514 [0,00489; 0,00545]	0,014
		3	0,00471 [0,00453; 0,00523]	
Кора правого полушария головного мозга	Край верхневисочной борозды	2	0,00189 [0,00180; 0,00205]	0,011
		3	0,00169 [0,00157; 0,00184]	
	Нижневисочная извилина	2	0,00685 [0,00638; 0,00705]	0,029
		3	0,00640 [0,00551; 0,00649]	
	Латеральная орбитофронтальная	2	0,00587 [0,00552; 0,00638]	0,019
		3	0,00535 [0,00473; 0,00597]	
	Медиальная орбитофронтальная	2	0,00408 [0,00364; 0,00416]	0,044
		3	0,00376 [0,00326; 0,00397]	
	Средняя височная извилина	2	0,00834 [0,00802; 0,00877]	0,005
		3	0,00725 [0,00695; 0,00796]	
	Ростральная часть среднелобной извилины	2	0,01146 [0,01076; 0,01191]	0,017
		3	0,01053 [0,00927; 0,01099]	
	Верхнелобная извилина	2	0,01550 [0,01495; 0,01620]	0,029
		3	0,01475 [0,01298; 0,01551]	
Примечание. Жирным шрифтом выделены значения $p < 0,01$				

В группе СДВГ с ЛКН было установлено достоверное снижение общего объема коры больших полушарий (включая оба полушария), что закономерно коррелировало с уменьшением общего объема серого вещества больших полушарий в целом. Как следствие, у пациентов данной категории

регистрировалось сокращение объемов коры в пяти извилинах левого и семи извилинах правого полушария, при этом изменения в правой средней височной извилине достигали уровня высокой статистической значимости. Интенсивность и распространенность этих морфометрических отклонений, превосходящие показатели, полученные при сравнении остальных групп, стали неожиданной находкой.

Визуализация распределения зон сниженного коркового объема в группе пациентов с коморбидностью СДВГ и ЛКН (см. рисунок 18) свидетельствует о том, что специфические изменения локализуются в левом полушарии на латеральных поверхностях височной и теменной долей.

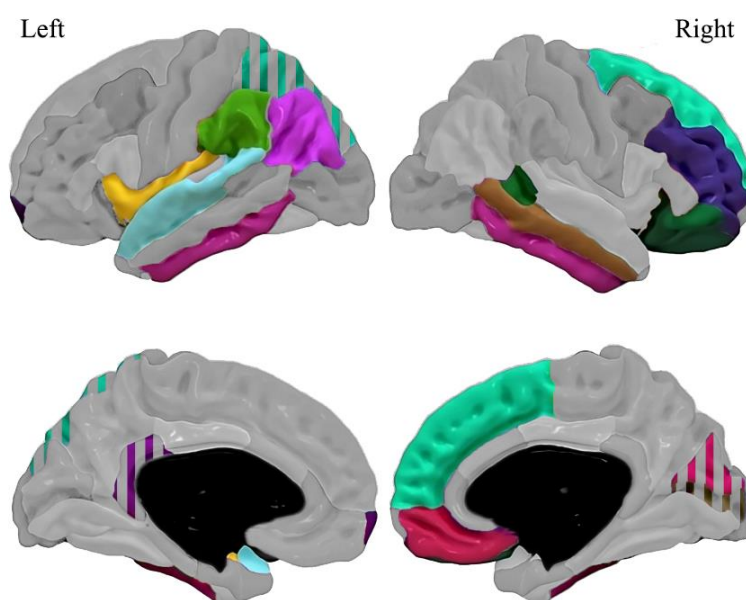


Рисунок 18. Снижение относительного объема коры в извилинах при СДВГ с ЛКН по сравнению с СДВГ без КП

Примечание: сплошным цветом выделены извилины с достоверным снижением объемов коры, заштрихованным – с тенденцией к снижению

В правом полушарии в процесс вовлечены медиальные и латеральные участки префронтальной коры, а также латеральная поверхность височной доли. Данные анатомические области функционально ассоциированы с механизмами декодирования речи, соматосенсорным и пространственно-речевым гнозисом, а также обеспечивают функции планирования и логического мышления.

В отличие от объемных показателей, анализ общей толщины коркового слоя больших полушарий не выявил статистически значимых отклонений. Тем не менее, локальный анализ в группе СДВГ с ЛКН обнаружил достоверное истончение коры в области веретенообразных извилин билатерально (значения $p = 0,040$ для левой и $p = 0,042$ для правой стороны). Также зафиксировано истончение в левой орбитальной части нижней лобной извилины ($p = 0,049$) и в зоне правого полюса височной доли ($p = 0,019$).

Сопоставление данных общей когорты СДВГ с показателями здоровых детей выявило уменьшенный объем и толщины лишь в двух извилинах. Вероятно, эти данные отражают скудные общие закономерности, объединяющие коморбидные и изолированные варианты СДВГ. Однако, принимая во внимание обнаруженную гетерогенность и существенные различия между выделенными подгруппами внутри спектра СДВГ, диагностическая ценность и информативность таких усредненных результатов представляется сомнительной.

Резюме

Условно-патологические макроструктурные изменения, половину из которых составляют асимметрии желудочков, встречаются у 63,4% детей с ЛКН - высоко достоверно чаще по сравнению со здоровыми детьми. У детей с ЛКН по сравнению со здоровыми достоверно чаще фиксируются расширения периваскулярных пространств, а асимметрии желудочков и неспецифические кистозные очаги резидуального характера в белом веществе имеют тенденцию к более частой встречаемости при ЛКН.

При ЛКН отмечается снижение относительных объёмов серого вещества отдельных извилин головного мозга и долек мозжечка. Факт снижения объёмов серого вещества отдельных извилин теменных, височных и лобных долей, а также долек мозжечка демонстрирует наличие общих структурных патогенетических субстратов ЛКН, несмотря на клиническую гетерогенность составляющих эту группу расстройств состояний.

Среди патологических субстратов выделяется впервые показанное снижение объёма и толщины энторинальной коры, которая, по современным данным,

отвечает за инициацию синаптической пластичности в гиппокампе для обеспечения процесса обучения. При коморбидности ЛКН с СДВГ показан один общий с изолированными ЛКН субстрат (снижение объёма правого полюса лобной доли) и два отличных от изолированных ЛКН изменения коры ГМ. Прямое сравнение показало наличие достоверных различий между подгруппами ЛКН в зависимости от наличия или отсутствия СДВГ в двух извилинах БП, а именно снижение объёмов коры при ЛКН + СДВГ в левых супрамаргинальной и каудальной части средней лобной извилины и в одной из долек червя мозжечка (снижение объёмов).

Но существенно больше различий, вплоть до тотальных (снижение объёмов всей коры БП и 12 отдельных извилин) зафиксировано в подгруппе ЛКН + СДВГ по сравнению с изолированными случаями СДВГ.

6.5. История развития и данные нейровизуализации ребенка с дисфазией развития – клинический пример

В консультативно-диагностический центр к неврологу впервые обратилась мама ребёнка в возрасте 3 лет 3 месяцев с жалобами: 1) на задержку речевого развития, 2) на сосание пальца, когда нечем заняться и при укладывании спать.

Из анамнеза, запроотоколированного в первый день обращения, известно, что со слов мамы, отец курил до наступления беременности («по пол пачки в день»), беременность со слов мамы протекала без осложнений, в условиях воспитания годовалой дочки, на последнем месяце отмечался повышенный тонус матки с угрозой прерывания, роды в срок, быстрые, оценка по АРGAR неизвестна, сразу после рождения грудь сосал слабо, переведен на искусственное питание, НСГ со слов мамы в первые месяцы жизни без патологии, спал на первом году спокойно, раннее моторное развитие по возрасту, самостоятельно сидит с 6 месяцев, ходить самостоятельно начал с 9,5 месяцев, лепета до 1 года не было, первые слова (малопонятные) появились с 2 лет, с 3 лет простые фразы, выполнял простые просьбы, показывал части тела с 2 лет, туалетные навыки освоил. Предоставлена обменная карта из роддома, где зафиксирована оценка по АРGAR 8/9 баллов и

удовлетворительное состояние новорождённого. На момент первого осмотра старшая сестра 4,5 лет здорова; семья – полная; наследственный анамнез не отягощен. За помощью в медицинские организации ранее не обращались, недавно начали посещать занятия с логопедом.

На неврологический осмотр реагирует в целом адекватно, вступает в вербальный и невербальный контакт, преимущественно страдает понимание относительно сложно обращенной речи, вопросов, трудности запоминания редко используемых слов, на этом фоне активно говорит, но речь малопонятная, с ограниченным набором слогов, заменами согласных, словарный запас ограничен, имеются фразы, в том числе при эмоциях, использует речь в обращении к врачу в контексте просьб, сохранно наглядно-действенное мышление, с интересом собирает пазлы (на более взрослый возраст), в меньшей степени конструкторы, мелкая моторика не нарушена, повторяет движения врача, со стороны функций черепных нервов и двигательной сферы - мышечный тонус существенно не изменен, клонويد стоп при вызове ахилловых рефлексов, повышены коленные рефлексy.

Проведенное обследование. Данные осмотра дефектолога: на приеме с папой, мальчик выглядит в соответствии с возрастом, проявляет интерес к предложенным игрушкам и заданиям, действует с игрушками чаще однообразно. Привлекается к совместной работе со взрослым. Отмечается низкая заинтересованность в конечном результате деятельности, доступен продуктивному контакту. Внимание: трудности включения в деятельность, низкая концентрация произвольного внимания, время активной работы ребенка примерно 25 минут. Далее истощаемость и утомляемость. Восприятие: Зрительное: не нарушено, доступно знакомых предметов и изображений. Сличает цвета и формы по образцу, по слову выбирает цвета и формы (с ошибками прямоугольник, овал). Зрительно-пространственное: отмечаются трудности в конструировании из палочек по образцу, ошибки в складывании разрезных картинок с опорой. Слуховое (неречевое): не нарушено. Память: Неречевая сужена (не критично). Речевая: сужение объемов речевой памяти, при запоминании предложений – пропуски слов,

перестановки слов. При запоминании серии слогов и слов – трудности воспроизведения ряда. Речевое развитие: Фонематический слух: не сформирован по возрасту (трудности понимания заданий). Импрессивная речь: понимание обращенной речи не соответствует возрасту, понимание знакомых инструкций не нарушено, понимание более сложных лексико-грамматических конструкций не сформировано. Экспрессивная речь: звукопроизношение нарушено; слоговая структура слов нарушена грубо; словарный запас сужен, номинативная функция речи хуже повторной; системная организация словаря находится на уровне установления первичных тематически обусловленных связей, наблюдаются трудности установления родовидовых, антонимических и прочих отношений между словами, входящими в индивидуальный словарный запас. Обобщающая функция не сформирована. Связная речь отличается бедностью, выстраивание фразы нарушено. Среднее количество слов во фразе: 2-3; доля правильно артикулируемых слов во фразе – 35%. Мышление: улучшение наглядно-действенного мышления (в сравнении с предыдущей диагностикой), наглядно-образное мышление нарушено (трудности в продолжении логического ряда, в описании простого сюжета, сравнении предметов, выборе лишнего предмета), счетные операции не соответствуют возрасту (счет до 5-ти, сложности узнавания цифр). Праксис: Мелкая моторика - отмечается слабость в движениях рук, при выполнении заданий на динамический праксис отмечается поиск позы, инертность, в переключении с одной позы на другую – застревание. Заключение: по данным обследования отмечается снижение концентрации внимания, мотивационной сферы; сужение объема речевой памяти, выраженные нарушения речи (импрессивной, экспрессивной). Несформированность мыслительных операций (наглядно-образное мышление).

Проведена оценка развития по методике MPR - шкала развития Merrill-Palmer-Revised, заключение: индекс развития – 79 баллов, что соответствует низкому уровню развития (при экстраполяции на коэффициент интеллекта Векслера соответствует пограничному уровню интеллекта).

ЭЭГ во время бодрствования и сна, заключение: корковая ритмика сформирована соответственно возрасту. Сон дифференцирован от бодрствования, модулирован на стадии. Физиологические паттерны сна достаточно выражены. За время исследования эпилептической активности, эпилептических приступов или их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано.

Диагноз: Расстройство импрессивной и экспрессивной речи (дисфазия развития).

По результатам обследования ребенку было назначено комплексное лечение: занятия с логопедом, дефектологом, программа развивающих занятий дома, курс транскраниальной магнитной стимуляции в нашем центре.

Через 3 месяца после первого визита и через 1 месяц после окончания курса ТМС проведена контрольная оценка по шкале развития Merrill-Palmer-Revised, заключение: индекс развития – 84 балла, что соответствует уже более высокому уровню – «уровень развития ниже среднего» (сниженная норма интеллекта по Векслеру), положительная динамика составила 5 баллов. Среднее количество слов во фразе увеличилось до 3-4.

Далее ребёнок был направлен для получения поддерживающего лечения по месту жительства и через 6 месяцев после предыдущего курса лечения получил еще один аналогичный курс комплексного лечения в нашем центре в возрасте 4 лет. В ходе данного этапа наблюдения и лечения первичная оценка по шкале развития Merrill-Palmer-Revised показала индекс развития – 87 баллов, положительная динамика за 6 месяцев составила 3 балла. Через 3 месяца после курса лечения повторная оценка по шкале развития Merrill-Palmer-Revised показала индекс развития – 90 баллов, что соответствует уже среднему уровню развития, положительная динамика за 3 месяца составила 3 балла. Процент правильно артикулируемых слов во фразе увеличился с 40% до 60%. Результаты ЭЭГ бодрствования и дневного сна – без отрицательной динамики.

После этого ребёнок был направлен для получения поддерживающего лечения по месту жительства, которая включала занятия с логопедом,

дефектологом, программу развивающих занятий дома, курсы ноотропной поддержки.

Повторно мама ребенка обратилась в наш центр через 4 года – в возрасте ребенка 7 лет 7 месяцев, с целью контрольного обследования. К этому моменту ребенок обучался в первом классе среднеобразовательной школы.

Осмотр невролога: В сознании. Общемозговой и менингеальной симптоматики нет. На осмотр реагирует доброжелательно. В контакт вступает быстро. Инструкции выполняет, но быстро отвлекается. На вопросы отвечает в рамках заданного. Речь представлена развернутой фразой с нарушенным произношением. Память и мышление не нарушены, концентрация внимания снижена. При письме меняет, путает буквы, звуки. Навыки опрятности сформированы. Аппетит не нарушен. Сон - не нарушен. Со стороны черепных нервов – без патологической симптоматики. Мышечный тонус гипотоничен, симметричный с двух сторон, умеренный гипермобильный синдром, сухожильные рефлексы с верхних конечностей - живые, с нижних конечностей - высокие, патологических знаков нет, в позе Ромберга устойчив, координаторные пробы выполняет четко, походка не нарушена. Чувствительность, тазовые функции не нарушены.

Логопедическое обследование (клинико-психодиагностическое обследование речевого развития), заключение: группа риска по дисграфии, навыки чтения и письма в стадии формирования, фонематическое восприятие сформировано недостаточно.

Нейропсихологическое обследование, заключение: сужение объема слухоречевой памяти, снижение концентрации внимания, ошибки при установлении причинно-следственных связей.

Оценка интеллекта по Векслеру: вербальный показатель – 100, невербальный показатель – 125, общий показатель – 123 (средняя норма).

Диагноз: Расстройство импрессивной и экспрессивной речи (дисфазия развития).

В ходе данных последних визитов ребенок был включен в число участников четвертого нейровизуализационного этапа настоящего исследования, где ему были проведена МРТ-головного мозга с последующей МР-морфометрией.

МРТ головного мозга от 23.03.2024 г., обзорная оценка МР-изображений, заключение: МРТ данных за очаговое/объемное поражение вещества головного мозга не получено.

При МР-морфометрии головного мозга отмечаются объемы левого и правого боковых желудочков (5931,0 мм³ и 5258,8 мм³ соответственно), которые превышают медианное значение контрольной группы (здоровых детей) на 48,9% и 46,9% соответственно.

Резюме.

История наблюдения этого ребенка иллюстрирует все формулируемые проблемные постулаты ЛКН, нашедшие отражение в результатах исследования. Первое обращение в медицинский центр в возрасте ребенка 3 лет 3 месяцев является вполне типичной ситуацией и отражает недостаточную актуализацию проблемы: родители, как правило, только после 3 лет начинают критически оценивать речевое развитие ребёнка, специалисты, осматривающие ребенка в ходе крайне ограниченных по времени профилактических амбулаторных осмотров, как правило, не уделяют внимание нюансам речи и развития познавательных навыков, если проблема не актуализирована родителем и если моторное развитие, как в данном случае, нормальное. Между тем, исходя из данных анамнеза задержку речевого развития уже можно было фиксировать в 1 год. Таким образом, в данном случае, как минимум, 2 года физиологического окна высокой нейропластичности было упущено для предотвращения манифестации речевого расстройства. Психометрические обследования показывали, что степень общего развития ребенка даже исходно, когда фиксировался сниженный уровень развития, никогда не находилась в зоне интеллектуальной недостаточности – то есть по критерию интеллектуального развития его диагноз соответствовал ЛКН. Далее в ходе лечения и наблюдения индекс развития ребенка увеличился за 4 года с 74 до 90 баллов (эти показатели рассчитываются относительно возрастных нормативов,

поэтому они отражают развитие относительно нормы, а не сумму когнитивных навыков), пройдя за этот период две ступени уровня развития, начиная от сниженного уровня развития (пограничный уровень развития) через уровень развития ниже среднего (сниженная норма) к средней норме. Таким образом, на фоне комплексного лечения в процессе взросления с 3,5 до 4 лет когнитивное развитие ребенка существенно улучшилось, что демонстрирует уникальную возможность значимого качественного улучшения состояния когнитивных функций у детей с ЛКН, в отличие от других состояний, таких как интеллектуальная недостаточность или аутизм. Несмотря на это, у ребенка к 7 годам сохраняются признаки дисфазии развития, и кроме того, как это часто бывает, он угрожаем по присоединению другого расстройства из группы ЛКН – дисграфии. Из анамнестических факторов обращает на себя внимание фиксация повышенного тонуса матки и угрозы прерывания в третьем триместре беременности у матери, а также вялое сосание груди на первой неделе жизни – все эти факторы показали себя предикторами ЛКН в нашем исследовании, тогда как обычно родители и специалисты не склонны ассоциировать их со значимой патологией. Обращает на себя внимание, что указываемое мамой вялое сосание груди новорождённым в обменной карте никак не обозначено. Наконец, при обзорной МРТ в возрасте 7 лет никакой патологии описано не было, также не была описана патология в предоставленном заключении НСГ в 3 месяца, тогда как при МР-морфометрическом исследовании у ребенка показано расширение обоих боковых желудочков по сравнению с группой здоровых детей: очевидно, МР-морфометрия способна фиксировать те микроизменения, которые не способны отметить специалисты при традиционной визуальной, более субъективной, оценке изображений. Таким образом, специализированный углубленный исследовательский подход способен выявить те специфические отклонения и симптомы, которые никак не отражены в архивной медицинской документации, в том числе на основании проведенных рутинных нейровизуализационных исследований.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ ПЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проблема лёгких когнитивных нарушений у детей на протяжении многих лет остаётся значимой, но недооценённой как в отечественной, так и в мировой практике здравоохранения [16,47,66]. Данная область не привлекает достаточного исследовательского внимания, хотя единичные эпидемиологические работы, проведённые за рубежом, демонстрируют высокую частоту встречаемости отдельных ЛКН, достигающую 3–7%. Ярким примером низкого научного интереса является то, что исследования детских нарушений речи получают на несколько порядков меньшее финансирование, чем проекты, посвящённые изучению СДВГ или расстройствам аутистического спектра [121]. Недостаточное внимание к этим состояниям в системе практического здравоохранения подтверждается результатами исследования, проведённого в США: у 2/3 детей с речевым расстройством отсутствует соответствующий диагноз [332].

Пограничная позиция ЛКН между сферами интересов неврологов и психиатров, серьёзный дефицит исследований и обзоров, организованных врачами, и недостаточная актуализация проблематики в целом – являются причинами несоответствия декларируемых в настоящее время положений по ведению этих состояний классическим медицинским подходам с нейробиологических позиций. Формулировки, используемые в МКБ-10, свидетельствуют об отрыве предлагаемого МКБ-10 клинического видения проблемы от актуальных нейробиологических позиций: постулируется, что специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга». Подобный подход отчасти отражён и широко цитируемым консенсусом ведущих специалистов, который не относит пренатальные/перинатальные факторы к основным в генезе риска развития речевых нарушений [311]. Серьёзным следствием недостаточности системного патогенетического подхода является отсутствие в регламентирующих документах указаний на возрастные сроки постановки диагноза для большинства ЛКН.

С учетом наличия в этой группе расстройств, которые фиксируются с началом обучения в школе, это формирует ошибочное представление о том, что патология дебютирует в школьном возрасте, и программирует основные подходы к решению проблематики со школьного возраста. С нейробиологических позиций такой дебют лечебных мероприятий – слишком поздний и, соответственно, менее эффективный, так как по современным данным процессы синаптогенеза, лежащие в основе нейропластичности и перестройки нарушенных звеньев когнитивного функционирования, максимально активированы уже с первого полугодия жизни до 5 лет [7]. Отсутствует и стратегия выделения факторов риска лёгких когнитивных нарушений, которые обозначаются лишь в контексте вклада генетической составляющей [352].

Между тем восстановительный потенциал и вариативный социально-личностный прогноз определяют специфику ЛКН, позволяя рассчитывать на значимый социально-экономический результат в случае перестройки подходов и принципов применения адекватных лечебных тактик и стратегий.

Учитывая текущий уровень развития нейронаук, назрела острая потребность в комплексном исследовании, которое позволит разработать новые системные подходы к ведению легких когнитивных нарушений у детей, опираясь на современные нейробиологические данные. Вследствие этого было инициировано исследование, направленное на определение эпидемиологических и этиопатогенетических характеристик всего спектра заболеваний из данной группы у детей, научно обоснование новых подходов к их диагностике, лечению и профилактике с современных нейробиологических позиций.

Для реализации поставленной цели было проведено последовательное многоэтапное исследование с применением популяционных, нейромолекулярных и нейровизуализационных научных методов.

По результатам проведенного на первом клинико-эпидемиологическом этапе исследования, согласно полученным данным, у российских детей в возрасте 11 лет вероятная распространенность сочетанных легких когнитивных нарушений

(ЛКН) оценивается в 7,5%, в то время как в группу высокого риска по их развитию попадает около 30,2% обследованных.

Выявленный для 11-летних школьников показатель риска сочетанных ЛКН на уровне 30,2% следует считать высоким. Такая величина, возможно, является следствием следующего ограничения: диагностический способ, применявшийся для оценки, был разработан на основе когорты детей из Московского региона. Базируясь на наших наблюдениях, можно предположить, что в столичном регионе система родительских ожиданий и образовательных требований зачастую оказывается более завышенной. Соответствующий высоким требованиям уровень образования может таким образом оказывать влияние на продуктивность при выполнении когнитивных тестов в сторону её повышения. Следовательно, несоответствие образовательных стандартов между регионом, где разрабатывалась методика, и регионами ее внедрения может приводить к искажению реальной картины, в частности – к переоценке частоты расстройств в нестоличных городах.

Описанное выше ограничение, основанное на гипотезе о влиянии образовательной среды на результаты когнитивного тестирования, способно несколько смягчить драматизм полученных выводов. Мы полагаем, что вариативность региональных образовательных сред формируется в первую очередь не столько школами, сколько общественно-родительскими ожиданиями. В связи с этим, вероятно, в условиях менее требовательной среды не каждый ребенок из группы риска столкнется с реальными трудностями обучения. Но, с другой стороны, московские стандарты, косвенно поднявшие порог тестирования, ориентированы на успешную сдачу государственных экзаменов, единых для всей страны. В этом контексте 30,2% тестов, соответствующих уровню риска ЛКН, можно трактовать как серьезный барьер для будущих образовательных достижений этих детей. Полученные данные имеют высокую ценность не только для клиницистов, но и для государственных структур, отвечающих за образование и семейную политику.

С учетом поправки на академическую неуспешность, вероятность наличия сочетанных ЛКН в исследованной выборке учащихся 5-х классов оценивается в 7,5%. Внушительный объем выборки позволяет говорить о достоверности этой

цифры с погрешностью не более 1%. Зафиксирована высокая внутригрупповая коморбидность: в 75,8% случаев у детей диагностировалось два и более расстройства. К сожалению, сопоставить эти данные с другими российскими исследованиями пока невозможно. Сравнение с зарубежными источниками также мало информативно из-за культурных и образовательных различий, влияющих на результаты тестов. Тем не менее, наши цифры не противоречат единичным зарубежным публикациям, где встречаемость отдельных состояний группы ЛКН в основном у дошкольников варьируется в пределах 4-7%: из-за высокой коморбидности реальная доля детей с ЛКН будет меньше суммы отдельных частот. Принимая во внимание и изолированные формы, итоговую распространенность всех ЛКН среди 11-летних детей можно прогнозировать на уровне 10%. Вероятно, для младших школьников и дошкольников в РФ этот показатель будет еще выше, так как к 11 годам частота нарушений обычно снижается. Эти цифры демонстрируют масштаб проблемы, требующей медицинской интервенции, улучшения статистики и междисциплинарного подхода.

Результаты исследования подтвердили, что как легкие когнитивные нарушения, так и низкая интегративная когнитивная успешность ассоциированы с худшей академической успеваемостью, что подчеркивает социальную значимость проблемы.

На уровне ЛКН чаще всего страдали конструктивный праксис и вербально-логическое мышление. Именно эти функции стали ключевыми факторами разделения на «успешные» и «неуспешные» когнитивные кластеры, что делает их приоритетными мишенями для ранней профилактики. Вероятно, это связано с более поздним созреванием мозговых структур, ответственных за данные функции, в условиях, когда они интегрируют в себе когнитивные процессы базового уровня [33]. Можно предположить, что нетяжелый этиологический фактор меньше затронет базовые функции, но нарушит формирование сложных интегративных систем. Это подтверждается высокой корреляцией между конструктивным праксисом и вербально-логическим мышлением в нашем исследовании. При разработке коррекционных программ важна гендерная специфика: у мальчиков

среди когнитивных функций доминирует конструктивный праксис, у девочек – вербально-логическое мышление.

Дополнительный интерес представляют результаты, выходящие за рамки клинической медицины и медицинской науки в целом. Связь когнитивных факторов с успеваемостью логична и ожидаема [316,409,376], что подтверждает адекватность методологии. Однако, возможно, неожиданно для врачей, эта связь оказалась не столь сильной. Между тем, когнитивные функции не являются единственным фактором успеваемости, уступая место характеру и мотивации [423]. В диссертационной работе корреляционная связь ведущих когнитивных факторов с успеваемостью находилась в диапазоне $r = 0,2-0,3$), что для психологических исследований считается связью умеренной силы [223,376]. Возможно, показатели занижены из-за краткосрочности тестов, но метаанализ зарубежных данных показывает схожую корреляцию интеллекта с успеваемостью ($r = 0,367$; $p < 0,001$) [409], что с учетом того, что интеллект является более интегративным показателем, чем измеряемые в данном исследовании когнитивные функции, свидетельствует о сопоставимости результатов. Научная дискуссия о вкладе общих или частных когнитивных функций в успеваемость ведется на протяжении длительного времени [244]. В этом отношении результаты работы показывают, что вербально-логическое мышление коррелирует с успеваемостью наиболее выражено, на уровне ЛКН, а другие функции – слабее. Показателен слабый вклад конструктивного праксиса – мощного фактора кластеризации. Также слаба связь с наглядно-образным мышлением. Это ставит вопрос: насколько школьная программа подходит детям с развитым образным мышлением? В отношении конструктивного праксиса, возможно, этот вопрос не актуален: вклад праксиса в успеваемость может проявиться после 11 лет (геометрия, физика). Не исключено также, что школьная тестовая система оценки знаний не отражает полностью когнитивные навыки детей.

Значимых когнитивных преимуществ у одного из полов не выявлено. Следовательно, лучшая успеваемость девочек обусловлена мотивационно-поведенческими, а не когнитивными факторами.

Несмотря на умеренный вклад в успеваемость, когнитивные функции детей должны изучаться в приоритетном порядке, так как их потенциал связан с глобальным эффектом. Так масштабный метаанализ доказывает, что интеллект – независимый фактор социально-экономического успеха, сопоставимый по значимости с родительским статусом и школьными оценками [376]. Кроме того, базовый когнитивный потенциал следует рассматривать как важный фактор предотвращения ранней деменции вследствие нейродегенеративных заболеваний и старения [177,131,375].

Успеваемость по литературе показала наименьшую связь с когнитивными факторами. Влияние оказывают только количество субтестов ЛКН и вербально-логическое мышление, но и эти эффекты для литературы слабее, чем для математики и русского языка. Теоретически предмет должен быть связан и с вербально-логическим, и с наглядно-образным мышлением, но результаты не показывают это отчетливо, что может указывать на субъективность школьных оценок или специфику требований к овладению предметом.

Вопрос влияния ведущей руки на когнитивные функции остается дискуссионным [146]. В данной работе связи не были получены, что согласуется со сведениями о независимости когнитивного развития от латерализации [301,146]. Различия в пространственной ориентации [343,146], речи [318] или мышлении [222], которые были показаны в других исследованиях не противоречат этому результату, так как данный этап диссертационной работы не был посвящен детально какой-либо отдельной когнитивной функции. В целом, результат работы поддерживает нецелесообразность переучивания левшей в детстве.

Но при этом, леворукость коррелирует с лучшими успехами в литературе: у левшей достоверно меньше «троек» и тенденция к большему числу «пятерок». Это может быть связано с большей креативностью в решении творческих задач [272], эмоциональной выразительностью [255] и лучшим актуальным контекстным восприятием речи [318], свойственными леворуким людям.

По результатам проведенной на II клинико-anamnestического этапе первой части исследования была установлена высокая внутригрупповая коморбинность ЛКН – 75% детей имеют два и более расстройства из группы ЛКН.

В ходе этого исследования было идентифицировано 38 предикторов ЛКН, подавляющее большинство из которых относится к факторам риска развития данного состояния. Фундаментальным достоинством настоящей работы, базирующейся на обширной выборке (включая детей с нормотипичным неврологическим развитием), является исключительная строгость в процедуре верификации когнитивных диагнозов. Протокол обследования выходил за рамки стандартного неврологического осмотра и включал комплексное когнитивное тестирование по трем векторам: нейропсихологическая диагностика, логопедическое обследование и оценка интеллекта по методике Векслера. Формирование контрольной группы также отличалось высокой требовательностью: критерии исключения распространялись даже на детей с минимальными изменениями в неврологическом статусе, не говоря уже о наличии таких распространенных проявлений, как головные боли или тики. Подобный бескомпромиссный подход к селекции участников в группы нормы и патологии позволяет говорить о высокой репрезентативности и объективности полученных данных.

Анализ показал, что значительный перечень переменных, связанных с анамнезом родителей, течением беременности и родов, а также состоянием новорожденного, может классифицироваться как факторы риска для ЛКН и СДВГ.

Наиболее выраженная корреляция как с ЛКН, так и с СДВГ прослеживается при наличии симптомов неврологического неблагополучия и необходимости применения ИВЛ на первой неделе жизни (отношение шансов для ЛКН достигает уровня $OR = 22,59$). Общеизвестным фактом является то, что указанная симптоматика преимущественно ассоциирована с перинатальными поражениями ЦНС [42,50]. В то же время, хотя нельзя полностью отрицать роль ранних антенатальных событий в генезе определенной доли случаев неврологического неблагополучия, этот механизм не является доминирующим. Данный тезис

подтверждается результатами исследования: недоношенность не продемонстрировала статистической связи с ЛКН, а патологическое течение беременности оказывало значимое влияние преимущественно во второй ее половине (то есть, уже в перинатальный период). Таким образом, итоги нашего исследования с высокой степенью достоверности указывают на то, что именно перинатальные поражения ЦНС (которые в рамках данной работы маркируются как симптомы неврологического неблагополучия новорожденных) выступают значимыми факторами риска ЛКН, тогда как антенатальные поражения ЦНС, вероятно, играют существенно меньшую роль. При наличии в анамнезе неврологического неблагополучия в ранний неонатальный период отношение шансов для ЛКН составляет 5,60, причем специфичность этого вклада подтверждается отсутствием корреляций с неневрологическими симптомами.

Учитывая, что верификация большинства случаев ЛКН происходит уже в младшем школьном возрасте, любые наблюдательные исследования, направленные на оценку ante- и интранатальных рисков, вынуждены опираться либо на ретроспективный опрос родителей, либо на анализ медицинской документации. Принимая во внимание распространенный на практике субъективизм при постановке диагнозов легких и умеренных форм перинатальных поражений ЦНС [50], а также ограниченность представленных в описаниях неврологических симптомов, записи в медицинских картах не могут считаться абсолютно достоверным источником. В этом контексте данные, полученные от родителей, обладают большей информативностью. Для минимизации искажений воспоминаний родителям предлагались описания наиболее ярких и тяжелых неврологических проявлений, которые обычно сложно забыть. В связи с этим мы полагаем, что выявленная частота симптомов неврологического неблагополучия (32%) является заниженным показателем истинной распространенности неврологической патологии при ЛКН.

В последнее время наблюдается рост научного интереса к отдаленным последствиям недоношенности и легких форм гипоксически-ишемических энцефалопатий (ГИЭ) [57,273,247]. Опубликованы первые данные лонгитудных

исследований, указывающие на то, что в отдаленном периоде при легких ГИЭ по сравнению со здоровым контролем формируются более низкие показатели интеллектуального развития, которые тем не менее остаются в пределах нормального интеллекта [57,362,408,282,356], что может быть следствием вклада ЛКН, которые как раз характеризуются сниженными когнитивными функциями в рамках нормального интеллекта. Указанные исследования базируются на подтвержденном факте перенесенной ГИЭ, однако ограничиваются лишь измерением когнитивных параметров (интеллекта) в анамнезе без уточнения диагноза когнитивной патологии. Наше исследование использует обратный вектор: отталкиваясь от верифицированного диагноза ЛКН, мы ретроспективно реконструируем перинатальные события. Совокупный анализ этих двух подходов делает гипотезу о вкладе легких ГИЭ в патогенез ЛКН еще более убедительной. Что касается фактора недоношенности, то его связь была подтверждена для СДВГ и смешанной группы патологий (ЛКН + СДВГ). Это позволяет предположить наличие аналогичной тенденции и для ЛКН, которая, вероятно, получит статистическое подтверждение при увеличении объема выборки.

