



**Д.А. Нурматова, Н.Г. Жукова,
З.Ф. Сайфитдинхужаев, Ж.М. Охунбаев**

**СИНДРОМ ЖИЛЯ
ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА:
ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ
ПРОБЛЕМЫ**

**Д.А. Нурматова, Н.Г. Жукова, З.Ф. Сайфитдинхужаев,
Ж.М. Охунбаев**

**СИНДРОМ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА:
ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ И
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

ТАШКЕНТ

Издательство

2025

Авторы:

Д.А. Нурматова, Н.Г. Жукова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Ж.М. Охунбаев

Синдром Жилиа де ля Туретта: эволюция представлений и современное состояние проблемы/Д.А. Нурматова, Н.Г. Жукова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Ж.М. Охунбаев – Ташкент: Изд-во , 2025. – с

Монография посвящена современным представлениям о синдроме Жилиа де ля Туретта, одному из наиболее распространенных экстрапирамидных заболеваний у детей. Книга охватывает широкий спектр научных вопросов, связанных с эпидемиологией, патофизиологией, клиникой, диагностикой и лечением синдрома Жилиа де ля Туретта. Особое внимание уделено современным представлениям об этиопатогенезе тиковых гиперкинезов у детей. Детально рассматриваются современные терапевтические подходы, включающие нейрофармакотерапию, когнитивно-поведенческую терапию, а также перспективные методы хирургического лечения.

Монография предназначена для неврологов, педиатров, нейрофизиологов, нейробиологов, а также адресована научным сотрудникам медицинских ВУЗов.

ISBN

Рецензенты:

Скрипченко Н.В. - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России (г. Санкт-Петербург)

Залялова З.А. - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, руководитель Республиканского центра экстрапирамидной патологии и ботулинотерапии Минздрава Республики Татарстан (г. Казань)

ISBN© Д.А. Нурматова, Н.Г. Жукова, З.Ф. Сайфитдинхужаев, Ж.М. Охунбаев 2025

© Издательство, 2025

Оглавление

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ.....	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	6
ПРЕДИСЛОВИЕ	8
ГЛАВА I	10
ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА.....	10
1.1. Становление синдрома Жили де ля Туретта как самостоятельной нозологической единицы.....	10
1.2. Изучение синдрома Жили де ля Туретта в России	15
1.3. Изучение синдрома Жили де ля Туретта в Узбекистане	26
ГЛАВА II.....	31
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА	31
2.1. Распространённость синдрома Жили де ля Туретта	31
2.1.1. Распространённость синдрома Жили де ля Туретта среди детей	31
2.1.2. Распространённость синдрома Жили де ля Туретта среди взрослых.....	39
2.2. Заболеваемость синдромом Жили де ля Туретта.....	42
ГЛАВА III	43
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА.....	43
3.1. Этиология синдрома Жили де ля Туретта.....	43
3.1.1. Генетические факторы.....	45
3.1.2. Средовые факторы.....	54
3.2. Патогенез синдрома Жили де ля Туретта: основные патогенетические факторы	57
3.2.1. Дисрегуляция корково-стриатно-таламо-корковых нейронных сетей	58
3.2.2. Нейровоспаление	63
3.2.3. Кишечная микробиота	68
3.3. Нейроанатомические особенности при синдроме Жили де ля Туретта.....	75
ГЛАВА IV	88
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА	88
4.1. Моторные тики.....	90
4.2. Вокальные тики	93
4.3. Копрофеномены.....	95
4.4. Феномен предвестников	97
4.5. Коморбидный фон	100
4.5.1. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)	100
4.5.2. Синдром дефицита внимания и гиперактивности	100
4.5.3. Тревожное расстройство	101
4.5.4. Аффективные расстройства.....	101
4.5.5. Трудности обучения	102

4.5.6. Головная боль	102
4.5.7. Эпилепсия.....	103
ГЛАВА V	107
ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА	107
5.1. Постановка диагноза	107
5.2. Диагностика степени тяжести тиков.....	108
5.3. Диагностика обсессивно-компульсивного расстройства	108
5.4. Диагностика синдрома дефицита внимания и гиперактивности.....	109
5.5. Диагностика тревожного расстройства	109
ГЛАВА VI	113
ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА	113
6.1. Фармакотерапия	114
6.1.1. Нейролептики	114
6.1.2. Адреномиметики	129
6.1.3. Ингибиторы обратного захвата моноаминов	133
6.1.4. Агонисты каннабиноиды рецепторов	135
6.1.5. Антikonвульсанты	136
6.1.6. Антагонисты опиоидных рецепторов	137
6.2. Когнитивно-поведенческая терапия	138
6.3. Хирургическое лечение.....	142
ГЛАВА VII.....	147
ИЗВЕСТНЫЕ ЛИЧНОСТИ С СИНДРОМОМ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....	151
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	163
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	166
ПРИЛОЖЕНИЕ 4.....	167
ПРИЛОЖЕНИЕ 5.....	169
РЕЦЕНЗИЯ 1.....	172
РЕЦЕНЗИЯ 2.....	174

