

На правах рукописи

КАРКАШАДЗЕ
Георгий Арчилович

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

3.1.24 - Неврология

3.1.21 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Ковтун Ольга Петровна**

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН **Намазова-Баранова
Лейла Сеймуровна**

Официальные оппоненты:

Гайнетдинова Дина Дамировна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры неврологии

Левитина Елена Владиславовна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры детских болезней и поликлинической педиатрии

Балашова Елена Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной педиатрии

Ведущая организация — федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии и нейронаук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Защита диссертации состоится 02 июня 2026 года.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

**Базарный
Владимир Викторович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В последние годы в отечественной педиатрии постулируется «триединство физического (соматического), психического (ментального) и когнитивного (познавательного) здоровья ребенка [Намазова-Баранова Л.С. с соавт., 2025]. А родители, обращающиеся за медицинской помощью, в качестве главной причины, часто упоминают проблемы школьной успеваемости [Маслова О. И. с соавт., 2012]. Однако среди всех научных работ, выполняемых в РФ, на НИР, посвященных изучению именно этого аспекта детского здоровья, приходится всего лишь менее 10% [Стародубов В.И., 2023]. Очевидно, что когнитивные нарушения у детей на протяжении длительного времени представляют собой значимую, но недооцененную проблему отечественного и мирового здравоохранения [Маслова О.И. с соавт., 2012; Ковтун О. П. с соавт., 2019; Заваденко Н.Н. с соавт., 2023].

Среди детских заболеваний с когнитивными нарушениями выделяется группа условно лёгких когнитивных нарушений (ЛКН) - расстройств с ведущими проявлениями в виде не тотальных когнитивных нарушений с нормальным интеллектом, степень которых потенциально позволяет усваивать общеобразовательную программу, но предопределяет трудности в этом процессе. К группе ЛКН относят следующие нарушения развития: дисфазии (расстройства речи), диспраксии (моторной функции), дислексии (чтения), дисграфии (правописания), дискалькулии (арифметических навыков), смешанные специфические расстройства психологического развития и другие когнитивные расстройства. Отдельные типы синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) - невнимательный и комбинированный, которые имеют в качестве обязательного признака симптомы нарушения когнитивной функции внимания, могут рассматриваться в качестве кандидатов к отнесению к группе ЛКН.

Несмотря на высокую распространенность – от 3 до 7 % по некоторым ЛКН, выявленную в единичных зарубежных эпидемиологических исследованиях, проблематика этих состояний остается на периферии исследовательского интереса. Отмечается, что исследования нарушений речи у детей получают значительно меньшее финансирование, в сравнении с такими состояниями как синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) или расстройства аутистического спектра [Bishop, 2010]. Недооценку этих состояний в практическом звене здравоохранения демонстрируют результаты эпидемиологического исследования, проведенного в США, согласно которому две трети детей с речевым расстройством не имеют выставленного диагноза [Tomblin et al., 1997].

В отечественной медицинской практике лёгкие когнитивные нарушения у детей попадают преимущественно в область клинической практики неврологов [Заваденко Н.Н. с соавт., 2006, 2016, 2021; Скворцов И. А., 2014; Быкова О. В. с соавт., 2016; Немкова С. А. с соавт., 2021, Зыков В. П. с соавт., 2021, 2023; Чутко Л. С. 2022, 2024],

реже - психиатров [Корнев А. Н. с соавт., 2019, 2022, 2023]. И, хотя состояния из группы ЛКН, согласно МКБ-10, отнесены к разделу психических заболеваний, традиционно деятельность психиатров нацелена на состояния с более выраженными проявлениями психопатологии.

К этому следует добавить, что подавляющее большинство исследований в мире, в которых изучается этиопатогенез расстройств речи из групп ЛКН возглавляются и проводятся специалистами в области психологии и логопедии.

Вероятно, такая «пограничная» позиция ЛКН и недостаточная актуализация проблематики, - причины малого числа эпидемиологических и этиопатогенетических исследований в данной области медицины. Как следствие, присутствующие в МКБ-10 формулировки, согласно которым специфические расстройства развития речи и языка «непосредственно не соотносятся с нарушениями неврологических механизмов», а специфические расстройства развития учебных навыков «не обусловлены полученной травмой или перенесенной болезнью головного мозга», сохраняют «оторванность» клинично-патогенетического представления проблемы от современных нейробиологических позиций. Иллюстрирует это и консенсус ведущих экспертов, отмечающий, что пренатальные/перинатальные факторы, по-видимому, не являются основными в формировании риска развития речевых нарушений [Bishop DVM. et al., 2017]. Серьёзным следствием недостаточности системного патогенетического подхода является отсутствие в регламентирующих документах указаний на возрастные сроки постановки диагноза для большинства ЛКН (за исключением школьного возраста для дислексий и дисграфий), что формирует ошибочное представление о том, что патология дебютирует в школьном возрасте, и программирует начало лечения 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 в первые 5 лет жизни [Баранов А. А. и соавт., 2017]. Отсутствует и стратегия поиска факторов риска ЛКН, информация о которых ограничена констатацией генетического вклада [Rudolph, J.M. et al., 2016]. Между тем, в отличие от более тяжелых состояний, ранние вмешательства именно при ЛКН могут позволить предотвратить их манифестацию к школьному возрасту и, как следствие, наступление социально значимых осложнений, предоставляя неограниченные возможности жизненной успешности и самореализации [Баранов А. А. с соавт., 2017].

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 ЛКН у детей.

Степень разработанности темы

Эпидемиологические исследования отдельных состояний из группы ЛКН - единичны, поэтому данные об их распространенности остаются неточными: для специфических расстройств речи — 3,7–7,6% [Tomblin et al., 1997; Weindrich D. et al. 2000; Norbury CF. et al., 2016]; для дислексий — 5,3–7% [Shaywitz SE. et al., 1990; Katusic SK. et al., 2001]; для дискалькулий — 3–6,5% [Jovanović G. et al., 2013], для моторно-координационных расстройств (диспраксий) — около 5% [DSM-V, 2013]. При этом подобных исследований крайне мало, и в основном они сосредоточены на дошкольном возрасте. Сведения о распространенности объединенной группы расстройств ЛКН отсутствуют.

Высокая коморбидность внутри группы ЛКН определена в единичных наблюдениях: при специфических учебных нарушениях (дислексии, дисграфии, дискалькулии) 33% детей имели СДВГ, 17,8% — расстройства праксиса (моторного развития) и 11% — речевые нарушения [Margari L. et al., 2013]; при специфических нарушениях речи (дисфазии развития) около трети детей страдают и моторно-координаторными нарушениями [Cheng HC. et al., 2009; Flapper BC. et al., 2013;]; при дискалькулиях от 20 до 60% детей имеют другие трудности в обучении, такие как дислексии и СДВГ [Matthews M. et al., 2014]. В свою очередь, состояния из группы ЛКН часто сопровождают СДВГ: специфические расстройства речи (дисфазии развития) — в 50–90% случаев [Mueller KL. et al., 2012; Katsarou DV. et al., 2024], диспраксии — в 17,9 % — без учета пограничных расстройств [Tsui KW. et al., 2016], и вместе дислексии, дисграфии и дискалькулии — в 45% случаев [Chan ESM. et al., 2023].

Исследования этиологических факторов ЛКН и СДВГ также ограничены. Обсуждается фактор наследственной предрасположенности [Bishop DVM., 2015; Rudolph, J.M. et al., 2016;]. Дефицитарность концептуальных представлений об этиологии ЛКН лучше всего характеризует заключение консенсуса экспертов многонационального междисциплинарного исследования проблем, связанных с развитием языка, сформулированного методом Delphi: «Факторы риска — биологические или экологические, статистически связанные с нарушениями речи, но их причинно-следственная связь с нарушениями речи, - не выяснена или частична» [Bishop DVM., et al., 2017].

Несмотря на то, что в последние годы появились МР-морфометрические исследования дислексий [Jednoróg K., et al., 2014; Xia Z., et al., 2016; McGrath LM., et al., 2019] и специфических расстройств речи [Liégeois F., et al., 2014; Morgan A., et al., 2016; Ullman MT., et al., 2024], которые показывают те или иные микроструктурные изменения мозга, результаты этих работ пока не рассматриваются для объяснения патогенеза происхождения и развития ЛКН. Вместе с тем, морфометрических исследований, которые бы изучали ЛКН, как комплекс состояний, в мире не проводилось.

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. В России исследования в данном направлении не проводились.

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

Задачи исследования

1. Изучить распространенность ЛКН у российских учащихся средней школы, их коморбидность, установить когнитивные характеристики и 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 ЛКН 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 ЛКН 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

Получены первые данные о высокой распространенности сочетанных ЛКН 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 ЛКН с применением клиничко-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 ЛКН: 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

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 патологии 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 ЛКН 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 ЛКН, 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 имеющихся современных данных распространенности ЛКН и методов ее изучения, а также факторов риска развития ЛКН. Проведен анализ этиологических, морфометрических и нейромолекулярных исследований по проблеме ЛКН. В ходе проведения диссертационной работы использованы аналитический, эпидемиологический (анкетирование, формирование выборки), клинический (физикальный осмотр, сбор анамнеза и жалоб, оценка когнитивных функций), 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 постпроцессинговой МР-морфометрии МР-изображений головного мозга, полученных при МРТ головного мозга у 90 детей разных групп.