Результаты работы частично воспроизводят результаты проведенного 20 лет назад британского исследования схожего дизайна, проводившегося относительно рисков расстройств речи. В этой работе суммарные пре- и перинатальные события показали себя факторами риска речевых расстройств. Количество факторов риска было существенно более ограниченным: в качестве пренатальных проблем изучались: сильный стресс (очень тяжелое психологическое состояние матери), инфекции матери, вредные для внутриутробного ребенка лекарства во время беременности; в качестве перинатальных проблем: наложение щипцов или вакуум-экстракция, искусственное родоразрешение в связи с задержкой родов (переношенность), осложнения, такие как выпадение пуповины, инфицирование, преждевременные роды и послеродовая реанимация. Наше исследование за счет выборки примерно в 3 раза большего объема, а также в связи с отдельным учетом гораздо большего количества факторов, усиливает и детализирует выводы данного исследования британских коллег. В обоих этих исследованиях информация о

рисках основывалась на информации от родителей. Между тем, несколько исследований, в которых использовались данные записей из медицинских карт, не показали аналогичных результатов. У каждого из этих исследований, несмотря на размеры выборок и опору на медицинскую документацию, имелось ряд серьёзных ограничений либо расхождений с нашей работой по дизайну, которые могли предопределить различия в результатах. В австралийском популяционном исследовании, которое проводилось крупнокогортно проспективно, начиная с наблюдения за беременными, исходы речевых расстройств у детей фиксировались на основании информации от родителей о наличии у их детей диагноза речевых нарушений, выставленного врачом [323]. С учетом упоминаемой выше недооценки родителями проблемы, и того, что менее трети страдающих детей имеет выставленный диагноз [332], можно предположить, что данное ограничение могло существенно исказить реальные результаты. Действительно, сами авторы отмечают, что частота выявленных их методологией речевых расстройств составила 1,42%, что примерно в 5 раз ниже ожидаемой в популяции частоты. Результаты другого (канадского) исследования, в котором использовалась опора на медицинские записи, и не получены данные о вкладе пре- и перинатальных факторов в расстройства речевого развития, не может сравниваться с нашим исследованием, так как в нем фиксировалось всего два фактора (преждевременные/не преждевременные роды и трудности в родах: да/нет) [238]. Еще одно серьёзное расхождение - группа контроля/нормы в этом исследовании набиралась из числа тех детей, родители, которых обращались в специализированный центр помощи детям с когнитивно-поведенческими нарушениями, и у которых в ходе обследования не выставлялся диагноз расстройства речи или других психиатрических заболеваний. Такую группу нормы не следует признать «чистой», так как в неё может попасть множество пограничных состояний, учитывая, что родители этих детей обращались за специализированной помощью в области поведения и развития ребенка. Ожидается, что различия между патологией и такой пограничной группой будут меньше, чем это было бы при сравнениях патологии с «процедурно чистой» нормой. К примеру, в нашем

исследовании в группу контроля не включались дети, родители которых имели любые жалобы, начиная от головных болей и заканчивая нарушениями поведения у детей, независимо от результатов когнитивно-речевого тестирования. Третье исследование в Великобритании было крупным лонгитюдным популяционным, но на основе медицинских записей в нем учитывались лишь преждевременные роды, несколько осложнений беременности («осложнения беременности: гипертония, необъяснимые боли в животе, вагинальное кровотечение, рвота, любые осложнения (категория: да/нет)») и вес при рождении, на основе материнских самоотчетов – информация о курении до и во время беременности, а также трудности кормления (категориальные: да/нет) в возрасте 4 недель [327]. Таким образом, количество и структура исследуемых факторов риска существенно отличались от нашего исследования, в связи с чем прямые сравнения проводить можно лишь частично, и частично результаты пересекаются: трудности кормления в 4 недели жизни в британском исследовании и вялость при сосании на 1 неделе жизни в нашем исследовании показали себя предикторами патологии.

Профессиональному сообществу неонатологов и неврологов стоит обратить внимание на то, что доминирующим проявлением среди ранней неонатальной симптоматики при ЛКН являются интенсивные и регулярные срыгивания. Учитывая мультифакторную природу срыгиваний, которые могут указывать как на неврологические, так и на гастроэнтерологические проблемы, была выполнена дополнительная калькуляция с исключением эпизодов, где этот признак выступал изолированно (без сочетания с другими симптомами неврологического неблагополучия). Даже при такой фильтрации частота случаев неврологического неблагополучия осталась на отметке 30%, сохраняя статистически значимый разрыв между основной выборкой ЛКН и контрольной группой. Из всего массива выявленных факторов риска максимальной прогностической силой обладает потребность в ИВЛ. Это закономерно, так как данный параметр маркирует критическую тяжесть неврологического статуса младенца, будь то изолированно или в сочетании с кардиореспираторными нарушениями [42,50].

Кроме того, определены более 30 иных предикторов ЛКН, охватывающих преемконцепционный период, а также анте- и интранатальные этапы. Несмотря на то, что индивидуальный вклад каждого из них может казаться умеренным, их устойчивая и статистически подтвержденная корреляция позволяет классифицировать их как вероятные этиологические агенты. Действуя полиэтиологически и синергично, они могут запускать патологию ЦНС, которая в долгосрочной перспективе манифестирует как ЛКН. Хотя негативное влияние данных факторов, ассоциированных со здоровьем родителей и гестационным процессом, кажется очевидным, в клинической практике при определении рисков развития нетяжелых форм ЛКН ими нередко пренебрегают. Между тем, наличие хотя бы одной формы патологии беременности в третьем триместре уже квалифицируется как фактор риска, а сочетание двух патологий на сроке 19-25 недель увеличивает отношение шансов развития ЛКН в 5,16 раза. Важно акцентировать, что такие осложнения, как угроза прерывания беременности, нарушение свёртываемости крови, отёки во втором триместре и повышение тонуса матки в третьем, могут иметь специфические отдаленные последствия в форме ЛКН. В этом свете наша работа подчеркивает важность профилактической педиатрии и охраны репродуктивного здоровья, иллюстрируя связь «рутинных» факторов неблагополучия с будущей низкой успеваемостью через механизм нарушения формирования когнитивных функций.

Бесспорно, ряд факторов, показавших связь с ЛКН (например, ожирение у матери или курение матерей до беременности), пока не могут быть категорично названы первичными и независимыми этиологическими причинами и без дополнительной статистической корректировки на влияние третьих переменных. Однако уже сейчас допустимо рассматривать их как ранние предикторы ЛКН.

Отдельного анализа заслуживает проблема стрессовых расстройств. Наблюдается существенная диссоциация между фундаментальными доказательствами воздействия материнского стресса на фетальный мозг и последующую нейропатологию [167,322,265] и реальной клинической практикой, где этим состояниям зачастую не уделяется должного внимания. В структуру

анкетирования мы намеренно внедрили формулировку, звучащую довольно обыденно: «Стрессы присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности». Парадоксально, но именно такой уровень стрессовой нагрузки, наряду с фактом стрессового реагирования в целом, продемонстрировал корреляцию с ЛКН. Вероятно, здесь могут быть задействованы промежуточные факторы, такие как высокая тревожность матери, однако наличие связи даже с минимальным уровнем стресса диктует необходимость пересмотра отношения клиницистов к психоэмоциональному состоянию беременных. Давно установлена зависимость внутриутробного нейроонтогенеза от стрессовых факторов, а также связь когнитивных функций ребенка с его эмоциональной сферой [145]. Авторитетное исследование зафиксировало структурные изменения мозга и легкие когнитивные нарушения у детей дошкольного возраста, имеющие прямую ассоциацию со стрессовыми реакциями их матерей [189]. В этом ракурсе полученные нами данные позволяют обоснованно считать стрессы беременных полноценным фактором риска развития ЛКН.

Таким образом, ранее не рассматриваемый высокий риск иметь ребенка с одним из распространенных легких когнитивных нарушений/СДВГ является дополнительным обоснованием тщательной профилактики нарушения свёртываемости крови, ожирения, хронических заболеваний почек и частых психоэмоциональных стрессовых реакций у будущих матерей, а также особого подхода к ведению беременных с частыми стрессовыми реакциями, анемиями, нарушением свёртываемости крови, длительно сохраняющейся угрозой прерывания беременности, повышенным тонусом матки в третьем триместре и отёками во втором триместре беременности.

Хотя установленная связь фактора «беременность с помощью ВРТ» со всеми рассматриваемыми группами патологии не вызывает сомнений, на текущем этапе сложно дифференцировать, является ли эта ассоциация с ЛКН независимой от влияния сопутствующих переменных, таких как репродуктивное здоровье матери. Тем не менее, в контексте задач по оптимизации технологии ВРТ [7,18], результаты нашего исследования диктуют необходимость более пристального мониторинга

отдаленных последствий для здоровья детей, зачатых с помощью данных технологий. В частности, актуальна прицельная диагностика состояния их когнитивных функций, даже если тяжелая неврологическая симптоматика отсутствует.

Почти весь спектр ключевых, а также большинство второстепенных факторов риска, идентифицированных для ЛКН, продемонстрировали аналогичную степень связи с СДВГ. Суммарно было выявлено 19 предикторов, общих для обоих состояний, в то время как специфичными исключительно для ЛКН оказались 7 факторов, а для СДВГ – 12. Это указывает на преобладание общих этиологических детерминант над автономными для каждой нозологии. Детальный анализ наиболее весомых факторов риска – симптомов неврологического неблагополучия в раннем неонатальном периоде – выявил, что 6 из них являются перекрестными для ЛКН и СДВГ, и лишь один специфичен для СДВГ. Примечательно, что при интеграции этих диагнозов в единый кластер общей патологии удалось обнаружить достоверные отличия от нормы по тем параметрам, которые не показывали значимости при раздельном анализе групп (например, материнская анемия и хроническая почечная патология до беременности). В сочетании с зафиксированной в нашем исследовании высокой коморбидностью (СДВГ диагностируется у 31,7% детей с ЛКН, а ЛКН – у половины детей с СДВГ), это дает веские основания трактовать ЛКН и СДВГ как патогенетически близкие расстройства. При этом СДВГ сохраняет ряд уникальных предикторов, таких как стрессовые факторы во время гестации, многоплодие, перворожденность и недоношенность. Тесная взаимосвязь этих нарушений диктует клиническую необходимость внедрения протоколов обязательного скрининга всех детей с СДВГ на предмет сопутствующих ЛКН. В ситуациях подтвержденной коморбидности терапевтическая стратегия должна охватывать коррекцию всех когнитивных механизмов школьной неуспешности, не ограничиваясь лишь купированием проявлений СДВГ.

На базе наиболее распространенных значимых предикторов, относящихся к преконцепционному, анте-, интра- и раннему неонатальному периодам, возможно

построение прогностической модели риска возникновения ЛКН. Данная модель, включающая наиболее распространенные и наиболее высокоспецифичные непересекающиеся факторы риска, характеризуется высокой эффективностью: она обеспечивает корректное распределение 87,5% случаев между группой ЛКН и неврологической нормой, объясняя 67,5% вариативности выборки. Столь высокие показатели позволяют рекомендовать интеграцию учета выявленного комплекса предикторов в практику детского здравоохранения для формирования групп риска по ЛКН и организации диспансерного наблюдения, начиная с неонатального этапа. Это, в свою очередь, актуализирует дискуссию о необходимости смещения сроков диагностики ЛКН на значительно более ранний возраст, нежели это регламентировано текущими стандартами МКБ-10 и DSM-5. Такой подход открывает перспективы для реализации терапевтических вмешательств в раннем возрасте, максимально приближенном к моменту воздействия перинатальных факторов, которые являются этиологической основой как минимум для трети случаев ЛКН.

Результаты второй части исследования на клиничко-анамнестическом этапе показали постнатальные соматические факторы, связанные с формированием когнитивных функций и легкими когнитивными нарушениями.

Особое место среди факторов, оказывающих влияние на когнитивные процессы, занимает уровень содержания железа в крови. Зафиксирована корреляция как абсолютных значений концентрации железа, так и их отклонений от референсных норм с когнитивными кластерами и показателями академической успеваемости, что свидетельствует об устойчивости данной взаимосвязи.

Анализ комбинированных состояний, таких как дефицит железа, сопряженный с эритропенией или анемией, не выявил статистически значимых результатов. Это позволяет заключить, что патологический дефицит железа, ассоциированный с железодефицитными анемическими синдромами, не является ключевым драйвером в обнаруженных корреляциях. Следовательно, уровень железа воздействует на когнитивные функции и успеваемость как самостоятельный, независимый фактор.

Углубленный анализ позволил определить, что пороговое значение концентрации железа достаточно высоко и составляет 26,45 мкмоль/л. Этот уровень также коррелирует с таким качественным когнитивным параметром, как конструктивный праксис. На этом основании можно утверждать, что содержание железа, превышающее отметку 26,45 мкмоль/л, с высокой долей вероятности ассоциировано с более высокой эффективностью когнитивной деятельности и лучшей успеваемостью у детей в возрасте 11 лет.

Результаты работы позволяют сгенерировать гипотезу, что связь между уровнем железа и когнитивными параметрами обусловлена длительным кумулятивным взаимодействием. В пользу этого свидетельствуют два установленных факта. Во-первых, вовлеченность академической успеваемости, которая является интегральным показателем долгосрочной деятельности. Во-вторых, отсутствие корреляций между когнитивно-академическими метриками и уровнем ретикулярного гемоглобина, который маркирует «свежемобилизованное» железо. Кроме того, в рамках настоящего исследования когнитивные кластеры формировались преимущественно на базе качественных функций (мышление, конструктивный праксис), закладывающихся на ранних этапах онтогенеза. При этом связей между уровнем железа и нейродинамическими функциями, отражающими текущую работоспособность, обнаружено не было.

Предшествующие исследования неоднократно подтверждали высокую чувствительность церебральных структур к флуктуациям уровня железа [214,300]. Роль этого микроэлемента в когнитивном развитии и социальном поведении активно изучается и находит подтверждение в научной литературе последних десятилетий [179,192]. Фундаментальная связь с когнитивными функциями и поведением объясняется участием железа в критически важных процессах ЦНС: миелиногенезе, нейрогенезе, нейротрансмиссии и общем нейрометаболизме [115,178,414]. Детский возраст является периодом повышенной уязвимости к дефициту железа, поскольку организм ребенка не способен оперативно восполнять его запасы в условиях растущих потребностей [179,192]. Данные о влиянии ферротерапии и диетических вмешательств на когнитивные функции

противоречивы, хотя положительные эффекты отмечались [123,179,368]. Также доказана связь дефицита железа со школьной успеваемостью [353].

Полученные результаты коррелируют с мировым научным опытом относительно влияния статуса железа на когнитивные функции, а также связи его дефицита со снижением когнитивных показателей и успеваемости. Новизна работы заключается в демонстрации закономерности, при которой превышение определенного порога содержания железа (в пределах физиологической нормы) связано с лучшими когнитивными результатами и успеваемостью более выражено, чем дефицит железа – с низкими показателями. Вероятно, уникальность этого вывода обусловлена фокусом исследования на популяционной норме, в отличие от большинства зарубежных работ, изучающих группы с патологическим дефицитом [234,147,353,368]. Исследования, анализирующие связь патологически высоких уровней железа с когнитивными функциями у пожилых людей в контексте нейродегенерации, также не могут служить базой для прямого сопоставления с нашими данными [234,313,357]. Еще одна особенность результатов заключается в том, что лишь единичные исследования фиксируют когнитивное снижение при дефиците железа без признаков ЖДА [122]: большинство работ с участием детей традиционно фокусируются на дисфункциях, ассоциированных с дефицитом железа на фоне клинически выраженной железодефицитной анемии (ЖДА) [147,259,335].

В связи с вышеизложенным возникает вопрос, в какой степени существующие референсные значения содержания железа в крови отвечают интересам сохранности когнитивных функций. Вероятно, требуются дополнительные популяционные исследования, сфокусированные на раннем и дошкольном возрастах – ключевых периодах для формирования когнитивных функций, – чтобы инициировать пересмотр системы оценки параметров железа в крови с учетом интересов когнитивного здоровья.

Несмотря на то, что полученные данные не дают исчерпывающего объяснения феномену позитивного влияния повышенного уровня железа на когнитивные функции, обращение к работам по железорегулирующему гену HFE

позволило обнаружить два релевантных исследования. В них рассматривалась взаимосвязь полиморфизмов данного гена с феррокинетикой и когнитивным статусом взрослых. Было установлено, что носительство мутаций C282Y, H63D или TfC2 коррелирует с повышенной концентрацией железа как в системном кровотоке, так и в церебральных структурах. На удивление исследователей, именно эта группа носителей данных мутаций с высокой концентрацией железа демонстрировала когнитивное превосходство над лицами без мутаций [204,156]. Авторы постулировали потенциальную выгоду высокого содержания железа для когнитивных процессов у соматически здоровых носителей дефектов HFE [156]. Высока вероятность, что зафиксированная нами закономерность имеет аналогичную генетическую природу.

Из вышеизложенного следует, что действующие протоколы скрининга и диспансеризации, сфокусированные на детекции железодефицитной анемии (ЖДА), не отвечают задачам профилактики когнитивных нарушений, вызванных дефицитом железа. Их ограниченность заключается в привязке исключительно к патологическому снижению уровней гемоглобина и эритроцитов. Созвучные выводы формулирует американский исследователь Georgieff МК: «Учитывая глобальную распространённость дефицита железа и огромные социальные издержки... необходимы более совершенные методы для выявления риска неадекватных концентраций железа для развития мозга... до возникновения дисфункции... Существующая стратегия скрининга и лечения ЖДА не позволяет достичь этой цели...» [212]. Он выделяет три причины: анемия как терминальная стадия истощения депо железа (когда мозг уже страдает); независимое от ЖДА влияние церебрального дефицита железа на долгосрочный неврологический дефицит (терапия постфактум малоэффективна); и несоответствие популяционных статистических норм реальным биомаркерам церебральной дисфункции [212].

Эритропении (но не содержание эритроцитов в целом) демонстрируют связь с худшими когнитивными функциями, однако это влияние не транслируется на академическую успеваемость, вероятно, в силу краткосрочности эффекта. Несмотря на исключение из исследования детей с острым воспалением или плохим

самочувствием в день исследования, отклоненные гематологические параметры могут сохраняться интервале нескольких недель. Этого достаточно для модуляции результатов одномоментного тестирования, но естественно может быть недостаточно для воздействия на итоговую успеваемость, если она носит транзиторный характер. По-видимому, оперативное медицинское реагирование педиатров на ситуации, ассоциированные с эритропениями, купируют их непродолжительное негативное воздействие на когнитивные функции, нивелируя их таким образом и предотвращая долгосрочные последствия в виде снижения успеваемости.

Повышение показателя гетерогенности эритроцитов по объему (RDW-CV) коррелирует с ухудшением кратковременной слухоречевой памяти, тенденцией к легким когнитивным нарушениям и снижением успеваемости по всем учебным предметам. Традиционно RDW служит дифференциальным маркером анемий [391], однако в педиатрии его высокие значения ассоциируются также с дефицитом железа (в том числе латентным) [338,321]. В современной литературе RDW также позиционируется как предиктор кардиоваскулярной патологии [210,391,342], что связывают с влиянием окислительного стресса и воспаления на выживаемость эритроцитов [391,245,418]. Исследования, сопоставляющие RDW с нейropsychологическим статусом, ранее не проводились. В настоящей работе профиль ассоциаций RDW лишь частично перекрывается с таковым для уровня железа, проявляя более тесную связь с успеваемостью и нейродинамикой памяти, нежели с качественными когнитивными функциями, отмечившимися связью с железом. Это ставит под сомнение исключительную роль железа как медиатора данных связей, тем более есть работа, которая не показывают сильную связь между содержанием железа и RDW [338]. Влияние RDW на когнитивные функции может быть опосредовано комплексом факторов: анемией, эритропенией и, возможно, окислительным стрессом. В таком случае, RDW-CV выступает интегральным маркером, аккумулирующим вклады различных патологических процессов. Таким образом, этот показатель может быть востребован в маркировании когнитивных исходов хронической соматической, кардиоваскулярной патологией,

иницирующей эритропении, анемии и окислительный стресс. Любопытным является установленный в настоящей работе факт ассоциации значений RDW-CV ниже нормативного с более высокой успеваемостью, что ставит вопрос о переосмыслении существующего норматива показателя данного индекса.

Распространенность миопии – глобальная проблема с тенденцией к росту (от 11,6% в США до 39% в Восточной Азии) [286]. Данные по РФ двадцатилетней давности фиксировали миопию у 19,7% пятиклассников, правда сами авторы считали эти данные заниженными [60]. В этом аспекте диссертационная научная работа представляет собой наиболее актуальное на сегодняшний день российское исследование распространенности миопии у детей. Оно демонстрирует, что чуть более четверти 11-летних школьников России (27,9%) страдает миопией. Эти сведения являются важным дополнительным результатом нашего исследования, полученная распространенность сопоставима с опубликованными чуть ранее региональными данными по Югу России (27,5%) [59].

Наличие миопии демонстрирует слабую положительную корреляцию с вербально-логическим мышлением и, в меньшей степени, с конструктивным праксисом, а также с лучшей успеваемостью в большей степени по гуманитарным дисциплинам, и в меньшей степени – по математике. Выявленные корреляции миопии с академическими успехами и вербальным интеллектом согласуются с зарубежными литературными данными [99,381]. В объяснение этому результаты одного из авторитетных исследований позволяют рассматривать миопию, как явление, вытекающее из определенного социокультурного паттерна, характерного для более высоких интеллектуального развития и успешности в образовании, и включающего высокую образовательную нагрузку и досуговое чтение в ущерб физической активности [306]. Данная гипотеза подтверждается профилем успеваемости, полученном в крупном исследовании американских ученых: связь миопии оказалась сильнее с языковыми дисциплинами [241]. В диссертационной работе получены аналогичные результаты. Таким образом, впервые на крупной российской когорте детей показано, что миопия предопределяется определенным когнитивно-личностным профилем школьников.

Индекс массы тела (ИМТ) заслуживает внимания как фактор, коррелирующий преимущественно с успеваемостью (корреляция между ИМТ и математикой $r = -0,139$). Как дефицит массы, так и ожирение достоверно снижают академические результаты, особенно по математике. Это совпадает с данными одного из последних крупных метаанализов (корреляция между ИМТ и математикой $r = -0,111$) [241]. В сопоставимом по размеру и возрасту выборки исследовании в США (868 детей в возрасте 8-10 лет) также была получена отрицательная связь ИМТ с оценками по математике [107]. Вероятные механизмы включают социально-экономические факторы и специфические когнитивные нарушения (исполнительные функции), имеющие нейроанатомический субстрат [107,216,351]. В то время как связь ожирения с дефицитом исполнительных функций доказана [106,351,162], данные по общим когнитивным способностям варьируют в зависимости от применяемой методологии: некоторые работы выявляют связь [227], а другие – нет [172,124]. Результаты диссертационной работы принадлежат к числу последних: с одной стороны применяемая методология не оценивала детально какую-либо отдельную функцию, с другой стороны для интегративной оценки, сопоставимой по масштабу с определением коэффициента интеллекта, исследование было слишком скоротечным.

Уровень гемоглобина в целом положительно коррелирует с успеваемостью (сильнее, чем другие параметры крови) и слабо ассоциирован со снижением риска легких когнитивных нарушений, соответственно анемия имеет отрицательную связь с успеваемостью. Доминирование связей с успеваемостью над когнитивными корреляциями указывает на значительную роль социального компонента, опосредующую эту связь. Важно отметить, что эритропения оказывает более деструктивное влияние на когнитивные функции, нежели анемия.

Кистозная трансформация щитовидной железы (ЩЖ) выделена как фактор, негативно влияющий на конструктивный праксис, хотя и не сказывающийся на текущей успеваемости пятиклассников. Сведения о распространенности кист щитовидной железы среди детей практически отсутствуют. Выявленная распространенность (7,1%) превышает единичные зарубежные данные (0,22-1,8%)

[372], что может быть характерным для йододефицитных регионов [298]. Связь кист щитовидной железы не только с когнитивными функциями, успеваемостью, но и с состоянием нервной системы в целом ранее никем не изучалась. В зарубежной литературе кисты ЩЖ рассматриваются в качестве отправной точки для исключения гормональных нарушений, дифференциальной диагностики с опухолями или в контексте их возможной малигнизации [89,202,345]. Поскольку большинство кист являются эутиреоидными [372], их связь с когнитивным статусом, вероятно, не опосредована гормональным дисбалансом. Предположительно, в эту корреляцию может вносить вклад алиментарный дефицит йода, так как исследователями признается, что большинство кистозных поражений ЩЖ развиваются вследствие дегенерации гиперпластических узлов, возникающих вторично в ответ на дефицит йода [410,281].

Резюмируя, следует отметить, уровень железа в крови в целом (особенно в верхнем диапазоне физиологической нормы) и его патологически низкое содержание вне зависимости от анемий выступают наиболее значимым независимым соматическим предиктором когнитивного функционирования. В эту связь может вносить вклад и генетически детерминанта. Впервые показана негативная роль кист ЩЖ, отражающая йододефицитные состояния. Эритропения влияет на когнитивные функции сильнее, чем анемия, но кратковременно и без последствий для успеваемости. ИМТ, острота зрения и гемоглобин связаны с успеваемостью опосредованно через социальные факторы. Миопия – единственная патология, коррелирующая с академическим успехом. Сила выявленных связей между соматическими и когнитивными факторами была слабой, в связи с чем построение многофакторных прогностических моделей затруднительно.

Вероятно, концентрация медицинских усилий на мониторинге эритропении позволяет нивелировать их возможный отложенный эффект на когнитивные функции и академическую успеваемость. В данном контексте полученные данные указывают на необходимость более глубокого анализа показателей обмена железа; это требуется для создания нормативов, специфичных для развития мозга ребенка, с целью дальнейшей интеграции систем контроля и коррекции в клиническую

педиатрическую практику. Отдельного внимания и дополнительного изучения требует взаимосвязь распределения ширины эритроцитов с когнитивно-академическими параметрами. Значительным потенциалом обладают будущие исследования, которые охватили бы ранее не рассматриваемые соматические факторы, а именно содержание белковых фракций, магния, цинка, фолиевой кислоты, витаминов группы В и иных нейромикронутриентов. Кроме того, итоги работы позволяют сформулировать фундаментальные заключения, в том числе о вероятной генетической детерминации роли железа в обеспечении высокого уровня когнитивного функционирования.

На третьем нейромолекулярном этапе исследования был определен характерный профиль нейропептидной активности у детей с легкими когнитивными нарушениями. Установлено, что при ЛКН активируются процессы нейропластичности, связанные с самыми известными нейропептидами из группы нейротрофических факторов – фактора роста нервов (Beta-NGF) и нейротрофического фактора мозга (BDNF).

В целом при легких когнитивных нарушениях наблюдалось значимое увеличение по сравнению с нормой уровней фактора роста нервов (Beta-NGF), нейротрофина NT-3, нейротрофина NT-4 и бета-секретазы (BACE-1). Стоит отметить, что три последних нейропептида также были повышены при дефицитах зрения. Поэтому наиболее характерным отличием легких когнитивных нарушений от другой нейропатологии стало превышение уровней фактора роста нервов по сравнению с контрольной группой, а также нейротрофического фактора (BDNF) по сравнению с альбинизмом (статистически значимо) и функциональными неврологическими нарушениями (на уровне тенденции).

В ходе исследования у пациентов с тяжелыми резидуальными поражениями ЦНС была зафиксирована активация механизмов нейропластичности, опосредованная NT-3, NT-4 и бета-секретазой. Стоит отметить, что аналогичные биохимические процессы прослеживались и в группах сравнения. Неожиданным результатом стало то, что на фоне тяжелой патологии концентрация фактора роста нервов и BDNF сохранялась в пределах референсных значений, тогда как при ЛКН

эти показатели были существенно выше нормы. Данный факт указывает на то, что адаптационные процессы нейропластичности, в которых задействованы ключевые нейропептиды из семейства нейротрофических факторов (преимущественно Beta-NGF и отчасти BDNF), проявляют активность именно при легких расстройствах, но не при тяжелом повреждении ЦНС.

Согласно многочисленным данным, фактор роста нервов играет ключевую роль в дифференцировке, росте и обеспечении выживаемости нейронов после травм мозга, однако следует учитывать, что данная работа фокусировалась на изучении пациентов в резидуальный период [118,191,202]. Можно выдвинуть гипотезу, что при легких когнитивных дисфункциях рост уровней Beta-NGF и BDNF отражает повышенный запрос нервной системы на синаптогенез и создание новых нейрональных связей. Напротив, при тяжелых поражениях ЦНС резервы нейропластичности, по всей видимости, истощены или подавлены вследствие дефицита положительной обратной связи.

Таким образом, специфическая активация нейропластичности с участием наиболее известных нейротрофических факторов (Beta-NGF и, частично, BDNF) является отличительной чертой исключительно ЛКН. Важно подчеркнуть, что в рамках когорты с легкими нарушениями концентрация указанных нейропептидов не коррелировала ни с уровнем интеллекта, ни с состоянием функций сенсорных систем.

Так как Beta-NGF активирован исключительно при врожденных легких когнитивных нарушениях, можно предположить, что именно при ЛКН в течение длительного времени сохраняются активные процессы нейропластичных перестроек, ассоциированных с фактором роста нервов. Специфика этой нейропластичности может быть связана: 1) с сохраняющейся потребностью в активной перестройке (отличие от моделей врожденного дефицита зрения и функциональных нарушений); 2) с наличием положительной обратной связи (возможность эффективных перестроек при относительной сохранности ресурса - отличие от модели органических поражений мозга).

Альбинизм, как модель врожденного зрительного дефицита без экспрессии мутированных генов в мозге, также как и функциональные нарушения, показателен в отношении отсутствия структурных мозговых изменений, поэтому увеличение уровня BDNF при ЛКН по сравнению с этими состояниями может свидетельствовать о том, что при ЛКН активирована нейропластичность, ассоциированная с необходимостью качественных структурных перестроек, в отличие от состояний, при которых повышена напряженность нейрональных процессов.

NT-3, NT-4 и особенно бета-секретаза выступают в роли более общих регуляторов нейрональных процессов, чья функция, по-видимому, не ограничивается только нейропластичностью. Такой вывод следует из того, что их концентрация увеличивается при разнообразных моделях нейропатологии.

Для всех зрительных и нейрофункциональных нарушений было характерно повышенное содержание NO-синтазы. Кроме того, при зрительных дефицитах также наблюдалось увеличение уровня антител к глутаматным рецепторам. Исходя из полученного профиля активности нейрональной синтазы оксида азота при различных клинических моделях, допустимо предположить, что повышенное содержание NOS-I маркирует высокую степень напряженности нейрональной активности и нейромедиаторных процессов, сопровождающих включения и переключения между различными нейрональными ансамблями и системами. Таким образом, это свойственно широкому спектру зрительных дефицитов и функциональным неврологическим нарушениям. Важно отметить, что речь идет о напряжении процессов в рамках нормальной нейрофизиологии, так как при ЛКН и тяжелых органических поражениях уровень NOS-I не отклоняется от нормальных значений.

Согласно дополнительным результатам исследования, в группе ЛКН уровень NO-синтазы был тем выше, чем меньше показатель общего интеллектуального развития и вербального интеллекта. В связи с этим, можно предположить, что при более слабом развитии вербальных функций и общего интеллекта существенно повышается общая напряженность нейрональных процессов среди детей с ЛКН.

При повышении порога различения речи (то есть, при ухудшении разборчивости речи) в группе ЛКН отмечалось повышение синаптофизина ($r = 0,693$; $p = 0,009$) и нейротрофина 3 ($r = 0,605$; $p = 0,028$). Синаптофизин отражает уровень синаптической нейрональной активности, что также созвучно процессам общей нейрональной активности за счет нейрональной NO-синтазы. На это следует обратить особое внимание в связи с тем, что среди детей с ЛКН имеется тенденция к худшей разборчивости слуховой речи (21,2%) и в целом гораздо реже, чем среди здоровых присутствуют дети с высокой тональной слуховой чувствительностью.

Таким образом, показано, что при легких когнитивных нарушениях запускается ряд нейробиологических процессов, сопровождающихся структурными перестройками на нейронально-тканевом нейрометаболическом уровне, что отражается увеличением активности четырех различных нейропептидов по сравнению со здоровыми детьми. При этом ЛКН обладают уникальной структурой нейронально-тканевых перестроек, так как их нейропептидный профиль отличается как от тяжелых органических поражений мозга, так и от функциональных неврологических нарушений, а также и от генетически обусловленных или приобретенных сенсорных дефицитов. Это свидетельствует о дифференцированных патогенетических процессах при ЛКН по сравнению с другими группами резидуальных неврологических расстройств и обосновывает необходимость их выделения в отдельную группу расстройств. При ЛКН происходит активация наиболее широкого спектра нейроспецифических пептидов, которые участвуют в процессах нейропластичности. Среди них – фактор роста нерва и мозговой нейротрофический фактор, являющиеся специфичными именно для этих нарушений. Следовательно, ЛКН не только требуют, но и сопровождаются активной реорганизацией мозговых структур и процессами синаптогенеза, для чего имеется необходимый ресурсный потенциал. Из этого следуют выводы о формировании новых лечебно-диагностических стратегий и тактик в отношении этих состояний. Так как активация нейропластичности в условиях сохраненных ресурсов предполагает возможность качественных сдвигов и перестроек с улучшением общего прогноза, как это было показано в клиническом

примере №2, необходим более активный, научно обоснованный и ответственный подход к максимально эффективному комплексному лечению этих состояний. Возможности физиологической нейропластичности высоки без внешних вмешательств, что продемонстрировано в клиническом примере №1. Учитывая известные максимальные физиологические возможности нейропластичности с первых месяцев жизни до 5 лет, необходима актуализация как можно более ранней диагностики этих состояний и начала их лечения в эти сроки. Известно, что физическая активность [188,182,226,386] и обучение [345] обладают способностью стимулировать нейропластичность, эти вмешательства следует рассматривать в качестве перспективных средств улучшения состояний когнитивных функций при ЛКН в физиологические окна возможностей. Тем более, появились исследования, демонстрирующие, как ранние вмешательства в форме физических упражнений стимулируют развитие мозга за счет резервов нейропластичности и предотвращают когнитивные расстройства [240,180,359].

Получены данные и о более тонких различиях в патогенетических процессах нейронально-тканевого уровня при ЛКН в зависимости от уровня развития вербальных процессов и общего интеллекта, а также порогов слухового различения речи, что также предполагает дифференцированные тактические подходы в зависимости от того, имеются или отсутствуют процессы повышенной напряженности общей нейрональной или синаптической активности при этих состояниях у детей.

На четвертом нейровизуализационном этапе были установлены структурно-анатомически корреляты ЛКН.

Несмотря на то, что численность выборки в текущем проекте меньше, чем в масштабных мультицентровых изысканиях, использующих методы МР-морфометрии мозга, она вполне сопоставима с показателями аналогичных моноцентровых работ в данной клинической сфере [290,242,254,360,269,395,293]. Ограниченная статистическая мощность исследования компенсируется повышенной качественной точностью данных. Последнее возможно благодаря ряду методических преимуществ: концентрации на едином возрастном срезе,

строгому отбору пациентов с диагнозами, верифицированными посредством нейропсихологического и логопедического тестирования, а также социокультурной гомогенности группы и проведению сканирования на одном и том же МРТ-оборудовании. Следовательно, хотя статистическая мощность накладывает ограничения на число выявляемых значимых эффектов, обнаруженные морфологические находки более достоверно и единообразно отражают истинные патофизиологические процессы, что существенно укрепляет обоснованность интерпретаций и итоговых заключений.