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дилором Абдусаламовна Нурматова – детский невролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением неврологии Городской детской клинической больницы №1 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; адрес: Республика Узбекистан, 100058, г. Ташкент, ул. Янгишахар, 3; ORCID: 0009-0002-2031-8940

Наталья Григорьевна Жукова – невролог высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Международного общества расстройств движений; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID: 0000-0001-6547-6622

Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли Сайфитдинхужаев – лаборант-исследователь кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; адрес: Российская Федерация, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; ORCID: 0009-0007-2184-2708

Жахонгир Музаффар угли Охунбаев – детский невролог отделения неврологии Городской детской клинической больницы №1 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан; адрес: Республика Узбекистан, 100058, г. Ташкент, ул. Янгишахар, 3; ORCID: 0009-0002-7312-7750

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАР – биполярное аффективное расстройство

БП – болезнь Паркинсона

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

МАО – моноаминоксидаза

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

МКБ-11 – Международная классификация болезней 11 пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РАС – расстройство аутистического спектра

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

СТ – синдром Жиля де ля Туретта

ТТР – транзитное тикозное расстройство

ХВТР – хроническое вокальное тикозное расстройство

ХМТР – хроническое моторное тикозное расстройство

ХТР – хроническое тикозное расстройство

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭНС – энтеральная нервная система

ЭЭГ – электроэнцефалография

DBS – deep brain stimulation (рус. глубокая стимуляция мозга)

DRD – Dopamine receptor D (рус. дофаминовый рецептор D)

DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition (рус. диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания)

CNV – Copy number variation (рус. вариация числа копий)

VIP – Vasoactive Intestinal Peptide (рус. вазоактивный кишечный пептид)

NO – Nitric Oxid (рус. оксид азота)

NOS – Nitric Oxid Synthetase (рус. синтаза оксида азота)

WES – Whole exome sequencing (рус. полноэкзомное секвенирование)

ПРЕДИСЛОВИЕ

Синдром Жилиа де ля Туретта представляет собой одно из наиболее сложных, загадочных и многогранных неврологических расстройств, которое по сей день вызывает множество вопросов и внимание как среди клиницистов, так и исследователей различных областей медицины. Несмотря на то, что первые описания этого состояния были сделаны еще более двухсот лет, до настоящего времени остаются нерешенными многие аспекты диагностики, лечения и патогенеза данного заболевания. В последние десятилетия наблюдается рост интереса к этому расстройству, что связано с увеличением числа диагностируемых случаев, а также с расширением научных знаний о его патогенезе и клинических проявлениях.

Современные представления о синдроме Туретта значительно отличаются от тех, которые существовали несколько десятилетий назад. В последние годы было проведено большое количество исследований, посвященных изучению генетических факторов, нейрофизиологических механизмов и психосоциальных аспектов синдрома Туретта, что позволило существенно расширить наши знания об этом заболевании и разработать новые подходы к его диагностике и лечению.

Синдром Жилиа де ля Туретта характеризуется наличием множественных двигательных и вокальных тиков, которые могут варьироваться по интенсивности и частоте. Эти тики часто сопровождаются сопутствующими расстройствами, такими как обсессивно-компульсивное расстройство и синдром дефицита внимания с гиперактивностью, что делает диагностику и лечение особенно сложными. Важно отметить, что синдром Жилиа де ля Туретта не является изолированным расстройством; и затрагивает не только пациентов, но и их семьи, что подчеркивает необходимость комплексного подхода к его изучению и лечению.

В данной монографии представлены результаты последних научных достижений в области изучения синдрома Туретта. Мы постарались рассмотреть различные аспекты этого расстройства, начиная от истории его открытия и заканчивая современными методами диагностики и терапии. Особое внимание уделено вопросам, связанным с влиянием синдрома Туретта на качество жизни пациентов и их семей, а также проблемам социальной адаптации и интеграции людей с этим заболеванием в общество.