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM, США). Также статистический анализ выполнялся с использованием модулей matplotlib, scipy, pandas и numpy в Python версии 4.1.3. Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы. Проверка на нормальность распределения проводилась по одновыборочному критерию Колмогорова–Смирнова. При ненормальности распределения анализ различий между группами и подгруппами осуществлялся с помощью непараметрических статистических критериев. Сравнение независимых подгрупп проводили при помощи критерия Манна–Уитни (в случае сравнения двух выборок) и критерия Краскела–Уоллиса (в случае сравнения трех и более выборок). Для сравнения категориальных признаков в таблицах 2×2 использовали критерий хи-квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Также для сравнения количественных параметров применялся корреляционный анализ по Спирмену, а для сравнения категориальных параметров — корреляционный анализ по Тау- b Кендалла. Для кластеризации данных использовался алгоритм кластеризации k -средних в анализе данных, оптимальное количество кластеров для заданного набора данных определялось с помощью суммы квадратов ошибок (SSE). Для итоговой модели рассчитывали ROC-кривую для оценки чувствительности и специфичности модели. Результаты регрессионного анализа для каждой переменной представили в виде значений отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Проверка гипотез была двусторонней, значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Положения, выносимые на защиту

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

2. Факторами риска развития ЛКН являются неблагоприятные события пре-, перинатального, антенатального, перинатального 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 ЛКН.

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

Диссертационная работа выполнена на современном уровне, для построения теории использована современная доказательная база о механизмах формирования когнитивных функций в онтогенезе и опыт специализированной качественной эффективной и безопасной медицинской помощи пациентам детского возраста с когнитивными нарушениями, оказываемой в строгом соответствии с современными регулирующими документами, представленными в доступных источниках. Высокая степень достоверности результатов обусловлена достаточным объемом проанкетированных респондентов, объемом обследованной выборки, репрезентативной выборкой пациентов, обоснована выбранными уникальными методологиями, современными методиками сбора и статистической обработки исходной информации, в соответствии с поставленной целью и задачами исследования.

Личный вклад автора

Основной объем работ на всех этапах диссертации выполнен непосредственно автором и включал в себя: анализ литературных источников и подготовку обзора научной литературы, построение дизайна исследования, формулирование цели и задач исследования, определение методов для решения поставленных задач, набор пациентов в исследование и участие в организации и проведении клинического обследования, разработку и адаптирование анкет, статистическую обработку полученных данных и их интерпретацию, формулирование выводов и практических рекомендаций. Доля личного участия в работах, опубликованных в соавторстве, составляет 85%; в публикациях использованы результаты собственных исследований.

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 работы

Основные положения диссертации доложены 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 – Euro1pean Paediatric Association - Europaediatrics - Загреб, 2021 г., Анталия 2023 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации настоящего исследования, разработанные концепция развития и новые подходы применяются в научной и клинической работе консультативного отделения и многопрофильного педиатрического дневного стационара консультативно-диагностического центра для детей Научно-исследовательского института педиатрии и охраны здоровья детей 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.

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.

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, двух клинических примеров, обсуждения, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и 3 приложений. Список литературы включает 426 источник, из них – 81 отечественных и 345 зарубежных. Работа иллюстрирована 53 таблицами, 19 рисунками, а также 2 клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объем и методы исследования

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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. 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.

Дизайн работы



Рисунок 1 - Дизайн исследования

Исследование включало последовательно клинико-эпидемиологический, клинико-anamnestический, нейромолекулярный и нейровизуализационный и этапы.

Продолжительность исследования

На клинико-эпидемиологическом этапе и частично клинико-anamnestическом этапе с февраля по май 2022 года на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и отдела развития мозга в онтогенезе, формирования когнитивных функций и нейробиологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского» были статистически обработаны и проанализированы данные скринингового (одномоментного) обследования российских школьников, проведенного отделением когнитивной педиатрии (возглавляемым автором работы) ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России в период с апреля 2017 по апрель 2018 г. в рамках реализации совместного проекта Российской Федерации и Европейского регионального бюро ВОЗ.

Основная часть клинико-anamnestического этапа проводилась с января 2020 г. по апрель 2025 года на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии и охраны здоровья детей федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского».

Нейромолекулярный этап проводился с января 2020 г. по декабрь 2022 г. на базе консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии и охраны здоровья детей федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского».

Нейровизуализационный этап проводился с января 2022 г. по апрель 2025 г. на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и консультативно-диагностического центра НИИ педиатрии и охраны здоровья детей федерального государственного бюджетного научного учреждения «РНЦХ им. академика Б.В. Петровского».

На первом этапе исследования для определения истинной распространенности ЛКН была проведена обработка данных популяционного скринингового обследования 11-летних российских школьников.

Размер выборки определялся на основании расчета с учетом ожидаемой распространенности изучаемых состояний. В исследование включались учащиеся 5-х классов общеобразовательных школ (в возрасте от 10 лет 6 мес. 1 дня до 12 лет 5 мес. 29 дней) 8 крупных городов, представлявших все федеральные округа России

(от 3 трех до 5 пяти школ в каждом городе). Сплошное формирование выборки должно было быть обеспечено обследованием участников целыми классами непосредственно в школе.

Проводилось краткосрочное 20-минутное когнитивное тестирование шести основных когнитивных функций (слухоречевая память, зрительно-пространственный гнозис, произвольное внимание, наглядно-образное мышление, вербально-логическое мышление, конструктивный праксис) методом-посредником, который показывает риск наличия сочетанных ЛКН (табл. 1, [Каркашадзе Г. А. и соавт., 2019]).

Таблица 1 - Вероятность риска ЛКН при различном количестве субтестов, выполненных на уровне ЛКН.

Выполнение субтестов на уровне ЛКН	0 из 6	1 из 6	2 из 6	3 из 6	4 из 6	5 из 6	6 из 6
Вероятность ЛКН по способу оценки когнитивных функций [Каркашадзе Г. А. и соавт., 2019], %	4,54	4,54	31,83	54,56	77,28	90,92	95,46

Оценивались результаты выполнения 6 субтестов отдельных когнитивных функций; принадлежность участника к одному из двух когнитивных кластеров по уровню интегративной когнитивной успешности; количество субтестов выполненных участником на уровне ЛКН от 0 до 6 (минимум 0 субтестов, выполненных на уровне ЛКН - максимум 6 субтестов, выполненных на уровне ЛКН); принадлежность участника к подгруппе выполнивших менее или более 3 субтестов на уровне ЛКН. Также оценивались академическая успеваемость по каждой из трёх дисциплин (математика, русский язык, литература) - в баллах от 2, 3, 4, 5 по итогам ближайшей к моменту обследования завершенной учебной четверти/семестра; и ведущая рука («ведущая правая рука» и «ведущая левая рука»).

Расчет вероятной частоты сочетанных ЛКН в общей выборке проводили в два этапа. Сначала рассчитывали результаты выполнения субтестов каждого участника на предмет их соответствия уровню ЛКН и сравнивали полученные данные. По результатам сравнения из дальнейшего обсчета полностью исключили выборки двух городов, показавших наибольшую долю, и двух городов, показавших наименьшую долю участников с 3 и более субтестами, выполненных на уровне ЛКН. Таким образом, далее в расчетах использовали результаты всех участников оставшихся четырех городов. Данную поправочную процедуру осуществляли для нивелирования возможного влияния на результат включения местными администрациями в исследование школ с превалирующим контингентом участников из семей с социально-экономическим статусом, отличающимся от среднепопуляционного в обоих направлениях.

Частоту вероятного диагноза ЛКН в выборке рассчитывали по результатам выявленного у участников оставшихся четырех городов наличия риска сочетанных

ЛКН (табл. 1) и «отнесения» данных участников к слабоуспевающим в учебе. К слабоуспевающим относили участников, которые из трех оценок успеваемости по разным дисциплинами имели две и более оценок «3» или одну оценку «2».