В исследовании впервые получены доказательства того, что у детей с ЛКН объем боковых желудочков статистически значимо превышает показатели здоровых сверстников. Традиционно оценка размеров боковых желудочков не входит в число приоритетных задач при изучении мозговой морфометрии в контексте психоневрологических патологий, однако в последнее время эти показатели начали появляться в работах, посвященных аутизму [82,367]. Это обусловлено тем, что фокус научного интереса обычно смещен на психофункциональные области мозга, к которым желудочковая система не относится. Вместе с тем, с точки зрения неврологии, структурные изменения боковых желудочков рассматриваются как индикаторы органических поражений мозга. В частности, их дилатация в первые полгода жизни может являться следствием перивентрикулярной лейкомаляции и утраты белого вещества на фоне мозговой ишемии-гипоксии у недоношенных младенцев, либо результатом умеренного перинатального поражения головного мозга (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) у доношенных детей [67,141,288,262].

В свете вышесказанного необходимо отметить выявленную при обзорной оценке МР-изображений тенденцию к более высокой частоте (36,6% против 20%) асимметрии желудочков, а также наличия мелких кистозных изменений резидуального генеза (9,7% в сравнении с 0% в контрольной группе) у детей с ЛКН (вне зависимости от коморбидности с СДВГ). Основываясь на этих данных, можно выдвинуть гипотезу, что перенесенные легкие или умеренные перинатальные события, оставляющие морфометрический след в виде незначительной дилатации

боковых желудочков, могут присутствовать в анамнезе и этиологически влиять на формирование ЛКН у детей. Данный вывод, в совокупности с иными результатами работы, диктует необходимость критического пересмотра критериев МКБ-10, в которых постулируется, что специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга».

Исходя из этих данных, становится актуальным вопрос пересмотра практических подходов к оценке неврологами, специалистами УЗ- и МР-диагностики минимальных расширений и/или асимметрий желудочков и мелкоочаговых кистозных изменений белого вещества по данным НСГ или МРТ головного мозга, которые обычно выявляются у новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни в ходе обязательных амбулаторных исследований в декретированные сроки. По доминирующему в настоящее время мнению среди врачей-клиницистов, эти изменения не расцениваются в качестве прогностически неблагоприятных. Результаты МР-морфометрии показали, что дети с ЛКН имеют высоко достоверные расширения желудочков, но настолько минимальные, что они не отмечаются при обзорной оценке МР-изображений мозга; кроме того, у детей с данными расстройствами отмечаются асимметрии боковых желудочков и мелкие кистозные резидуальные очаги при обзорной неморфометрической оценке МР-изображений. Таким образом, данные изменения, зафиксированные при НСГ или МРТ головного мозга у новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни, следует расценивать как прогностически неблагоприятные маркеры в отношении легких когнитивных нарушений, а возможно, не только в отношении них. В подтверждение этому в одном из отечественных исследований было показано повышение значений средней мощности когерентности (ЭЭГ) в затылочно-височных отведениях при субэпендимальных кистах у как недоношенных, так и доношенных младенцев; повышение эхогенности в перивентрикулярных зонах у недоношенных детей были сопряжены с увеличением когерентности в

переднелобных, левых затылочно-центральных и височно-переднелобных отведениях [48].

Расширение периваскулярных пространств (РПП) регистрируется у 12,9% детей с диагнозом ЛКН, что достоверно превышает показатели в группе здоровых сверстников, где данный паттерн отсутствует (0%). Статистически значимое преобладание этой аномалии отмечается как в смешанной подгруппе (ЛКН + СДВГ), так и при изолированной форме ЛКН. До настоящего времени вопрос наличия РПП у детей с ЛКН и СДВГ в мире не изучался, да и в более широком контексте детской неврологии эта тема освещена недостаточно полно. Традиционно РПП рассматриваются в клинической практике взрослой неврологии, выступая одним из маркеров сосудистых энцефалопатий и возрастных изменений [170,416]. Несмотря на то, что при ряде нейродегенеративных заболеваний детского возраста, например, при мукополисахаридозах и адренолейкодистрофиях [282,142], расширенные периваскулярные пространства имеют место, в педиатрии они остаются малоисследованными и не применяются как диагностический критерий, обычно оцениваясь как вариант нормы. Более того, в большинстве популяционных исследований, посвященных изменениям на МР-изображениях, данный структурный паттерн зачастую даже не регистрируется [237,337]. Однако, опираясь на опыт анализа РПП и понимание их специфической роли в течении мукополисахаридозов (в частности, их характеристики для МПС II типа, где они часто выявляются как специфические ранние структурные признаки патологии) [72], представляется целесообразным более глубокое изучение расширенных периваскулярных пространств для оценки их вклада в патогенез широкого спектра нейropатологических состояний. В этом контексте результаты исследования имеют важное значение, впервые демонстрируя, что РПП может сопутствовать и нетяжелым нейрорасстройствам у детей, которые традиционно не рассматриваются в клинике, в качестве показания к проведению МРТ головного мозга. Таким образом, полученный результат, с одной стороны, заставляет пересмотреть подход к регистрации РПП, относя их к значимым, пусть и условно патогенным, изменениям головного мозга при МРТ. С другой стороны, обнаружение новой

нейроанатомической находки при ЛКН в очередной раз в нашем исследовании подтверждает, что ЛКН имеют полиэтиопатогенетические механизмы, в том числе включающие структурные изменения мозга, хотя ввиду общей не изученности роли РПП в нейропатологии, конкретные механизмы их причастности к ЛКН остаются неизвестными.

В целом характерное для ЛКН высоко достоверное превалирование условно-патогенных структурных изменений (в основном за счет асимметрий желудочков, РПП, арахноидальных кист), впервые выявленное исследованием свидетельствует о необходимости более пристального изучения связей между ними для уточнения нюансов этиопатогенеза ЛКН. И хотя нельзя не отметить, что полученный результат логично соответствует парадигме клинического мышления «негрубое повреждение – легкое нарушение», в том числе и полное отсутствие подобных исследований в прошлом в немалой степени способствовало пребыванию ЛКН в нейробиологическом вакууме.

Результаты работы демонстрируют, что морфометрические исследования являются недооцененным ресурсом в изучении природы психоневрологических заболеваний и уже накопилась потребность в трансляции наработок МР-морфометрии в клиническую практику, хотя этот процесс и сопряжен с рядом сложностей (в частности, с набором возрастных нормативов). Ниже на рисунке 19 продемонстрированы МР-изображения ГМ участников, у третьего и четвертого участников при обзорной оценке МР-изображений визуально заметны расширение и асимметрия желудочков по сравнению с первым участником (группа здоровых), но на МР-изображении второго участника, визуальные различия с первым изображением уже не столь заметны, хотя данные МР-морфометрии показывают превышения объемов обоих желудочков по сравнению с верхней границей медианного значения у здоровых. С учетом указанных трудностей визуального распознавания, в клинической практике, как это было продемонстрировано в клиническом примере №2, при обзорной оценке изображения двухсторонняя вентрикулодилатация у второго участника обычно не фиксируется, а у третьего и

четвертого участников может не фиксироваться расширение левого и правого бокового желудочков соответственно, но будут отмечены асимметрии желудочков.

При ЛКН отмечается снижение относительных объёмов серого вещества извилин головного мозга и долек мозжечка. Факт снижения объёмов серого вещества отдельных извилин теменных, височных и лобных долей, а также долек мозжечка демонстрирует наличие общих структурных патогенетических субстратов ЛКН, несмотря на клиническую гетерогенность составляющих эту группу расстройств состояний.

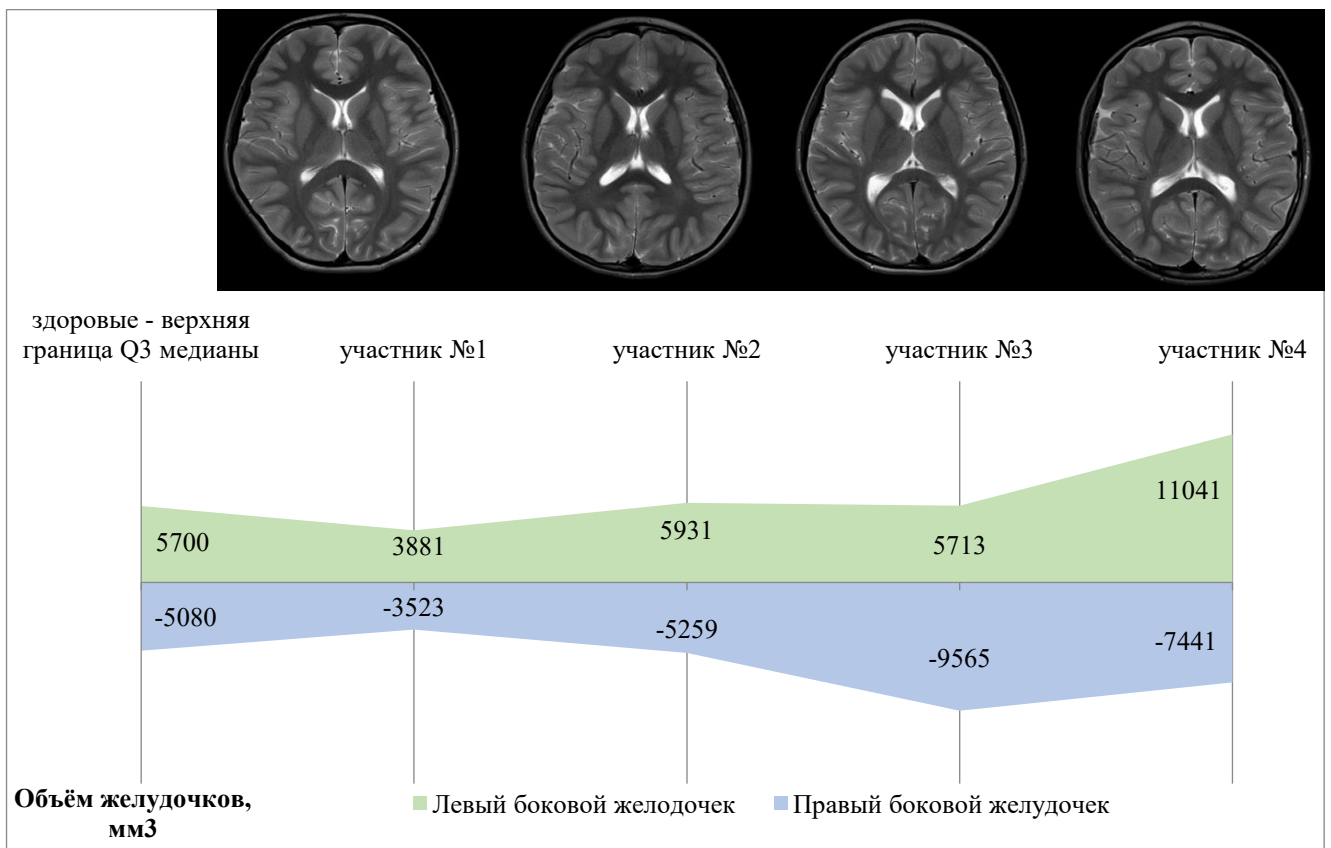


Рисунок 19. Объёмы боковых желудочков у различных участников, проиллюстрированные МР-изображениями их головного мозга (аксиальная проекция). Участник №1 относится к группе нормы, остальные участники - к группе ЛКН, для сравнения приведены верхние границы Q3 медианы объёма желудочков группы здоровых. Показателям объёмов правых боковых желудочков приданы отрицательные значения в связи с условиями построения демонстрационной формы данных

Среди патологических субстратов выделяется впервые показанное снижение объёма и толщины энторинальной коры, которая по современным данным отвечает за инициацию синаптической пластичности в гиппокампе для обеспечения процесса обучения. Энторинальная кора – это часть височной доли

коры головного мозга, которая иннервирует гиппокамп и связывает его с областями неокортекса. По самым современным данным изменения в гиппокампе, связанные с обучением, вызваны синаптической пластичностью, управляемой инструктивным сигналом от энторинальной коры, который специально адаптирован к поведенчески значимым особенностям среды [217].

Наличие локальных микроструктурных изменений коры головного мозга и мозжечка свидетельствуют о том, что в основе ЛКН лежат не абстрактные функциональные нарушения, а структурная недостаточность отдельных зон серого вещества, которая обуславливает определенную стойкость нарушений. Это даёт понимание того, что лучшим способом предупреждения их манифестации является воздействие на формирующийся матрикс нейрональных связей в коре головного мозга, то есть в максимально ранние сроки мозгового онтогенеза.

При коморбидности ЛКН с СДВГ показан один общий с изолированными ЛКН субстрат и два отличных от изолированных ЛКН изменения коры ГМ. Прямое сравнение показало наличие достоверных различий между подгруппами ЛКН в зависимости от наличия или отсутствия СДВГ в двух извилинах БП и одной дольке червя мозжечка (снижение объёмов при ЛКН + СДВГ).

Существенно больше различий, вплоть до тотальных (снижение объёмов всей коры БП и 12 отдельных извилин) зафиксировано в подгруппе ЛКН + СДВГ по сравнению с изолированными случаями СДВГ.

Полученные результаты наглядно свидетельствуют о том, что патогенез СДВГ имеет фундаментальные различия в зависимости от того, сопровождается ли он ЛКН или нет. Более того, глубина этих различий даёт основания полагать, что СДВГ, ассоциированный с ЛКН, по своей природе проявляет значительно большее сходство с изолированными формами ЛКН (без дефицита внимания), нежели с «чистым» СДВГ.

В первую очередь это наблюдение актуализирует дискуссию о существовании единой этиологии для случаев коморбидности данных расстройств, и, как следствие, позволяет выдвинуть гипотезу об общности происхождения СДВГ и ЛКН в целом. Эта проблема давно является предметом дискуссий, что

было отражено в нашем литературном обзоре, хотя до сих пор обсуждение касалось лишь отдельных состояний из группы ЛКН [242,283]. Показательно, что объединенно ЛКН и СДВГ показывают высоко достоверные различия по сравнению со здоровыми в представленности условно-патологических макроструктурных изменений при обзорной оценке МР-изображений. Второй этап нашего исследования также подтвердил эту связь, выявив множество общих факторов риска для обоих состояний.

Во-вторых, выявленные патогенетические различия указывают на необходимость внедрения в клиническую практику особого внимания к коморбидным ЛКН у детей с СДВГ. Это подразумевает использование дифференцированных терапевтических подходов для двух групп пациентов (СДВГ без ЛКН и СДВГ с ЛКН). Однако, как показывает наш опыт, на практике такой подход реализуется редко или неэффективно. Внедрение комплексных терапевтических стратегий, сфокусированных на нивелировании симптоматики ЛКН, наряду с пересмотром подходов к применению монотерапии, способно существенно повысить эффективность оказываемой помощи, положительно влияя на исход как минимум в половине клинических случаев СДВГ. Это представляет собой значительный резерв для улучшения качества лечения детей с данной патологией. Появившиеся первые зарубежные прицельные исследования эффективности терапии СДВГ с коморбидными дислексиями подтверждают необходимость нестандартного индивидуального терапевтического подхода к ведению данной патологии, тем более атомоксетин не показывает у этих пациентов эффективности ни относительно письма, ни относительно чтения [405,413].

Данная проблема имеет еще один аспект, связанный с практикой проведения исследований.

Проведение оценок коры головного мозга, а также иных этио-патогенетических и клинических исследований при СДВГ будет обладать низкой информативностью без четкого разделения выборки или исключения пациентов, имеющих коморбидную патологию в виде ЛКН. Данное нарушение сопутствует СДВГ в 50% случаев. Игнорирование этого фактора приведет к тому, что

показатели коморбидных и некоморбидных групп смешаются, вследствие чего полученные итоговые данные не будут отражать реальную картину.

Аналогичная тенденция прослеживалась и в рамках диссертационной работы: сопоставление смешанной группы СДВГ с контрольной группой здоровых детей продемонстрировало уменьшение толщины и объемов лишь в двух извилинах у пациентов с диагнозом СДВГ. Вероятнее всего, эти данные иллюстрируют лишь узкий спектр общих закономерностей, свойственных как осложненной, так и неосложненной формам СДВГ. Однако, если бы анализ ограничился только этим сопоставлением, значительные структурные изменения коры и вариативность внутри когорты пациентов с СДВГ остались бы незамеченными, что сделало бы представление о патогенезе СДВГ фрагментарным и неточным. Обзор мирового опыта МР-морфометрических исследований при СДВГ подтверждает высокую степень неоднородности и противоречивости накопленных данных. В частности, отмечается диссонанс касательно локализации корковых изменений: наиболее часто патологию выявляют в лобной (особенно в дорсолатеральной и вентролатеральной, префронтальной и орбитофронтальной зонах, но не исключая и другие участки), теменной, передней поясной и затылочной коре, однако имеются сведения и о вовлечении иных областей, включая височную кору [93,132,130].

Кроме того, существуют полярные мнения относительно вектора изменений общей толщины и объемов коры больших полушарий. Ряд авторов указывает на региональное или тотальное снижение этих параметров [420,340,111,159], тогда как другие источники не подтверждают наличие подобных отклонений [419,90]. Более того, встречаются работы, демонстрирующие обратную картину – утолщение коры или увеличение объемов определенных зон больших полушарий, что характерно не только для детской выборки [290,215,263], но и для взрослых пациентов [265,127]. Принято считать, что источником такой вариативности результатов могут выступать методологические расхождения в протоколах получения нейровизуализационных изображений, способах их постпроцессинга и подходах к статистическому анализу [334,117]. Дополнительными факторами,

влияющими на результаты, могут являться относительно высокий уровень IQ у детей с СДВГ, участвовавших в недавних исследованиях [271], а также разброс в численности выборок и выраженная клиническая гетерогенность самого синдрома СДВГ [132]. Однако, следует обратить внимание на то, что ни в одном из приведенных исследований не учитывались сопутствующие ЛКН (ни в качестве критериев исключения, ни в качестве выделения коморбидных вариантов в отдельную подгруппу). Подобные искаженные результаты относительно понимания первопричин и характера течения СДВГ будут наблюдаться и во всех других многочисленных этиопатогенетических и клинических исследованиях СДВГ, не учитывающих коморбидные ЛКН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отличием данной работы в общемировом масштабе является комплексный подход к изучению ЛКН, что позволяет объединить интерпретации и выводы из её результатов в новое системное видение медицинских путей решения проблемы. Кроме того, в мировом масштабе – это первое эпидемиологическое исследование группы ЛКН, первое исследование связей состояния когнитивных функций у детей с результатами УЗИ щитовидной железы, первое использование МР-морфометрии головного мозга для изучения группы ЛКН, первая оценка связи условно патологических макроструктурных изменений мозга с любым из отдельных состояний из группы ЛКН и группой ЛКН в целом, первое одномоментное изучение широкого спектра нейропептидной активности на группе ЛКН и множественных моделях хронической нейропатологии. Во всероссийском масштабе – это первое комплексное изучение преконцепционных, анте- и перинатальных факторов развития ЛКН, первое масштабное исследование связей когнитивных функций у детей со множеством соматических факторов, первое прицельное МР-морфометрическое исследование головного мозга у детей с ЛКН и с СДВГ и одно из первых полноценных МР-морфометрических исследований головного мозга в российской медицине.

Полученные в рамках работы результаты показали вероятную частоту сочетанных ЛКН у 11-летних российских детей в размере 7,5%, что, учитывая социальную значимость (связь с академической успеваемостью), свидетельствует о чрезвычайной актуальности этих состояний.

Сразу два – клинико-anamnestический и нейровизуализационный инструментария убеждают, что наряду с показанными ранее генетическими вкладами, этиологическую роль в развитии ЛКН имеют перинатальное неврологическое неблагополучие, преконцепционные родительские и антенатальные факторы здоровья ребенка. Помимо этого, пролонгированные факторы постнатального соматического здоровья, такие как содержание железа в организме способны негативно влиять на уровень когнитивного функционирования детей.

На нейромолекулярном уровне ЛКН демонстрируют уникальный нейропептидный профиль, отличающийся от тяжелых органических поражений мозга, функциональных неврологических нарушений и генетически обусловленных или приобретенных сенсорных дефицитов. Легкие когнитивные нарушения, исходя из специфического спектра активности нейропептидов, обладают максимальным резервом нейропластичности, лежащей в основе структурных нейронально-тканевых перестроек, необходимых для устранения когнитивных расстройств. Основным направлением лечебно-коррекционных воздействий должно быть оптимальное формирование конструктивного праксиса и вербально-логического мышления, которые, как показало исследование, в наибольшей степени вовлечены в ЛКН.

С помощью МР-морфометрии головного мозга установлены микроструктурно-анатомические корреляты, отражающие микроорганическую дефицитарность ЛКН. Клинико-anamнестически и нейровизуализационно показано, что СДВГ относится к близкородственным состояниям ЛКН и требуется особое внимание к коморбидным вариантам ЛКН и СДВГ. Кроме того, впервые выявлены акроструктурные.

Помимо основных результатов, в ходе работы установлен ряд фактов, требующих отдельного обсуждения и развития вне контекста решения заявленной проблемы в таких направлениях, как учет когнитивных способностей в ходе учебного процесса в школе, оценка референсных нормативов некоторых лабораторных показателей, аспекты нейровизуализационной диагностики, нейромолекулярные процессы при слабовидении, проблемы ожирения, миопии и некоторые другие.

Положения, вытекающие из интерпретации основных результатов всех этапов исследования, углубляют понимание природы ЛКН с нейробиологических позиций. С учетом других, уже подтвержденных ранее научных данных, они позволяют сформировать концептуальное понимание развития ЛКН и вытекающих из этого подходов к ведению детей с ЛКН. Установлен большой ряд прекоцепционных родительских, антенатальных, интранатальных и

неонатальных высоко значимых факторов развития ЛКН. Превышение отношения шансов для большинства факторов значения «2», а для многих факторов – значения «4», свидетельствует о высокой значимости выявленных факторов. Именно эти факторы, по всей видимости, составляют наряду с социально-средовыми ту основу комбинативной с преимущественно полигенными механизмами наследования этиологии, о которой свидетельствуют ранее проведенные генетические исследования. При этом результаты клинко-анамнестического и нейровизуализационных этапов показали значимый вклад нетяжелых перинатальных поражений ЦНС (гипоксически-ишемических энцефалопатий). Значимость вклада обусловлена очень высоким ОШ (превышающим значение 5) иметь ЛКН, а не норму, при симптомах неврологического неблагополучия в ранний неонатальный период в сочетании с высокой частотой этого фактора при ЛКН (32,1%). А нетяжелая степень ПП ЦНС (ГИЭ) подтверждается данным нейровизуализационного этапа, по результатам которого при ЛКН выявлены признаки не тяжелых, а умеренно-лёгких ПП ЦНС (ГИЭ). В любом случае, на МР-томограммах мы сталкиваемся только с микроструктурными или условно-патологическими маркоструктурными изменениями, что свидетельствует о нетяжелой степени мозгового повреждения вследствие гипотетического комбинативного или индивидуального воздействия этиологических факторов. Нетяжелая степень структурного дефекта соответствует клиническими характеристиками ЛКН (отсутствие интеллектуальной недостаточности, тяжелых двигательных и перцептивных расстройств, тяжелых сопутствующих неврологических нарушений). Но по всей видимости, нетяжелая степень структурного дефекта, будучи не в состоянии вызвать нарушение базовых когнитивных функций (зрительное, слуховое восприятие, тактильный гнозис, мышление) и интеллектуальную недостаточность вследствие этого, может быть основой легких нарушений, формирующихся в онтогенезе позже – более тонких функций, связанных прежде всего с речью. Хронически действующие постнатальные соматические факторы, такие как дефицит железа, могут выступать в качестве дополнительного или самостоятельного патогенетического фактора

ЛКН у детей, так как относительно малозначимо, но прочно связаны со снижением когнитивных функций и успеваемости в среднем школьном возрасте. Гипотетически в дошкольном и особенно в раннем возрасте воздействие соматических факторов может быть более значимым. Имеются и первые свидетельства вовлечения других соматических факторов (прежде всего, аллергических заболеваний) по результатам других научных изысканий. В схематическом виде концепция развития ЛКН изложена на рисунке 20.

Структурно-анатомическим патогенетическим субстратом ЛКН является снижение объёмов и толщин коры отдельных извилин больших полушарий и долек мозжечка головного мозга, которые свидетельствуют об измененном структурном мозговом матриксе развития ЛКН. Из этого вытекает, что профилактику ЛКН следует начинать в максимально ранние сроки мозгового онтогенеза - в период формирования кортикального матрикса. Для ранних вмешательств наиболее оптимальным с изложенных в литературном обзоре современных представлений о временных окнах нейропластичности является период жизни ребёнка от момента рождения до 5 лет. Нейрофизиологический ресурс при ЛКН способствует максимальной активации как специфических, так и неспецифических механизмов нейропластичности, поэтому ЛКН следует рассматривать в качестве приоритетного предмета наиболее эффективных медицинских вмешательств когнитивного направления в педиатрии.

Таким образом, результаты исследования обосновывают целесообразность выделения проблемы ЛКН и инициации с нейробиологических позиций новой парадигмы их ведения - необходимости как можно более ранней диагностики этих состояний, в том числе благодаря предоставляемой возможности учета комплекса выявленных предикторов для выделения группы риска развития ЛКН и её наблюдения уже с неонатального периода. Ранняя диагностика и понимание точек приложения лечебно-коррекционных усилий, также определённых настоящим исследованием, будут способствовать максимально эффективному лечению с учетом использования возрастных физиологических пиков синаптогенеза и опоры

на резервы нейропластичности. Полученные результаты легли в основу разработанной концепции развития и новых подходов к решению проблемы ЛКН.

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ РАЗВИТИЯ ЛКН У ДЕТЕЙ

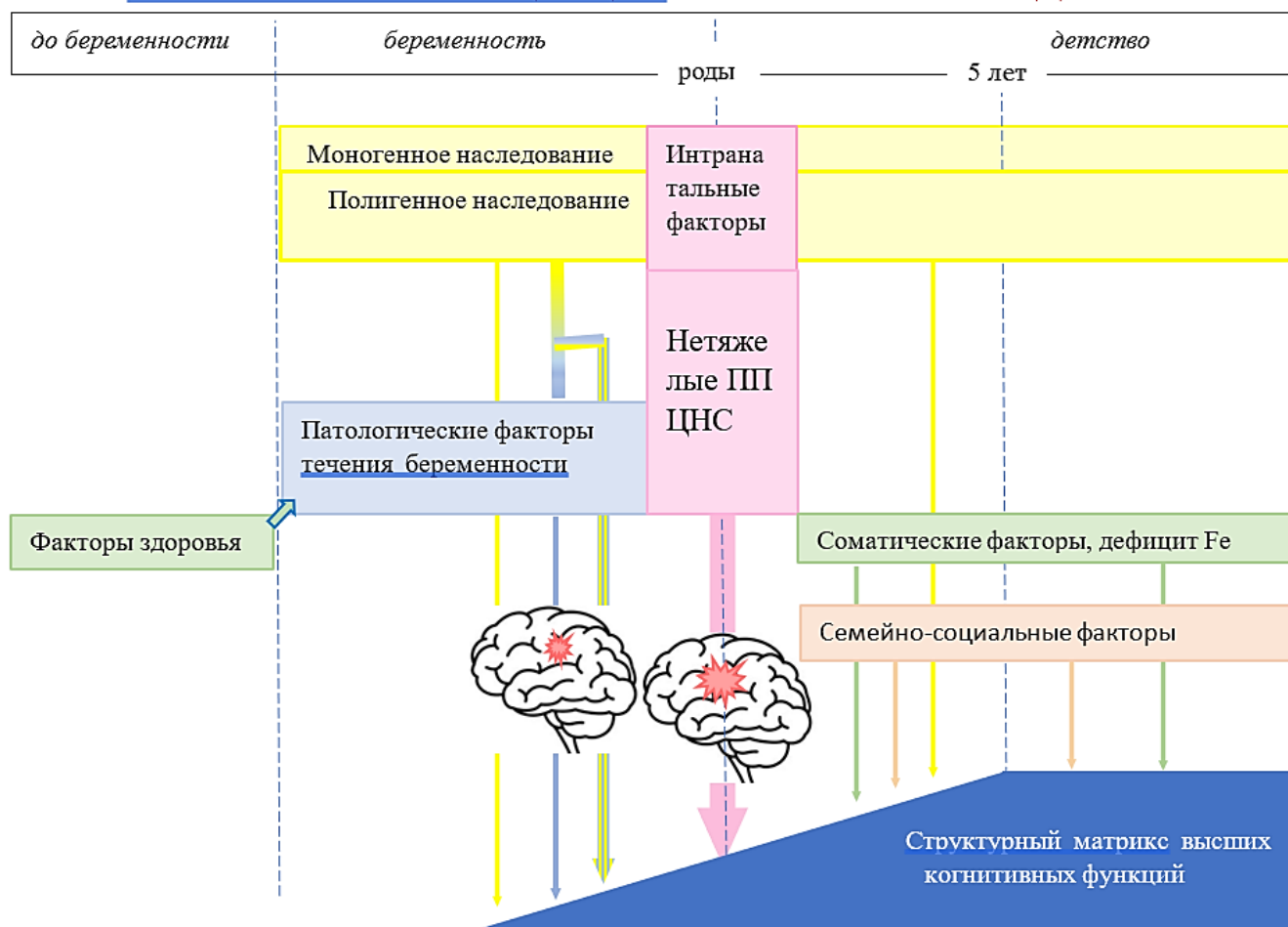


Рисунок 20. Современная концепция развития ЛКН у детей

Резюме

Главной особенностью данной работы, не воспроизводимой ни в одном из других исследований, является комбинированное применение разнообразного исследовательского инструментария, оценивающего эпидемиологию, популяционную структуру когнитивных процессов и соматического статуса, клинико-анамнестические факторы, нейромолекулярные и структурно-анатомические паттерны легких когнитивных нарушений у детей, что позволяет сформулировать помимо конкретных выводов, концептуальный подход к видению данной проблематики.

Объём и характер выявленных закономерностей позволяет обновить с нейробиологических позиций понимание происхождения и развития лёгких когнитивных нарушений у детей, а также определить направление изменения основной парадигмы ведения пациентов с данной группой расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность сочетанных легких когнитивных нарушений у российских детей среднешкольного возраста высока (7,5%) с существенной внутригрупповой коморбидностью (75,8%), что с учетом их низкой школьной успеваемости свидетельствует об особой актуальности проблемы. Приоритетно вовлеченными в развитие ЛКН являются конструктивный праксис и вербально-логическое мышление, связь с фактором ведущей руки отсутствует.

2. К очень высоко значимым прекоцепционным родительским факторам риска развития ЛКН ($OШ > 4$) относятся: нарушение свертываемости крови у матери до наступления беременности и/или ожирение у матери до наступления беременности и/или зачатие с использованием ВРТ. К высоко значимым факторам риска развития ЛКН ($2 < OШ < 4$) относятся: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей до наступления беременности и/или гормональные нарушения (изменение уровня женских половых гормонов) у матери до наступления беременности и/или курение матерью до наступления беременности.

3. К очень высоко значимым антенатальным факторам риска развития ЛКН ($OШ > 4$) относятся: с 7-й недели - высокая частота стрессовых реакций беременных в целом и/или две и более патологии беременности; с 7-й по 30-ю неделю - угроза прерывания беременности; с 13-й по 36-ю неделю - нарушение свертываемости крови; с 25-й недели беременности - стрессы, не превышающие уровень до беременности. К высоко значимым антенатальным факторам риска развития ЛКН ($2 < OШ < 4$) относятся: на всем протяжении беременности - все типы стрессовых событий у беременных, за исключением ухода за детьми до 2 лет, и/или склонность к переживаниям у матери в целом; с 19-й недели - повышение тонуса матки; с 19-й по 30-ю неделю беременности – отеки; с 25-й по 36-ю неделю беременности - одна и более патологии беременности.

4. К очень высоко значимым неонатальным факторам риска развития ЛКН ($OШ > 4$) относятся отмечающиеся в ранний неонатальный период: признаки патологии новорожденного в целом (неврологические и соматические вместе и неврологические изолированно); необходимость в ИВЛ; частые обильные

срыгивания новорождённого; низкая способность к сосанию груди в ранний неонатальный период); отдельные признаки повышенной возбудимости новорожденного (беспокойный и сокращенный сон, повышенная крикливость и частый плач); вялость/сонливость новорождённого. К значимым интранатальным факторам риска развития ЛКН ($1 < \text{ОШ} < 2$) относятся: потребность в эпидуральном наркозе при родах, признаки патологии новорождённого в родах.

5. Соматическими постнатальными факторами риска развития ЛКН являются дефицит железа, патологические состояния, характеризующиеся вариабельностью распределения ширины эритроцитов, эритропении. Доказано, что низкие показатели когнитивных функций и академической успеваемости связаны с более низким уровнем содержания железа в сыворотке крови и клиническим дефицитом железа, а высокое содержание железа (выше 26,45 мкмоль/л) в пределах референсных нормативов может улучшать состояние когнитивных функций у детей.

6. При ЛКН активирован максимальный спектр нейроспецифических пептидов, участвующих в процессах нейропластичности, что проявляется в повышении содержания в сыворотке крови: фактора роста нервов, мозгового нейротрофического фактора, нейротрофина 3, нейротрофина 4, бета-секретазы. Причем первые два фактора (связанные с нейропластичностью в приоритетном порядке) специфичны именно в отношении ЛКН и не определяются при других хронических неврологических заболеваниях. Это свидетельствует о том, ЛКН, в отличие от другой нейропатологии, сопровождаются активными мозговыми перестройками и синаптогенезом, обладая необходимым ресурсом нейропластичности.

7. При слабо развитых вербальных функциях у детей с ЛКН преобладает высокая напряженность нейрональных процессов, что проявляется повышением содержания нейрональной синтазы оксида азота в крови. При ухудшении слуховой разборчивости речи у детей с ЛКН отмечается повышение напряженности синаптической активности, что проявляется повышением содержания нейропептида синпатофизина в крови.

8. Частота условно-патологических макроструктурных изменений при ЛКН, (среди которых доминируют асимметрии желудочков, а наиболее специфичны для ЛКН расширения периваскулярных пространств) достигает 63,2%, превышая почти в 3 раза частоту у здоровых детей. МР-морфометрическим паттерном ЛКН является расширение боковых желудочков. К микроструктурным МР-морфометрическим паттернам ЛКН относятся: снижение объёмов серого вещества отдельных извилин теменных и височных долей, а также долек мозжечка. Среди патологических субстратов выделяется снижение объёма и толщины энторинальной коры, которая отвечает за инициацию синаптической пластичности в гиппокампе, задействованной в процессе обучения. Наличие структурных субстратов ЛКН на МР томограммах свидетельствует об изменённом структурном матриксе высших корковых функций при ЛКН.

9. Ранее не рассматриваемые в прогностическом значении нетяжелые перинатальные поражения ЦНС (гипоксически-ишемические энцефалопатии) являются значимым фактором развития ЛКН, встречающимся как минимум у трети детей с ЛКН (32,1%). Свидетельством, подтверждающим связь с ЛКН именно нетяжелых гипоксически-ишемических энцефалопатий являются: признаки неврологического неблагополучия новорождённых в ранний неонатальный период; асимметрии желудочков и мелкие кистозные резидуальные очаги по данным обзорной оценки МР-изображений; расширение боковых желудочков по данным МР-морфометрии, которые согласно известным научным данным являются следствием нетяжелых гипоксически-ишемических перинатальных поражений ЦНС.

10. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью, преимущественно невнимательный тип, в трети случаев (31,7% случаев) сопутствует легким когнитивным нарушениям. При сочетанных случаях ЛКН и СДВГ по сравнению с изолированными вариантами ЛКН, снижены объёмы коры левой супрамаргинальной и каудальной части среднелобной извилины, а также дольки VI червя мозжечка; различия с микроструктурными параметрами изолированных

вариантов СДВГ еще более обширны и включают снижение объёмов всей коры больших полушарий и 12 отдельных извилин.

11. На основании установленных высокой коморбидности (при СДВГ – в 51,3% случаев имеется сочетание ЛКН, при ЛКН в 31,7% случаев определяется СДВГ), связей преконцепционных, анте- и перинатальных факторов (количество общих предикторов существенно превышает количество изолированных для каждой из патологий), микро- и макроструктурных паттернов (коморбидные СДВГ и ЛКН имеют гораздо более существенные различия от изолированных СДВГ, чем от изолированных ЛКН), ЛКН и СДВГ (преимущественно невнимательный и комбинированные типы) следует рассматривать в качестве этиопатогенетически близкородственных состояний.

12. Результаты работы позволяют сформулировать новую концепцию патогенеза ЛКН. ЛКН развиваются вследствие комбинированного или индивидуального действия преконцепционных, анте -, перинатальных факторов, а также показанных в более ранних исследованиях генетических факторов. Воздействие этих факторов в указанные периоды характеризуется умеренным повреждающим действием на мозг, не вызывающим тяжелых структурных повреждений, тяжелых неврологических дисфункций и тотальных расстройств базовых когнитивных процессов, однако критически сказывающимся на формирующиеся позже высшие и более тонко устроенные когнитивные функции. Хронически действующие постнатальные соматические факторы, в том числе дефицит железа, могут выступать в качестве дополнительного или самостоятельного патогенетического фактора ЛКН у детей. Структурно-анатомическим патогенетическим субстратом ЛКН является снижение объёмов и толщин коры отдельных извилин больших полушарий и долек мозжечка головного мозга. Нейрофизиологический ресурс при ЛКН способствует максимальной активации как специфических, так и неспецифических механизмов нейропластичности. Из концепции развития ЛКН вытекают новые подходы ведения детей с данной патологией: как можно более ранняя диагностика с учетом возможности выделения групп риска на основании установленных предикторов;

организация эффективных ранних вмешательств с целью профилактики манифестации заболеваний из группы ЛКН в школьном возрасте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исходя из концепции развития легких когнитивных нарушений, одной из приоритетных задач педиатров, неврологов и психиатров является как можно более раннее выявление и начало лечения легких когнитивных нарушений у детей для предотвращения формирования измененного структурного матрикса высших корковых функций. Это связано с возможностью выделения групп риска с неонатального периода и наличием при этих состояниях высокого ресурса нейропластичности, который, согласно известным научным данным, обладает максимальными возможностями в возрастное окно от момента рождения до 5 лет.

2. Рекомендовано ввести неврологический осмотр ребенка в возрасте 1,5 лет в порядок проведения профилактических осмотров несовершеннолетних в декретированные сроки с целью возможности раннего выявления лёгких когнитивных нарушений. Рекомендовано включить риск легких когнитивных нарушений в перечень показаний к предусмотренному действующим порядком проведения профилактических осмотров несовершеннолетних в декретированные сроки консультированию психиатром детей группы риска нарушений психического развития.

3. Педиатрам и неврологам рекомендовано с первых месяцев жизни выделять детей с высоким риском развития ЛКН. К очень высоко значимым факторам риска ЛКН относятся: нарушение свертываемости крови у матери до наступления беременности; ожирение у матери до наступления беременности; зачатие путем ВРТ; высокая частота стрессовых реакций беременных в целом (особенно с 31 по 36 неделю); стрессы, не превышающие уровень до беременности с 31-й по 36-ю неделю; две и более патологии беременности с 7-й недели беременности (особенно с 19-й по 24-ю неделю); угроза прерывания беременности с 7-й по 30-ю неделю (особенно с 25-ю по 30-ю неделю); нарушение свёртываемости крови у матери с 13-й по 36-ю неделю (особенно с 19-й по 24-ю неделю); признаки неврологического неблагополучия новорождённого в ранний неонатальный период; необходимость в ИВЛ в ранний неонатальный период; частые обильные срыгивания новорождённого в ранний неонатальный период;

низкая способность/потребность к сосанию груди в ранний неонатальный период. Особой настороженности со стороны педиатров и неврологов требуют случаи сочетания приведенных анамнестических факторов. Комбинации наиболее значимых и часто встречаемых неперекрывающихся факторов риска могут предсказывать исход ЛКН с 87,5% точностью.

4. Неонатологам рекомендовано актуализировать в качестве проблемы ведение детей с нетяжелыми перинатальными поражениями ЦНС в неонатальный период; фиксировать в документации факты нетяжелого перинатального поражения ЦНС и наличия причисленных к факторам риска развития ЛКН признаков неврологического неблагополучия ребенка на первой неделе жизни; информировать участковых педиатров и неврологов в выписной документации о необходимости тщательного наблюдения ребенка с отмеченными факторами риска на предмет раннего выявления и профилактики ЛКН.

5. Дети с задокументированным фактом нахождения на ИВЛ на первой неделе жизни или перенесенного перинатального поражения ЦНС или с признаками неврологического неблагополучия на первой неделе жизни или с признаками перенесенных легких/умеренных гипоксически-ишемических энцефалопатий новорожденных по данным НСГ (повышение эхогенности таламуса/других подкорковых структур или перивентрикулярных зон, и/или вентрикулодилатация любых размеров, и/или асимметрия желудочков и/или мелкоочаговые кистозные очаги белого вещества) требуют тщательного неврологического наблюдения в течение первых пяти лет жизни для исключения формирования легких когнитивных нарушений.

6. Необходим пересмотр практических подходов к оценке неврологами минимальных расширений и/или асимметрий желудочков и мелкоочаговых кистозных изменений белого вещества по данным НСГ или МРТ головного мозга у новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни. Данные изменения, зафиксированные при НСГ или МРТ головного мозга у новорожденных и детей первых 3 месяцев жизни, следует расценивать как прогностически неблагоприятные маркеры в отношении развития легких когнитивных нарушений.

7. При проведении МРТ головного мозга у детей расширенные периваскулярные пространства и асимметрии желудочков подлежат фиксации в случае их выявления, так как они относятся к условно патологическим структурным изменениям, а не к вариантам нормы. Одним из сопутствующих клинических расстройств этих изменений могут быть лёгкие когнитивные нарушения.

8. Для исключения сопутствующих расстройств из группы ЛКН все дети с СДВГ должны получать полноценное обследование с тестированием когнитивных функций.

9. При подозрении на развитие легких когнитивных нарушений в целях получения максимального лечебно-профилактического эффекта главным патогенетическим направлением комплексного лечения должна быть стимуляция нейропластичности для коррекции нарушенных функций и оптимального формирования конструктивного праксиса и вербально-логического мышления (которые наиболее вовлечены в ЛКН) в возрасте от момента рождения до 5 лет (согласно известным научным данным). При этом в качестве приоритетных следует рассматривать ранее научно доказанные способы стимуляции нейропластичности: обучение новым когнитивно-моторным навыкам, высокую физическую активность.

10. При выборе тактики лечения ЛКН неврологам необходимо учитывать группу детей с более слабым развитием вербального и общего интеллекта и низкой слуховой разборчивостью речи. В таких случаях в приоритетном порядке следует рассматривать те средства, которые обладают потенциалом поддерживать высокое напряжение нейрональной активности, имеющееся у данной группы детей (нутритивная и метаболическая поддержка). Одновременно, этим детям следует ограничивать объём и интенсивность стимулирующих (медикаментозных и немедикаментозных) вмешательств, с целью недопущения истощения нейрональной активности при чрезмерной стимуляции.

11. С учетом морфометрически подтвержденной обособленности комбинированных вариантов ЛКН и СДВГ, при сочетании СДВГ и ЛКН

рекомендован отказ от монотерапии СДВГ и ЛКН, и организация индивидуализированного комплексного лечения, направленного на профилактику или устранение всех проявлений, вызывающих школьную и социальную неуспешность.

12. Всем детям рекомендован мониторинг педиатрами уровня содержания железа в крови в течение каждого полугодия первых 2 лет жизни (в соответствии с Порядком проведения профилактических осмотров несовершеннолетних в декретированные сроки) и в дальнейшем каждый год до наступления совершеннолетия. Дети не только с низким, но и с пограничным уровнем содержания железа в крови требуют дотаций железа с поддержанием его стабильного содержания как минимум до среднего уровня.

13. Исторически применяющееся в семьях переучивание детей в дошкольном возрасте с левой ведущей руки на правую не имеет научного обоснования в отношении угрозы формирования когнитивных нарушений и не должно поощряться родителями, педагогами, воспитателями, психологами и врачами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – большие полушария

ВИ – визуальные изображения

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

ДЦП – детский церебральный паралич

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких

ИМТ – индекс массы тела

КР – клинические рекомендации

ЛКН – лёгкие когнитивные нарушения

МРТ ГМ – магнитно-резонансная томография головного мозга

НСГ – нейросонография

ОШ – отношение шансов

ОРИ – острая респираторная инфекция

ПО – программное обеспечение

ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

РПП – расширение периваскулярных пространств

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

ТКН – тяжелые когнитивные нарушения

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

BACE-1 – Beta-site APP-Cleaving Enzyme 1 – бета-секретаза 1

Beta-NGF – Beta-Nerve Growth Factor – фактор роста нервов

BDNF – Brain-derived neurotrophic factor – мозговой нейротрофический фактор

СРБ – С-реактивный белок

Me – Median – медиана

Mean – среднее значение

MCV – Mean Corpuscular Volume – средний объём эритроцита

NOS-I – Nitric Oxide Synthases (neuronal) – Синтаза-1 оксида азота (нейрональная)

NR2AT – anti-DNA AnTibodies cross-react with N-Methyl-D-Aspartic acid Receptor 2 – антитела к субъединице NR2 NMDA- глутаматных рецепторов

NRG1-beta 1 – Neuregulin-1 beta – нейрегулин – бета 1

NT-3 – NeuroTrophin-3 – Нейротрофин 3

NT-4 – NeuroTrophin-4 – Нейротрофин 4

OR – Odds Ratio – отношение шансов

RDW-CV – Red Cell Distribution Width – распределение эритроцитов по ширине

RET-He – RETiculocytes-HEmoglobin – содержание гемоглобина в ретикулоцитах

SIRT1 – Silent Information Regulator 1 proteins или sirtuins – сиртуин

SYP – synaptophysin – синаптофизин

SD – Standard Deviation – стандартное отклонение

fNIRS – Functional Near-InfraRed Spectroscopy – функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 7П-педиатрия - медицина развития и программирования здоровья / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, Е. А. Вишнева [и др.]. – DOI 10.15690/vramn1756 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2021. – Т. 76, № 6. – С. 622-634.
2. Агрис, А. Р. Когнитивные и личностные особенности детей с низким темпом деятельности и синдромом дефицита внимания / А. Р. Агрис // Современная зарубежная психология. – 2013. – Т. 2, № 1. – С. 5-21.
3. Амбулаторная обращаемость за детской специализированной неврологической помощью: структура и основные закономерности / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, А. К. Геворкян [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 5. – С. 82-92.
4. Аутоантитела к рецепторам глутамата и продукты метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы / Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, Н. А. Мамонтова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 3. – С. 67-72.
5. Бадалян, Л. О. Невропатология : учебник / Л. О. Бадалян. – 4-е изд., стер. – Москва : Академия, 2007. – 396, [1] с. – (Классическая учебная книга : Classicus) (Высшее образование). – ISBN 978-5-7695-4029-5.
6. Бакаева, Л. М. Влияние нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) на состояние сетчатки в эксперименте : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : 14.03.03, 14.01.07 / Бакаева Лариса Мевлединовна. Москва, 2010. – 21 с.
7. Баранов, А. А. Новые нейробиологические подходы к профилактике и лечению перинатальных поражений ЦНС : основные результаты научных исследований / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Г. А. Каркашадзе. – Москва : Российская акад. наук, 2017. – 105 с. – ISBN 978-5-906906-69-4.
8. Влияние препарата Рекогнан на состояние высших психических функций у пациентов с легкими когнитивными нарушениями / С. А. Немкова, Д. В.

Семенов, Е. А. Петрова [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro202112109151 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 9. – С. 51-57.

9. Воронков, Б. В. Детская и подростковая психиатрия / Б. В. Воронков. – Санкт-Петербург : Наука и Техника (НиТ), 2009. – 232 с. – (Мир психологии и психотерапии). – ISBN 978-5-94387-478-9.

10. Гайнетдинова, Д. Д. Нарушения нервно-психического развития детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью: клинические наблюдения / Д. Д. Гайнетдинова, А. П. Скоромец, Е. Ю. Крюков // РМЖ. – 2022. – № 8. – С. 66-71.

11. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте : учебное пособие для вузов : для студентов высших учебных заведений, обучающихся по гуманитарным и медицинским направлениям / Н. Н. Заваденко. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Юрайт, 2019. – 273, [1] с. – (Авторский учебник, УМО ВО рекомендует). – ISBN 978-5-534-05701-0.

12. Глозман, Ж. М. Нейропсихологическое обследование. Качественная и количественная оценка данных / Ж. М. Глозман. – Москва : Смысл, 2012. – 263 с. – (Психодиагностические монографии). – ISBN 978-5-89357-317-6.

13. Говорин, Н. В. К вопросу объективизации оценки эффективности лечения больных в клинике первого психотического эпизода / Н. В. Говорин, А. И. Васильева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2011. – № 2(65). – С. 82-85.

14. Детская и подростковая психиатрия : клинические лекции для профессионалов / [А. И. Аппенянский, Е. И. Баздыров, Ю. С. Шевченко и др.]. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : Мед. информ. агентство (МИА), 2017. – 1122 с. – ISBN 978-5-9986-0302-0.

15. Заваденко, Н. Н. Нарушения нервно-психического развития у детей: нейропластичность и возможности применения ноотропов / Н. Н. Заваденко. – DOI 10.31857/S102781332302022X // Нейрохимия. – 2023. – Т. 40, № 2. – С. 146-156.

16. Заваденко, Н. Н. Нарушения развития и когнитивные дисфункции у детей с заболеваниями нервной системы : Научно-практическое руководство / Н.

Н. Заваденко, С. А. Немкова. – Москва : Специальное издательство медицинских книг, 2016. – 360 с. – ISBN 978-5-91894-052-5.

17. Заваденко, Н. Н. Расстройства развития речи у детей: ранняя диагностика и терапия / Н. Н. Заваденко. – DOI 10.17116/jnevro2016116121119-125 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 12. – С. 119-125.

18. Здоровье детей, рожденных при помощи вспомогательных репродуктивных технологий, и подходы к оценке экономического потенциала ВРТ / А. Н. Плаксина, О. П. Ковтун, А. А. Ошкордина, В. А. Шелякин // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 43-50.

19. Зыков, В. П. Диагностика, патогенез и лечение синдрома дефицита внимания / В. П. Зыков, И. Б. Комарова. – DOI 10.17116/jnevro202312306122 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 6. – С. 22-29.

20. Зыков, В. П. Нарушения развития речи у детей / В. П. Зыков, И. Б. Комарова. – DOI 10.17116/jnevro2021121111106 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 11. – С. 106-110.

21. Иванов, А. Д. Роль NGF и BDNF в регуляции деятельности зрелого мозга / А. Д. Иванов. – DOI 10.7868/S0044467714020099 // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2014. – Т. 64, № 2. – С. 137.

22. Каркашадзе, Г. А. Актуальные проблемы диагностики и лечения легких когнитивных нарушений у детей / Г. А. Каркашадзе, О. И. Маслова, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 5. – С. 37-41.

23. Клинико-иммунологические аспекты течения перинатального повреждения ЦНС у детей первого года жизни / О. П. Ковтун, С. П. Гуляева, Я. Б. Бейкин [и др.] // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2004. – № 14. – С. 27-28.

24. Клинико-морфологический диагноз при неуспеваемости в школе. Случай из практики / Г. А. Каркашадзе, И. Е. Скороходова, М. З. Каркашадзе [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 3. – С. 58-62.

25. Клинико-нейрофизиологические проявления низкого когнитивного темпа у детей / Л. С. Чутко, Е. А. Яковенко, С. Ю. Сурушкина [и др.]. – DOI 10.17116/jnevro2024124051120 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 5. – С. 120-127.

26. Корнев, А. Н. Дислексия у детей: природа, механизмы, принципы и методы диагностики и оказания помощи : Учебное пособие для студентов / А. Н. Корнев. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – 52 с. – (Библиотека педиатрического университета). – ISBN 978-5-907748-66-8.

27. Корнев, А. Н. Формирование психофизиологических механизмов понимания письменных текстов: регистрация движений взора при чтении у детей с дислексией 9–11 и 12–13 лет и здоровых сверстников / А. Н. Корнев, С. Р. Оганов, Е. И. Гальперина. – DOI 10.1134/S0131164619030081 // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 3. – С. 24-30.

28. Корнев, А. Н. Формирование устного дискурса у детей 4-5 лет: функционально-динамический анализ влияния жанра и регистра на грамматический частотный профиль / А. Н. Корнев, И. Балчюниене. – DOI 10.17759/exppsy.2022150110 // Экспериментальная психология. – 2022. – Т. 15, № 1. – С. 160-176.

29. Краснолобова, С. А. Аутоантитела к фактору роста нервов при нарушениях развития нервной системы (в эксперименте и клинике) : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук / Краснолобова Светлана Александровна. – Москва, 2005. – 17 с.

30. Курахмаева, К. Б. Экспериментальное изучение противопаркинсонического действия фактора роста нервов, сорбированного на поли(бутил)цианоакрилатных наночастицах : автореферат диссертации на

соискание ученой степени кандидата биологических наук / Курахмаева, Камила Башировна. – Москва, 2009. – 24 с.

31. Лабораторная диагностика нейроповреждения у детей первого года жизни / М. С. Панова, А. С. Панченко, А. М. Зиганшин, В. А. Мудров // Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12, № 1. – С. 13-20.

32. Легкая неврологическая дисфункция как возможный маркер когнитивных и поведенческих расстройств у детей / А. Б. Пальчик, А. Ю. Пашков, Н. А. Петрова [и др.]. – DOI 10.26170/1999-6993_2021_01_13 // Специальное образование. – 2021. – № 1(61). – С. 167-179.

33. Лурия, А. Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. – Москва : Издательство Московского университета, 1962. – 432 с.

34. Мамедова, М. Н. Распространенность и динамика заболеваемости детским церебральным параличом / М. Н. Мамедова. – DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-18-12-14 // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21, № 18. – С. 12-15.

35. Матвеев, Е. В. В. Компьютерный комплекс для физиологических исследований «Психомат» / Е. В. Матвеев, Д. С.Надеждин, А. В. Калинин. – Медицинская техника. –1991. – № 2. – С. 39-41.

36. Михаленко, И. В. Оценка нервно-психического развития недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы / И. В. Михаленко, Е. В. Михалев. – DOI 10.15690/vramn.v68i11.843 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 11. – С. 49-53.

37. Морфометрия головного мозга – передовой метод нейровизуализационного картирования у детей / А. И. Фирумянц, Л. С. Намазова-Баранова, Г. А. Каркашадзе [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v22i6.2707 // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 521-527.

38. Нейропсихологическая диагностика, обследование письма и чтения младших школьников / под ред. Т. В. Ахутиной, О. Б. Иншаковой. – Москва : Сфера

: В. Секачев, 2008. – 125 с. – (Нейропсихологам, логопедам, дефектологам). – ISBN 978-5-88923-134-9.

39. Нейропсихологическая диагностика. Часть 1. Схема нейропсихологического исследования высших психических функций и эмоционально-личностной сферы / ред. Е. Д. Хомская. – 2007. – 57, [1] с. – ISBN 978-5-88230-141-4.

40. Нейротрофическая коррекция функциональных психоневрологических расстройств у детей и подростков на педиатрическом этапе амбулаторной медицинской помощи / О. Быкова, Н. Шатилова, А. Платонова [и др.] // Врач. – 2016. – № 8. – С. 67-73.

41. Немкова, С. А. Ранняя дифференциальная диагностика и восстановительное лечение пациентов с детским церебральным параличом / С. А. Немкова, В. Г. Болдырев. – DOI 10.17116/jnevro202412401124 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 1. – С. 24-37.

42. Неонатология : национальное руководство : в двух томах / [Албегова М. Б., Асташева И. Б., Афуков И. И. и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 2 т.

43. Одномоментное исследование распределения макроструктурных изменений головного мозга среди общей популяции российских детей младшего школьного возраста и детей с расстройствами из группы легких когнитивных нарушений и синдромом дефицита внимания с гиперактивностью / Г. А. Каркашадзе, А. И. Фирумянц., А. В. Фокин [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v22i6.2992 // Педиатрическая фармакология. – 2025. – Т. 22, № 6. – С. 690-704.

44. Одномоментное наблюдательное исследование социально-демографических, ante- и интранатальных факторов риска легких когнитивных нарушений и СДВГ у детей / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, О. П. Ковтун [и др.]. – DOI 10.52420/umj.24.3.78 // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 78-103.

45. Одномоментное популяционное исследование распространенности лёгких когнитивных нарушений у детей среднего школьного возраста / Г. А. Каркашадзе, Т. Ю. Гогберашвили, Т. А. Константиныди [и др.]. – DOI 10.15690/vramn12460 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 4. – С. 329-347.

46. Одномоментное популяционное исследование связи параметров когнитивного и соматического здоровья у детей среднего школьного возраста / Г. А. Каркашадзе, Е. В. Кайтукова, Т. Ю. Гогберашвили [и др.]. – DOI 10.15690/vramn14392 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 5. – С. 408-430.

47. Онтогенетическая общность проблем педиатрии и превентивной гериатрии / О. П. Ковтун, В. Н. Мещанинов, П. Б. Цывьян, Д. Л. Щербаков // Вестник УГМУ. – 2019. – № 3-4. – С. 61-64.

48. Особенности формирования межзональных связей мозга по данным количественной электроэнцефалографии у доношенных и недоношенных младенцев / Н. А. Савельева, А. Б. Пальчик, Т. П. Калашникова, Г. В. Анисимов. – DOI 10.17116/jnevro202212209274 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 9-2. – С. 74-80.

49. Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / И. А. Беляева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v19i2.2404 // Вопросы современной педиатрии. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 72-82.

50. Пальчик, А. Б. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – 6-е изд. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 302 с. – ISBN 978-5-00030-809-7.

51. Пальчик, А. Б. Оценка психомоторного развития детей первых трех лет жизни : учебное пособие / А. Б. Пальчик, Н. В. Андрущенко. – Санкт-Петербург : СПбГПМУ, 2025. – 67 с. – (Библиотека Педиатрического университета). – ISBN 978-5-907870-95-6

52. Патент № 2126265 Российская Федерация, МПК А 61 К 38/18, 47/00. Фармацевтические композиции с фактором роста нерва : № 2126265 : заявл. 16.08.1994 : опубл. 20.02.1999 / В. М.Кнепп, Д. М. Лидгейт, Р. Маскивич, Л. Гу. – 17 с.
53. Патент № 2701399 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/00. Способ оценки когнитивных функций детей школьного возраста при популяционных исследованиях : № 2019112551 : заявл. 24.04.2019 : опубл. 26.09.2019 / Г. А. Каркашадзе, Т. Ю. Гогберашвили, Т. А. Константириди [и др.]. – 18 с.
54. Патент № 2770290 С1 Российская Федерация, МПК А01В 5/08, G01N 33/497, А61J 1/06. Способ оценки порога обоняния у детей : № 2021118701 : заявл. 28.06.2021 : опубл. 15.04.2022 / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, Е. А. Вишнева [и др.]. – 19 с.
55. Правдухина, Г. П. Динамика психомоторного развития и уровня аутоантител к рецепторам глутамата у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / Г. П. Правдухина, А. П. Скоромец // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2013. – № 1(35). – С. 35-39.
56. Практическая нейропсихология : опыт работы с детьми, испытывающими трудности в обучении / под общ. ред. Ж. М. Глозман. – Москва : Генезис, 2016. – 334 с. – ISBN 978-5-98563-364-1.
57. Предикторы когнитивных нарушений и возможности их профилактики у недоношенных детей / И. А. Беляева, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v17i4.2164 // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 318-327.
58. Психиатрия детского возраста : Руководство для врачей / редактор И. В. Макаров, – Санкт-Петербург : Наука и Техника, 2019. – 992 с.
59. Распространенность и заболеваемость миопией в Краснодарском крае / Л. А. Басинская, Е. Н. Комаровских, С. Н. Сахнов, Л. Р. Трусова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2015. – № 4(153). – С. 27-30.

60. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России / О. В. Проскурина, Е. Ю. Маркова, В. В. Бржеский [и др.]. – DOI 10.18008/1816-5095-2018-3-348-353 // Офтальмология. – 2018. – Т. 15, № 3. – С. 348-353.
61. Расстройства нервно-психического развития у детей и возможности их фармакотерапевтической коррекции / Н. Н. Заваденко, Н. Ю. Суворинова, А. Н. Заваденко, В. В. Фатеева. – DOI 10.17116/jnevro202112111238 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 11-2. – С. 38-45.
62. Роль антител к NR2-субъединице глутаматных рецепторов как маркеров ишемического поражения при церебральной микроангиопатии (болезни мелких сосудов) / Л. А. Добрынина, М. В. Кротенкова, Л. А. Калашникова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5-2. – С. 396-397.
63. Савченко, О. А. Отдаленные неврологические исходы у недоношенных детей при эксайтотоксическом повреждении головного мозга / О. А. Савченко, Е. Б. Павлинова. – DOI 10.17116/jnevro202212209237 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 9-2. – С. 37-41.
64. Середенин, С. Б. Экспериментальная оценка терапевтического окна нейропротективной активности препарата ГК-2, низкомолекулярного миметика фактора роста нервов / С. Б. Середенин, П. Ю. Поварнина, Т. А. Гудашева. – DOI 10.17116/jnevro20181187149 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 7. – С. 49-53.
65. Скворцов, И. А. Иллюстрированная неврология развития / И. А. Скворцов. – Москва : МЕДпресс-информ, 2014. – 351 с. – ISBN 978-5-00030-158-6.
66. Современные аспекты изучения когнитивной сферы в развитии ребенка / О. И. Маслова, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 6. – С. 72-78.
67. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных / Г. А. Каркашадзе, А. В. Аникин, Е. П. Зимина [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v13i5.1641 // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 452-467.

68. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с вариативными сенсорными расстройствами, легкими когнитивными нарушениями и другой нейропатологией / Г. А. Каркашадзе, Л. С. Намазова-Баранова, Л. М. Яцык [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v19i6.2486 // Педиатрическая фармакология. – 2022. – Т. 19, № 6. – С. 459-478.

69. Соколова, М. Г. Нейротрофины - маркеры репаративно-деструктивного процессов ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом / М. Г. Соколова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 93-96.

70. Стародубов, В. И. Научные исследования в области здоровья и развития детей / В. И. Стародубов, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов. – DOI 10.15690/vramn16007 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 5. – С. 384-399.

71. Структурная морфометрия головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и коморбидными легкими когнитивными нарушениями / Г. А. Каркашадзе, А. И. Фирумянц, Н. С. Шилко [и др.]. – DOI 10.15690/vsp.v23i6.2838 // Вопросы современной педиатрии. – 2024. – Т. 23, № 6. – С. 466-482.

72. Структурные параметры головного мозга и костных структур головы и шеи у пациентов с различными типами мукополисахаридозов по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга / А. И. Рыкунова, Н. Д. Вашакмадзе, Н. В. Журкова [и др.]. – DOI 10.15690/vramn11613 // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78, № 5. – С. 431-440.

73. Сухотина, Н. К. Оценочные шкалы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью / Н. К. Сухотина, Т. И. Егорова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2008. – Т. 18, № 4. – С. 15-21.

74. Сывороточные биомаркеры в диагностике гипоксическиишемического поражения центральной нервной системы у детей / В. В. Базарный, С. А. Вольхина,

Е. Ю. Ахманаева, О. П. Ковтун. – DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-5-283-285 // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61, № 5. – С. 283-285.

75. Фактор роста нервов – диагностический маркер степени выраженности неврологического дефицита у детей / О. Н. Краснорущая, Д. Ю. Бугримов, А. А. Зуйкова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 57.

76. Факультетская педиатрия : учебник для студентов медицинских вузов / Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, Т. Е. Привалова [и др.]. – Москва : ПедиатрЪ, 2025. – 960 с. – ISBN 978-5-605-05245-6.

77. Филимоненко, Ю. И. Тест Векслера: диагностика структуры интеллекта (детский вариант) : методическое руководство / Ю. И. Филимоненко, В. И. Тимофеев. – Санкт-Петербург : ИМАТОН, сор. 2016. – 106, [1] с. – (ИМАТОН. Профессиональный психологический инструментарий). – ISBN 978-5-7822-0065-7.

78. Фотекова, Т. А. Диагностика речевых нарушений школьников с использованием нейропсихологических методов : Пособие для логопедов и психологов / Т. А. Фотекова, Т. В. Ахутина. – Москва : АРКТИ, 2002. - 135, [1] с. – (Библиотека практикующего логопеда). – ISBN 5-89415-259-3.

79. Чутко, Л. С. Клинико-психофизиологические проявления дискалькулии у детей / Л. С. Чутко, С. Ю. Сурушкина, Е. А. Яковенко. – DOI 10.17116/jnevro202212209262 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 9-2. – С. 62-67.

80. Шевченко, И. А. Медико-психологические характеристики нарушений и восстановления психической деятельности у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата психологических наук : 19.00.04 / Шевченко Ирина Александровна. Томск, 2018. 21 с.

81. Ягунова, К. В. Речевые нарушения у детей раннего и дошкольного возраста / К. В. Ягунова, Д. Д. Гайнетдинова. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-5-23-30 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 6. – С. 23-30.

82. A 16-year study of longitudinal volumetric brain development in males with autism / M. B. D. Prigge, N. Lange, E. D. Bigler [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2021.118067. – Text : electronic // Neuroimage. – 2021. – Vol. 236. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118067>. – Published: 01.08.2021.
83. A common CYFIP1 variant at the 15q11.2 disease locus is associated with structural variation at the language-related left supramarginal gyrus / Y. J. Woo, T. Wang, T. Guadalupe [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0158036. – Text : electronic // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158036>. – Published: 28.06.2016.
84. A common variant in Myosin-18B contributes to mathematical abilities in children with dyslexia and intraparietal sulcus variability in adults / K. U. Ludwig, P. Sämann, M. Alexander [et al.]. – DOI 10.1038/tp.2012.148. – Text : electronic // Transl Psychiatry. – 2013. – Vol. 3, iss. 2. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3591001/>. – Published: 19.02.2013.
85. A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder / E. G. Willcutt, B. F. Pennington, R. Boada [et al.]. – DOI 10.1037//0021-843x.110.1.157 // J Abnorm Psychol. – 2001. – Vol. 110, iss. 1. – P. 157-172.
86. A de novo FOXP1 variant in a patient with autism, intellectual disability and severe speech and language impairment / R. Lozano, A. Vino, C. Lozano [et al.]. – DOI 10.1038/ejhg.2015.66 // Eur J Hum Genet. – 2015. – Vol. 23, iss. 12. – P. 1702-1707.
87. A genome-wide association study identifies multiple loci associated with mathematics ability and disability / S. J. Docherty, O. S. P. Davis, Y. Kovas [et al.]. – DOI 10.1111/j.1601-183X.2009.00553.x // Genes, brain, and behavior. – 2010. – Vol. 9, iss. 2. – P. 234-247.
88. A longitudinal twin study on the association between ADHD symptoms and reading / C. U. Greven, F. V. Rijdsdijk, P. Asherson, R. Plomin. – DOI: 10.1111/j.1469-7610.2011.02445.x // Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. – 2012. – Vol. 53, iss. 3. – P. 234-242.

89. A non-randomized comparative study of olfactory and gustatory functions in children who recovered from COVID-19 (1-year follow-up) / L. S. Namazova-Baranova, G. A. Karkashadze, I. V. Zelenkova [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2022.919061. – Text : electronic // Frontiers in Pediatrics. – 2022. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2022.919061>. – Published: 09.09.2022.
90. Abnormal cerebral cortex structure in children with ADHD / S. M. Wolosin, M. E. Richardson, J. G. Hennessey [et al.]. – DOI 10.1002/hbm.20496 // Hum Brain Mapp. – 2009. – Vol. 30, iss. 1. – P. 175-184.
91. Adenosine receptor-mediated developmental loss of spike timing-dependent depression in the hippocampus / M. Pérez-Rodríguez, L. E. Arroyo-García, J. Prius-Mengual [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhy194 // Cereb Cortex. – 2018. – Vol. 29, iss. 8. – P. 3266-3281.
92. ADHD Rating Scale-IV : checklists, norms and clinical interpretation / G. S. Du Paul, T. S. Power, A. D. Anastoponlos, R. Reid. – New York: Guilford Publications, 1998. – 80 p.
93. Albajara Sáenz, A. Structural and functional neuroimaging in attention-deficit/hyperactivity disorder / A. Albajara Sáenz, T. Villemonteix, I. Massat. – DOI 10.1111/dmcn.14050 // Developmental medicine and child neurology. – 2019. – Vol. 61, iss. 4. – P. 399-405.
94. Among perinatal factors, only the Apgar score is associated with specific language impairment / F. B. Diepeveen, M. L. De Kroon, E. Dusseldorp, A. F. Snik. – DOI 10.1111/dmcn.12133 // Developmental medicine and child neurology. – 2013. – Vol. 55, iss. 7. – P. 631-635.
95. An assessment of risk factors of delayed speech and language in children: A cross-sectional study / A. Kumar, M. Zubair, A. Gulraiz [et al.]. – DOI 10.7759/cureus.29623. – Text : electronic // Cureus. – 2022. – Vol. 14, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.1111/jpc.16149>. – Published: 03.07.2022.
96. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest / R. S. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl [et

al.]. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2006.01.021 // Neuroimage. – 2006. – Vol. 31, iss. 3. – P. 968-980.

97. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau, A. J. Gleichman, E. G. Hughes [et al.]. – DOI 10.1016/S1474-4422(08)70224-2 // The Lancet. Neurology. – 2008. – Vol. 7, iss. 12. – P. 1091-1098.

98. Are Reading Interventions Effective for At-Risk Readers with ADHD? A Meta-Analysis / E. S. M. Chan, J. A. Shero, E. D. Hand [et al.]. – DOI 10.1177/10870547221130111 // Journal of attention disorders. – 2023. – Vol. 27, iss. 2. – P. 182-200.

99. Ashton, G. C. Nearwork, school achievement and myopia / G. C. Ashton. – DOI 10.1017/s0021932000015686 // Journal of biosocial science. – 1985. – Vol. 17, iss. 2. – P. 223-233.

100. Assessing the effects of common variation in the FOXP2 gene on human brain structure / Hoogman M, Guadalupe T, Zwiers MP [et al.]. – DOI 10.3389/fnhum.2014.00473 // Front Hum Neurosci. – 2014. – Vol. 8. – P. 473.