Мы надеемся, что эта монография будет полезна не только специалистам в области неврологии, психиатрии и психологии, но и широкому кругу читателей, интересующихся проблемами здоровья и человеческого поведения.

Настоящая монография является результатом многолетних исследований и обсуждений, проведенных в рамках междисциплинарной команды ученых и практикующих врачей. Мы стремились создать обширный и систематизированный обзор существующих знаний о синдроме Жилиа де ля Туретта, который охватывает как клинические, так и фундаментальные аспекты заболевания. В работе представлены данные о патогенезе, эпидемиологии, клинической картине, а также современных подходах к диагностике и лечению этого расстройства.

Одной из ключевых задач данной монографии является выявление пробелов в существующих знаниях о синдроме Туретта. Несмотря на значительный прогресс в понимании нейробиологических и генетических факторов, способствующих развитию данного синдрома, многие вопросы остаются открытыми. Например, до сих пор неясно, как именно взаимодействуют генетические предрасположенности и экзогенные факторы, такие как стресс или родовая травма, в формировании клинической картины синдрома Жилиа де ля Туретта.

Мы надеемся, что данная монография станет полезным источником для исследователей, клиницистов и студентов, интересующихся гиперкинетическими синдромами. Мы призываем к дальнейшему междисциплинарному сотрудничеству, генерации конвергентного знания, ведь именно это позволит углубить наше понимание этого сложного расстройства и, в конечном итоге, улучшить качество жизни тех, кто с ним сталкивается.

Синдром Жилиа де ля Туретта — это не просто медицинская проблема; это вызов, требующий комплексного и многогранного подхода, и мы надеемся, что наша работа внесет свой вклад в решение этой важной задачи.

5 февраля 2025

ГЛАВА I

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

*«Не зная прошлого, невозможно понять
подлинный смысл настоящего и цели будущего»*

М. Горький

1.1. Становление синдрома Жилия де ля Туретта как самостоятельной нозологической единицы

Впервые синдром Туретта (СТ) был описан в 1825 году французским врачом **Жан Марк Гаспар Итаром** (рис. 1), который подробно описал симптомы заболевания у французской аристократки маркизы де Дампьер. У больной с 7-летнего возраста наблюдались тики, а вскоре огромное желание вскрикивать нецензурные выражения. Данная картина симптомов была нетипичным проявлением какого-либо заболевания, но Ж. Итард считал, что так проявляются тонические судороги и это одна из форм этих судорог [1, 2].



Рис. 1. Жан Марк Гаспар Итар (1774 – 1838)

В 1861 году французский врач-педиатр **Арман Труссо** (рис. 2) описал несколько случаев синдрома Туретта в своём учебнике по клинической медицине и терапии. Кроме того, А Труссо известен тем, что впервые ввел в медицину термин «афазия».

Одной из отправных точек для последующего изучения тикозных гиперкинезов стало описание в 1878 году американским врачом **Джорджем Миллером Бридом** (рис. 3) больного с гиперэксплексией (патологическая двигательная реакция на неожиданный звуковой раздражитель), известного как «прыгающий француз из Мэна» [3], у которого, помимо прыжков, провоцировавшихся внезапными раздражителями, наблюдались также эхолалия (повторение услышанных слов) и эхопраксия (повторение движений окружающих лиц) [1]. М. Бирд писал, что люди с этим заболеванием могут повиноваться любой команде, внезапно данной, даже если это означает ударить близкого человека. Было изучено 50 случаев, обнаруженных в отдаленных районах на севере штата Мэн. Из них 14 были обнаружены в четырех семьях. Еще один набор случаев был найден в одной семье, где отец, его два сына и два внука проявляли «прыгучее» поведение, что дает основания полагать, что это наследственное семейное заболевание [3].



Рис. 2. Арман Труссо
(1801 – 1867)



Рис. 3. Джордж Миллер Брид
(1839 – 1883)

В 1885 году **Жорж Альберт Эдуард Брут Жиля де ля Туретт** (рис. 4), занимавшийся в то время по предложению своего учителя - **Жан Мартена Шарко** (рис. 5) систематизацией гиперкинезов («наведением порядка в хаосе хорей»), заинтересовался этой публикацией. Подробно проанализировав клиническую картину и течение болезни 6 больных, наблюдавшихся им лично, и у 3 больных, известных ему по описаниям, он пришёл к выводу, что они страдают самостоятельным заболеванием, основными проявлениями которого являются множественные кратковременные непроизвольные подёргивания, вокализации, выкрикивание непристойных слов, непроизвольное повторение слов и жестов [4. 5]. Жиля де ля Туретт сумел отметить едва ли не все основные особенности заболевания, именно он заметил еще одну немаловажную вещь, данное заболевание манифестировало в детском и юношеском возрасте и имело прогрессирующее течение [2]. В 1885 году в журнале «Archives de Neurologie» была издана статья Ж. Туретта наиболее подробно описавшая синдром Туретта «Etude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie» («Этюда о нервных расстройствах, связанных с нарушением координации движений, сопровождающихся эхолалией и копролалией»). В дальнейшем по предложению Жан Мартена Шарко в ознаменование заслуг Жиля де ля Туретта описанное им заболевание было названо его именем.