Дальнейший расчет проводили следующим образом: для каждого количества субтестов, выполненных на уровне сочетанных ЛКН (0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6), определяли количество участников (K_0, K_1, \dots, K_6), которые выполнили данное количество субтестов на уровне ЛКН, из них выделяли количество слабоуспевающих (C_0, \dots, C_6) и долю слабоуспевающих ($ДС_0, \dots, ДС_6$) в процентах ($ДС = C/K \times 100$). Затем рассчитывали количество участников с высоким риском сочетанных ЛКН ($КВР_0, \dots, КВР_6$) по формуле $КВР = K \times ВР/100$, где $ВР_0, \dots, ВР_6$ — вероятность ЛКН из табл. 1. На основании этого определяли долю участников с высоким риском ЛКН ($ДВР_0, \dots, ДВР_6$) по данному количеству субтестов для всей скорректированной выборки. Суммируя $ДВР_0 + ДВР_1 + ДВР_2 + ДВР_3 + ВР_4 + ДВР_5 + ДВР_6$, получали долю участников с высоким риском ЛКН по всей скорректированной выборке. Затем определяли количество участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН ($КВД_0, \dots, КВД_6$) по формуле: $КВД = КВР \times ДС/100$. На основании этого определяли долю участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН ($ДВД_0, \dots, ДВД_6$) по данному количеству субтестов в скорректированной выборке. Суммируя $ДВД_0 + ДВД_1 + ДВД_2 + ДВД_3 + ДВД_4 + ДВД_5 + ДВД_6$, получали долю участников с вероятным диагнозом сочетанных ЛКН в выборке.

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%. 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. Объем выборки был признан достаточным.

По результатам представленной выше методологии расчета группа высокого риска сочетанных ЛКН только по результатам когнитивного тестирования (без учета успеваемости) в данной когорте участников составил 30,2%. Вероятная частота сочетанных ЛКН с поправкой на успеваемость в обследованной когорте составила 7,5%.

Основной вклад в соответствие результатов тестирования «3 и более субтеста на уровне ЛКН» вносили конструктивный праксис (участвует во всех 10 комбинациях) и вербально-логическое мышление (участвует в 8 комбинациях). Наиболее частая комбинация субтестов на уровне ЛКН - конструктивный праксис, вербально-логическое мышление и слухо-речевая память.

Как видно на рисунке № 2, большее количество субтестов, выполненных на уровне ЛКН, соответствует более низкой успеваемости по математике, схожие

результаты получены в связях с успеваемостью по русскому языку и литературе (большинство различий достоверны по критерию Хи-квадрат).

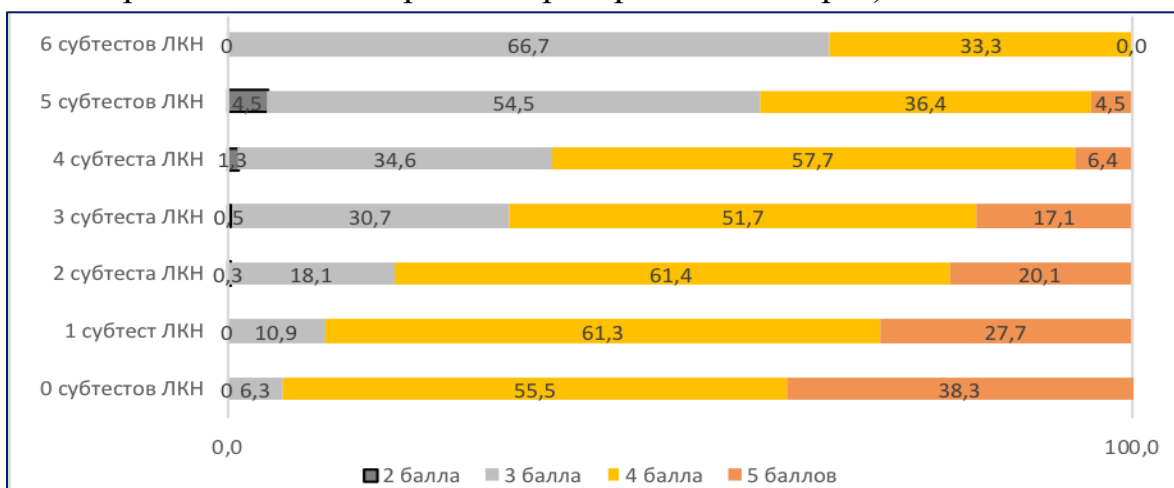


Рисунок 2 - Успеваемость по математике при различном количестве субтестов, выполненных на уровне ЛКН

Таким образом, результативность выполнения когнитивных субтестов на уровне ЛКН и академическая успеваемость в обследуемой когорте являются тесно взаимосвязанными показателями социальной успешности/неуспешности.

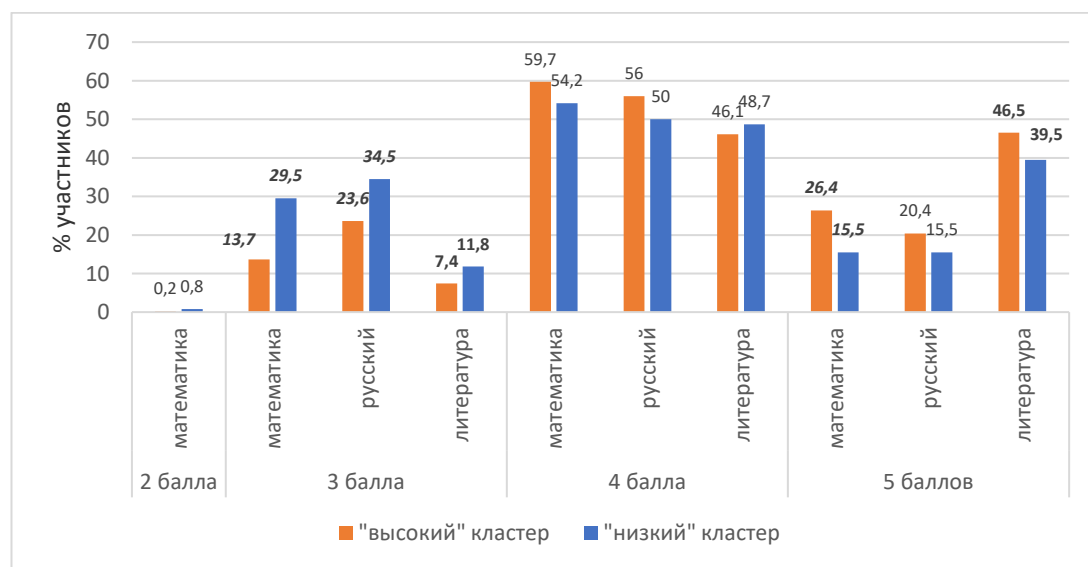


Рисунок 3 - Академическая успеваемость участников различных когнитивных кластеров

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

Методом кластеризации для определения интегративной когнитивной успешности было выделено два когнитивных кластера - «более когнитивно успешных» и «менее когнитивно успешных» участников. Распределение когнитивных кластеров между мальчиками и девочками не различалось. Среди удовлетворительно успевающих по всем предметам достоверно преобладают участники из низкого когнитивного кластера, а среди отличников по математике и литературе — представители высокого когнитивного кластера, тогда как среди

хорошо успевающих кластеры представлены относительно равномерно (рис. 3). Таким образом, интегративный показатель когнитивных функций также достоверно связан с успеваемостью.

Никаких, даже слабых, связей между ведущей рукой и ЛКН, а также между ведущей рукой и интегративной когнитивной успешностью не определялось, ни одна из отдельных когнитивных функций также не связана с ведущей рукой — все коэффициенты были ниже 0,1 (при $p > 0,05$).

Таким образом, результаты клинико-эпидемиологического этапа работы (скринингового исследования когнитивного функционирования) свидетельствуют, что вероятная распространенность сочетанных ЛКН у 11-летних российских детей составляет 7,5%, а группа их высокого риска — почти 30,2%. Учитывая, что существуют и сочетанные случаи различных ЛКН, можно прогнозировать итоговую распространенность ЛКН среди 11-летних детей - выше 10%. Полученный результат сопоставим с единичными зарубежными результатами о распространенности отдельных состояний из группы ЛКН и демонстрирует масштаб проблемы.

ЛКН связаны с низкой интегративной когнитивной успешностью и с низкой академической успеваемостью. Чувствительность конструктивного праксиса и вербально-логического мышления к ассоциации с ЛКН определяют их в качестве приоритетных когнитивных процессов для ранних вмешательств с целью деманифестации и профилактики ЛКН. Данные функции формируются позднее созревающими мозговыми структурами и когнитивные процессы с их участием требуют интеграции ранее сформированных способностей и регуляторного компонента [Лурия А. Р., 1969]. Результаты исследования позволяют заключить, что этиологические факторы при ЛКН обладают относительно нетяжелым повреждающим действием, так как они не способны повредить становлению более простых базовых функций, но их силы достаточно для нарушения развития более тонко устроенных сложных интегративных функций и последующего формирования ЛКН.

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 ante- и перинатальных факторов с риском ЛКН у детей.

В качестве инструментария использовался заполняемый родителями специально разработанный опросник. Выбор анкетирования с помощью опросника был обусловлен трудностью доступа к медицинской документации течения беременности и родов, а также недостаточной полнотой обычно представленных в них сведений. 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 родителями до беременности и матерью во время 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 (вопрос включал возможность одновременного выбора из 58 вариантов, включая условную и безусловную патологию, а также приём отдельных медикаментов, таких как антибиотики, антиконвульсанты, антикоагулянты, психотропные и антигистаминные препараты); многоплодности беременности; состоянии внутриутробного ребенка; сроках родов; месте и технике родов; типе родов; длительности родов; отхождении вод в родах; применении стимуляции, дополнительных пособий, анестезии в родах; состоянии новорожденного в родах; оценке APGAR; состоянии новорожденного в течение первой недели жизни. 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.