101. Association between atopic diseases and neurodevelopmental disabilities in a longitudinal birth cohort / X. Qu, L. C. Lee, C. Ladd-Acosta [et al.]. – DOI 10.1002/aur.2680 // Autism Res. – 2022. – Vol. 15, iss. 4. – P. 740-750.

102. Association between genes regulating neural pathways for quantitative traits of speech and language disorders / P. Benchek, R. P. Igo Jr, H. Voss-Hoynes [et al.]. – DOI 10.1038/s41525-021-00225-5. – Text : electronic // NPJ genomic medicine. – 2021. – Vol. 6, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41525-021-00225-5>. – Published: 27.07.2021.

103. Association between NOS1 gene polymorphisms and schizophrenia in asian and caucasian populations: a meta-analysis / S. S. S. J. Ahmed, R. S. Akram Husain, Suresh Kumar, V. Ramakrishnan. – DOI 10.1007/s12017-017-8460-z // Neuromolecular Medicine. – 2017. – T. 19, iss. 2-3. – P. 452-461.

104. Association between type 2 inflammatory diseases and neurodevelopmental disorders in low-birth-weight children and adolescents / H. Huang, K. P. Zhang, K. K.

Sun, G. Yu. – DOI 10.3389/fpsyg.2024.1292071 // Front Psychol. – 2024. – Vol. 15. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2024.1292071>. – Published: 22.02.2024.

105. Association of atopic dermatitis severity with learning disability in children / J. Wan, N. Mitra, S. R. Hooper [et al.]. – DOI 10.1001/jamadermatol.2021.0008 // JAMA Dermatol. – 2021. – Vol. 157, iss. 6. – P. 1-7.

106. Associations among body mass index, cortical thickness, and executive function in children / J. S. Laurent, R. Watts, S. Adise [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2019.4708 // JAMA Pediatr. – 2020. – Vol. 174, iss. 2. – P. 170-177.

107. Associations between Food Group Intake, Cognition, and Academic Achievement in Elementary Schoolchildren / R. Bleiweiss-Sande, K. Chui, C. Wright [et al.]. – DOI 10.3390/nu11112722. – Text : electronic // Nutrients. – 2019. – Vol. 11, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu11112722>. – Published: 09.11.2019.

108. Astrom, R. L. Etiology of the stability of reading difficulties: the longitudinal twin study of reading disabilities / R. L. Astrom, S. J. Wadsworth, J. C. DeFries // Twin research and human genetics. – 2007. – Vol. 10, iss. 3. – P. 434-439.

109. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults and Children / L. A. Adler [et al.], eds. – Cambridge: Cambridge University Press. – 2015. – 410 p.

110. Attention-deficit/hyperactivity disorder after early exposure to procedures requiring general anesthesia / J. Sprung, R. P. Flick, S. K. Katusic [et al.]. – DOI 10.1016/j.mayocp.2011.11.008 // Mayo Clin. Proc. – 2012. – Vol. 87, iss. 2. – P. 120-129.

111. Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation / P. Shaw, K. Eckstrand, W. Sharp [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.0707741104 // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2007. – Vol. 104, iss. 49. – P. 19649–19654.

112. BACE1 dependent neuregulin processing: review / D. Fleck, A. N. Garratt, C. Haass, M. Willem. – DOI 10.2174/156720512799361637 // Current Alzheimer research. – 2012. – Vol. 9, iss. 2. – P. 178-183.

113. Barkley, R. A. Distinguishing sluggish cognitive tempo from ADHD in children and adolescents: executive functioning, impairment, and comorbidity / R. A. Barkley // *Journal of clinical child and adolescent psychology*. – 2013. – Vol. 42, iss. 2. – P. 161-173.
114. Bauer, A. J. Thyroid nodules in children and adolescents / A. J. Bauer. – DOI 10.1097/MED.0000000000000495 // *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. – 2019. – Vol. 26, iss. 5. – P. 266-274.
115. Beard, J. Recent Evidence from Human and Animal Studies Regarding Iron Status and Infant Development / J. Beard. – DOI 10.1093/jn/137.2.524S // *The Journal of nutrition*. – 2007. – Vol. 137, iss. 2. – P. 524S-530S.
116. Bernd, P. The role of neurotrophins during early development / P. Bernd. – DOI 10.3727/105221608786883799 // *Gene expression*. – 2008. – Vol. 14, iss. 4. – P. 241-250.
117. Best Practices in Structural Neuroimaging of Neurodevelopmental Disorders / L. L. Backhausen, M. M. Herting, C. K. Tamnes, N. C. Vetter. – DOI 10.1007/s11065-021-09496-2 // *Neuropsychology review*. – 2022. – Vol. 32, iss. 2. – P. 400-418.
118. Beta-nerve growth factor promotes neurogenesis and angiogenesis during the repair of bone defects / W. H. Chen, C. Q. Mao, L. L. Zhuo, J. L. Ongio – DOI 10.4103/1673-5374.160114 // *Neural regeneration research*. – 2015. – Vol. 10, iss. 7. – P. 1159-1165.
119. Beyond genes: A systematic review of environmental risk factors in specific reading disorder / S. Mascheretti, C. Andreola, S. Scaini, S. Sulpizio. – DOI 10.1016/j.ridd.2018.03.005 // *Res Dev Disabil*. – 2018. – Vol. 82. – P. 147-152.
120. Bishop, D. V. M. The interface between genetics and psychology: lessons from developmental dyslexia / D. V. M. Bishop. – DOI: 10.1098/rspb.2014.3139. – Text : electronic // *Proceedings. Biological sciences*. – 2015. – Vol. 282, iss. 1806. – URL: <https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3139>. – Published: 07.05.2015.
121. Bishop, D. V. M. Which neurodevelopmental disorders get researched and why? / D. V. M. Bishop. – DOI 10.1371/journal.pone.0015112. – Text : electronic // *PLoS*

ONE. – 2010. – Vol. 5, iss. 11. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015112>. – Published: 30.11.2010.

122. Blanton, C. A. Body iron is associated with cognitive executive planning function in college women / C. A. Blanton, M. W. Green, M. J. Kretsch. – DOI 10.1017/S0007114512002620 // The British journal of nutrition. – 2013. – Vol. 109, iss. 5. – P. 906-913.

123. Blanton, C. Improvements in iron status and cognitive function in young women consuming beef or non-beef lunches / C. Blanton. – DOI 10.3390/nu6010090 // Nutrients. – 2013. – Vol. 6, iss. 1. – P. 90-110.

124. Body mass index and cognitive ability of young children / J. Veldwijk, S. Scholtens, G. Hornstra, W. J. Bemelmans. – DOI 10.1159/000331015 // Obes Facts. – 2011. – Vol. 4, iss. 4. – P. 264-269.

125. Bonvicini, C. Common and specific genes and peripheral biomarkers in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder / C. Bonvicini, S. V. Faraone, C. Scassellati. – DOI: 10.1080/15622975.2017.1282175 // The world journal of biological psychiatry. – 2018. – Vol. 19, iss. 2. – P. 80-100.

126. Bothwell, M. NGF, BDNF, NT3, and NT4 / M. Bothwell. – DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_1 // Handbook of experimental pharmacology. – 2014. – Vol. 220. – P. 3-15.

127. Brain abnormalities in adults with attention deficit hyperactivity disorder revealed by voxel-based morphometry / A. Moreno-Alcázar, J. A. Ramos-Quiroga, J. Radua [et al.]. – DOI 10.1016/j.psychresns.2016.06.002 // Psychiatry Res Neuroimaging. – 2016. – Vol. 254. – P. 41-47.

128. Brain cortical thickness in ADHD: age, sex, and clinical correlations / L. Almeida Montes, H. Prado Alcántara, R. Martínez García [et al.]. – DOI 10.1177/1087054711434351 // Journal of attention disorders. – 2013. – Vol. 17, iss. 8. – P. 641-654.

129. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species / B. D. Semple, K. Blomgren,

K. Gimlin [et al.]. – DOI 10.1016/j.pneurobio.2013.04.001 // Prog Neurobiol. – 2013. – Vol. 106-107. – P. 1-16.

130. Brain Imaging of the Cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples / M. Hoogman, R. Muetzel, J. P. Guimaraes [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.2019.18091033 // Am J Psychiatry. – 2019. – Vol. 176, iss. 7. – P. 531-542.

131. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / C. Solé-Padullés, D. Bartrés-Faz, C. Junqué [et al.]. – DOI 10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008 // Neurobiol Aging. – 2009. – Vol. 30, iss. 7. – P. 1114-1124.

132. Brain-charting autism and attention deficit/hyperactivity disorder reveals distinct and overlapping neurobiology / S. A. Bedford, M. C. Lai, M. V. Lombardo [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopsych.2024.07.024 // Biological psychiatry. – Vol. 97, iss. 5). – P. 517–530

133. Broomfield, J. The nature of referred subtypes of primary speech disability / J. Broomfield, B. Dodd // Child Language Teaching and Therapy. – 2004. – Vol. 20, iss. 2. – P. 135-151.

134. Brown B. B. The early utterances of preterm infants / B. B. Brown, M. Bendersky, T. Chapman. – DOI 10.3109/13682828609019844 // British Journal of Communication Disorders. – 1986. – Vol. 21, iss. 3. – P. 307-319.

135. Burns, G. L. Sluggish Cognitive Tempo and ADHD Symptoms in a Nationally Representative Sample of U.S. Children: Differentiation Using Categorical and Dimensional Approaches / G. L. Burns, S. P. Becker. – DOI 10.1080/15374416.2019.1678165 // Journal of clinical child and adolescent psychology. – 2021. – Vol. 50, iss. 2. – P. 267-280.

136. Cantwell, D. P. Clinical significance of childhood communication disorders: perspectives from a longitudinal study / D. P. Cantwell, L. Baker. – DOI 10.1177/088307388700200404 // Journal of child neurology. – 1987. – Vol. 2, iss. 4. – P. 257-264.

137. Carvalho, M. R. S. Genetics of Dyscalculia 1: In Search of Genes / M. R. S. Carvalho, V. G. Haase // *International Handbook of Mathematical Learning Difficulties : From the Laboratory to the Classroom* / A. Fritz [et al.], eds. – Cham (ZG), Switzerland, 2019. – P. 329-343.
138. Catts, H. W. A Cumulative Risk and Resilience Model of Dyslexia / H. W. Catts, Y. Petscher. – DOI 10.1177/00222194211037062 // *Journal of learning disabilities*. – 2022. – Vol. 55, iss. 3. – P. 171-184.
139. Causal effects on child language development: A review of studies in communication sciences and disorders / C. R. Rogers, K. L. Nulty, M. A. Betancourt, L. S. DeThorne. – DOI 10.1016/j.jcomdis.2015.06.004 // *J Commun Disord*. – 2015. – Vol. 57. – P. 3-15.
140. Cervellati, C. BACE1: from biomarker to Alzheimer's disease therapeutical target / C. Cervellati, G. Valacchi, G. Zuliani // *Aging (Albany NY)*. – 2021. – Vol. 13, iss. 9. – P. 12299-12300.
141. Chao, C. P. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: multimodality imaging findings / C. P. Chao, C. G. Zaleski, A. C. Patton. – DOI 10.1148/rg.26si065504 // *Radiographics*. – 2006. – Vol. 26, suppl 1. – P. S159-S172.
142. Characterization of MR imaging-visible perivascular spaces in the white matter of healthy adolescents at 3T / J. Piantino, E. L. Boespflug, D. L. Schwartz [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A6789 // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2020. – Vol. 41, iss. 11. – P. 2139-2145.
143. Chronic pediatric diseases and risk for reading difficulties: a narrative review with recommendations / D. Perazzo, R. Moore, N. A. Kasparian [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-022-01934-y // *Pediatr Res*. – 2022. – Vol. 92, iss. 4. – P. 966-978.
144. Clinical practice guideline: Interventions for developmental language delay and disorders / K. Neumann, C. Kauschke, A. Fox-Boyer [et al.]. – DOI 10.3238/arztebl.m2024.0004 // *Dtsch Arztebl Int*. – 2024. – Vol. 121, iss. 5. – P. 155-162.
145. Cognition and emotion in development / M. A. Bell, C. Wolfe, A. Diaz, R. Liu. – DOI 10.1007/978-3-030-17332-6_15 // *Handbook of Emotional Development* / LoBue V. [et al.], eds. – Cham, Switzerland, 2019. – P. 375-403.

146. Cognitive benefits of right-handedness: a meta-analysis / M. Somers, L. S. Shields, M. P. Boks [et al.]. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2015.01.003 // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2015. – Vol. 51. – P. 48-63.
147. Cognitive deficits in iron-deficient and iron-deficient anemic children / A. S. Deinard, A. List, B. Lindgren [et al.]. – DOI 10.1016/s0022-3476(86)81041-1 // *The Journal of pediatrics.* – 1986. – Vol. 108, iss. 5, pt. 1. – P. 681-689.
148. Cognitive subtypes of dyslexia are characterized by distinct patterns of grey matter volume / K. Jednoróg, N. Gawron, A. Marchewka [et al.]. – DOI 10.1007/s00429-013-0595-6 // *Brain Struct Funct.* – 2014. – Vol. 219, iss. 5. – P. 1697-1707.
149. Common genetic variants in FOXP2 are not associated with individual differences in language development / K. L. Mueller, J. C. Murray, J. J. Michaelson [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0152576. – Text : electronic // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152576>. – Published: 11.04.2016.
150. Comorbidities between specific learning disorders and psychopathology in elementary school children in germany / L. Visser, J. Kalmar, J. Linkersdörfer [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyt.2020.00292 // *Front Psychiatry.* – 2020. – Vol. 11. – P. 292.
151. Comorbidity of motor and language impairments in preschool children of Taiwan / H. C. Cheng, H. Y. Chen, C. L. Tsai [et al.]. – DOI 10.1016/j.ridd.2009.02.008 // *Research in developmental disabilities.* – 2009. – Vol. 30, iss. 5. – P. 1054-1061.
152. Comorbidity of reading disabilities and ADHD: Structural and functional brain characteristics / N. Langer, C. Benjamin, B. L. C. Becker, N. Gaab. – DOI 10.1002/hbm.24552 // *Hum Brain Mapp.* – 2019. – Vol. 40, iss. 9. – P. 2677-2698.
153. Comparative analysis of outcome measures used in examining neurodevelopmental effects of early childhood anesthesia exposure / C. H. Ing, C. J. DiMaggio, E. Malacova [et al.]. – DOI 10.1097/ALN.0000000000000248 // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 120, iss. 6. – P. 1319-1332.
154. Complex effects of dyslexia risk factors account for ADHD traits: evidence from two independent samples / Mascheretti S, Trezzi V, Giorda R [et al.]. – DOI 10.1111/jcpp.12612 // *J Child Psychol Psychiatry.* – 2017. – Vol. 58, iss. 1. – P. 75-82.

155. Constitution of the World Health Organization / World Health Organization.
– 2006. – Text : electronic // WHO : [site]. – URL:
<https://www.who.int/publications/m/item/constitution-of-the-world-health-organization>
(accessed 22.12.2025).
156. Contributions of HFE polymorphisms to brain and blood iron load, and their
links to cognitive and motor function in healthy adults / G. Kalpouzos, F. Mangialasche,
F. Falahati [et al.]. – DOI 10.1002/npr2.12197 // Neuropsychopharmacol Rep. – 2021. –
Vol. 41, iss. 3. – P. 393-404.
157. Coordination difficulties and self-esteem: a review and findings from a New
Zealand survey / M. Eggleston, N. Hanger, C. Frampton, W. Watkins. – DOI
10.1111/1440-1630.12007 // Australian occupational therapy journal. – 2012. – Vol. 59,
iss. 6. – P. 456-462.
158. Copy number variation in human health, disease, and evolution / F. Zhang,
W. Gu, M. E. Hurles, J. R. Lupski. – DOI 10.1146/annurev.genom.9.081307.164217 //
Annu Rev Genomics Hum Genet. – 2009. – Vol. 10, iss. 1. – P. 451-481.
159. Cortical morphometry in attention deficit/hyperactivity disorder:
contribution of thickness and surface area to volume / T. J. Silk, R. Beare, C. Malpas
[et al.]. – DOI 10.1016/j.cortex.2016.05.012 // Cortex. – 2016. – Vol. 82. – P. 1-10.
160. Cousin, M. A. Synaptophysin-dependent synaptobrevin-2 trafficking at the
presynapse-Mechanism and function / M. A. Cousin. – DOI 10.1111/jnc.15499 // Journal
of neurochemistry. – 2021. – Vol. 159, iss. 1. – P. 78-89.
161. Decreased NOS1 expression in the anterior cingulate cortex in depression / S.
F. Gao, X. R. Qi, J. Zhao [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhs285 // Cerebral Cortex. –
2013. – Vol. 23, iss. 12. – P. 2956-2964.
162. Deficits in executive function and suppression of default mode network in
obesity / S. K. Syan, M. M. Owens, B. Goodman [et al.]. – DOI
10.1016/j.nicl.2019.102015. – Text : electronic // Neuroimage Clin. – 2019. – Vol. 24. –
URL: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102015>. – Published: 26.10.2019.

163. DeFries, J. C. Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins / J. C. DeFries, D. W. Fulker, M. C. LaBuda. – DOI: 10.1038/329537a0 // *Nature*. – 1987. – Vol. 329, iss. 6139. – P. 537-539.
164. Delgado, C. E. F. Early risk factors for speech and language impairments / C. E. F. Delgado, S. J. Vagi, K. G. Scott // *Exceptionality*. – 2005. – Vol. 13, iss. 3. – P. 173-191.
165. Dendritic spines: synaptogenesis and synaptic pruning for the developmental organization of brain circuits / Z. Petanjek, I. Banovac, D. Sedmak, A. Hladnik. – DOI 10.1007/978-3-031-36159-3_4 // *Adv Neurobiol*. – 2023. – Vol. 34. – P. 143-221.
166. Developmental dyscalculia is a familial learning disability / R. S. Shalev, O. Manor, B. Kerem [et al.]. – DOI 10.1177/002221940103400105 // *J Learn Disabil*. – 2001. – Vol. 34, iss. 1. – P. 59-65.
167. DHEA: a neglected biological signal that may affect fetal and child development / N. A. Bailey, E. P. Davis, C. A. Sandman, L. M. Glynn. – DOI 10.1111/jcpp.13952 // *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. – 2024. – Vol. 65, iss. 9. – P. 1145-1155.
168. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) / American Psychiatric Association. – 5th ed. – Arlington, VA : American Psychiatric Publishing, 2013. – xlv, 947 p.
169. Differences between Healthy-Weight and Overweight Serbian Preschool Children in Motor and Cognitive Abilities / B. Banjevic, D. Aleksic, A. Aleksic Veljkovic [et al.]. – DOI 10.3390/ijerph191811325. – Text : electronic // *International journal of environmental research and public health*. – 2022. – Vol. 19, iss. 18. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph191811325>. – Published: 09.09.2022.
170. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia / T. F. Patankar, D. Mitra, A. Varma [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2005. – Vol. 26, iss. 6. – P. 1512-1520.
171. Distinct role of long 3' UTR BDNF mRNA in spine morphology and synaptic plasticity in hippocampal neurons / J. J. An, K. Gharami, G. Y. Liao [et al.] // *Cell*. – 2008. – Vol. 134, iss. 1. – P. 175-187.

172. Do changes in weight status affect cognitive function in children and adolescents with obesity? A secondary analysis of a clinical trial / Y. C. Anderson, K. Kirkpatrick, G. M. S. Dolan [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2018-021586. – Text : electronic // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, iss. 2. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021586>. – Published: 19.02.2019.

173. DSM-5: major changes for child and adolescent disorders / J. Machado, A. Caye, P. Frick, L. Rohde // IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health / J. M. Rey, ed. – Geneva : International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions, 2013. – P. 1-22.

174. DuPaul, G. J. Comorbidity of LD and ADHD: implications of DSM-5 for assessment and treatment / G. J. DuPaul, M. J. Gormley, S. D. Laracy. – DOI 10.1177/0022219412464351 // Journal of learning disabilities. – 2013. – Vol. 46, iss. 1. – P. 43-51.

175. Dyslexia polygenic scores show heightened prediction of verbal working memory and arithmetic / A. Perugini, P. Fontanillas, S. D. Gordon [et al.]. – DOI 10.1080/10888438.2024.2365697 // Sci. Stud. Read. – 2024. – 28, iss. 2. – P. 1-15.

176. Early EEG grade and outcome at 5 years after mild neonatal hypoxic ischemic encephalopathy / D. M. Murray, C. M. O'Connor, C. A. Ryan [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2016-0659. – Text : electronic // Pediatrics. – 2016. – Vol. 138, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0659>. – Published: 01.10.2016.

177. Education and cognitive functioning across the life span / M. Lövdén, L. Fratiglioni, M. M. Glymour [et al.]. – DOI 10.1177/1529100620920576 // Psychol Sci Public Interest. – 2020. – Vol. 21, iss. 1. – P. 6-41.

178. Effect of manipulation of iron storage, transport, or availability on myelin composition and brain iron content in three different animal models / E. Ortiz, J. M. Pasquini, K. Thompson [et al.]. – DOI 10.1002/jnr.20207 // J Neurosci Res. – 2004. – Vol. 77, iss. 5. – P. 681-689.

179. Effect of Oral Iron Supplementation on Cognitive Function among Children and Adolescents in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Chen, H. Yang, D. Wang [et al.]. – DOI 10.3390/nu14245332. – Text :

electronic // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, iss. 24. – URL: <https://doi.org/10.3390/nu14245332>. – Published: 15.12.2022.

180. Effects of a selected exercise program on executive function of children with attention deficit hyperactivity disorder / M. Memarmoghaddam, H. T. Torbati, M. Sohrabi [et al.] // *J Med Life*. – 2016. – Vol. 9, iss. 4. – P. 373-379.

181. Emptage, N. J. Calcium stores in hippocampal synaptic boutons mediate short-term plasticity, store-operated Ca^{2+} entry, and spontaneous transmitter release / N. J. Emptage, C. A. Reid, A. Fine. – DOI 10.1016/s0896-6273(01)00190-8 // *Neuron*. – 2001. – Vol. 29, iss. 1. – P. 197-208.

182. Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis / J. Brown, C. M. Cooper-Kuhn, G. Kempermann [et al.]. – DOI 10.1046/j.1460-9568.2003.02647 // *European journal of neuroscience*. – 2003. – Vol. 17, iss. 10. – P. 2042-2046.

183. Epidemiology and prognosis of specific disorders of language and scholastic skills / D. Weindrich, C. Jennen-Steinmetz, M. Laucht [et al.]. – DOI 10.1007/s007870070042 // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. – 2000. – Vol. 9, iss. 3. – P. 186-194.

184. Etiology and neuropsychology of comorbidity between RD and ADHD: The case for multiple-deficit models / E. G. Willcutt, R. S. Betjemann, L. M. McGrath [et al.]. – DOI 10.1016/j.cortex.2010.06.009 // *Cortex*. – 2010. – Vol. 46, iss. 10. – P. 1345-1361.

185. Etiology of the Comorbidity Between RD and ADHD: Exploration of the Non-Random Mating Hypothesis / M. C. Friedman, N. Chhabildas, N. Budhiraja [et al.]. – DOI 10.1002/ajmg.b.20029 // *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*. – 2003. – Vol. 120B, iss. 1. – P. 109-115.

186. Evidence for shared genetic risk between ADHD symptoms and reduced mathematics ability: a twin study / C. U. Greven, Y. Kovas, E. G. Willcutt [et al.]. – DOI 10.1111/jcpp.12090 // *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. – 2014. – Vol. 55, iss. 1. – P. 39-48.

187. Evidence for the independent familial transmission of attention deficit hyperactivity disorder and learning disabilities: Results from a family genetic study / S.

V. Faraone, J. Biederman, B. Lehman [et al.]. – DOI 10.1176/ajp.150.6.891 // The American journal of psychiatry. – 1993. – Vol. 150, iss. 6. – P. 891-895.

188. Exercise improves executive function and achievement and alters brain activation in overweight children: a randomized, controlled trial / C. L. Davis, P. D. Tomporowski, J. E. McDowell [et al.]. – DOI 10.1037/a0021766 // Health psychology. – 2011. – Vol. 30, iss. 1. – P. 91-98.

189. Exposure to prenatal psychobiological stress exerts programming influences on the mother and her fetus / C. A. Sandman, E. P. Davis, C. Buss, L. M. Glynn. – DOI 10.1159/000327017 // Neuroendocrinology. – 2012. – Vol. 95, iss. 1. – P. 7-21.

190. Extension of cortical synaptic development distinguishes humans from chimpanzees and macaques / X. Liu, M. Somel, L. Tang [et al.]. – DOI 10.1101/gr.127324.111 // Genome Res. – 2012. – Vol. 22, iss. 4. – P. 611-622.

191. Fahnstock, M. Structure and biosynthesis of nerve growth factor / M. Fahnstock. – DOI 10.1007/978-3-642-75747-1_1 // Current topics in microbiology and immunology. – 1991. – Vol. 165. – P. 1-26.

192. Ferreira, A. Multilevel Impacts of Iron in the Brain: The Cross Talk between Neurophysiological Mechanisms, Cognition, and Social Behavior / A. Ferreira, P. Neves, R. Gozzelino. – DOI 10.3390/ph12030126. – Text : electronic // Pharmaceuticals (Basel). – 2019. – Vol. 12, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.3390/ph12030126>. – Published: 29.08.2019.

193. Flapper, B. C. Developmental coordination disorder in children with specific language impairment: comorbidity and impact on quality of life / B. C. Flapper, M. M. Schoemaker. – DOI 10.1016/j.ridd.2012.10.014 // Research in developmental disabilities. – 2013. – Vol. 34, iss. 2. – P. 756-763.

194. Fox, A. V. Risk factors for speech disorders in children / A. V. Fox, B. Dodd, D. Howard. – DOI 10.1080/13682820110116776 // International journal of language & communication disorders. – 2002. – Vol. 37, iss. 2. – P. 117-131.

195. FOXP2 variants in 14 individuals with developmental speech and language disorders broaden the mutational and clinical spectrum / M. S. Reuter, A. Riess, U. Moog

[et al.]. – DOI 10.1136/jmedgenet-2016-104094 // J Med Genet. – 2016. – Vol. 54, iss. 1. – P. 64-72.

196. Francks, C. The genetic basis of dyslexia / C. Francks, I. L. MacPhie, A. P. Monaco. – DOI 10.1016/S1474-4422(02)00221-1 // The Lancet. Neurology. – 2002. – Vol. 1, iss. 8. – P. 483-490.

197. Franke, B. Genome-wide association studies in ADHD / B. Franke, B. M. Neale, S. V. Faraone. – DOI 10.1007/s00439-009-0663-4 // Human genetics. – 2009. – Vol. 126, iss. 1. – P. 13-50.

198. Fredrick, J. W. Sluggish Cognitive Tempo (Cognitive Disengagement Syndrome) and Academic Functioning: A Systematic Review and Agenda for Future Research / J. W. Fredrick, S. P. Becker. – DOI 10.1007/s10567-022-00411-6 // Clinical child and family psychology review. – 2023. – Vol. 26, iss. 1. – P. 82-120.

199. Freudenberg, F. Neuronal nitric oxide synthase (NOS1) and its adaptor, NOS1AP, as a genetic risk factors for psychiatric disorders / F. Freudenberg, A. Alttoa, A. Reif. – DOI 10.1111/gbb.12193 // Genes, brain, and behavior. – 2015. – Vol. 14, iss. 1. – P. 46-63.

200. Frontotemporal dementia and language networks: cortical thickness reduction is driven by dyslexia susceptibility genes / D. Paternicó, M. Manes, E. Premi. – DOI 10.1038/srep30848 // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 30848.

201. Functional Network Development During the First Year: Relative Sequence and Socioeconomic Correlations / W. Gao, S. Alcauter, A. Elton [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhu088 // Cerebral cortex. – 2015. – Vol. 25, iss. 9. – P. 2919-2928.

202. Furukawa, S. Neurotrophins as a therapeutic tool for degenerative neuronal disorders. / S. Furukawa // Rinsho Shinkeigaku. – 1993. – Vol. 33, iss. 12. – P. 1265-1269.

203. Garg, N. Association between childhood allergic disease, psychological comorbidity, and injury requiring medical attention / N. Garg, J. I. Silverberg. – DOI 10.1016/j.anai.2014.03.006 // Annals of allergy, asthma & immunology. – 2014. – Vol. 112, iss. 6. – P. 525-532.

204. Gender and iron genes may modify associations between brain iron and memory in healthy aging / G. Bartzokis, P. H. Lu, K. Tingus [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2011. – Vol. 36, iss. 7. – P. 1375-1384.
205. Gene by environment interactions influencing reading disability (RD) and the inattentive symptom dimension of attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD) / J. Rosenberg, B. F. Pennington, E. G. Willcutt, R. K. Olson. – DOI 10.1111/j.1469-7610.2011.02452.x // *J Child Psychol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 53, iss. 3. – P. 243-251.
206. Genetic etiologies of comorbidity and stability for reading difficulties and ADHD: A replication study / S. J. Wadsworth, J. C. DeFries, E. G. Willcutt [et al.]. – DOI 10.1017/thg.2016.80 // *Twin Res Hum Genet*. – 2016. – Vol. 19, iss. 6. – P. 647-651.
207. Genetic factors of nitric oxide's system in psychoneurologic disorders / R. F. Nasyrova, P. V. Moskaleva, E. E. Vaiman [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21051604 // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21, iss. 5. – P. 1604.
208. Genetic outcomes in children with developmental language disorder: a systematic review / V. van Wijngaarden, H. de Wilde, D. Mink van der Molen [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2024.1315229. – Text : electronic // *Front Pediatr*. – 2024. – Vol. 12. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1315229>. – Published: 17.01.2024.
209. Genetics and epidemiology of aniridia: Updated guidelines for genetic study / F. Blanco-Kelly, M. Tarilonte, M. Villamar [et al.]. – DOI 10.1016/j.of tale.2021.02.002 // *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 96, suppl 1. – P. 4-14.
210. Genome sequencing of idiopathic speech delay / E. Eising, A. Vino, H. L. Mabie [et al.]. – DOI 10.1155/2024/9692863. – Text : electronic // *Human Mutation*. – 2024. – 2024. – URL: <https://doi.org/10.1155/2024/9692863>. – Published: 28.03.2024.
211. Genome-wide association and exome sequencing study of language disorder in an isolated population / S. A. Kornilov, N. Rakhlin, R. Kuposov [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2015-2469 // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137, iss. 4. – P. e20152469.
212. Georgieff, M. K. Iron assessment to protect the developing brain / M. K. Georgieff. – DOI 10.3945/ajcn.117.155846 // *The American journal of clinical nutrition*. – 2017. – Vol. 106, suppl 6. – P. 1588S-1593S.

213. Gerber, S. E. Etiology and Prevention of Communicative Disorders / S. E. Gerber. – 2nd ed. – San Diego [et al.] : Singular, 1998. – 331 p.

214. Gozzelino, R. The Pathophysiology of Heme in the Brain / R. Gozzelino. – DOI 10.2174/1567205012666150921103304 // Current Alzheimer research. – 2016. – Vol. 13, iss. 2. – P. 174-184.

215. Gray matter increase in motor cortex in pediatric ADHD: a voxel-based morphometry study / B. S. Kaya, B. Metin, Z. C. Tas [et al.]. – DOI 10.1177/1087054716659139 // J Atten Disord. – 2018. – Vol. 22, iss. 7. – P. 611-618.

216. Gray, J. C. Demographic, psychological, behavioral, and cognitive correlates of BMI in youth: Findings from the Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study / J. C. Gray, N. A. Schvey, M. Tanofsky-Kraff. – DOI 10.1017/S0033291719001545 // Psychological medicine. – 2020. – Vol. 50, iss. 9. – P. 1539-1547.

217. Grienberger, C. Entorhinal cortex directs learning-related changes in CA1 rep-resentations / C. Grienberger, J. C. Magee. – DOI 10.1038/s41586-022-05378-6 // Nature. – 2022. – Vol. 611, iss. 7936. – P. 554-562.

218. Hardingham, N. The role of nitric oxide in pre-synaptic plasticity and homeostasis / N. Hardingham, J. Dachtler, K. Fox. – DOI 10.3389/fncel.2013.00190. – Text : electronic // Frontiers in cellular neuroscience. – 2013. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.3389/fncel.2013.00190>. – Published: 31.10.2013.

219. Harnessing neuroplasticity for clinical applications / S. C. Cramer, M. Sur, B. H. Dobkin [et al.]. – DOI 10.1093/brain/awr039 // Brain. – 2011. – Vol. 134, pt. 6. – P. 1591-1609.

220. Harrison, L. J. Risk and protective factors associated with speech and language impairment in a nationally representative sample of 4- to 5-year-old children / L. J. Harrison, S. McLeod. – DOI 10.1044/1092-4388(2009/08-0086) // J Speech Lang Hear Res. – 2010. – Vol. 53, iss. 2. – P. 508-529.

221. Healthy eating interventions delivered in early childhood education and care settings for improving the diet of children aged six months to six years / S. L. Yoong, M. Lum, L. Wolfenden [et al.]. – DOI 10.1002/14651858.CD013862.pub2. – Text :

electronic // Cochrane Database Syst Rev. – 2023. – Vol. 6, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013862.pub2>. – Published: 12.06.2023.

222. Hemispheric lateralization in reasoning / B. O. Turner, N. Marinsek, E. Ryhal, M. B. Miller. – DOI 10.1111/nyas.12940 // Ann N Y Acad Sci. – 2015. – Vol. 1359. – Vol. 47-64.

223. Hemphill, J. F. Interpreting the magnitudes of correlation coefficients / J. F. Hemphill. – DOI 10.1037/0003-066x.58.1.78 // Am Psychol. – 2003. – Vol. 58, iss. 1. – P. 78-79.

224. Hensch, T. K. Critical period regulation / T. K. Hensch. – DOI 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144327 // Annu Rev Neurosci. – 2004. – Vol. 27. – P. 549-579.

225. Herschkowitz, N. Neurobiological bases of behavioral development in the first year / N. Herschkowitz, J. Kagan, K. Zilles. – DOI 10.1055/s-2007-973720 // Neuroped. – 1997. – Vol. 28. – P. 296-306.

226. Hötting, K. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition / K. Hötting, B. Röder. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2013.04.005 // Neurosci Biobehav Rev. – 2013. – Vol. 37, iss. 9 Pt B. – P. 2243-2257.

227. How youth cognitive and sociodemographic factors relate to the development of overweight and obesity in the UK and the USA: a prospective cross-cohort study of the National Child Development Study and National Longitudinal Study of Youth 1979 / D. M. Altschul, C. Wraw, C. R. Gale, I. J. Deary. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-033011. – Text : electronic // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, iss. 12. – URL: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033011>. – Published: 17.12.2019.

228. Hulme, C. Reading disorders and dyslexia / C. Hulme, M. J. Snowling. – DOI 10.1097/MOP.0000000000000411 // Curr Opin Pediatr. – 2016. – Vol. 28, iss. 6. – P. 731-735.

229. Huttenlocher, P. R. Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging / P. R. Huttenlocher. – DOI 10.1016/0006-8993(79)90349-4 // Brain Research. – 1979. – Vol. 163. – P. 195-205.

230. ICD-10 Version:2010 / World Health Organization. – 2010. – URL: <https://icd.who.int/browse10/2010/en> (accessed: 23.12.2025).

231. Identification of early risk factors for language impairment / T. L. Stanton-Chapman, D. A. Chapman, N. L. Bainbridge, K. G. Scott. – DOI 10.1016/s0891-4222(02)00141-5 // *Res Dev Disabil.* – 2002. – Vol. 23, iss. 6. – P. 390-405.

232. Identifying Language Development in Children with ADHD: Differential Challenges, Interventions, and Collaborative Strategies / D. V. Katsarou, E. Efthymiou, G. A. Kougioumtzis [et al.]. – DOI 10.3390/children11070841 // *Children (Basel)*. – 2024. – Vol. 11, iss. 7. – P. 841.

233. Ilyés, I. A gyermekkori pajzsmirigybetegségek aktuális kérdései / I. Ilyés. – DOI 10.1556/OH.2011.29088 // *Orv Hetil.* – 2011. – Vol. 152, iss. 16. – P. 617-627.

234. Impact of high iron intake on cognition and neurodegeneration in humans and in animal models: A systematic review / S. Agrawal, K. L. Berggren, E. Marks, J. H. Fox. – DOI 10.1093/nutrit/nux015 // *Nutrition reviews.* – 2017. – Vol. 75, iss. 6. – P. 456-470.

235. Improving social emotional functioning in adolescents with Developmental Language Disorders: A mini review and recommendations / E. Arts, B. Orobio de Castro, E. Luteijn [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyt.2022.966008. – Text : electronic // *Frontiers in psychiatry.* – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.966008>. – Published: 09.12.2022.

236. Incidence of reading disability in a population-based birth cohort, 1976–1982, Rochester, Minn / S. K. Katusic, R. C. Colligan, W. J. Barbaresi [et al.]. – DOI 10.4065/76.11.1081 // *Mayo Clin Proc.* – 2001. – Vol. 76, iss. 11. – P. 1081-1092.

237. Incidental Brain MRI Findings in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / V. Dangouloff-Ros, C. J. Roux, G. Boulouis [et al.]. – DOI 10.3174/ajnr.A6281 // *AJNR. American journal of neuroradiology.* – 2019. – Vol. 40, iss. 11. – P. 1818-1823.

238. Individual and cumulative risk factors in developmental language disorder: A case-control study / F. Valade, M. J. Béliveau, C. Breault [et al.]. – DOI

10.1177/13591045221113389 // Clin Child Psychol Psychiatry. – 2023. – Vol. 28, iss. 1. – P. 398-414.

239. Individual prediction of dyslexia by single versus multiple deficit models / B. F. Pennington, L. Santerre-Lemmon, J. Rosenberg [et al.]. – DOI 10.1037/a0025823 // J Abnorm Psychol. – 2012. – Vol. 121, iss. 1. – P. 212-224.

240. Interventions to improve gross motor performance in children with neurodevelopmental disorders: a meta-analysis / B. R. Lucas, E. J. Elliott, S. Coggan [et al.]. – DOI 10.1186/s12887-016-0731-6 // BMC pediatrics. – 2016. – Vol. 16, iss. 1. – P. 193.

241. Is there a relationship between body mass index and academic achievement? A meta-analysis / J. He, X. Chen, X. Fan [et al.]. – DOI 10.1016/j.puhe.2018.11.002 // Public Health. – 2019. – Vol. 167. – P. 111-124.

242. Jagger-Rickels, A. C. Global gray matter morphometry differences between children with reading disability, ADHD, and comorbid reading disability/ADHD / A. C. Jagger-Rickels, M. Y. Kibby, J. M. Constance. – DOI 10.1016/j.bandl.2018.08.004 // Brain Lang. – 2018. – Vol. 185. – P. 54-66.

243. Kaufmann, L. The diagnosis and management of dyscalculia / L. Kaufmann, M. von Aster. – DOI 10.3238/arztebl.2012.0767 // Dtsch Arztebl Int. – 2012. – Vol. 109, iss. 45. – P. 767-777.

244. Kell, H. J. The Great debate: General ability and specific abilities in the prediction of important outcomes / H. J. Kell, J. W. B. Lang. – DOI 10.3390/jintelligence6030039 // J Intell. – 2018. – Vol. 6, iss. 3. – P. 39.

245. Kiefer, C. R. Oxidation and erythrocyte senescence / C. R. Kiefer, L. M. Snyder. – DOI 10.1097/00062752-200003000-00007 // Curr Opin Hematol. – 2000. – Vol. 7, iss. 2. – P. 113-116.

246. Kwon S. E. Synaptophysin regulates the kinetics of synaptic vesicle endocytosis in central neurons / S. E. Kwon, E. R. Chapman. – DOI 10.1016/j.neuron.2011.04.001 // Neuron. – 2011. – Vol. 70, iss. 5. – P. 847-854.

247. Language in preterm born children: Atypical development and effects of early interventions on neuroplasticity / C. Vandormael, L. Schoenhals, P. S. Hüppi

[et al.]. – DOI 10.1155/2019/6873270. – Text : electronic // Neural Plast. – 2019. – Vol. 2019. – URL: <https://doi.org/10.1155/2019/6873270>. – Published: 25.02.2019.

248. Late language emergence at 24 months: an epidemiological study of prevalence, predictors, and covariates / S. R. Zubrick, C. L. Taylor, M. L. Rice, D. W. Slegers. – DOI 10.1044/1092-4388(2007/106) // J Speech Lang Hear Res. – 2007. – Vol. 50, iss. 6. – P. 1562-1592.

249. Leal, G. BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity / G. Leal, D. Comprido, C. B. Duarte. – DOI 10.1016/j.neuropharm.2013.04.005 // Neuropharmacology. – 2014. – Vol. 76 Pt C. – P. 639-656.

250. Lenroot, R. K. Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging / R. K. Lenroot, J. N. Giedd. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2006.06.001 // Neurosci Biobehav Rev. – 2006. – Vol. 30, iss. 6. – P. 718-729.

251. Levite, M. Autoantibodies to glutamate receptors can damage the brain in epilepsy, systemic lupus erythematosus and encephalitis / M. Levite, Y. Ganor. – DOI 10.1586/14737175.8.7.1141 // Expert Rev Neurother. – 2008. – Vol. 8, iss. 7. – P. 1141-1160.

252. Li, Y. Global autism prevalence, and exploring Montessori as a practical educational solution: a systematic review / Y. Li. – DOI 10.3389/fpsy.2025.1604937. – Text : electronic // Front Psychiatry. – 2025. – Vol. 16. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12206700/>. – Published: 16.06.2025.

253. Lidow, M. S. Synchronized overproduction of neurotransmitter receptors in diverse regions of the primate cerebral cortex / M. S. Lidow, P. S. Goldman-Rakic, P. Rakic. – DOI 10.1073/pnas.88.22.10218 // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1991. – Vol. 88, iss. 22. – P. 10218–10221.

254. Liégeois, F. Neural correlates of developmental speech and language disorders: Evidence from neuroimaging / F. Liégeois, A. Mayes, A. Morgan. – DOI 10.1007/s40474-014-0019-1 // Curr Dev Disord Rep. – 2014. – Vol. 1, iss. 3. – P. 215-227.

255. Lindell, A. K. Lateral thinkers are not so laterally minded: hemispheric asymmetry, interaction, and creativity / A. K. Lindell. – DOI 10.1080/1357650X.2010.497813 // *Laterality*. – 2011. – Vol. 16, iss. 4. – P. 479-498.

256. Linguistic and motor abilities of low-birthweight children as assessed by parents and teachers at 8 years of age / A. Yliherva, P. Olsén, E. Mäki-Torkko [et al.]. – DOI 10.1080/08035250152708879 // *Acta Paediatrica*. – 2001. – Vol. 90, iss. 12. – P. 1440-1449.

257. Links among attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and psycholinguistic abilities are different for children with and without developmental language disorder / S. M. Redmond, A. C. Ash, H. Li, Y. Zhang. – DOI 10.1044/2024_AJSLP-23-00388 // *Am J Speech Lang Pathol*. – 2024. – Vol. 33, iss. 5. – P. 2344-2363.

258. L-lysine as adjunctive treatment in patients with schizophrenia: a single-blinded, randomized, cross-over pilot study / C. Wass, D. Klammer, E. Katsarogiannis [et al.]. – DOI 10.1186/1741-7015-9-40 // *BMC Med*. – 2011. – Vol. 9. – P. 40.

259. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy / B. Lozoff, J. Beard, J. Connor [et al.]. – DOI 10.1301/nr.2006.may.S34-S43 // *Nutr Rev*. – 2006. – Vol. 64, iss. 5 Pt 2. – P. S34-S43.

260. Long-term stability of language performance in very preterm, moderate-late preterm, and term children / D. L. Putnick, M. H. Bornstein, S. Eryigit-Madzwamuse, D. Wolke. – DOI 10.1016/j.jpeds.2016.09.006 // *J Pediatr*. – 2017. – Vol. 181. – P. 74-79.e3.

261. Low expressive vocabulary: High heritability as a function of more severe cases / L. S. DeThorne, S. A. Petrill, M. E. Hayiou-Thomas, R. Plomin // *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. – 2005. – Vol. 48, iss. 4. – P. 792-804.

262. Magnetic resonance imaging spectrum of perinatal hypoxic-ischemic brain injury / B. Varghese, R. Xavier, V. C. Manoj [et al.]. – DOI 10.4103/0971-3026.190421 // *Indian J Radiol Imaging*. – 2016. – Vol. 26, iss. 3. – P. 316-327.

263. Male-specific, replicable and functional roles of genetic variants and cerebral gray matter volumes in ADHD: a gene-wide association study across KTN1 and a region-wide functional validation across brain / X. Luo, X. Lin, J. S. Ide [et al.]. – DOI

10.1186/s13034-022-00536-0 // Child Adolesc Psychiatry Ment Health. – 2023. – Vol. 17, iss. 1. – P. 4.

264. Mateos-Aparicio, P. The impact of studying brain plasticity / P. Mateos-Aparicio, A. Rodríguez-Moreno. – DOI 10.3389/fncel.2019.00066 // Front Cell Neurosci. – 2019. – Vol. 13. – P. 66.

265. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats / J. Mairesse, J. Lesage, C. Breton [et al.]. – DOI 10.1152/ajpendo.00574.2006 // Am J Physiol Endocrinol Metab. – 2007. – Vol. 292, iss. 6. – P. E1526-1533.

266. Matthey-Mora, P. P. Sleep disturbances, obesity, and cognitive function in childhood: A mediation analysis / P. P. Matthey-Mora, E. J. Nelson. – DOI 10.1093/cdn/nzab119. – Text : electronic // Curr Dev Nutr. – 2021. – Vol. 5, iss. 10. – URL: [https://cdn.nutrition.org/article/S2475-2991\(22\)10589-5/fulltext](https://cdn.nutrition.org/article/S2475-2991(22)10589-5/fulltext). – Published: Oct 2021.

267. Matthews, M. Attention deficit hyperactivity disorder / M. Matthews, J. T. Nigg, D. A. Fair. – DOI 10.1007/7854_2013_249 // Curr Top Behav Neurosci. – 2014. – Vol. 16. – P. 235-266.

268. Mayes, S. D. Relationship between sluggish cognitive tempo and sleep, psychological, somatic, and cognitive problems and impairment in children with autism and children with ADHD / S. D. Mayes, S. L. Calhoun, D. A. Waschbusch. – DOI 10.1177/1359104520978459 // Clin Child Psychol Psychiatry. – 2021. – Vol. 26, iss. 2. – P. 518-530.

269. McGrath, L. M. Are there shared neural correlates between dyslexia and ADHD? A meta-analysis of voxel-based morphometry studies / L. M. McGrath, C. J. Stoodley. – DOI 10.1186/s11689-019-9287-8 // J Neurodev Disord. – 2019. – Vol. 11, iss. 1. – P. 31.

270. Menyuk, P. Predicting phonological development / P. Menyuk, J. Liebergott, M. Schultz // Precursors of early speech : proceedings of an International Symposium held at The Wenner-Gren Center, Stockholm, September 19–22, 1984 / B. Lindbloom, R. Zetterstrom, eds. – Palgrave Macmillan London, 1986. – P. 79-93. – ISBN 978-1-349-08023-6.

271. Meta-analysis of structural and functional alterations of brain in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder / M. Yu, X. Gao, X. Niu [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyt.2022.1070142. – Text : electronic // Front Psychiatry. – 2023. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.1070142>. – Published: 06.01.2023.

272. Mihov, K. M. Hemispheric specialization and creative thinking: a meta-analytic review of lateralization of creativity / K. M. Mihov, M. Denzler, J. Förster. – DOI 10.1016/j.bandc.2009.12.007 // Brain Cogn. – 2010. Vol. 72, iss. 3. – P. 442-448.

273. Mild hypoxic ischaemic encephalopathy and long term neurodevelopmental outcome - A systematic review / J. M. Conway, B. H. Walsh, G. B. Boylan, D. M. Murray. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2018.02.007 // Early human development. – 2018. – Vol. 120. – P. 80-87.

274. Mild hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE): timing and pattern of MRI brain injury / Y. Li, J. L. Wisnowski, L. Chalak [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-022-02026-7 // Pediatr Res. – 2022. – Vol. 92, iss. 6. – P. 1731-1736.

275. Modeling developmental language difficulties from school entry into adulthood: literacy, mental health, and employment outcomes / J. Law, R. Rush, I. Schoon, S. Parsons. – DOI 10.1044/1092-4388(2009/08-0142) // J Speech Lang Hear Res. – 2009. – Vol. 52, iss. 6. – P. 1401-1416.

276. Molecular and clinical characterization of 25 individuals with exonic deletions of NRXN1 and comprehensive review of the literature / F. Béna, D. L. Bruno, M. Eriksson [et al.]. – DOI 10.1002/ajmg.b.32148 // American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics. – 2013. – Vol. 162B, iss. 4. – P. 388-403.

277. Molecular genetic studies of ADHD and its candidate genes: a review / Z. Li, S. H. Chang, L. Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.psychres.2014.05.005 // Psychiatry Res. – 2014. – Vol. 219, iss. 1. – P. 10-24.

278. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview / T. Banaschewski, K. Becker, S. Scherag [et al.] // European child & adolescent psychiatry,. – 2010. – Vol. 19, iss. 3. – P. 237-257.

279. Molecular mechanisms of synaptogenesis / C. Qi, L. D. Luo, I. Feng, S. Ma. – DOI 10.3389/fnsyn.2022.939793 // Front Synaptic Neurosci. – 2022. – Vol. 14. – P. 939793.
280. Morgan, A. Brain basis of childhood speech and language disorders: are we closer to clinically meaningful MRI markers? / A. Morgan, A. Bonthron, F. J. Liégeois. – DOI 10.1097/MOP.0000000000000420 // Curr Opin Pediatr. – 2016. – Vol. 28, iss. 6. – P. 725-730.
281. Moschos, E. Ultrasound findings of the thyroid gland in children and adolescents / E. Moschos, H. J. Mentzel. – DOI 10.1007/s40477-022-00660-9 // J Ultrasound. – 2023. – Vol. 26, iss. 1. – P. 211-221.
282. MR imaging of the brain in patients with mucopolysaccharidosis / R. Murata, S. Nakajima, A. Tanaka [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 1989. – Vol. 10, iss. 6. – P. 1165-1170.
283. Mueller, K. L. Examining the comorbidity of language disorders and ADHD / K. L. Mueller, J. B. Tomblin. – DOI 10.1097/TLD.0b013e318262010d // Top Lang Disord. – 2012. – Vol. 32, iss. 3. – P. 228-246.
284. Multiple epigenetic factors predict the attention deficit/hyperactivity disorder among the Chinese Han children / Y. Xu, X. T. Chen, M. Luo [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2015.03.006 // J Psychiatr Res. – 2015. – Vol. 64. – P. 40-50.
285. Multiple General Anesthesia in Children: A Systematic Review of Its Effect on Neurodevelopment / G. Colletti, M. Di Bartolomeo, S. Negrello [et al.]. – DOI 10.3390/jpm13050867. – Text : electronic // Journal of personalized medicine. – 2023. – Vol. 13, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.3390/jpm13050867>. – Published: 21.05.2023.
286. Myopia, its prevalence, current therapeutic strategy and recent developments: A Review / H. Singh, H. Singh, U. Latief [et al.]. – DOI 10.4103/ijo.IJO_2415_21 // Indian J Ophthalmol. – 2022. – Vol. 70, iss. 8. – P. 2788-2799.
287. Nag, T. C. Differential expression of syntaxin-1 and synaptophysin in the developing and adult human retina / T. C. Nag, S. Wadhwa. – DOI 10.1007/BF02703642 // J Biosci. – 2001. – Vol. 26, iss. 2. – P. 179-191.

288. Neonatal cerebral ultrasound: anatomical variants and age-related diseases / G. Fichera, R. Stramare, G. Bisogno [et al.]. – DOI 10.1007/s40477-024-00914-8 // Journal of ultrasound. – 2024. – Vol. 27, iss. 4. – P. 993-1002.

289. Neural biomarkers for dyslexia, ADHD, and ADD in the auditory cortex of children / B. Serrallach, C. Groß, V. Bernhofs [et al.]. – DOI 10.3389/fnins.2016.00324 // Front Neurosci. – 2016. – Vol. 10. – P. 324.

290. Neural substrates underpinning intra-individual variability in children with ADHD: A voxel-based morphometry study / H. L. Chiang, H. Y. Lin, W. I. Tseng [et al.]. – DOI 10.1016/j.jfma.2021.06.003 // Journal of the Formosan Medical Association. – 2022. – Vol. 121, iss. 2. – P. 546-556.

291. Neuregulin-1 and neurovascular protection / L. Wu [et al.], ed. – Text : electronic // Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects / F. H. Kobeissy, ed. – Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor & Francis, 2015. – Chapter 39. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299225/>.

292. Neuregulin-1/ErbB network: An emerging modulator of nervous system injury and repair / H. Kataria, A. Alizadeh, S. Karimi-Abdolrezaee. – DOI 10.1016/j.pneurobio.2019.101643. – Text : electronic // Prog Neurobiol. – 2019. – Vol. 180. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101643>. – Published: Sep 2019.

293. Neuroanatomical anomalies of dyslexia: Disambiguating the effects of disorder, performance, and maturation / Z. Xia, F. Hoeft, L. Zhang, H. Shu. – DOI 10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.003 // Neuropsychologia. – 2016. – Vol. 81. – P. 68-78.

294. Neuroimaging genetic analyses of novel candidate genes associated with reading and language / A. Gialluisi, T. Guadalupe, C. Francks, S. E. Fisher. – DOI 10.1016/j.bandl.2016.07.002 // Brain and language. – 2017. – Vol. 172. – P. 9–15.

295. Neuro-psychopathological comorbidities in learning disorders / L. Margari, M. Buttiglione, F. Craig [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2377-13-198 // BMC Neurol. – 2013. – Vol. 13. – P. 198.

296. Newbern, J. Nrg1/ErbB signaling networks in Schwann cell development and myelination / J. Newbern, C. Birchmeier. – DOI 10.1016/j.semcdb.2010.08.008 // *Semin Cell Dev Biol.* – 2010. – Vol. 21, iss. 9. – P. 922-928.

297. Newborns Referred for Therapeutic Hypothermia: Association between Initial Degree of Encephalopathy and Severity of Brain Injury (What About the Newborns with Mild Encephalopathy on Admission?) / M. Gagne-Loranger, M. Sheppard, N. Ali [et al.]. – DOI 10.1055/s-0035-1563712 // *American journal of perinatology.* – 2016. – Vol. 33, iss. 2. – P. 195-202.

298. Niedziela, M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children / M. Niedziela. – DOI 10.1677/erc.1.00882 // *Endocr Relat Cancer.* – 2006. – Vol. 13, iss. 2. – P. 427-453.

299. Nitric oxide pathway genes (NOS1AP and NOS1) are involved in PTSD severity, depression, anxiety, stress and resilience / D. Bruenig, C. P. Morris, D. Mehta [et al.]. – DOI 10.1016/j.gene.2017.04.048 // *Gene.* – 2017. – Vol. 625. – P. 42-48.

300. Nnah, I. C. Brain iron homeostasis: A focus on microglial iron / I. C. Nnah, M. Wessling-Resnick. – DOI 10.3390/ph11040129 // *Pharmaceuticals.* – 2018. – Vol. 11, iss. 4. – P. 129.

301. Ntolka, E. Right-handers have negligibly higher IQ scores than left-handers: Systematic review and meta-analyses / E. Ntolka, M. Papadatou-Pastou. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2017.08.007 // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2018. – Vol. 84. – P. 376-393.

302. Omar, N. A. Neurotrophin-3 and neurotrophin-4: The unsung heroes that lies behind the meninges / N. A. Omar, J. Kumar, S. L. Teoh. – DOI 10.1016/j.npep.2022.102226. – Text : electronic // *Neuropeptides.* – 2022. – Vol. 92. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102226>. – Published: Apr 2022.

303. Opposite associations between individual KIAA0319 polymorphisms and developmental dyslexia risk across populations: A stratified meta-analysis by the study population / S. Shao, Y. Niu, X. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/srep30454. – Text : electronic // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4964335/>. – Published: 28.07.2016.

304. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on mathematics and reading disability in 10-year-old twins / Y. Kovas, C. M. Haworth, N. Harlaar [et al.]. – DOI 10.1111/j.1469-7610.2007.01748..x // J Child Psychol Psychiatry. – 2007. – Vol. 48, iss. 9. – P. 914-922.

305. Packer, M. Cardioprotective effects of Sirtuin-1 and its downstream effectors: Potential role in mediating the heart failure benefits of SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) inhibitors / M. Packer. – DOI 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197. – Text : electronic // Circ Heart Fail. – 2020. – Vol. 13, iss. 9. – URL: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007197>. – Published: 08.09.2020.

306. Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error / D. O. Mutti, G. L. Mitchell, M. L. Moeschberger [et al.] // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2002. – Vol. 43, iss. 12. – P. 3633-3640.

307. Pennington, B. F. From single to multiple deficit models of developmental disorders / B. F. Pennington. – DOI 10.1016/j.cognition.2006.04.008 // Cognition. – 2006. – Vol. 101, iss. 2. – P. 385-413.

308. Pennington, B. F. Relations among speech, language, and reading disorders / B. F. Pennington, D. V. Bishop. – DOI 10.1146/annurev.psych.60.110707.163548 // Annu Rev Psychol. – 2009. – Vol. 60. – P. 283-306.

309. Petersen, S. E. The attention system of the human brain: 20 years after / S. E. Petersen, M. I. Posner. – DOI 10.1146/annurev-neuro-062111-150525 // Annu Rev Neurosci. – 2012. – Vol. 35. – P. 73-89.

310. Peterson, R. L. Developmental dyslexia / R. L. Peterson, B. F. Pennington. – DOI 10.1016/S0140-6736(12)60198-6 // Lancet. – 2012. – Vol. 379, iss. 9830. – P. 1997-2007.

311. Phase 2 of CATALISE: a multinational and multidisciplinary Delphi consensus study of problems with language development: Terminology / D. V. M. Bishop, M. J. Snowling, P. A. Thompson [et al.]. – DOI 10.1111/jcpp.12721 // Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. – 2017. – Vol. 58, iss. 10. – P. 1068-1080.

312. Phenotype refinement for comorbid attention deficit hyperactivity disorder and reading disability / A. R. Sheikhi, N. Martin, D. Hay, J. P. Piek. – DOI 10.1002/ajmg.b.32119 // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2013. – Vol. 162B. – P. 44-54.

313. Plasma trace elements and cognitive function in older men and women: The Rancho Bernardo study / P. Lam, D. Kritz-Silverstein, E. Barrett-Connor [et al.]. – DOI 10.1007/BF02982160 // J Nutr Health Aging. – 2008. – Vol. 12, iss. 1. – P. 22-27.

314. Plomin, R. Generalist genes and learning disabilities / R. Plomin, Y. Kovas. – DOI 10.1037/0033-2909.131.4.592 // Psychol Bull. – 2005. – Vol. 131, iss. 4. – P. 592-617.

315. Plomin, R. Genetics and intelligence differences: five special findings / R. Plomin, I. J. Deary. – DOI 10.1038/mp.2014.105 // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20, iss. 1. – P. 98-108.

316. Positive attributes buffer the negative associations between low intelligence and high psychopathology with educational outcomes / M. S. Hoffmann, E. Leibenluft, A. Stringaris, [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaac.2015.10.013 // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 2016. – Vol. 55, iss. 1. – P. 47-53.

317. Positive parenting and early childhood cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / H. Prime, K. Andrews, A. Markwell [et al.]. – DOI 10.1007/s10567-022-00423-2 // Clin Child Fam Psychol Rev. – 2023. – Vol. 26, iss. 2. – P. 362-400.

318. Prat, C. S. Getting language right: Relating individual differences in right hemisphere contributions to language learning and relearning / C. S. Prat, J. Gallée, B. L. Yamasaki. – DOI 10.1016/j.bandl.2023.105242. – Text : electronic // Brain Lang. – 2023. – Vol. 239. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2023.105242>. – Published: Apr 2023.

319. Predicting language at 2 years of age: A prospective community study / S. Reilly, M. Wake, E. L. Bavin [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2007-0045. – Text : electronic // Pediatrics. – 2007. – Vol. 120. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0045>. – Published: 01.12.2007.

320. Predicting language outcomes at 4 years of age: findings from Early Language in Victoria Study / S. Reilly, M. Wake, O. C. Ukoumunne [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2010-0254. – Text : electronic // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, iss. 6. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0254>. – Published: 08.11.2010.

321. Predictive values of routine blood test results for iron deficiency in children / J. Y. Zhan, S. S. Zheng, W. W. Dong, J. Shao. – DOI 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2020.03.008 // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2020. – Vol. 58, iss. 3. – P. 201-205.

322. Prenatal maternal stress programs infant stress regulation / E. P. Davis, L. M. Glynn, F. Waffarn, C. A. Sandman. – DOI 10.1111/j.1469-7610.2010.02314.x // Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines. – 2011. – Vol. 52, iss. 2. – P. 119-129.

323. Prenatal, perinatal, and neonatal risk factors for specific language impairment: a prospective pregnancy cohort study / A. J. Whitehouse, W. M. Shelton, C. Ing, J. P. Newnham. – DOI 10.1044/2014_JSLHR-L-13-0186 // J Speech Lang Hear Res. – 2014. – Vol. 57, iss. 4. – P. 1418-1427.

324. Preschool predictors of ADHD symptoms and impairment during childhood and adolescence / S. O'Neill, K. Rajendran, S. M. Mahbubani, J. M. Halperin. – DOI 10.1007/s11920-017-0853-z // Curr Psychiatry Rep. – 2017. – Vol. 19, iss. 12. – P. 95.

325. Presynaptic self-depression at developing neocortical synapses / A. Rodríguez-Moreno, A. González-Rueda, A. Banerjee [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuron.2012.10.035 // Neuron. – 2013. – Vol. 77, iss. 1. – P. 35-42.

326. Prevalence and natural history of primary speech and language delay: Findings from a systematic review of the literature / J. Law, J. Boyle, F. Harris [et al.]. – DOI 10.1080/136828200247133 // Int J Lang Commun Disord. – 2000. – Vol. 35, iss. 2. – P. 165-188.

327. Prevalence and predictors of persistent speech sound disorder at eight years old: Findings from a population cohort study / Y. Wren, L. L. Miller, T. J. Peters [et al.]. – DOI 10.1044/2015_JSLHR-S-14-0282 // J Speech Lang Hear Res. – 2016. – Vol. 59, iss. 4. – P. 647-673.

328. Prevalence and therapy rates for stuttering, cluttering, and developmental disorders of speech and language: Evaluation of German health insurance data / M. Sommer, A. Waltersbacher, A. Schlotmann [et al.]. – DOI 10.3389/fnhum.2021.645292. – Text : electronic // Front Hum Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.645292>. – Published: 12.04.2021.

329. Prevalence of motor problems in children with attention deficit hyperactivity disorder in Hong Kong / K. W. Tsui, K. Y. Lai, M. M. Lee [et al.]. – DOI 10.12809/hkmj154591 // Hong Kong Med J. – 2016. – Vol. 22, iss. 2. – P. 98-105.

330. Prevalence of psychiatric disorders in children with speech and language disorders / J. H. Beitchman, R. Nair, M. Clegg [et al.]. – DOI 10.1016/s0002-7138(10)60013-1 // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. – 1986. – Vol. 25, iss. 4. – P. 528-535.

331. Prevalence of reading disability in boys and girls. Results of the Connecticut Longitudinal Study / S. E. Shaywitz, B. A. Shaywitz, J. M. Fletcher, M. D. Escobar // JAMA. – 1990. – Vol. 264, iss. 8. – P. 998-1002.

332. Prevalence of specific language impairment in kindergarten children / J. B. Tomblin, N. L. Records, P. Buckwalter [et al.]. – DOI 10.1044/jslhr.4006.1245 // J Speech Lang Hear Res. – 1997. – Vol. 40, iss. 6. – P. 1245-1260.

333. Primary cilia in neurodevelopmental disorders / E. M. Valente, R. O. Rosti, E. Gibbs, J. G. Gleeson. – DOI 10.1038/nrneurol.2013.247 // Nat Rev Neurol. – 2014. – Vol. 10, iss. 1. – P. 27-36.

334. Quality Control of Structural MRI Images Applied Using FreeSurfer-A Hands-On Workflow to Rate Motion Artifacts / L. L. Backhausen, M. M. Herting, J. Buse [et al.]. – DOI 10.3389/fnins.2016.00558. – Text : electronic // Frontiers in neuroscience. – 2016. – Vol. 10. – URL: <https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00558>. – Published: 06.12.2016.

335. Radlowski, E. C. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development / E. C. Radlowski, R. W. Johnson. – DOI 10.3389/fnhum.2013.00585 // Front. Hum. Neurosci. – 2013. – Vol. 7. – P. 585.

336. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitroprusside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / J. E. C. Hallak, J. P. Maia-de-Oliveira, J. Abrao [et al.]. – DOI 10.1001/jamapsychiatry.2013.1292 // JAMA Psychiatry. – 2013. – Vol. 70, iss. 7. – P. 668-676.

337. Rates of incidental findings in brain magnetic resonance imaging in children / Y. Li, W. K. Thompson, C. Reuter [et al.]. – DOI 10.1001/jamaneurol.2021.0306 // JAMA Neurol. – 2021. – Vol. 78, iss. 5. – P. 578-587.

338. Red Blood Cell Distribution Width and the Platelet Count in Iron-deficient Children Aged 0.5-3 Years / M. D. Akkermans, L. Uijterschout, J. Vloemans [et al.]. – DOI 10.3109/08880018.2015.1085935 // Pediatric hematology and oncology. – 2015. – Vol. 32, iss. 8. – P. 624-632.

339. Red cell distribution width as a prognostic indicator in pediatric heart disease and after surgery / Polat V, Iscan S, Etli M [et al.]. – DOI 10.1155/2014/681679. – Text : electronic // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2014/681679>. – Published: 12.03.2014.

340. Reduced right frontal cortical thickness in children, adolescents and adults with ADHD and its correlation to clinical variables: a cross-sectional study / L. Almeida, J. Ricardo-Garcell, H. Prado [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpsychires.2010.04.026 // Journal of psychiatric research. – 2010. – Vol. 44, iss. 16. – P. 1214-1223.

341. Refractive errors, reading performance, and school achievement among Eskimo children / F. A. Young, G. A. Leary, W. R. Baldwin [et al.]. – DOI 10.1097/00006324-197005000-00007 // Am J Optom Arch Am Acad Optom. – 1970. – Vol. 47, iss. 5. – P. 384-390.

342. Relationship of red cell distribution width with the presence and severity of preeclampsia / R. K. Kurt, Z. Aras, D. B. Silfeler [et al.]. – DOI 10.1177/1076029613490827 // Clin Appl Thromb Hemost. – 2015. – Vol. 21, iss. 2. – P. 128-131.

343. Relationships between hand laterality and verbal and spatial skills in healthy adults balanced for handedness / E. Mellet, G. Jobard, L. Zago [et al.]. – DOI 10.1080/1357650X.2013.796965 // *Laterality*. – 2014. – Vol. 19, iss. 4. – P. 383-404.

344. Report of a Work Group on Sluggish Cognitive Tempo: Key Research Directions and a Consensus Change in Terminology to Cognitive Disengagement Syndrome / S. P. Becker, E. G. Willcutt, D. R. Leopold [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaac.2022.07.821 // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. – 2023. – Vol. 62, iss. 6. – P. 629-645.

345. Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice / C. Pantev, A. Engelien, V. Candia, T. Elbert // *Ann N Y Acad Sci*. – 2001. – Vol. 930. – P. 300-314.

346. Research progress in NOS1AP in neurological and psychiatric diseases / J. Wang, L. Jin, Y. Zhu [et al.]. – DOI 10.1016/j.brainresbull.2016.05.014 // *Brain Res Bull*. – 2016. – Vol. 125. – P. 99-105.

347. Risk factors for speech delay of unknown origin in 3-year-old children / T. F. Campbell, C. A. Dollaghan, H. E. Rockette [et al.]. – DOI: 10.1111/1467-8624.7402002 // *Child Development*. – 2003. – Vol. 74, iss. 2. – P. 346-357.

348. Robertson, C. Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: outcome at 3.5 years / C. Robertson, N. Finer. – DOI 10.1111/j.1469-8749.1985.tb04571.x // *Dev Med Child Neurol*. – 1985. – Vol. 27, iss. 4. – P. 473-784.

349. Role of neurotrophins in central synapse formation and stabilization / C. Vicario-Abejón, D. Owens, R. McKay, M. Segal. – DOI 10.1038/nrn988 // *Nat Rev Neurosci*. – 2002. – Vol. 3, iss. 12. – P. 965-974.

350. Role of sirtuin-1 in diabetic nephropathy / W. Wang, W. Sun, Y. Cheng [et al.]. – DOI 10.1007/s00109-019-01743-7 // *J Mol Med (Berl)*. – 2019. – Vol. 97, iss. 3. – P. 291-309.

351. Ronan, L. Childhood obesity, cortical structure, and executive function in healthy children / L. Ronan, A. Alexander-Bloch, P. C. Fletcher. – DOI 10.1093/cercor/bhz257 // *Cereb Cortex*. – 2020. – Vol. 30, iss. 4. – P. 2519-2528.

352. Rudolph, J. M. Early Language milestones and Specific Language impairment / J. M. Rudolph, L. B. Leonard. – DOI 10.1177/1053815116633861 // *Journal of Early Intervention*. – 2016. – Vol. 38, iss. 1. – P. 41-58.

353. Samson, K. L. I. Iron status, anemia, and iron interventions and their associations with cognitive and academic performance in adolescents: A systematic review / K. L. I. Samson, J. A. J. Fischer, M. L. Roche. – DOI 10.3390/nu14010224 // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14, iss. 1. – P. 224.

354. Scerri, T. S. Genetics of developmental dyslexia / T. S. Scerri, G. Schulte-Körne. – DOI 10.1007/s00787-009-0081-0 // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. – 2010. – Vol. 19, iss. 3. – P. 179-197.

355. Senechal, M. Parental involvement in the development of children's reading skill: a 5-year longitudinal study / M. Senechal, J. LeFevre. – DOI 10.1111/1467-8624.00417 // *Child Dev*. – 2002. – Vol. 73. – P. 445-460.