Критерии включения в исследование: возраст ребенка от 5 до 12 лет, наличие диагноза из группы ЛКН или СДВГ, неврологически здоровый ребёнок. В исследование включены дети, проживающие в Московской агломерации, Екатеринбурге, Челябинске и Иркутске. Выборка первой части второго этапа состояла из 344 участников, среди них 154 включено в группы патологии, а 190 неврологически здоровых детей - в группу контроля. Группы патологии составили 120 детей с ЛКН (изолированные и коморбидные с СДВГ), 72 ребенка с СДВГ (изолированные и коморбидные с ЛКН) и 38 детей с коморбидной патологией (СДВГ и ЛКН). Показатели групп патологии не сравнивались между собой (так как дети группы коморбидной патологии были включены и в другие группы), показатели каждой из них сравнивались только с группой контроля (здоровые дети).

Таблица 2 - 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					

У 31,7% детей с ЛКН выявлялся СДВГ. У 51,3% детей с СДВГ выявлялись расстройства из группы ЛКН. Участники с ЛКН имели следующую структуру диагнозов: дисфазии развития – 66,7%; дислексии – 55%; дисграфии 12,5% (учитывались только те случаи нарушения письма, которые не сочетались с дислексией); диспраксии – 41,7%; дискалькулии - 4,2%; смешанное расстройство – 35%.

Хронические заболевания у матерей до наступления беременности чаще отмечались 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 наличие нарушения свертываемости крови у матерей до наступления беременности отмечалось чаще 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 отмечалось наличие ожирения у матерей к моменту наступления беременности: 5,6% против 0,1% в группе здоровых ($p = 0,015$). Наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей до наступления беременности отмечалось 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% ($p = 0,003$). Наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей достоверно чаще отмечалось 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% ($p = 0,001$).

Зачатие с помощью вспомогательных репродуктивных технологий зафиксировано чаще по сравнению с контролем во всех трёх группах: в группе ЛКН - в 10% случаев против 1,6% среди здоровых ($p = 0,002$), в группе ЛКН+СДВГ - в 11,1% случаев ($p = 0,028$), в группе СДВГ в 11,8% ($p = 0,002$). Дети с СДВГ чаще по сравнению со здоровыми оказывались перворожденными: в 62,7% случаев против 44,2% среди здоровых ($p = 0,039$).

Все патологические группы показали на всем протяжении беременности более высокую частоту стрессовых реакций у беременных, наиболее часто высоко достоверно в группе ЛКН с 37-й недели (54,7% против 22,9% в группе контроля, $p = 0,000$) и в группе СДВГ с 7 по 12 неделю (67,7% против 22,9% в группе контроля, $p = 0,000$). Большой частью для всех групп патологии по сравнению с контролем характерно превалирование у беременных стрессов, не превышающих их уровень вне беременности. Одно или несколько серьёзных стрессовых событий у беременных чаще отмечались в группах ЛКН+СДВГ (21,4% против 4,4% в группе контроля, $p = 0,013$) и СДВГ (с 19-й по 24-ю неделю 16% против 4,4%, $p = 0,008$). Для детей с сочетанием ЛКН и СДВГ показана связь с наличием серьёзных стрессовых событий у матерей в период с 6-й по 12-ю (50% против 5,6% здоровых, $p = 0,000$) и с 18-й по 24-ю недели беременности (16,7% против 1,5 % здоровых, $p = 0,029$), то есть в первом и втором триместрах. В отличие от этого поздние стрессовые события после 36-й

недели оказываются связанными с СДВГ без КП (66,7% против 3,2% здоровых, $p = 0,000$) и объединенной патологией в целом (19,4% против 3,2% у здоровых, $p = 0,007$).

Таблица 3 – Структура патологии беременности у матерей участников

Срок беременности	Патологические проявления беременности	ЛКН		ЛКН+СДВГ		СДВГ		Здоровые
		Доля среди ЛКН, %	P ¹	Доля среди ЛКН+СДВГ, %	P ¹	Доля среди СДВГ, %	P ¹	
До 6 недель	Анемия	10,4	-	25,9	0,016	24,0	0,003	7,4
7 -12 недель	Две и более патологии	24,5	0,043	16,7	-	15,2	-	12,5
	Угроза прерывания	11,2	0,037	8,3	-	6,5	-	3,3
13-18 недель	Две и более патологии	21,7	0,033	13,0	-	14,3	-	9,9
	Анемия	16,3	-	21,7	-	23,8	0,013	7,9
	Угроза прерывания	11,2	0,16	8,3	-	7,0	-	2,6
	Нарушение свертываемости	6,1	0,36	4,2	-	2,3	-	1,3
19-24 недель	Две и более патологии	31,2	0,000	27,3	0,022	28,8	0,002	7,4
	Угроза прерывания	12,5	0,008	4,3	-	9,5	-	2,7
	Повышенный тонус матки	21,9	0,037	17,4	-	21,4	-	10,2
	Отёки	9,4	0,024	4,3	-	2,4	-	2,7
	Нарушение свертываемости крови	7,3	0,017	8,7	-	4,8	-	1,4
25-30 недель	Одна и более патологии	57,0	0,023	56,5	-	57,1	-	39,3
	Две и более патология	30,1	0,000	21,7	-	31,0	0,003	10,3
	Угроза прерывания	10,8	0,012	8,7	-	14,3	0,003	2,1
	Отёки	17,2	0,039	8,7	-	14,3	-	6,9
	Нарушение свертываемости крови	8,7	0,018	13,0	0,025	7,1	-	2,1
	Прием женских гормоносодержащих препаратов	5,4	-	13,0	0,013	9,5	0,025	1,4
31 -36 недель	Одна и более патологии	66,7	0,012	70,8	-	74,4	0,007	47,9
	Две и более патологии	36,5	0,000	37,5	0,024	39,5	0,001	13,7
	Повышенный тонус матки	18,8	0,008	12,5	-	20,5	0,014	6,2
	Избыточная прибавка веса	13,5	-	8,3	-	20,5	0,014	6,2
	Нарушение свертываемости крови	8,3	0,023	8,3	-	4,5	-	2,1
С 37-й недели	Две и более патологии	34,0	0,001	21,7	-	30,0	-	14,4

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

Начиная с 7-й недели, а более значимо с 19-й недели и далее на всем протяжении две и более патологии беременности достоверно чаще встречаются в группе ЛКН по сравнению с группой контроля (для СДВГ эта закономерность начинает проявляться чуть позже - с 13-й недели). Более того, при ЛКН большую часть вторую половины беременности (с 25 по 36-ю неделю) чаще регистрируется и одна и более патологии беременности (таблица 3).

Угроза прерывания, отёки и нарушения свертываемости по-отдельности чаще отмечаются при ЛКН на протяжении второго и третьего триместров, причем угроза прерывания уже с 7-й недели. При СДВГ, помимо угрозы прерывания, также чаще

отмечаются состояния, требующие приёма женских гормоносодержащих препаратов (с 24 по 30 неделю) и избыточная прибавка веса с 31-й недели.

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 в неделях не различались между группами.

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% ($p = 0,003$).

Таблица 4 - Распределение патологических проявлений новорожденных на первой неделе жизни между группами патологии и контроля

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	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
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

Примечание: ¹ представлены только достоверные различия по критерию Хи-квадрат в сравнении с группой здоровых (P); 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

Во всех группах патологии высоко достоверно и существенно чаще отмечались нарушенное самочувствие/патологические симптомы в целом, а в частности - признаки неблагополучия неврологического круга (таблица 4). В целом признаки неврологического неблагополучия на первой неделе жизни наблюдались у 32,1% детей с ЛКН, что примерно в 3,4 раза чаще, чем среди здоровых детей. При ЛКН и СДВГ наиболее значимыми были проявления «не сосал/вяло сосал грудь», частые обильные срыгивания и ИВЛ после рождения. Неврологические признаки неблагополучия и симптомы на первой неделе жизни достоверных различий между группами не показали.

Те факторы, которые показывали тенденции к более частой представленности среди ЛКН, но не достигали достоверности различий, были проанализированы дополнительно на различия представленности между здоровыми и группой объединенной патологии (все случаи ЛКН и СДВГ). В объединенной группе патологии анемия с 13 по 30-ю неделю беременности встречалась чаще чем в группе здоровых: 16,9% против 7,9% с 13й по 18-ю ($p = 0,024$); 17,2% против 8,2% с 19-й по 24-ю ($p = 0,025$); 19,5% против 10,3% с 25 по 30-ю ($p = 0,035$). Также в объединенной группе патологии у матерей до наступления беременности, помимо нарушения свертываемости крови, чаще отмечались хронические заболевания почек: 13,3% против 3,8% в группе здоровых ($p = 0,009$). В объединенной группе патологии недоношенность встречалась высоко достоверно чаще, чем в группе контроля: 10,6% против 2,6% ($p = 0,002$).

Была проведена оценка относительных шансов иметь ЛКН, среди которых по плотности высоких шансов выделяются неонатальные факторы риска (таблица 5).

Таблица 5 - Относительные шансы иметь ЛКН, а не неврологическую норму при наиболее значимых факторах риска

Факторы риска	Отношен ие 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 нед. Жизни	9,49	2,04	44,18
Симптоматика неврологического неблагополучия на первой неделе жизни	5,60	2,91	10,76
Не сосал/вяло сосал грудь на первой неделе жизни	5,17	2,08	12,83
Две и более патологии течения беременности на 19 - 24-й неделе беременности	5,16	2,36	11,25
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 нарушенного самочувствия в целом на первой неделе жизни	2,207	1,242	3,922
-----------------------------------------------------------------	-------	-------	-------

Проведен анализ бинарной логистической регрессии влияния на вероятность 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. 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).

Таким образом, установлено, что широкий ряд факторов: наличие хронической патологии хотя бы у одного из родителей к моменту наступления беременности; нарушение свертываемости крови у матери к моменту наступления беременности; ожирение у матери к моменту наступления беременности; наличие гормональных нарушений (изменение уровня женских половых гормонов) у матерей к моменту наступления беременности; курение биологической матерью (включая электронные сигареты с никотином) до момента зачатия ребенка; более старший возраст любого из родителей; беременность путем ВРТ; наличие стрессовых реакций на всем протяжении беременности; тип стрессовых реакций «семейные конфликты» при беременности; склонность к переживаниям у матери в целом; наличие двух и более патологий течения беременности с 7-й недели беременности и далее на всём ее протяжении; наличие хотя бы одной патологии беременности начиная с 25-й недели; угроза прерывания или отёки или нарушение свертываемости крови с 25-й недели беременности; применение эпидурального наркоза в родах; наличие патологии

новорожденного в родах в целом; наличие неврологических признаков нарушенного самочувствия новорожденного на первой неделе жизни; вялое сосание груди на первой неделе жизни; частые обильные срыгивания на первой неделе жизни; беспокойный сон на первой неделе жизни; пребывание на ИВЛ после рождения; наличие нарушенного состояния здоровья новорожденного в целом на первой неделе жизни - связаны с более высоким риском ЛКН.

Наиболее значимыми являются ранние неонатальные неврологические симптомы на первой неделе жизни, включая вялое сосание груди, частые обильные срыгивания, беспокойный сон, которыми обычно проявляются перинатальные поражения ЦНС, и необходимость в ИВЛ после рождения. Признаки неврологических нарушений в ранний неонатальный период имеют 32,1 % детей с ЛКН. Коморбидные ЛКН и СДВГ, а также СДВГ в целом имеют сопоставимую представленность ранних неонатальных неврологических симптомов неблагополучия.

Во второй части клинико-anamnestического 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.

Из соматических факторов оценивались следующие: 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, количество эритроцитов, средний объем эритроцита, распределение эритроцитов по ширине (RDW-CV), относительное содержание ретикулоцитов, содержание гемоглобина в ретикулоцитах (RET-He); биохимические параметры крови: содержание общего белка, С-реактивного белка (СРБ), глюкозы, гликированного гемоглобина и железа.

К анализу были допущены данные всех 1036 участников, завершивших исследование. Данные об успеваемости были предоставлены на 988 детей. Лабораторная диагностика изучаемых параметров крови была проведена 729 участникам, родители которых дали согласие на процедуру взятия крови, из них по техническим причинам пригодные для анализа результаты лабораторной диагностики были получены от 698 - 729 участников в зависимости от параметров. Участники с высоким уровнем С-реактивного белка исключались из анализа.

Принадлежность к менее успешному когнитивному кластеру была значимо связана с менее высоким содержанием железа (Me - 15,65 и 16,20 соответственно, $p = 0,019$). С помощью построения модели классификации «дерево решений» была определена точка «разделения» для содержания железа, которая составила 26,45 мкмоль/л.

Имелась тенденция к связи с выполнением 3 и более субтестов на уровне ЛКН с большей вариабельностью размеров эритроцитов ($p = 0,051$), также с небольшими значениями различий.

Из показателей, связанных с когнитивными кластерами и ЛКН, с худшей успеваемостью по всем трём предметам (математика, русский язык, литература) связаны более низкий уровень железа ($p = 0,0033$, $p = 0,035$ и $p = 0,026$ соответственно) и большая вариабельность распределения ширины эритроцитов ($p = 0,012$, $p = 0,023$ и $p = 0,001$ соответственно).

Проведен анализ данных, основанный на делении гематологических показателей и ИМТ на категории по отклонениям от клинической нормы. Для клинических уровней эритроцитов получены значимые связи с рядом факторов (таблица 6).

Таблица № 6 - Связи уровней эритроцитов с 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	

Примечание: жирным выделены доли, которые значимо различаются; номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются достоверные различия

Таким образом, при эритропениях отмечается более низкая по сравнению с нормой интегративная когнитивная успешность, и более частое выполнение 3 и более субтестов на уровне ЛКН по сравнению с эритроцитозом.

Для отклонений в уровне железа получена связь с когнитивными кластерами: при пониженном содержании железа менее успешный когнитивный кластер встречался несколько чаще, чем при нормальном (44,7% против 36,8%, $p = 0,047$). Но различия по когнитивным кластерам в подгруппе с показателем железа менее 26,45 мкмоль/л и в подгруппе с уровнем более 26,45 мкмоль/л были более значимы ($p = 0,001$ по критерию Хи-квадрат). При анализе содержания железа по трем подгруппам: «клиническое снижение», «средний уровень» и уровень «выше 26,45 мкмоль/л», также установлена высокая значимость различий по когнитивным кластерам ($p = 0,002$ по критерию Хи-квадрат); при этом, различия отмечаются между подгруппой «выше 26,45 мкмоль/л» и каждой из других, а «клиническое снижение» и «средний уровень» - различий между собой не показали (таблица 7).

Таблица 7 - Связь когнитивных кластеров с уровнем содержания железа

Когнитивные кластеры	Сниженный уровень железа (0)		Нормальный уровень до 26,45 мкмоль/л (1)		Нормальный уровень выше 26,45 мкмоль/л (2)	
	п	%	п	%	п	%
Более успешный кластер	115	55,3 ²	288	61,0 ²	47	81,0 ⁰¹
Менее успешный кластер	93	44,7	184	39,0	11	19,0

Примечание: номера верхних индексов указывают на столбцы, с показателями которых имеются значимые различия

Таким образом, хотя клиническое снижение уровня железа и показывает прямую связь с принадлежностью к менее успешному когнитивному кластеру, сильнее принадлежность к более успешному когнитивному кластеру и более точному конструктивному праксису демонстрирует уровень железа в крови более 26,45 мкмоль/л- относительно высокий показатель его содержания. Для других клинических факторов связи с интегративной когнитивной успешностью и ЛКН получены не были.

При патологически высокой вариабельности распределения эритроцитов гораздо чаще по сравнению с нормальным и пониженным показателем фиксировалась успеваемость «3» по математике ($p = 0,006$ и $p = 0,03$ соответственно) и реже успеваемость «5» по литературе ($p = 0,017$ и $p = 0,024$ соответственно), по сравнению только с пониженным уровнем – реже успеваемость «5» по русскому языку ($p = 0,027$).

Таким образом, установлено, что содержание железа в сыворотке крови в целом и его отклонения от нормы прямо связаны с интегративной когнитивной успешностью и школьной успеваемостью, особенно значимы различия в подгруппах с содержанием железа выше и ниже 26,45 мкмоль/л. Одновременный характер связи содержания железа, как с когнитивной успешностью, так и с успеваемостью свидетельствует о влиянии содержания железа на когнитивное функционирование. Дефицит железа, ассоциированный с железodefицитными анемиями и эритропенией, не продемонстрировал приоритетного значения; уровень железа формирует собственную роль в отношении когнитивных функций и успеваемости. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что действующие скрининговые, профилактические и диспансерные схемы, нацеленные на диагностику железodefицитной анемии, недостаточны с позиции предотвращения негативного вклада недостатка железа в формирование когнитивных функций, так как оценивают уровень содержания железа лишь с привязкой к патологическому снижению гемоглобина и эритроцитов.