356. Serial MRI and neurodevelopmental outcome in 9- to 10-year-old children with neonatal encephalopathy / B. J. van Kooij, M. van Handel, R. A. Nivelstein [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2010.02.016 // *J Pediatr*. – 2010. – Vol. 157, iss. 2. – P. 221-227.e2.

357. Serum iron parameters, HFE C282Y genotype, and cognitive performance in older adults: results from the FACIT study / O. J. Schiepers, M. P. van Boxtel, R. H. de Groot [et al.]. – DOI 10.1093/gerona/gdq149 // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. – 2010. – Vol. 65, iss. 12. – P. 1312-1321.

358. Shalev, R. S. Developmental dyscalculia: a prospective six-year follow-up / R. S. Shalev, O. Manor, V. Gross-Tsur. – DOI 10.1017/s0012162205000216 // *Dev Med Child Neurol*. – 2005. – Vol. 47, iss. 2. – P. 121-125.

359. Shared and differentiated motor skill impairments in children with dyslexia and/or attention deficit disorder: From simple to complex sequential coordination / M. È. Marchand-Krynski, O. Morin-Moncet, A. M. Bélanger [et al.]. – DOI 10.1371/journal.pone.0177490. – Text : electronic // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177490>. – Published: 19.05.2017.

360. Shared grey matter correlates of reading and attention / M. M. Lee, B. C. Drury, L. M. McGrath, C. J. Stoodley. – DOI 10.1016/j.bandl.2023.105230. – Text : electronic // Brain Lang. – 2023. – Vol. 237. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2023.105230>. – Published: Feb 2023.

361. Sharma, A. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) / A. Sharma, J. Couture. – DOI 10.1177/1060028013510699 // Ann Pharmacother. – 2014. – Vol. 48, iss. 2. – P. 209-225.

362. Short-term outcomes in infants with mild neonatal encephalopathy: a retrospective, observational study / Y. Aoki, T. Kono, M. Enokizono, K. Okazaki. – DOI 10.1186/s12887-021-02688-y. – Text : electronic // BMC pediatrics. – 2021. – Vol. 21, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02688-y>. – Published: 07.05.2021.

363. Signaling pathways controlling activity-dependent local translation of BDNF and their localization in dendritic arbors / G. Baj, V. Pinhero, V. Vaghi, E. Tongiorgi [et al.] // Journal of cell science. – 2016. – Vol. 129, iss. 14. – P. 2852-2864.

364. Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism / R. Nogueiras, K. M. Habegger, N. Chaudhary [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00022.2011 // Physiol Rev. – 2012. – Vol. 92, iss. 3. – P. 1479-1514.

365. Sirtuin-1 and its relevance in vascular calcification / C. L. Lu, M. T. Liao, Y. C. Hou [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21051593 // Int J Mol Sci. – 2020. – Vol. 21, iss. 5. – P. 1593.

366. Sluggish cognitive tempo is associated with autistic traits and anxiety disorder symptoms in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / O. Ekinci, S. A. İpek Baş, N. Ekinci [et al.]. – DOI 10.1590/1516-4446-2020-0965 // Revista brasileira de psiquiatria. – 2021. – Vol. 43, iss. 2. – P. 153-159.

367. Small nucleus accumbens and large cerebral ventricles in infants and toddlers prior to receiving diagnoses of autism spectrum disorder / T. Shiohama, A. Ortug, J. L. A. Warren [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhab283 // Cereb Cortex. – 2022. – Vol. 32, iss. 6. – P. 1200-1211.

368. Soemantri, A. G. Iron deficiency anemia and educational achievement / A. G. Soemantri, E. Pollitt, I. Kim. – DOI 10.1093/ajcn/42.6.1221 // Am J Clin Nutr. – 1985. – Vol. 42, iss. 6. – P. 1221-1228.

369. Specific language impairment is associated with maternal and family factors / F. B. Diepeveen, P. van Dommelen, A. M. Oudesluys-Murphy, P. H. Verkerk. – DOI 10.1111/cch.12451 // Child: care, health and development. – 2017. – Vol. 43, iss. 3. – P. 401-405.

370. Speech and language disorders in children: Implications for the social security administration's supplemental security income program / S. Rosenbaum, ed. – Washington (DC): National Academies Press (US), 2016. – 288 p.

371. Speech sound disorder at 4 years: prevalence, comorbidities, and predictors in a community cohort of children / P. Eadie, A. Morgan, O. C. Ukoumunne [et al.]. – DOI 10.1111/dmcn.12635 // Developmental medicine and child neurology. – 2015. – Vol. 57, iss. 6. – P. 578-584.

372. Sriram, U. Thyroid nodules / U. Sriram, L. M. Patacsil. – DOI 10.1016/j.disamonth.2004.08.001 // Dis Mon. – 2004. – Vol. 50, iss. 9. – P. 486-526.

373. Stability of sluggish cognitive tempo compared to externalizing and internalizing parent symptom ratings from age 9 to 8 years follow-up in a population-based sample / S. D. Mayes, D. A. Waschbusch, R. E. Mattison [et al.] // Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment. – 2022. – Vol. 44. – P. 913-923.

374. Starling-Alves, I. Beyond the sum of their parts: A multi-dimensional approach to dyscalculia-dyslexia comorbidity integrating studies of the brain, behavior, and genetics / I. Starling-Alves, L. Peters, E. D. Wilkey. – DOI 10.1016/j.dcn.2025.101510. – Text : electronic // Dev Cogn Neurosci. – 2025. – Vol. 72. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2025.101510>. – Published: Apr 2025.

375. Stern, Y. Cognitive reserve and Alzheimer disease / Y. Stern. – DOI 10.1097/01.wad.0000213815.20177.19 // Alzheimer Dis Assoc Disord. – 2006. – Vol. 20, iss. 2. – P. 112-117.

376. Strenze, T. Intelligence and socioeconomic success: A meta-analytic review of longitudinal research / T. Strenze. – DOI 10.1016/j.intell.2006.09.004 // *Intelligence*. – 2007. – Vol. 35, iss. 5. – P. 401-426.

377. Strom, M. A. Asthma, hay fever, and food allergy are associated with caregiver-reported speech disorders in US children / M. A. Strom, J. I. Silverberg. – DOI 10.1111/pai.12580 // *Pediatr Allergy Immunol*. – 2016. – Vol. 27, iss. 6. P. 604-611.

378. Synaptic neoteny of human cortical neurons requires species-specific balancing of SRGAP2-SYNGAP1 cross-inhibition / B. Libé-Philippot, R. Iwata, A. J. Recupero [et al.]. – DOI 10.1016/j.neuron.2024.08.021 // *Neuron*. – 2024. – Vol. 112, iss. 21. – P. 3602-3617.e9.

379. Synaptogenesis in human visual cortex – evidence for synapse elimination during normal development / P. R. Huttenlocher, C. de Courten, L. J. Garey, H. Van der Loos. – DOI 10.1016/0304-3940(82)90379-2 // *Neuroscience Letters*. – 1982. – Vol. 33. – P. 247-252.

380. Talmage, D. A. Mechanisms of neuregulin action / D. A. Talmage. – DOI 10.1002/9780470751251.ch6 // *Novartis Found Symp*. – 2008. – Vol. 289. – P. 74-84.

381. Teasdale, T. W. Degree of myopia in relation to intelligence and educational level / T. W. Teasdale, J. Fuchs, E. Goldschmidt. – DOI 10.1016/s0140-6736(88)90880-x // *Lancet*. – 1988. – Vol. 8642. – P. 1351-1354.

382. Temporal distribution of mRNA expression levels of various genes in the developing human inferior colliculus / V. Sharma, T. C. Nag, S. Wadhwa, T. S. Roy. – DOI 10.1016/j.neulet.2009.06.049 // *Neurosci Lett*. – 2009. – Vol. 461. – P. 229-234.

383. The ABCs of math: a genetic analysis of mathematics and its links with reading ability and general cognitive ability / S. A. Hart, S. A. Petrill, L. A. Thompson, R. Plomin. – DOI 10.1037/a0015115 // *J Educ Psychol*. – 2009. – Vol. 101, iss. 2. – P. 388.

384. The case for low-level BACE1 inhibition for the prevention of Alzheimer disease / McDade E, Voytyuk I, Aisen P [et al.]. – DOI 10.1038/s41582-021-00545-1 // *Nat Rev Neurol*. – 2021. – Vol. 17, iss. 11. – P. 703-771.

385. The correlation between reading and mathematics ability at age twelve has a substantial genetic component / O. S. P. Davis, G. Band, M. Pirinen [et al.]. – DOI 10.1038/ncomms5204. – Text : electronic // Nature communications. – 2014. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.1038/ncomms5204>. – Published: 08.07.2014.

386. The effects of regular aerobic exercise in adolescent period on hippocampal neuron density, apoptosis and spatial memory / N. Uysal, K. Tugyan, B. M. Kayatekin [et al.]. – DOI 10.1016/j.neulet.2005.04.054 // Neurosci Lett. – 2005. – Vol. 383, iss. 3. – P. 241-245.

387. The epidemiology and burden of ten mental disorders in countries of the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN), 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 / GBD 2021 ASEAN Mental Disorders Collaborators. – DOI 10.1016/S2468-2667(25)00098-2 // The Lancet. Public health. – 2025. – Vol. 10, iss. 6. – P. e480-e491.

388. The evolution of Big Data in neuroscience and neurology / L. Dipietro, P. Gonzalez-Mego, C. Ramos-Estebanez [et al.]. – DOI 10.1186/s40537-023-00751-2. – Text : electronic // Journal of big data. – 2023. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40537-023-00751-2>. – Published: 10.07.2023.

389. The frequency of dyscalculia among primary school children / G. Jovanović, Z. Jovanović, J. Banković-Gajić [et al.] // Psychiatr Danub. – 2013. – Vol. 25, iss. 2. – P. 170-174.

390. The genetics of reading disabilities: from phenotypes to candidate genes / W. H. Raskind, B. Peter, T. Richards [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyg.2012.00601 // Front Psychol. – 2013. – Vol. 3. – P. 601.

391. The impact of admission red cell distribution width on the development of poor myocardial perfusion after primary percutaneous intervention / T. Isik, M. Kurt, E. Ayhan [et al.]. – DOI 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.017 // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 224, iss. 1. – P. 143-149.

392. The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study / C. F. Norbury, D. Gooch, C. Wray

[et al.]. – DOI 10.1111/jcpp.12573 // J Child Psychol Psychiatry. – 2016. – Vol. 57, iss. 11. – P. 1247-1257.

393. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder / Hawi Z, Cummins TD, Tong J [et al.]. – DOI 10.1038/mp.2014.183 // Mol Psychiatry. – 2015. – Vol. 20, iss. 3. – P. 289-297.

394. The nature and nurture of ADHD and its comorbidities: A narrative review on twin studies / N. Tistarelli, C. Fagnani, M. Troianiello [et al.]. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2019.12.017 // Neurosci Biobehav Rev. – 2020. – Vol. 109. – P. 63-77.

395. The neuroanatomy of developmental language disorder: a systematic review and meta-analysis / M. T. Ullman, G. M. Clark, M. Y. Pullman [et al.]. – DOI 10.1038/s41562-024-01843-6 // Nat Hum Behav. – 2024. – Vol. 8, iss. 5. – P. 962-975.

396. The polygenic nature and complex genetic architecture of specific learning disorder / M. Georgitsi, I. Dermitzakis, E. Soumelidou, E. Bonti. – DOI 10.3390/brainsci11050631. – Text : electronic // Brain sciences. – 2021. – Vol. 11, iss. 5. – URL: <https://doi.org/10.3390/brainsci11050631>. – Published: 14.05.2021.

397. The prevalence of SCT in China, its comorbidity with ADHD and its association with life events and parental-rearing behaviors / F. Li, J. Luo, Y. Qi [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-023-43225-4. – Text : electronic // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13, iss. 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10560280/>. – Published: 07.10.2023.

398. The retinal pigmentation pathway in human albinism: Not so black and white / R. Bakker, P. E. Wagstaff, C. C. Kruijt [et al.]. – Text : electronic // Progress in retinal and eye research. – 2022. – Vol. 91. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2022.101091>. – Published: Nov 2022.

399. The role of candidate-gene CNTNAP2 in childhood apraxia of speech and specific language impairment / T. M. Centanni, J. N. Sanmann, J. R. Green [et al.]. – DOI 10.1002/ajmg.b.32325 // American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics. – 2015. – Vol. 168, iss. 7. – P. 536-543.

400. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis / G. Polanczyk, M. S. de Lima, B. L. Horta [et al.]. – DOI 10.1176/ajp.2007.164.6.942 // *Am J Psychiatry*. – 2007. – Vol. 164, iss. 6. – P. 942-948.

401. The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease / H. Hampel, R. Vassar, B. De Strooper [et al.]. – DOI 10.1016/j.biopsych.2020.02.001 // *Biological psychiatry*. – 2021. – Vol. 89, iss. 8. – P. 745-756.

402. Tomblin, J. B. Epidemiology of specific language impairment: prenatal and perinatal risk factors / J. B. Tomblin, E. Smith, X. Zhang. – DOI 10.1016/s0021-9924(97)00015-4 // *J Commun Disord*. – 1997. – Vol. 30, iss. 4. – P. 325-343.

403. Tomblin, J. B. Heritability of poor language achievement among twins / J. B. Tomblin, P. R. Buckwalter. – DOI 10.1044/jslhr.4101.188 // *J Speech Lang Hear Res*. – 1998. – Vol. 41, iss. 1. – P. 188-199.

404. Toward defining the neural substrates of ADHD: A controlled structural MRI study in Medication-Naïve adults / N. Makris, L. Liang, J. Biederman [et al.]. – DOI 10.1177/1087054713506041 // *J Atten Disord*. – 2015. – Vol. 19, iss. 11. – P. 944-953.

405. Trajectories of Response to Treatments in Children with ADHD and Word Reading Difficulties / M. Dvorsky, L. Tamm, C. A. Denton [et al.]. – DOI 10.1007/s10802-021-00815-y // *Research on child and adolescent psychopathology*. – 2021. – Vol. 49, iss. 8. – P. 1015-1030.

406. TrkB and TrkC signaling are required for maturation and synaptogenesis of hippocampal connections / A. Martínez, S. Alcántara, V. Borrell [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.18-18-07336.1998 // *J Neurosci*. – 1998. – Vol. 18, iss. 18. – P. 7336-7350.

407. TrkB has a cell-autonomous role in the establishment of hippocampal Schaffer collateral synapses / B. W. Luikart, S. Nef, T. Virmani [et al.]. – DOI 10.1523/JNEUROSCI.0041-05.2005 // *J Neurosci*. – 2005. – Vol. 25, iss. 15. – P. 3774-3786.

408. Two-Year Neurodevelopmental Outcomes After Mild Hypoxic Ischemic Encephalopathy in the Era of Therapeutic Hypothermia / M. Finder, G. B. Boylan, D.

Twomey [et al.]. – DOI 10.1001/jamapediatrics.2019.4011 // JAMA pediatrics. – 2020. – Vol. 174, iss. 1. – P. 48-55.

409. Types of intelligence and academic performance: A systematic review and meta-analysis / R. Lozano-Blasco, A. Quílez-Robres, P. Usán [et al.]. – DOI 10.3390/jintelligence10040123 // J Intell. – 2022. – Vol. 10, iss. 4. – P. 123.

410. Ultrasonography of various thyroid diseases in children and adolescents: a pictorial essay / H. S. Hong, E. H. Lee, S. H. Jeong [et al.]. – DOI 10.3348/kjr.2015.16.2.419 // Korean J Radiol. – 2015. – Vol. 16, iss. 2. – P. 419-429.

411. Understanding comorbidity: A twin study of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder / E. G. Willcutt, B. F. Pennington, R. K. Olson, J. C. DeFries. – DOI 10.1002/ajmg.b.30310 // Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. – 2007. – Vol. 144B, iss. 6. – P. 709-714.

412. Understanding, educating, and supporting children with specific learning disabilities: 50 years of science and practice / E. L. Grigorenko, D. L. Compton, L. S. Fuchs. – DOI 10.1037/amp0000452 // The American psychologist. – 2020. – Vol. 75, iss. 1. – P. 37-51.

413. Using ADHD Medications to Treat Coexisting ADHD and Reading Disorders: A Systematic Review / T. E. Froehlich, J. Fogler, W. J. Barbaresi [et al.]. – DOI 10.1002/cpt.1192 // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2018. – Vol. 104, iss. 4. – P. 619-637.

414. Valerio, L. G. Mammalian iron metabolism / L. G. Valerio. – DOI 10.1080/15376510701556690 // Toxicol Mech Methods. – 2007. – Vol. 17. – P. 497-517.

415. Virtual Histology of cortical thickness and shared neurobiology in 6 psychiatric disorders / Y. Patel, N. Parker, J. Shin [et al.]. – DOI 10.1001/jamapsychiatry.2020.2694 // JAMA Psychiatry. – 2021. – Vol. 78, iss. 1. – P. 47-63.

416. Visible Virchow-Robin spaces on magnetic resonance imaging of Alzheimer's disease patients and normal elderly from the Sunnybrook Dementia Study / J. Ramirez, C. Berezhuk, A. A. McNeely [et al.]. – DOI 10.3233/JAD-132528 // J Alzheimers Dis. – 2014. – Vol. 43, iss. 2. – P. 415-424.

417. Wechsler, D. Wechsler intelligence scale for children – revised / D. Wechsler. – New York: Psychological Corporation, 1974.
418. Weiss, G. Anemia of chronic disease / G. Weiss, L. T. Goodnough. – DOI 10.1056/NEJMra041809 // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 352, iss. 10. – P. 1011-1023.
419. What can cortical development in attention-deficit/hyperactivity disorder teach us about the early developmental mechanisms involved? / S. Ambrosino, P. de Zeeuw, L. M. Wierenga [et al.]. – DOI 10.1093/cercor/bhx182 // Cerebral cortex. – 2017. – Vol. 27, iss. 9. – P. 4624-4634.
420. Widespread cortical thinning is a robust anatomical marker for attention-deficit/hyperactivity disorder / K. L. Narr, R. P. Woods, J. Lin [et al.]. – DOI 10.1097/CHI.0b013e3181b395c0 // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 2009. – Vol. 48, iss. 10. – P. 1014-1022.
421. Willcutt, E. G. Psychiatric comorbidity in children and adolescents with reading disability / E. G. Willcutt, B. F. Pennington // J Child Psychol Psychiatry. – 2000. – Vol. 41, iss. 8. – P. 1039-1048.
422. Willem M. Function, regulation and therapeutic properties of beta-secretase (BACE1) / M. Willem, S. Lammich, C. Haass. – DOI 10.1016/j.semcdb.2009.01.003 // Semin Cell Dev Biol. – 2009. – Vol. 20, iss. 2. – P. 175-182.
423. Wong, M. M. Motivation and academic achievement: the effects of personality traits and the quality of experience / M. M. Wong, M. Csikszentmihalyi. – DOI 10.1111/j.1467-6494.1991.tb00259.x // J Pers. – 1991. – Vol. 59, iss. 3. – P. 539-574.
424. Word Learning by Preschool-Age Children: Differences in Encoding, Re-Encoding, and Consolidation Across Learners During Slow Mapping / K. R. Gordon, S. L. Lowry, N. B. Ohlmann, D. Fitzpatrick. – DOI 10.1044/2022_JSLHR-21-00530 // Journal of speech, language, and hearing research. – 2022. – Vol. 65, iss. 5. – P. 1956-1977.
425. Wu, T. How self-initiated memorized movements become automatic: a functional MRI study / T. Wu, K. Kansaku, M. Hallett. – DOI 10.1152/jn.01052.2003 // J Neurophysiol. – 2004. – Vol. 91, iss. 4. – P. 1690-1698.

426. Zhu, G. Effects of neurotrophin-3 on the differentiation of neural stem cells into neurons and oligodendrocytes / G. Zhu, C. Sun, W. Liu. – DOI 10.3969/j.issn.1673-5374.2012.19.006 // Neural Regen Res. – 2012. -Vol. 7, iss. 19. – P. 1483-1487.

ПРИЛОЖЕНИЕ А**ОПРОСНИК О СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ, АНТЕ- ,
ИНТРАНАТАЛЬНЫХ И РАННИХ НЕОНАТАЛЬНЫХ ФАКТОРАХ**

1. Введите, пожалуйста, индивидуальный номер *:
2. Укажите состояние гинекологического здоровья будущей матери до момента наступления беременности данным ребенком *
 - 1) Без патологии
 - 2) Хроническая невынашиваемость плода
 - 3) Миома матки
 - 4) Гипоплазия матки
 - 5) Однорогая матка
 - 6) Двурогая матка
 - 7) Удвоение матки
 - 8) Клинически узкий таз
 - 9) Перенесенная ранее операция кесарева сечения
 - 10) Другая перенесенная операция на матке
 - 11) Внематочная беременность в анамнезе
 - 12) Гормональные нарушения (изменение уровня женских половых гормонов)
 - 13) Другое:
3. Укажите наличие хронических заболеваний у будущей матери до наступления беременности данным ребенком *
 - 1) Нет хронической патологии
 - 2) Артериальная гипертония
 - 3) Сахарный диабет
 - 4) Порок сердца
 - 5) Хронические заболевания почек
 - 6) Нарушение свертываемости крови
 - 7) Ожирение
 - 8) Другое:
4. Укажите наличие хронических заболеваний у будущего отца до наступления беременности данным ребенком *
 - 1) Нет хронической патологии
 - 2) Артериальная гипертония
 - 3) Сахарный диабет
 - 4) Порок сердца
 - 5) Хронические заболевания почек
 - 6) Нарушение свертываемости крови
 - 7) Ожирение
 - 8) Другое:

5. Укажите возраст биологической матери на момент наступления беременности (в годах) *:
6. Укажите возраст биологического отца на момент наступления беременности (в годах)*:
7. Образование биологической матери на момент наступления беременности*
- 1) Неоконченное среднее
 - 2) Среднее
 - 3) Среднее профессиональное
 - 4) Высшее
 - 5) Высшее, ученая степень
 - 6) Другое:
8. Образование биологической матери на момент заполнения опросника*
- 1) Неоконченное среднее
 - 2) Среднее
 - 3) Среднее профессиональное
 - 4) Высшее
 - 5) Высшее, ученая степень
 - 6) Другое:
9. Образование биологического отца на момент наступления беременности *
- 1) Неоконченное среднее
 - 2) Среднее
 - 3) Среднее профессиональное
 - 4) Высшее
 - 5) Высшее, ученая степень
 - 6) Другое:
10. Образование биологического отца на момент заполнения опросника *
- 1) Неоконченное среднее
 - 2) Среднее
 - 3) Среднее профессиональное
 - 4) Высшее
 - 5) Высшее, ученая степень
 - 6) Другое:
11. Состав семьи на момент беременности *
- 1) Биологические родители проживали вместе до и во время беременности
 - 2) Биологические родители не проживали вместе до и во время беременности
 - 3) Биологические родители начали проживать вместе в период беременности уже после её наступления
 - 4) Биологические родители перестали проживать вместе в период беременности уже после её наступления

5) Биологические родители проживали вместе до беременности, отец ребенка умер в период беременности

6) Другое:

12. Впишите цифрой порядковый номер беременности данным ребенком (какая беременность по счету). *:

13. Укажите количество желанных, но не выношенных беременностей до наступления настоящей беременности (прерывание беременности по собственному желанию не учитывается) *

- 1) 0
- 2) 1
- 3) 2
- 4) 3
- 5) 4
- 6) 5
- 7) более 5

14. Количество родившихся живыми детей до наступления данной беременности *

- 1) не было
- 2) 1
- 3) 2
- 4) 3
- 5) 4
- 6) 5
- 7) более 5

15. Данная беременность наступила *

- 1) Естественным путём
- 2) С помощью ЭКО
- 3) С помощью инъекции сперматозоида в цитоплазму ооцита
- 4) С помощью суррогатного материнства
- 5) С помощью внутриматочной инсеминации (введение в цервикальный канал или матку спермы, полученной вне полового акта)
- 6) Другое:

16. Данная беременность одноплодная или многоплодная? *

- 1) Одноплодная (один ребенок)
- 2) Двойня дихориальная (двуяйцевая)
- 3) Двойня монохориальная (однойяйцевая) диамниотическая (у каждого плода собственное околоплодное пространство)
- 4) Двойня монохориальная (однойяйцевая) моноамниотическая (у плодов общее околоплодное пространство)
- 5) Тройня
- 6) Другое:

17. Употребление биологической матерью алкоголя

	До момента зачатия	От момента зачатия до момента информирования о наступлении беременности	С момента информации о наступлении беременности до её завершения
Практически нет			
Редко (реже 1 раза в месяц)			
Иногда (от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц)			
Неежедневно, но регулярно в эквиваленте более 100 мл. водки, 0,5 литров сухого вина, 1 литра пива			
Часто (несколько раз в неделю)			
Ежедневно			
Неизвестно			
Другое			

18. Употребление биологическим отцом алкоголя на момента зачатия *

- 1) Практически нет (реже 1 раза в месяц)
- 2) Редко (реже 1 раза в месяц)
- 3) Иногда (от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц)
- 4) Неежедневно, но регулярно в эквиваленте более 100 мл. водки, 0,5 литров сухого вина, 1 литра пива
- 5) Часто (несколько раз в неделю)
- 6) Ежедневно
- 7) Неизвестно
- 8) Другое:

19. Курение биологической матерью (включая электронные сигареты с никотином)

	До момента зачатия	От момента зачатия до момента информирования о наступлении беременности	С момента информации о наступлении беременности до её завершения
Нет			
Редко (реже 1 раза в месяц)			
Иногда, от случая к случаю (от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц)			
Иногда, регулярно (несколько раз в неделю)			
Ежедневно (не более 5 сигарет в день)			
Ежедневно (от 5 до 19 сигарет в день)			
Ежедневно (20 и более сигарет в день)			
Неизвестно			
Другое			

20. Курение биологическим отцом до момента зачатия (включая электронные сигареты с никотином) *

- 1) Нет
- 2) Редко
- 3) Иногда, от случая к случаю (от 1 раза в неделю до 1 раза в месяц)
- 4) Иногда, регулярно (несколько раз в неделю)
- 5) Ежедневно (не более 5 сигарет в день)
- 6) Ежедневно (от 5 до 19 сигарет в день)
- 7) Ежедневно (20 и более сигарет в день)
- 8) Неизвестно
- 9) Другое:

21. Употребление наркотических веществ биологической матерью

	До беременности	В период беременности
Нет		
Да		
Да, но было давно до момента зачатия		
Неизвестно		
Другое		

22. Употребление наркотических веществ биологическим отцом до момента зачатия *

- 1) Нет
- 2) Да
- 3) Да, но было давно до момента зачатия
- 4) Неизвестно
- 5) Другое:

23. Отметьте, пожалуйста, какие явления с Вашим здоровьем отмечались в течение беременности

(Можно выбрать несколько вариантов в столбиках, соответствующим срокам беременности)

	до 6 недели беремен- ности	С 7 до 12 нед.	С 13 до 18 нед.	С 19 до 24 нед.	С 25 до 30 нед.	С 31 до 36 нед.	С 37 недели
Неблагоприятных явлений не было							
Преждевременные роды							
Анемия							
Пониженный уровень белка							
Токсикоз							
Угроза прерывания							
Повышенный тонус матки							
Острая респираторная инфекция							
Избыточная прибавка веса							
Отеки							

	до 6 недели беремен- ности	С 7 до 12 нед.	С 13 до 18 нед.	С 19 до 24 нед.	С 25 до 30 нед.	С 31 до 36 нед.	С 37 недели
Диабет беременных							
Артериальная гипертония							
Отслойка плаценты							
Предлежание плаценты (низкое прикрепление плаценты)							
Старение плаценты							
Тазовое предлежание плода							
Поперечное или косое положение плода							
Маточное кровотечение, кровянистые выделения							
Фетоплацентарная недостаточность							
Внутриутробная инфекция							
Раскрытие шейки матки до родов (истмико-цервикаль- ная недостаточность)							
Короткая шейка матки							
Маловодие							
Многоводие							
Узел пуповины							
Преэклампсия							
Эклампсия							
Резус-конфликт							
Конфликт по группе крови							
Экстренная операция с общим наркозом							
Гибель второго плода							
Артериальная гипотония							
Нарушение свертываемости крови							
Нефропатия							
Острый пиелонефрит							
Обострение полиноза							
Обострение бронхиальной астмы							
Гепатит							
Цирроз							
Кишечная инфекция							
КОВИД-19							
Эпилептические приступы							
Обмороки							
Черепно-мозговая травма							
Недосыпание частое							
Так называемая «смена дня и ночи»							

	до 6 недели беремен- ности	С 7 до 12 нед.	С 13 до 18 нед.	С 19 до 24 нед.	С 25 до 30 нед.	С 31 до 36 нед.	С 37 недели
Экологические вредности							
Смог							
Прием антибиотиков							
Прием противосудорожных препаратов							
Прием психотропных препаратов							
Прием антигистаминных препаратов							
Прием препаратов, регулирующих свертывание крови							
Инфекции мочевыводящих путей (не почек), циститы							
Гипотиреоз							
Обвитие пуповиной							
Другие состояния (подробней можно будет указать в следующем вопросе)							

24. Если имелись другие патологические состояния в период беременности, перечислите их здесь и укажите, на каком сроке беременности они отмечались:

25. Стрессы в период беременности у матери

	До 6-й недели беремен- ности	С 7 до 12 нед.	С 13 до 18 нед.	С 19 до 24 нед.	С 25 до 30 нед.	С 31 до 36 нед.	С 37 недели
Отсутствовали							
Присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности							
Присутствовали часто или постоянно							
Одно или несколько серьёзных стрессовых событий							
Пункты 3 и 4 одновременно							
Другое							

26. Если отмечались стрессы в период беременности, укажите их характер *
(Можно выбрать более одного ответа)

- 1) Рабочие стрессы
- 2) Учебные стрессы
- 3) Напряженный ритм жизни
- 4) Семейные конфликты
- 5) Утрата близкого человека

- 6) Переживания за близкого человека
- 7) Переживания за исход беременности
- 8) Уход за ребенком/детьми до 2 лет к моменту наступления беременности
- 9) Частые переезды
- 10) Многодетная семья при отсутствии помощников по уходу за детьми
- 11) В принципе склонна к переживаниям
- 12) Другое:

27. Работа/учеба (включая дистантную форму) матери в период беременности *

- 1) Не работала/училась на протяжении всей беременности
- 2) Не работала/училась на протяжении большей части беременности
- 3) Не работала/училась с 7 месяца беременности
- 4) Работала/училась на всем протяжении беременности
- 5) Другое:

28. Связана ли была работа/учеба в период беременности с резкими запахами (резина, пластмасса, другие пахучие материалы, медикаменты, химические вещества типа краски для волос, реагентов и пр.) или контактами с химическими веществами *

- 1) Нет
- 2) Да
- 3) Другое:

29. Находилась ли будущая мама в момент беременности рядом с помещениями, где проводится ремонт (поклейка обоев, покраска, выравнивание стен и полов, шпаклевка и пр.), который обычно сопровождается особыми запахами или большим объёмом пыли

	До 6-й недели беремен ности	С 7 до 12 нед.	С 13 до 18 нед.	С 19 до 24 нед.	С 25 до 30 нед.	С 31 до 36 нед.	С 37 недели
Нет							
Да							
Другое							

30. Раскройте пункт «другое» из предыдущего вопроса

31. Состояние плода в период беременности *

- 1) Без патологии
- 2) Гипоксия плода
- 3) Задержка внутриутробного развития
- 4) Порок развития мозга
- 5) Порок развития сердца
- 6) Другое:

32. Срок наступления родов *

- 1) Роды наступили в срок (с 37-й по 42 неделю включительно)

- 2) Роды наступили преждевременно до 37-й недели (ребенок недоношенный)
- 3) Роды запоздалые, позже срока 42 недели (ребенок переносенный)
- 4) Другое:

33. На каком сроке беременности в неделях наступили роды *
(Например, при родах на 38-й неделе, достаточно ввести цифру 38)

- 1) Тип родов *
- 2) Самопроизвольные самостоятельные
- 3) Роды оперативные плановые
- 4) Роды начавшиеся самостоятельно, но далее оперированные
- 5) Роды оперативные с самого начала по экстренным показаниям
- 6) Другое:

34. Стимуляция родов *

- 1) Не стимулированные
- 2) Стимулированные медикаментозно
- 3) Стимулированные проколом пузыря
- 4) Пункты 2 и 3 одновременно
- 5) Другое:
- 6) Вспомогательные пособия при родах *
- 7) Не применялись
- 8) Ручное выдавливание
- 9) Вакуум-экстракция
- 10) Наложение щипцов
- 11) Другое:

35. Отхождение вод в родах *

- 1) Своевременно (при полном раскрытии шейки матки)
- 2) Раннее отхождение (с момента наступления схваток до полного раскрытия шейки матки)
- 3) Преждевременно (до наступления схваток)
- 4) Другое:

36. Длительность родов *

- 1) Нормальная (9 -12 часов для первородящих, 6 - 9 часов для повторнородящих)
- 2) Умеренно быстрые роды (6 - 8 часов для первородящих, 4- 6 часа для повторнородящих)
- 3) Быстрые роды (4 - 6 часов для первородящих, 2 - 4 часа для повторнородящих)
- 4) Стремительные роды (менее 4 часов для первородящих, менее 2 часов для повторнородящих)
- 5) Умеренно затяжные роды (13 - 18 часов у первородящих, 10- 13 часов у повторнородящих)
- 6) Затяжные роды (более 18 часов у первородящих, более 13 часов у повторнородящих)

7) Другое:

37. Использовалась ли в родах анестезия (наркоз)? *

- 1) Нет
- 2) Использовалась эпидуральная анестезия
- 3) Использовалась спинальная анестезия
- 4) Использовалась комбинированная (спинально-эпидуральная) анестезия
- 5) Использовалась общая анестезия
- 6) Другое:

38. Состояние новорожденного в родах *

- 1) Без патологии
- 2) Гипоксия мозга
- 3) Асфиксия
- 4) Травма головного мозга
- 5) Дыхательная недостаточность
- 6) Воды тёмного, зеленого цвета
- 7) Обвитие пуповиной вокруг шеи: 1 кратное
- 8) Обвитие пуповиной вокруг шеи: 2 кратное
- 9) Обвитие пуповиной вокруг шеи: 3 кратное
- 10) Кефалогематома
- 11) Другое:

39. Место, где проходили роды *

- 1) В родильном доме, стационаре
- 2) Дома без привлечения медиков
- 3) Дома с привлечением акушерки
- 4) Дома с привлечением врача акушера-гинеколога
- 5) Другое:

40. Техника родов *

- 1) Традиционная
- 2) Роды в воде
- 3) Роды с использованием шара
- 4) Вертикальные роды
- 5) Операция (кесарево сечение)
- 6) Другое:

41. Первая цифра оценки по АПГАР в баллах (оценка по АПГАР состоит из двух цифр, например 5/6 баллов или 9/9 баллов).