Чем выше распределение объема эритроцитов (RDW-CV), тем хуже краткосрочная слухоречевая память и тенденция к большему риску ЛКН, а также ниже успеваемость по трём основным предметам. RDW используется в качестве

вспомогательного маркера при заболеваниях, протекающих с разрушением и снижением продукции эритроцитов, дефицитом железа, при сердечно-сосудистой патологии, включая острые состояния и кардиохирургические постоперационные осложнения, через связь с окислительным стрессом и воспалением - снижающими выживаемость эритроцитов [Weiss G. et al., 2000; Kiefer CR. et al., 2005; Isik T. et al., 2012; Iscan S. et al., 2014; Zhan JY. et al., 2020]. Профиль связей распределения ширины эритроцитов с когнитивно-академическими параметрами совпадает с уровнем железа в сыворотке крови лишь частично: в частности, RDW сильнее связан с успеваемостью, а также с нейродинамическим когнитивным параметром памяти, но не с качественными когнитивными процессами. Частично связь RDW с когнитивно-академическими факторами может быть опосредована анемиями и эритропениями. RDW, вероятно, не оказывая самостоятельного влияния, демонстрирует частичный вклад в обозначенные когнитивно-академические связи других независимых факторов: уровня железа, длительных анемий, эритропений, хронического окислительно-воспалительного стресса и других. По этой причине 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 фактора, ухудшающего состояние когнитивных функций у детей. Также, в качестве дополнительного фактора снижения когнитивных функций, 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), так как не демонстрирует взаимосвязей с успеваемостью.

На третьем, нейромолекулярном, этапе было изучено распределение комплекса нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с ЛКН.

В батарею измеряемых лабораторно в крови нейрофизиологических параметров включили 10 компонентов: фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейротрофин 3, нейротрофин 4, нейрегулин 1- бета 1, бетасекретазу, сиртуин, синаптофизин, нейрональную синтазу оксида азота и антитела к глутаматному рецептору NR2. Сформированный комплекс нейроспецифических параметров отражает широкий спектр нейрональных процессов: выживаемость, нейрональную дифференцировку, рост и развитие, миелинизацию, синаптогенез, нейрогенез, апоптоз, межнейрональное взаимодействие, глутаматергическую и ГАМКергическую нейротрансмиссию, поддержание синаптической активности, внутриклеточный метаболизм [Bernd P. et al., 2008; Qi C. et al., 2022].

На этом этапе использовали модели патологий, отличающихся известными дифференцированными этологическими факторами: ЛКН - модель врожденных нетяжелых поражений мозга в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита (группа С- cognitive impairment); выраженные нарушения 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 - модель врожденных тяжелых поражений ЦНС в резидуальной стадии без исходного сенсорного дефицита (группа S - Severe disorder); комбинированная группа нарушений, не сопровождающихся когнитивными и моторными расстройствами: тики, цефалгии сосудистого генеза, обмороки, церебрастении - модель приобретенных неорганических (так называемых функциональных нарушений, группа F - Functional disorder); аниридии и глазокожная форма альбинизма (группа An – Aniridia, группа Al – Albinism) - модели врожденного сенсорного дефицита генетической природы, связанные в случае с аниридией с геном, экспрессируемым в глазах и ЦНС, в случае с альбинизмом - с генами, экспрессируемыми только в глазах; рано приобретенное слабовидение вследствие миопий - модель приобретенного (полиэтиологического характера) дефицита зрения (группа V - acquired Visual impairment).

Всем участникам также проводились: оценка общего, вербального и невербального интеллекта с помощью методики определения интеллекта WISC; измерение остроты зрения, состояния аккомодации и органа зрения; оценка слуха с помощью регистрации отоакустической эмиссии, тимпанометрии, тональной пороговой аудиометрии, речевой аудиометрии в свободном звуковом поле; состояние обоняния 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.

Характеристика 270 участников исследования представлена в таблица 8.

Таблица 8 - Основная характеристика участников исследования

Группы	Количество участников	Возраст, годы		Женский пол	
		M	SD	n	%
N - Норма	34	9,03	4,004	15	44,1
С – ЛКН	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: p1 – межгрупповое сравнение средних, критерий Краскала-Уоллиса; p 2 – межгрупповое сравнение долей, критерий Хи-квадрат. Достоверные различия по среднему возрасту (p < 0,05) отмечались для A1: с N, F, V; для Aп: с F, V; для C: с F, V

ЛКН сопровождалось достоверным повышением по сравнению с нормой уровней Beta-NGF (фактор роста нервов), NT-3, NT-4 и BACE-1, при этом последние три нейропептида были повышены и при дефицитах зрения (таблицы 9 и 10). Наиболее специфичным по сравнению с другой нейропатологией для ЛКН были превышения уровней фактора роста нервов показателей группы нормы и нейротрофического фактора (BDNF) по сравнению с альбинизмом (достоверно) и функциональными неврологическими нарушениями (тенденция, таблицы 9 и 10).

Известно, что Beta-NGF (фактор роста нервов) и частично BDNF связаны с процессами выживания нейронов при тяжелых повреждениях мозга в острый и подострый период, но исследование проводилось в резидуальный период. В связи с этим можно предполагать истощение процессов нейропластичности при тяжелых поражениях ЦНС, либо - снижение при этих состояниях нейропластичности в отсутствии положительной обратной связи вследствие ограничения эффективности синаптогенеза. В противовес этому только при ЛКН наблюдается активация процессов нейропластичности, ассоциированных с наиболее известными нейропептидами из группы нейротрофических факторов: Beta-NGF и, частично, BDNF.

Таблица 9 - Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора при различной хронической нейропатологии

Пара метры		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
Группы											
N ⁿ	Me ₁	30,51 ^{c*}	28,86	0,00 ^{csf} lv	1,17 ^{csa} lv	7,64 ^{al}	1,20 ^{csf} alv	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 ⁿ falw	99,84	8,88 ⁿ	0,000	0,000 a	0,000 ^{fal} vwb	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 ⁿ l	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
	Me	42,35 ^b	38,24	53,68	23,67 ^{ns}	103,35 ⁿ f	14,78 ⁿ	0,000	0,058 ns	3,399 ^{ncsf}	2,20 ^{ncs}

An ^a	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 ⁿ f	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

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).

Таблица 10 - Достоверности различий 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
¹ p – критерий Манна - Уитни, жирным шрифтом выделены показатели $p < 0,1$, в том числе ячейки светлосерого цвета содержат показатели $p \leq 0,05$, ячейки тёмно-серого цвета - $p \leq 0,001$; ² Приведены только те пары групп, которые показали достоверность различий хотя бы по одному нейропептиду										

Все зрительные нарушения и функциональные неврологические отклонения отличались повышенным содержанием NO синтазы (NOS-I), а зрительные нарушения еще и уровнем антител к глутаматным рецепторам. Вероятно, повышенный уровень (особенно NOS-I) отражает повышенную напряженность нейромедиаторных процессов, переключений межнейрональных и межжансамблевых взаимодействий, характерных для широкого спектра дефицитов зрения у детей и функциональных неврологических нарушений. При этом речь идет именно о повышенном напряжении в пределах нормальной нейрофизиологии, поскольку при ЛКН и тяжелых органических нарушениях уровень NOS-I не отличается от нормы.

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, в особенности, бета-секретаза проявляют себя в качестве более универсальных регуляторов нейрональных процессов, видимо, выходящих за рамки нейропластичности, так как их уровни повышены при различных моделях нейропатологии.

Согласно дополнительным результатам исследования, в группе ЛКН уровень NO-синтазы был тем выше, чем меньше показатель общего интеллектуального развития ($r = - 0,442$, $p = 0,001$) и вербального интеллекта ($r = - 0,405$, $p = 0,003$). То есть, 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 ($r = 0,605$; $p = 0,028$). Также, чем слабее распознавание речи по данным аудиометрии, тем ниже уровень сиртуина ($r = - 0,408$, $p = 0,015$). Других связей в группе ЛКН выявлено не было.

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 или другой нейропатологией.

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. При легких когнитивных нарушениях активируется максимальный спектр нейроспецифических пептидов, причастных к процессам нейропластичности, включая специфические только для них фактор роста нерва и мозговой нейротрофический фактор.

Соответственно, ЛКН сопровождаются активными мозговыми перестройками и синаптогенезом, обладая необходимым ресурсом к этому. Так как активация нейропластичности в условиях сохраненных ресурсов предполагает возможность качественных сдвигов и перестроек с улучшением общего прогноза, необходим научно обоснованный системный подход к более активному, максимально эффективному комплексному лечению этих состояний.

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 предполагает дифференцированный выбор персонализированных вмешательств в зависимости от того, имеются или отсутствуют процессы повышенной напряженности общей нейрональной или синаптической активности при этих состояниях у детей.

На четвертом, нейровизуализационном, этапе проведены определение и сравнительный анализ МР-морфометрических параметров мозга у детей с ЛКН/сопутствующим СДВГ и здоровыми детьми.

В первой фазе этого этапа были проведены морфометрические исследования у детей с СДВГ. Так как эффекты изменений морфометрических показателей обычно невелики, наиболее продуктивными являются исследования в больших выборках, которые, как правило, реализуемы в международных коллаборациях при агрегации массивов данных [Dipietro L. et al., 2023, Фирумьянц А. И. 2023].

В исследование включались дети, проживающие в Московской агломерации в возрасте 7 и 8 лет, в группу контроля включались неврологически здоровые дети, в группы патологии: дети с наличием одного/нескольких расстройств из группы ЛКН (дисфазия развития, диспраксия, дислексия, дисграфия, специфическое расстройство арифметических навыков, смешанные специфические расстройства психологического развития) и дети с СДВГ.

В качестве основных показателей исследования оценивали различия между группами следующих средних МР-морфометрических параметров: внутрочерепной объем; относительные объемы коры больших полушарий головного мозга, подкоркового серого вещества больших полушарий, белого вещества больших

полушарий головного мозга, долек мозжечка, боковых желудочков, коры каждой из 34 извилин отдельно для правого и левого полушария мозга, базальных подкорковых ядер каждого из больших полушарий; абсолютной толщины коры каждой из 34 извилин отдельно для правого и левого полушария мозга.

К обзорной оценке МР-изображений были допущены данные 144 участников. Таким образом, объём общей 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). 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, доля женского пола составила 23,7%.

Визуальные изображения головного мозга 90 участников были пригодны для морфометрической обработки (таблица 11).

Таблица 11 - Общая характеристика участников, чьи МР-изображения получили морфометрическую обработку

	Здоровые (1)	СДВГ без КП (2)	СДВГ с ЛКН (3)	ЛКН без КП (4)
<i>n</i>	25	13	15	37
<i>M</i> ± <i>SD</i> , годы	$8,13 \pm 0,15$	$7,91 \pm 0,20$	$8,12 \pm 0,16$	$7,99 \pm 0,11$
Пол женский, %	44	7,7	20	24,3

Средний возраст участников во всех группах был сопоставимым, в то время как половая структура различалась: среди здоровых распределение полов было относительно равномерным, а в группах патологии значительно преобладали мальчики (таблица 11). В связи с этим все последующие сравнения полученных морфометрических показателей между группами проводились с представленной в разделе статистики процедурой поправочной корректировки по полу.

Таблица 12 - Данные обзорной оценки МРТ

Разновидность структурных изменений	Неврологически здоровые (1), <i>n</i> = 30	СДВГ без ЛКН (2), <i>n</i> = 21	СДВГ+ ЛКН (3), <i>n</i> = 30	ЛКН без СДВГ (4), <i>n</i> = 63	Объединенная патология (5), <i>n</i> = 114	<i>P</i> Хи-квадрат
Безусловная патология, всего <i>n</i> (%) В том числе:	1 (3,3)	1 (4,8)	3 (10)	8 (12,7)	12 (10,5)	-
Вентрикулодилатация, <i>n</i> (%)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	1 (1,6)	2 (1,8)	-
Корковые гетеротопии (дисплазии), <i>n</i> (%)	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)	-
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

Примечание: ¹ - другие аномалии включали: расширение полости Верге, расширение цистерны четверохолмия, кисту хориоидальной щели; ² – достоверность различий по критерию хи-квадрат представлена только для различий $p < 0,1$

Из данных таблицы 12 видно, что 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 ($p < 0,001$). Асимметрии желудочков являются наиболее частой находкой (36,6% для ЛКН), составляя половину всех условно-патологических изменений, что предполагает их вклад в более высокую представленность условной патологии среди детей с ЛКН. Среди отдельных аномалий расширения периваскулярных пространств (РПП) фиксируются достоверно чаще в подгруппе ЛКН без СДВГ (14,3%), в объединенной группе патологии (13,2%), а также во всех случаях ЛКН (12,9%, $p = 0,039$) по сравнению со здоровыми (0%). Среди ЛКН без СДВГ чаще по сравнению со здоровыми встречаются и неспецифические очаги белого вещества (табл.12).

Сравнительный анализ морфометрических параметров показал, что 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 имелась тенденция к снижению толщины коры правой и левой энторинальных извилин ($p = 0,060$ и $0,076$ соответственно), а также правой каудальной части среднелобной извилины ($p = 0,078$). Наиболее значимыми оказались различия в размерах боковых желудочков: в группе ЛКН боковые желудочки были шире, чем у здоровых: на 47% слева и на 28% справа, причем справа - высоко достоверно (таблица 13). Относительные объёмы боковых желудочков показали схожие различия.

Таблица 13 - Абсолютные объёмы 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

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 14).

Таблица 14 - Достоверные различия относительных объемов отдельных мозговых структур между участниками подгрупп нормы (1) и ЛКН без СДВГ (4)

Полушарие	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, Ме [Q1; Q3]	<i>P</i> 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]		
	Полюс лобной доли	1	0,00084 [0,00080; 0,00090]	0,021	
		4	0,00079 [0,00071; 0,00084]		
	Полюс височной доли	1	0,00123 [0,00117; 0,00135]	0,035	
		4	0,00111 [0,00103; 0,00132]		
	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 долька VIIВ 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 долька VIIВ 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 $p < 0,01$					

Среди ЛКН без СДВГ по сравнению со здоровыми отмечается достоверное снижение объема коры левых верхнетеменной извилины и триангулярной части нижней лобной извилины, правых энторинальной, нижнетеменной извилин и полюсов лобной и височных долей. В подгруппе ЛКН без СДВГ была также высоко достоверно снижена толщина энторинальной коры с обеих сторон ($p = 0,006$ 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 [Grienberger C. et al., 2022].

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

Таблица 15 - Достоверные различия относительных объемов отдельных структур между подгруппой нормы (1) и СДВГ с коморбидными ЛКН (3)

Полушарие	Мозговые структуры	Группы	Относительный объем, медиана	Относительный объем, Q_1	Относительный объем, Q_3	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	
	Полус лобной доли	1	0,00084	0,00080	0,00090	0,039
		3	0,00079	0,00067	0,00083	

В подгруппе ЛКН с СДВГ отмечается достоверное снижение объема коры правых верхнетеменной, супрамаргинальной извилин и полюса лобной доли (таблица 15). Также следует отметить, что в группе СДВГ с ЛКН объем коры правого полушария в целом стремится к снижению ($p = 0,104$), тогда как слева эта тенденция не столь отчетлива ($p = 0,218$). В подгруппе СДВГ с ЛКН по сравнению с группой нормы высоко достоверно снижена толщина коры правой островковой извилины ($p = 0,004$).

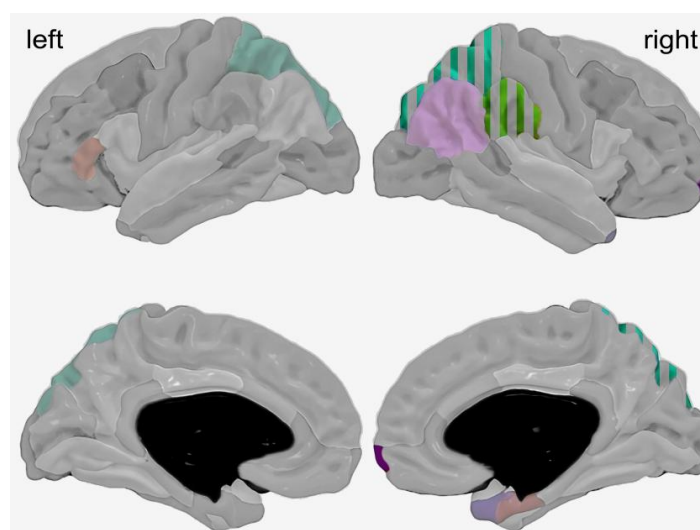


Рисунок 4 - Извилины с достоверным снижением объема серого вещества в сравнении со здоровыми: только при ЛКН без СДВГ (выделены сплошными бледными цветами), только при ЛКН и СДВГ (выделены цветными линиями), в обеих подгруппах (выделено ярким сплошным цветом).

Как видно из рисунка 4, при ЛКН 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.

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 ($p = 0,009$). Вместе с тем, прямое сравнение СДВГ с ЛКН и СДВГ без ЛКН показало наличие большого количества различий между этими подгруппами (таблица 16).

Таблица 16 - 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 орбит фронтальная		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]		
			2	0,01146 [0,01076; 0,01191]	0,017

	Ростральная часть средне лобной извилины	3	0,01053 [0,00927; 0,01099]	0,029
	Верхнелобная извилина	2	0,01550 [0,01495; 0,01620]	
		3	0,01475 [0,01298; 0,01551]	

Общий объем коры больших полушарий мозга (включая левую и правую половины) был достоверно ниже в группе СДВГ с ЛКН, что также распространилось и на объем серого вещества больших полушарий в целом. Соответственно в группе СДВГ с ЛКН были снижены объемы коры пяти левополушарных и семи правополушарных извилин, причем в правой средней височной извилине — высоко достоверно.