Введите первую цифру, вторую цифру необходимо будет ввести в следующем вопросе:

42. Вторая цифра оценки по АПГАР в баллах (оценка по АПГАР состоит из двух цифр, например 5/6 баллов или 9/9 баллов)

Введите вторую цифру, первую цифру необходимо было ввести в предыдущем вопросе:

43. Дополнительная важная информация о родах (если есть):

44. Отметьте состояние новорожденного ребенка в течение ПЕРВОЙ недели жизни *

- 1) Без особенностей
- 2) Находился в блоке интенсивной терапии
- 3) Находился в реанимации на ИВЛ до 3 часов
- 4) Находился в реанимации на ИВЛ от 3 часов до суток
- 5) Находился в реанимации на ИВЛ от 1 до 3 суток
- 6) Находился в реанимации на ИВЛ более 3 суток
- 7) Не сосал/вяло сосал грудь
- 8) Беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал
- 9) Мало спал, но был спокойным, "перепутал день и ночь"
- 10) Был вялым, сонливым, было трудно разбудить
- 11) Частые обильные срыгивания
- 12) Рвоты фонтаном
- 13) Судороги 1 кратные
- 14) Судороги многократные
- 15) Интенсивная желтуха
- 16) Болезненные колики в животе
- 17) Тяжелая молочница
- 18) Аллергические высыпания на коже
- 19) Прооперирован (конкретней в следующем вопросе)
- 20) Другое
- 21) Запоры
- 22) Другое:

45. Если ребенок был прооперирован на первой неделе жизни - укажите причину операции и длительность наркоза

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б1. ПОЛНЫЕ ДАННЫЕ РАССЧЕТОВ ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ ИМЕТЬ РАЗНЫЕ ВИДЫ И КОМБИНАЦИИ ПАТОЛОГИИ ДЛЯ ДОСТОВЕРНЫХ ФАКТОРОВ

Факторы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ	
	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
Хронические заболевания у матерей в целом до наступления беременности	-	-	3,31 [1,48-7,40]	0,002	3,15 [1,66-5,96]	0,000
Нарушения свертываемости крови у матерей до наступления беременности	5,62 [1,15–7,53]	0,01	13,93 [2,43-9,71]	0,003	8,70 [1,64-6,12]	0,003
Ожирение у матерей до наступления беременности	5,62 [1,15–7,53]	0,01	-	-	-	-
Наличие гинекологической патологии к моменту наступления беременности	-	-	7,89 [2,09-29,80]	0,000	2,25 [1,14-14,44]	0,018
Наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей к моменту наступления беременности	2,69 [0,85–8,49]	0,045	-	-	6,15 [1,91-19,86]	0,001
Хронические заболевания у отцов в целом до наступления беременности у матери	-	-	3,61 [1,51-8,67]	0,003	2,89 [1,40-5,99]	0,003
Наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей до наступления беременности у матери	2,05 [1,26–3,33]	0,003	3,57 [1,64-7,78]	0,001	2,94 [1,60-5,41]	0,000
Наличие хронической патологии у обоих родителей до наступления беременности у матери	-	-	6,24 [1,94-20,06]	0,001	5,42 [1,96-14,97]	0,000
Курение матерью (включая электронные сигареты с никотином) до наступления беременности	2,03 [1,13–3,66]	0,018	-	-	-	-
Употребление алкоголя отцами несколько раз в неделю и чаще до наступления беременности у матери	-	-	6,27 [1,95-20,17]	0,001	-	-
Зачатие с использованием ВРТ	6,93 [1,91-25,08]	0,000	7,79 [1,49-40,8]	0,005	8,31 [2,00-34,5]	0,001
Рождение ребёнка первым по счёту	-	-	-	-	2,12 [1,16-3,87]	0,013
Многоплодная беременность	-	-	-	-	13,67 [1,49-124,86]	0,003

Продолжение таблицы Б1

Факторы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ	
	ОШ [95% ДИ]	P	ОШ [95% ДИ]	P	ОШ [95% ДИ]	P
Повышенный уровень стрессов у матери в целом на 7-12-й неделе беременности	3,80 [1,95-7,40]	0,000	7,83 [2,49-24,65]	0,000	7,48 [3,12-17,92]	0,000
Стрессы у матери присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности на 7-12-й неделе беременности	-	-	6,24 [1,88-20,76]	0,001	5,72 [2,14-15,26]	0,000
Одно или несколько серьёзных стрессовых событий у матери на 7-12-й неделе беременности	-	-	8,18 [2,14-31,22]	0,000	8,57 [2,81-26,14]	0,000
Присутствовали часто или постоянно, одно или несколько серьёзных стрессовых событий у матери на 7-12-й неделе беременности	-	-	-	-	12,11 [1,21-20,84]	0,008
Повышенный уровень стрессов у матери в целом на 13-18-й неделе беременности	2,79 [1,40- 5,58]	0,003	-	-	3,50 [1,43-8,56]	0,005
Стрессы у матери присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности на 13-18-й неделе беременности	-	-	-	-	4,49 [1,53-13,21]	0,004
Стрессы у матери присутствовали часто или постоянно + одно или несколько серьёзных стрессовых событий на 13-18-й неделе беременности	-	-	8,42 [1,52-46,47]	0,005	12,91 [1,28-29,86]	0,006
Повышенный уровень стрессов у матери в целом на 19-24-й неделе беременности	3,83 [1,92-7,62]	0,000	5,00 [1,62-15,47]	0,003	5,93 [2,33-15,10]	0,000
Стрессы у матери присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности на 19-24-й неделе беременности	-	-	-	-	4,42 [1,53-12,81]	0,004
Одно или несколько серьёзных стрессовых событий у матери на 19-24-й неделе беременности	-	-	-	-	8,42 [1,86-38,08]	0,001
Повышенный уровень стрессов у матери в целом на 25-30-й неделе беременности	3,27 [1,66-6,41]	0,000	4,74 [1,54-14,62]	0,004	-	-

Продолжение таблицы Б1

Факторы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ	
	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
Стрессы у матери присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности на 25-30-й неделе беременности	3,39 [1,26-9,16]	0,012	-	-	4,85 [1,53-15,36]	0,004
Повышенный уровень стрессов у матери в целом на 31- 36-й неделе беременности	5,51 [2,60–11,65]	0,000	6,83 [2,09-22,38]	0,000	6,989 [2,717-17,973]	0,000
Стрессы у матери присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности на 31- 36-й неделе беременности	5,07 [1,68–15,29]	0,002	7,44 [1,71-32,28]	0,003	6,85 [1,96-23,90]	0,001
Одно или несколько серьёзных стрессовых событий у матери на 31- 36-й неделе беременности	-	-	-	-	5,60 [1,38-22,63]	0,008
Стрессы у матери присутствовали часто или постоянно + одно или несколько серьёзных стрессовых событий на 31- 36-й неделе беременности	-	-	6,41 [1,27-32,45]	0,012	-	-
Повышенный уровень стрессов у матери в целом с 37-й недели беременности	4,36 [2,22-8,55]	0,000	4,64 [1,56-13,81]	0,003	6,86 [2,80-16,77]	0,000
Стрессы у матери присутствовали, но не превышали уровень в период вне беременности с 37-й недели беременности	5,05 [1,51-16,90]	0,004	8,42 [1,86-38,08]	0,001	9,30 [2,48-34,92]	0,000
Стрессы у матери присутствовали часто или постоянно + одно или несколько серьёзных стрессовых событий с 37-й недели беременности	-	-	11,88 [1,81-77,88]	0,002	-	-
Тип материнского стресса «семейные конфликты» при беременности	1,95 [1,14–3,34]	0,015	-	-	2,83 [1,48-5,41]	0,001
Тип материнского стресса «в принципе склонна к переживаниям» при беременности	2,02 [1,17–3,48]	0,010	-	-	-	-
Тип материнского стресса «переживания за близкого человека» при беременности	-	-	4,55 [1,86-11,15]	0,000	-	-
Тип материнского стресса «переживания за исход беременности» при беременности	-	-	-	-	2,27 [1,18-4,36]	0,012

Продолжение таблицы Б1

Факторы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ	
	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
Все типы стрессовых событий у матери в целом при беременности, за исключением ухода за детьми до 2 лет к моменту наступления беременности	2,23 [1,16–4,29]	0,014	-	-	-	-
Анемия у матери до 6-й недели беременности	-	-	4,5 [1,68 – 11,98]	0,001	-	-
Две и более патологии беременности с 7-й по 12-ю неделю беременности	2,20 [1,07-4,52]	0,03	-	-	-	-
Угроза прерывания беременности с 7-й по 12-ю неделю беременности	3,72 [1,25-11,06]	0,012	-	-	-	-
Две и более патологии беременности с 13-й по 18-ю неделю беременности	2,62 [1,22-5,57]	0,011	-	-	-	-
Угроза прерывания беременности с 13-й по 18-ю неделю беременности	4,65 [1,44-15,04]	0,005	-	-	-	-
Анемия у матери с 13-й по 18-ю неделю беременности	-	-	-	-	3,51 [1,40 – 8,82]	0,005
Нарушение свертываемости крови у матери с 13-й по 18-ю неделю беременности	4,86 [0,96-24,58]	0,038	-	-	-	-
Две и более патологии беременности с 19-й по 24-ю неделю беременности	5,16 [2,37–11,25]	0,000	4,09 [1,28-13,07]	0,012	4,28 [1,64 – 11,2]	0,002
Угроза прерывания беременности с 19-й по 24-ю неделю беременности	5,11 [1,60-16,34]	0,003	-	-	-	-
Нарушение свертываемости крови у матери с 19-й по 24-ю неделю беременности	5,70 [1,16–28,06]	0,017	-	-	-	-
Повышенный тонус матки у матери с 19-й по 24-ю неделю беременности	2,46 [1,19 – 5,07]	0,012	-	-	-	-
Отёки у матери с 19-й по 24-ю неделю беременности	3,69 [1,11–12,37]	0,024	-	-	-	-
Одна и более патологии беременности с 25-й по 30-ю неделю беременности	2,05 [1,21-3,47]	0,008	-	-	-	-
Две и более патологии беременности с 25-й по 30-ю неделю беременности	4,1 [1,98-8,52]	0,000	-	-	4,24 [1,72-10,14]	0,001

Продолжение таблицы Б1

Факторы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ	
	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
Угроза прерывания беременности с 25-й по 30-ю неделю беременности	5,70 [1,53–21,31]	0,004	-	-	7,89 [1,89-33,08]	0,001
Нарушение свертываемости крови у матери с 25-й по 30-ю неделю беременности	4,46 [1,15-17,25]	0,019	-	-	-	-
Прием женских гормоносодержащих препаратов с 25-й по 30-ю неделю беременности	-	-	10,73 [1,69-68,17]	0,002	7,53 [1,33-42,65]	0,008
Отёки у матери с 25-й по 30-ю неделю беременности	2,81 [1,21 – 6,49]	0,013	-	-	-	-
Одна и более патологии беременности с 31-й по 36-ю неделю беременности	2,18 [1,27–3,71]	0,004	-	-	3,16 [1,48-5,74]	0,002
Две и более патологии беременности с 31-й по 36-ю неделю беременности	4,2 [2,1-8,26]	0,000	4,89 [1,62-14,73]	0,003	5,87 [2,38-14,5]	0,000
Повышенный тонус матки у матери с 31-й по 36-ю неделю беременности	3,49 [1,49–8,14]	0,003	-	-	3,89 [1,44–10,52]	0,005
Нарушение свертываемости крови у матери с 31-й по 36-ю неделю беременности	4,3 [1,11-16,65]	0,023	-	-	-	-
Избыточная прибавка веса у матери с 31-й по 36-ю неделю беременности	-	-	-	-	3,89 [1,44-10,42]	0,005
Две и более патологии беременности с 37-й недели беременности	3,05 [1,54-6,04]	0,001	-	-	-	-
Преждевременные роды	-	-	-	-	6,041 [1,89-19,29]	0,001
Применение эпидурального наркоза в родах	1,92 [1,16-3,15]	0,01	3,18 [1,38-7,33]	0,005	3,20 [1,68-6,08]	0,000
Патология состояния новорожденного в родах в целом	2,21 [1,24-3,92]	0,006	-	-	3,08 [1,53-6,21]	0,001
Не сосал/вяло сосал грудь	5,17 [2,08-12,83]	0,000	5,94 [1,74-20,33]	0,002	6,38 [2,29-17,75]	0,000

Окончание таблицы Б1

Факторы	ЛКН		ЛКН + СДВГ		СДВГ	
	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р	ОШ [95% ДИ]	Р
Беспокойно и мало спал, часто кричал и плакал	4,49 [1,79-11,32]	0,001	-	-	-	-
Был вялым, сонливым, было трудно разбудить	4,28 [1,08-16,90]	0,025	-	-	6,78 [1,56-29,38]	0,004
Частые обильные срыгивания	9,49 [2,04-44,18]	0,001	11,75 [1,87-73,91]	0,001	8,0 [1,42-45,0]	0,006
Получал ИВЛ	22,59 [2,76-186,06]	0,000	24,00 [2,03-284,2]	0,000	28,80 [3,23-256,98]	0,000
Симптоматика неврологического неблагополучия	5,60 [2,91-10,76]	0,000	6,67 [2,52-17,62]	0,000	5,44 [2,48-11,95]	0,000
Наличие признаков нарушенного самочувствия в целом (неврологические и соматические вместе) на первой неделе жизни	2,207 [1,24-3,92]	0,000	3,91 [1,71-8,96]	0,001	3,26 [1,71-6,18]	0,000

ПРИЛОЖЕНИЕ В

ПОЛНЫЕ ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ И РЕЗУЛЬТАТОВ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВТОРОЙ ЧАСТИ ВТОРОГО ЭТАПА ИССЛЕДОВАНИЯ, НЕ ВОШЕДШИЕ В ГЛАВУ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица В1. Индекс массы тела и острота зрения участников исследования

	Показатели	Индекс массы тела	Острота зрения с левого глаза	Острота зрения с правого глаза
Девочки	N	387	387	387
	M	18,13	0,68	0,69
	SD	3,76	0,38	0,39
	Me	17,60	0,90	1,00
Мальчики	N	342	342	342
	M	19,12	0,80	0,80
	SD	4,62	0,33	0,34
	Me	18,03	1,00	1,00
Всего	N	729	729	729
	M	18,60	0,74	0,74
	SD	4,21	0,37	0,37
	Me	17,74	1,00	1,00
P		0,002	0,000	0,000
Примечание: N – количество, M – среднее значение, SD – среднее квадратичное отклонение, Me – медиана, P – значимость различий между девочками и мальчиками				

Таблица В2. Связь категориальных когнитивных факторов с количественными гематологическими показателями, ИМТ и остротой зрения

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Когнитивные кластеры	Более успешный	N	435	431	435	433	433	433	451	441	455	450	279	623	623	623
		M	133,85	4,85	84,51	13,19	11,06	30,82	72,87	0,96	4,95	16,95	5,04	18,55	0,71	0,72
		SD	7,69	0,32	3,85	0,77	3,53	1,83	4,45	0,72	0,52	6,26	0,37	4,06	0,37	0,37
		Me	134,00	4,83	84,50	13,10	10,80	31,00	72,89	1,00	4,92	16,20	5,00	17,60	1,00	1,00
	Менее успешный	N	293	292	293	293	292	292	295	288	294	288	164	389	389	389
		M	132,82	4,81	85,10	13,20	11,34	30,96	73,38	0,97	4,98	15,68	5,03	18,50	0,73	0,75
		SD	8,51	0,35	3,65	0,72	3,27	1,68	4,22	0,81	0,47	5,69	0,28	4,22	0,37	0,37
		Me	133,00	4,80	85,10	13,20	11,05	31,00	73,30	1,00	4,99	15,65	5,00	17,74	1,00	1,00
	P ¹		0,132	0,284	0,088	0,421	0,223	0,426	0,092	0,572	0,454	0,019	0,963	0,823	0,275	0,147
Количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН	0 субтестов	N	94	94	94	94	93	94	96	92	96	93	65	131	131	131
		M	135,01	4,87	84,86	13,14	10,74	31,02	73,02	0,86	4,95	17,70	5,05	17,96	0,70	0,71
		SD	7,28	0,30	3,58	0,65	3,23	1,58	4,27	0,65	0,49	6,52	0,32	3,61	0,38	0,39
		Me	135,00	4,85	85,15	13,00	10,30	31,15	72,68	1,00	4,95	16,50	5,06	17,41	1,00	1,00
	1 субтест	N	186	186	186	186	186	186	197	196	198	195	118	264	264	264
		M	133,94	4,85	84,46	13,12	11,22	31,00	73,20	0,99	4,97	16,53	4,99	18,45	0,70	0,70
		SD	8,00	0,32	3,53	0,75	3,56	1,61	4,67	0,67	0,41	5,61	0,28	3,71	0,38	0,38
		Me	134,00	4,80	84,20	13,00	11,00	31,00	73,28	1,00	4,94	16,00	4,96	17,85	1,00	1,00

Продолжение таблицы В2

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН	2 субтеста	N	214	214	214	213	213	213	220	215	222	222	124	299	299	299
		M	133,16	4,84	84,79	13,20	10,99	30,78	73,05	0,97	4,98	16,39	5,07	18,77	0,73	0,72
		SD	8,71	0,35	4,08	0,78	3,46	1,88	4,44	0,79	0,55	6,61	0,43	4,37	0,37	0,37
		Me	133,00	4,84	84,85	13,20	10,80	30,80	73,22	1,00	5,00	16,25	5,00	17,67	1,00	1,00
	3 субтеста	N	154	149	154	153	154	153	153	151	153	149	88	211	211	211
		M	132,59	4,83	84,67	13,28	11,58	30,63	73,01	0,95	4,95	16,19	5,06	18,34	0,75	0,77
		SD	8,08	0,36	3,64	0,80	3,47	1,92	4,31	0,85	0,52	5,76	0,28	3,73	0,36	0,35
		Me	133,00	4,81	85,00	13,20	11,05	30,90	72,82	1,00	4,90	16,10	5,00	17,58	1,00	1,00
	4 субтеста	N	58	58	58	58	57	57	58	53	58	58	34	79	79	79
		M	133,38	4,80	85,22	13,27	11,01	31,11	73,07	1,10	4,93	15,51	5,06	19,50	0,71	0,74
		SD	6,38	0,31	4,28	0,64	3,30	1,83	3,65	0,76	0,60	5,62	0,34	5,83	0,39	0,37
		Me	133,00	4,81	84,95	13,20	11,00	31,30	72,88	1,00	4,90	14,35	5,02	17,85	1,00	1,00
	5 субтестов	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	17	12	23	23	23
		M	132,22	4,77	85,43	13,17	12,09	31,06	72,30	0,88	4,87	16,09	4,98	18,20	0,78	0,82
		SD	7,66	0,31	3,16	0,50	3,05	1,45	3,41	0,89	0,39	5,52	0,35	4,13	0,35	0,33
		Me	135,00	4,82	85,35	13,10	11,40	30,70	72,03	1,00	4,94	16,50	5,00	17,74	1,00	1,00
	6 субтестов	N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	2	5	5	5
		M	127,00	4,56	85,75	13,03	11,58	32,03	75,40	0,45	4,91	13,05	5,15	16,46	0,98	0,94
		SD	7,07	0,16	5,29	0,65	1,90	1,63	5,29	0,51	0,29	2,80	0,21	1,56	0,04	0,13
		Me	127,50	4,57	85,35	13,20	11,80	32,05	73,40	0,39	4,85	13,65	5,15	16,64	1,00	1,00
	P ¹		0,167	0,466	0,735	0,543	0,370	0,511	0,968	0,049	0,840	0,362	0,515	0,297	0,438	0,203

Продолжение таблицы В2

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Три и более субтестов, выполненных на уровне ЛКН	Менее 3 субтестов на уровне ЛКН	N	494	494	494	493	492	493	513	503	516	510	307	694	694	694
		M	133,81	4,85	84,68	13,16	11,03	30,91	73,10	0,96	4,97	16,68	5,03	18,50	0,71	0,71
		SD	8,20	0,33	3,78	0,75	3,45	1,73	4,49	0,72	0,49	6,23	0,36	4,00	0,38	0,38
		Me	134,00	4,82	84,70	13,10	10,80	31,00	73,20	1,00	4,97	16,20	5,00	17,65	1,00	1,00
	Более трех субтестов на уровне ЛКН	N	234	229	234	233	233	232	233	226	233	228	136	318	318	318
		M	132,66	4,81	84,88	13,26	11,48	30,81	73,01	0,97	4,94	15,95	5,06	18,59	0,74	0,77
		SD	7,64	0,34	3,79	0,74	3,37	1,87	4,10	0,83	0,53	5,66	0,30	4,37	0,36	0,35
		Me	133,00	4,80	85,00	13,20	11,10	31,00	72,82	1,00	4,90	15,65	5,00	17,60	1,00	1,00
	P ¹		0,064	0,296	0,457	0,051	0,090	0,413	0,767	0,692	0,241	0,172	0,246	0,237	0,158	0,012
Математика, успеваемость	Оценка 2	N	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	4	4	4
		M	131,50	4,81	83,50	13,70	9,75	30,60	71,94	1,00	4,85	20,25	4,90	20,59	0,53	0,53
		SD	2,12	0,15	1,70	0,00	1,91	0,71	1,48	0,00	0,35	11,95		6,56	0,55	0,55
		Me	131,50	4,81	83,50	13,70	9,75	30,60	71,94	1,00	4,85	20,25	4,90	17,69	0,55	0,55
	Оценка 3	N	140	140	140	139	139	140	143	143	144	140	85	192	192	192
		M	132,26	4,82	84,59	13,40	11,46	30,70	73,25	1,01	4,99	15,46	5,01	19,82	0,77	0,79
		SD	8,52	0,33	3,71	0,87	3,68	1,90	4,69	0,89	0,47	5,52	0,30	5,04	0,35	0,34
		Me	133,00	4,80	84,55	13,20	10,90	30,90	73,36	1,00	5,00	15,35	5,00	18,36	1,00	1,00

Продолжение таблицы В2

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Математика, успеваемость	Оценка 4	N	393	390	393	392	391	391	404	386	405	399	228	552	552	552
		M	133,00	4,83	84,63	13,14	11,17	30,91	72,85	0,95	4,94	16,32	5,05	18,43	0,73	0,73
		SD	7,95	0,34	3,96	0,71	3,53	1,82	4,04	0,69	0,56	6,13	0,38	3,93	0,37	0,38
		Me	133,00	4,82	84,80	13,10	10,90	31,00	72,90	1,00	4,93	16,10	5,00	17,73	1,00	1,00
	Оценка 5	N	156	154	156	156	156	155	159	160	160	160	96	215	215	215
		M	135,43	4,87	84,90	13,13	10,98	31,00	73,73	0,96	4,97	17,56	5,05	17,93	0,67	0,68
		SD	7,05	0,32	3,42	0,67	2,84	1,48	4,89	0,81	0,38	6,11	0,28	3,13	0,37	0,38
		Me	136,00	4,86	84,45	13,00	10,85	31,20	73,94	1,00	4,95	16,90	5,10	17,11	0,90	0,90
	P ²		0,002	0,424	0,905	0,006	0,822	0,644	0,315	0,968	0,438	0,042	0,773	0,000	0,023	0,011
Русский язык, успеваемость	Оценка 3	N	201	201	201	200	200	201	203	204	204	199	125	266	266	266
		M	133,15	4,86	84,46	13,31	11,36	30,78	73,07	0,98	4,94	15,62	5,02	19,36	0,77	0,78
		SD	8,02	0,34	3,81	0,76	3,61	1,97	4,24	0,85	0,46	5,95	0,28	4,54	0,36	0,36
		Me	133,00	4,87	84,30	13,20	11,10	30,90	72,90	1,00	4,94	15,10	5,00	18,18	1,00	1,00
	Оценка 4	N	369	365	369	368	367	367	381	367	383	380	219	522	522	522
		M	132,97	4,82	84,72	13,16	11,11	30,94	73,00	0,95	4,96	16,81	5,05	18,34	0,72	0,72
		SD	8,05	0,33	3,89	0,75	3,46	1,71	4,28	0,70	0,57	6,19	0,39	3,99	0,37	0,38
		Me	133,00	4,80	84,90	13,05	10,80	31,10	73,11	1,00	4,94	16,50	5,00	17,62	1,00	1,00
	Оценка 5	N	121	120	121	121	121	120	124	120	124	122	65	175	175	175
		M	135,19	4,88	84,90	13,07	11,13	30,92	73,54	1,00	4,99	16,55	5,05	18,27	0,67	0,67
		SD	7,27	0,33	3,43	0,66	2,88	1,56	4,93	0,79	0,36	5,74	0,29	3,41	0,38	0,38
		Me	136,00	4,86	84,90	13,00	10,90	30,95	73,65	1,00	4,99	15,90	5,00	17,48	0,90	0,90
	P ²		0,010	0,108	0,263	0,010	0,704	0,529	0,706	0,829	0,602	0,036	0,855	0,007	0,014	0,014

Продолжение таблицы В2

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Литература, успеваемость	Оценка 3	N	65	65	65	65	65	65	67	69	68	67	38	88	88	88
		M	133,66	4,91	83,92	13,38	11,57	30,72	73,65	0,96	4,96	16,28	5,04	19,85	0,77	0,76
		SD	8,64	0,33	3,68	0,81	3,92	2,03	4,67	0,88	0,45	6,11	0,30	4,26	0,36	0,37
		Me	133,00	4,89	83,80	13,20	11,60	31,00	73,69	1,00	4,98	15,00	5,00	18,96	1,00	1,00
	Оценка 4	N	335	333	335	333	332	333	341	334	342	339	214	453	453	453
		M	133,27	4,84	84,53	13,25	11,18	30,91	73,08	0,95	4,94	15,91	5,03	18,78	0,75	0,76
		SD	7,66	0,31	3,85	0,72	3,55	1,69	4,09	0,75	0,50	5,99	0,30	4,56	0,36	0,36
		Me	133,00	4,80	84,50	13,20	10,90	30,90	73,25	1,00	4,94	15,70	5,00	17,70	1,00	1,00
	Оценка 5	N	290	287	290	290	290	289	298	286	299	293	156	420	420	420
		M	133,60	4,83	85,07	13,07	11,08	30,94	73,06	0,99	4,98	17,12	5,07	18,14	0,68	0,68
		SD	8,03	0,35	3,64	0,73	3,12	1,72	4,67	0,75	0,53	6,07	0,41	3,37	0,39	0,38
		Me	134,50	4,81	85,20	13,00	10,90	31,10	72,80	1,00	4,96	16,50	5,00	17,48	0,90	1,00
	p ²		0,684	0,097	0,008	0,000	0,703	0,708	0,433	0,662	0,853	0,030	0,852	0,001	0,003	0,002
Ведущая рука	Правая	N	610	606	610	609	607	608	628	615	631	623	345	868	868	868
		M	133,46	4,86	84,75	13,20	11,44	30,82	73,22	0,95	4,97	16,36	4,99	18,55	0,72	0,73
		SD	8,15	0,34	3,77	0,76	3,41	1,81	4,45	0,77	0,46	6,00	0,28	4,21	0,37	0,37
		Me	134,00	4,84	84,80	13,10	11,20	31,00	73,19	1,00	4,95	16,00	4,99	17,70	1,00	1,00

Окончание таблицы В2

Факторы	Значения факторов	Показатели	Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Ведущая рука	Левая	N	47	47	47	47	47	46	46	42	46	43	27	66	66	66
		M	132,02	4,71	85,94	12,99	11,38	30,97	72,72	1,05	5,00	16,57	5,12	18,84	0,74	0,74
		SD	7,77	0,29	3,30	0,53	3,37	1,28	3,96	0,90	0,54	5,98	0,36	3,76	0,37	0,37
		Me	133,00	4,73	85,60	13,00	10,80	30,75	72,85	1,00	5,04	16,20	5,00	17,48	1,00	1,00
	P ¹		0,280	0,006	0,044	0,119	0,802	0,941	0,613	0,741	0,727	0,649	0,128	0,673	0,734	0,861
Примечание: N – количество, M – среднее значение, SD – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана, P1 – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, P2 – достоверность различий по критерию Краскела – Уоллиса. Жирным шрифтом выделены значения p<0,05																

Таблица В3. Связь категориальных когнитивных факторов с категориальными параметрами соматических отклонений

[illegible]

Продолжение таблицы В3

[illegible]

Окончание таблицы В3

Когнитивные факторы	Показатели	Патология кожи при осмотре	Аритмия по ЭКГ	Щитовидная железа: изменения	Диффузные паренхиматозные изменения ЩЖ	Кистозные изменения ЩЖ	ФЖЕЛ: умеренно снижена	МОС: умеренно снижен	Очковая коррекция	Рефракция: астигматизм	Рефракция гиперметропия	Рефракция: миопия	Нарушение осанки: кифосколиотическое	Нарушение осанки: кифотическое	Нарушение осанки: сколиотическое
Успеваемость по литературе: 3,4,5	r	0,013	-0,031	-0,010	0,036	-0,050	0,008	-0,028	0,082*	0,037	-0,038	0,129***	0,038	-0,074*	0,042
	p	0,745	0,417	0,793	0,332	0,174	0,828	0,442	0,025	0,308	0,297	0,000	0,308	0,045	0,251
	N	613	658	687	689	689	689	689	689	689	689	689	689	689	689
Ведущая рука: правая – левая	r	0,055	-0,029	-0,012	-0,034	0,019	-0,036	0,008	-0,033	0,015	-0,025	0,001	0,032	-0,012	0,066
	p	0,188	0,463	0,760	0,382	0,625	0,361	0,837	0,399	0,692	0,520	0,980	0,409	0,766	0,090
	N	576	625	654	657	657	657	657	657	657	657	657	657	657	657
Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции Тау-b Кенделла, p – значимость двухсторонняя, N – количество участников. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции: * – корреляция значима на уровне 0,05, ** – корреляция значима на уровне 0,01, *** – корреляция значима на уровне 0,001															

Таблица В4. Связь количественных когнитивных факторов с количественными гематологическими показателями, ИМТ и остротой зрения

Когнитивные функции		Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Объём краткосрочной слухоречевой памяти, точность воспроизведения, %	r	0,089*	0,040	0,040	-0,105**	-0,067	0,062	0,002	-0,024	0,029	0,080*	-0,054	-0,006	0,001	-0,011
	p	0,016	0,279	0,276	0,005	0,071	0,093	0,948	0,514	0,432	0,030	0,258	0,854	0,968	0,736
	N	728	723	728	726	725	725	746	729	749	738	443	1012	1012	1012
Наглядно-образное мышление, точность выполнения заданий, %	r	0,059	0,054	-0,036	-0,070	-0,017	-0,035	-0,003	0,056	-0,027	0,051	-0,045	0,013	-0,002	0,001
	p	0,112	0,149	0,329	0,060	0,641	0,349	0,939	0,133	0,464	0,169	0,344	0,678	0,958	0,968
	N	728	723	728	726	725	725	746	729	749	738	443	1012	1012	1012
Вербально-логическое мышление, точность выполнения заданий, %	r	0,068	0,049	-0,050	-0,073*	-0,026	0,041	0,057	0,008	0,049	0,060	0,039	-0,013	-0,072*	-0,084**
	p	0,066	0,192	0,175	0,048	0,488	0,270	0,119	0,831	0,178	0,106	0,410	0,672	0,022	0,008
	N	728	723	728	726	725	725	746	729	749	738	443	1012	1012	1012
Конструктивный праксис, точность выполнения заданий, %	r	0,053	0,023	-0,048	-0,010	-0,065	-0,012	-0,044	0,017	-0,043	0,057	-0,021	-0,028	-0,036	-0,047
	p	0,151	0,538	0,192	0,789	0,081	0,755	0,228	0,653	0,238	0,124	0,657	0,377	0,255	0,136
	N	728	723	728	726	725	725	746	729	749	738	443	1012	1012	1012

Окончание таблицы В4

Когнитивные функции		Гемоглобин, г/л	Эритроциты 10 ¹² /л	MCV, фл	RDW-CV, %	Ретикулоциты, %	RET-He, пг	Белок общий, г/л	C-реактивный белок, мг/л	Глюкоза, ммоль/л	Железо, мкмоль/л	Гликированный гемоглобин, %	ИМТ	Острота зрения левый глаз, у.е.	Острота зрения правый глаз, у.е.
Зрительное восприятие/память, % правильных ответов	r	0,010	0,031	-0,039	-0,015	0,013	-0,012	0,008	-0,055	0,033	-0,069	0,014	0,070*	-0,076*	-0,054
	p	0,800	0,411	0,306	0,685	0,725	0,748	0,831	0,145	0,380	0,066	0,780	0,029	0,017	0,092
	N	695	690	695	693	692	692	712	695	715	704	429	969	969	969
Внимание произвольное, % правильных ответов	r	0,067	0,025	0,064	-0,057	0,042	0,089*	-0,063	0,022	0,061	0,084*	0,021	0,015	-0,039	-0,037
	p	0,078	0,508	0,092	0,131	0,268	0,019	0,092	0,562	0,102	0,025	0,671	0,636	0,221	0,254
	N	695	690	695	693	692	692	712	695	715	704	429	969	969	969
Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – значимость двухсторонняя, N – количество участников. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции: * – корреляция значима на уровне 0,05, ** – корреляция значима на уровне 0,01, *** – корреляция значима на уровне 0,001															

Таблица В5. Связь количественных когнитивных факторов с категориальными параметрами соматических отклонений

[illegible]

Окончание таблицы В5

Когнитивные функции		Патология кожи при осмотре	Аритмия по ЭКГ	Щитовидная железа: изменения	Диффузные паренхиматозные изменения ППЖ	Кистозные изменения ЦЖ	ФЖЕЛ: умеренно снижена	МОС: умеренно снижен	Очковая коррекция	Рефракция: астигматизм	Рефракция гиперметропия	Рефракция: миопия	Нарушение осанки: кифосколиотическое	Нарушение осанки: кифотическое	Нарушение осанки: сколиотическое
Конструктивны й праксис, точность выполнения заданий	r	-0,046	0,056	-0,087*	-0,033	-0,110**	-0,045	-0,001	-0,004	-0,017	-0,011	0,046	0,001	-0,015	-0,022
	p	0,246	0,137	0,019	0,374	0,003	0,225	0,972	0,918	0,654	0,777	0,213	0,988	0,690	0,557
	N	648	695	726	729	729	729	729	729	729	729	729	729	729	729
Зрительное восприятие/память, % правильных ответов	r	0,025	0,021	-0,014	-0,021	0,010	-0,019	0,022	0,063	-0,020	-0,045	0,057	0,022	0,002	-0,016
	p	0,533	0,594	0,720	0,589	0,792	0,609	0,568	0,099	0,598	0,239	0,134	0,566	0,967	0,672
	N	619	662	692	695	695	695	695	695	695	695	695	695	695	695
Внимание произвольное, % правильных ответов	r	0,022	0,043	-0,006	-0,037	0,010	0,036	-0,031	0,032	-0,021	-0,038	0,002	-0,026	0,013	0,037
	p	0,582	0,269	0,877	0,332	0,785	0,346	0,414	0,395	0,583	0,320	0,956	0,499	0,741	0,336
	N	619	662	692	695	695	695	695	695	695	695	695	695	695	695
Примечание: r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена, p – значимость двухсторонняя, N – количество участников. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции: * – корреляция значима на уровне 0,05, ** – корреляция значима на уровне 0,01, *** – корреляция значима на уровне 0,001															