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

Таким образом, показано, что у детей с ЛКН боковые желудочки значимо расширены по сравнению со здоровыми сверстниками. Впервые установлено, что при ЛКН примерно в 3 раза чаще (в 63,2% случаев) регистрируются условно-патологические минимальные макроструктурные изменения, фиксируемые путем традиционной обзорной оценки МРТ-изображения мозга. Между тем, в неврологии изменения боковых желудочков рассматриваются в качестве маркеров органических изменений мозга. В частности, расширение желудочков как следствие перивентрикулярной лейкомаляции с потерей белого вещества и мелкоочаговые единичные кистозные изменения появляются в первые 6 месяцев жизни при мозговой ишемии-гипоксии у недоношенных, а также как следствие легкого перинатального поражения головного мозга (гипоксически-ишемическая энцефалопатия) [Gagne-Loranger et al., 2016; Li, Y. et al., 2022]. Соответственно, нетяжелые перинатальные события, оставляя морфометрические метки в виде небольших расширений боковых желудочков, выявляемых только при МР-морфометрии, а также в виде асимметрий желудочков и кистозных резидуальных очагов, определяемых при стандартной обзорной оценке МР-изображений, могут присутствовать в анамнезе и, соответственно, влиять на развитие ЛКН у детей.

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

Среди патологических субстратов выделяется впервые показанное снижение объема 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 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. Это свидетельствует о том, что сочетанные варианты ЛКН и СДВГ по микроструктурным патогенетическим различиям патогенетически значимо дальше от СДВГ, чем от ЛКН, и требуют особых подходов к ведению и лечению.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность сочетанных ЛКН 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 свёртываемости 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 всём 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 – отёки; 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 измененном 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 доли 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 прекоцепционных, 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 прекоцепционных, 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.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исходя из концепции развития ЛКН, одной из приоритетных задач педиатров, неврологов и психиатров является как можно более раннее выявление и начало лечения ЛКН 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 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 ЛКН 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 ЛКН.
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 ЛКН.
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 ЛКН 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 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

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия

ДЦП – детский церебральный паралич

ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
ИМТ – индекс массы тела
НСГ - нейросонография
ОШ – отношение шансов
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
MCV – Mean Corpuscular Volume – средний объём эритроцита
Me - медиана
Mean – среднее значение
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
RDW-CV – Red Cell Distribution Width – распределение эритроцитов по ширине
RET-He – RETiculocytes-HEmoglobin – содержание гемоглобина в ретикулоцитах
SD – стандартное квадратичное отклонение.
SIRT1 – Silent Information Regulator 1 proteins или sirtuins – сиртуин
SYN – synaptophysin – синаптофизин

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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. *
2. 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.
3. **Каркашадзе, Г. А.** Актуальные проблемы диагностики и лечения ЛКН у детей / Г. А. Каркашадзе, О. И. Маслова, Л. С. Намазова-Баранова // **Педиатрическая фармакология.** – 2011. – Т. 8, № 5. – С. 37-41. *

4. 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.

5. 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. (Система цитирования Scopus). *

6. Одномоментное исследование распределения макроструктурных изменений головного мозга среди общей популяции российских детей младшего школьного возраста и детей с расстройствами из группы ЛКН 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. (Система цитирования Scopus). *

7. Одномоментное наблюдательное исследование социально-демографических, анте- и интранатальных факторов риска ЛКН 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. *

8. 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. (Система цитирования Scopus). *

9. 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. (Система цитирования Scopus). *

10. Отдаленное развитие и здоровье детей, зачатых с помощью вспомогательных репродуктивных технологий / И. А. Беляева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов, **Г. А. Каркашадзе** [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v19i2.2404 // **Вопросы современной педиатрии.** – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 72-82. (Система цитирования Scopus).*

11. 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. Константиныди [и др.]. – 18 с.

12. Предикторы когнитивных нарушений и возможности их профилактики у недоношенных детей / И. А. Беляева, А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, **Г. А. Каркашадзе** [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v17i4.2164 // **Педиатрическая фармакология.** – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 318-327. *

13. Современные данные о патогенезе и лечении гипоксически-ишемических поражений головного мозга у новорожденных / **Г. А. Каркашадзе**, А. В. Аникин, Е. П.

Зими́на [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v13i5.1641 // **Педиатрическая фармакология.** – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 452-467. *

14. Содержание нейроспецифических пептидов, маркеров нейромессенджера и нейрорецептора в сыворотке крови детей с вариативными сенсорными расстройствами, ЛКН 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. *

15. Структурная морфометрия головного мозга у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности и коморбидными ЛКН / 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. (Система цитирования Scopus). *

16. 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, Г. А. Каркашадзе [и др.]. – DOI 10.15690/vramn11613 // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2023. – Т. 78, № 5. – С. 431-440. (Система цитирования Scopus). *

17. A single-stage population-based study of the relationship between cognitive and somatic health parameters in children of school age / G. Karkashadze, L. Namazova-Baranova, E. Kaytukova [et al.] // **BMJ Paediatrics Open.** – 2024. – Vol. 8, No. S5. – P. A64. (Система цитирования Scopus, WoS).

18. Analysis of structural brain asymmetries in attention-deficit/hyperactivity disorder in 39 datasets / M. C. Postema, M. Hoogman, S. Ambrosino, G. Karkashadze [et al.] // **Journal of Child Psychology and Psychiatry.** – 2021. – Vol. 62, No. 10. – P. 1202-1219. (Система цитирования Scopus, WoS).

19. 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, G. Karkashadze [et al.]. – DOI 10.1176/appi.ajp.2019.18091033 // **Am J Psychiatry.** – 2019. – Vol. 176, iss. 7. – P. 531-542. (Система цитирования Scopus, WoS).

20. Cognitive functions and lifestyle of Russian schoolchildren in large cities / G. A. Karkashadze, L. S. Namazova-Baranova, A. I. Molodchenkov [et al.] // **Archives of Disease in Childhood.** – 2021. – Vol. 106, No. S2. – P. 194. (Система цитирования Scopus, WoS).

21. Virtual Histology of cortical thickness and shared neurobiology in 6 psychiatric disorders / Y. Patel, N. Parker, J. Shin, G. Karkashadze [et al.]. – DOI 10.1001/jamapsychiatry.2020.2694 // **JAMA Psychiatry.** – 2021. – Vol. 78, iss. 1. – P. 47-63. (Система цитирования Scopus, WoS).

* – публикации в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ

ВЫПИСКА

из протокола заседания совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 апреля 2026 года, Протокол № 7

Заместитель председателя совета

Доктор медицинских наук, профессор,

Мандра Юлия Владимировна

Ученый секретарь совета

Доктор медицинских наук, профессор Базарный Владимир Викторович

Присутствовали: __15__ членов диссертационного совета из 21.

	Ф.И.О.	Степень, звание	Специальность в совете
1	САЗОНОВ Сергей Владимирович (зам.председателя)	д.м.н., профессор	3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)
2	МАНДРА Юлия Владимировна (зам.председателя)	д.м.н., профессор	3.1.7. Стоматология (медицинские науки)
3	БАЗАРНЫЙ Владимир Викторович (ученый секретарь)	д.м.н., профессор	3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)
4	БЕЛКИН Андрей Августович	д.м.н., профессор	3.1.24. Неврология (медицинские науки)
5	БИМБАС Евгения Сергеевна	д.м.н., профессор	3.1.7. Стоматология (медицинские науки)
6	ВОЛКОВА Лариса Ивановна	д.м.н., профессор	3.1.24. Неврология (медицинские науки)
7	ГРЕБНЕВ Дмитрий Юрьевич	д.м.н., доцент	3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)
8	ГРИГОРЬЕВ Сергей Сергеевич	д.м.н., профессор	3.1.7. Стоматология (медицинские науки)
9	ЕЛОВИКОВА Татьяна Михайловна	д.м.н., профессор	3.1.7. Стоматология (медицинские науки)
10	ЖОЛУДЕВ Сергей Егорович	д.м.н., профессор	3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

11	ЛЕБЕДЕВА Елена Разумовна	д.м.н., профессор	3.1.24. Неврология (медицинские науки)
12	ЛЬВОВА Ольга Александровна	д.м.н., доцент	3.1.24. Неврология (медицинские науки)
13	МАКЕЕВ Олег Германович	д.м.н., профессор	3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)
14	МЕЩАНИНОВ Виктор Николаевич	д.м.н., профессор	3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)
15	СИВЕРЦЕВА Стелла Анатольевна	д.м.н.	3.1.24. Неврология (медицинские науки)

СЛУШАЛИ:

Заместителя председателя диссертационного совета, доктора медицинских наук, профессора Мандру Ю.В.:

1. О замене ведущей организации по диссертации Каркашадзе Георгия Арчиловича, представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук на тему: «Нейробиологические основы формирования лёгких когнитивных нарушений у детей: новые подходы к диагностике и ведению пациентов» по специальностям 3.1.24. Неврология и 3.1.21. Педиатрия на **федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы"**.
2. О приведении в соответствие звания официального оппонента Балашовой Елены Анатольевны – считать доцентом.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Утвердить предложенные изменения. Внести изменения в автореферат диссертации в связи с заменой ведущей организации и уточнением звания официального оппонента Балашовой Елены Анатольевны.

Решение диссертационного совета принято единогласно.

Заместитель председателя совета 21.2.074.03
Доктор медицинских наук, профессор


Ю.В. Мандра