*Рис. 4. Жиля де ля Туретт
(1857 – 1904)*



*Рис. 5. Жан Мартен Шарко
(1825 – 1893)*

Совместную работу Ж. Туретта и Ж. Шарко запечатлел художник Андре Бруйе в своей картине «Клинический урок в Сальпетриер», написанной в 1887 году (рис. 6). На картине изображён Ж. Шарко, читающий клиническую лекцию с демонстрацией пациентки с истерией в больнице Сальпетриер в Париже. Здесь же на первом ряду сидит Жюль де ля Туретт.

В настоящее время картина висит в коридоре Университета Декарта в Париже, недалеко от входа в музей истории медицины, в котором находится одна из старейших в Европе коллекций хирургического, диагностического и физиологического инструментария.

Интересно, что для Зигмунда Фрейда - создателя психоанализа и ученика Ж.Шарко, была сделана точная копия данной картины, которая впоследствии всегда висела в рабочем кабинете З. Фрейда.



Рис. 6. Картина «Клинический урок в Сальпетриер» (1887 год)

Список литературы

1. Богданов Э.И. Экстрапирамидные гиперкинезы: методическое пособие / Э.И. Богданов, З.А. Залялова // Казань. - 2002. - С.29-31.
2. Щербакова, Е. С. Синдром Туретта. История, клиника, диагностика, современные методы лечения / Е. С. Щербакова, А. И. Лусевич, Ю.П. Фаустова // Аллея науки. – 2021. – Т. 1, № 4(55). – С. 293-296
3. G. M. Beard. Remarks upon «jumpers or jumping Frenchmen». [The] Journal of nervous and mental disease, 1878; 5: 526.
4. Бондаренко Е.С. Тики у детей: учебное пособие / Е.С. Бондаренко, В.П. Зыков, Ю.И. Малышев. - М., 1996. – 15 с.
5. Левин О.С. Тики и синдром Туретта в различные возрастные периоды / О.С. Левин, Ж.М. Московцева // Аннотированные доклады по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений - М., 2011. - С.244-246.

1.2. Изучение синдрома Жилья де ля Туретта в России

В России тики впервые были описаны в 1890 году **Владимиром Михайловичем Бехтеревым** (рис. 7) в статье «О редких формах лицевого тика» (оттиск из журнала "Обозрение психиатрии", 1900 г. № 12). Владимир Михайлович описал двух пациентов, у которых был такой тик, что больные казались смеющимися (наподобие того, что описано у главного героя романа Виктора Гюго "Человек, который смеется"), и двух пациентов (одна - десятилетняя девочка) с тиком "в виде движения внюхивания" [1].



Рис. 7. Владимир Михайлович Бехтерев (1857 – 1927)

Со времени тиковых гиперкинезов возникла необходимость четкой методологической классификации. Академик **Михаил Борисович Кроль** (рис. 8) в 1966 году предложил выделять ограниченные и распространенные тики, подчеркивая тем самым комбинации произвольных движений [2, 3].

В отечественной литературе наиболее полную систематизацию тиковых гиперкинезов провел **В.В. Пушков** в 1985 году, разделив их на простые,

распространяющие, генерализованные, синдром Туретта и синдром навязчивых движений.

Впервые в русскоязычной литературе **Георгий Георгиевич Шанько** (рис. 9) подробно описан синдром Жиль де ля Туретта, выявлены его новые клинические проявления, разработаны критерии ранней диагностики и методы лечения [5].



*Рис. 8. Михаил Борисович Кроль
(1879 – 1939)*



*Рис. 9. Георгий Георгиевич Шанько
(1936 – 2013)*

Кроме того, Георгием Георгиевичем была предложена новая классификация тикозных гиперкинезов: на: разделяет тики на резидуально-органические, неврозоподобные, психогенные, рефлекторные [6].

В советское время тикизными гиперкинезами занимался академик **Левон Оганесович Бадалян** (рис. 10). Левон Оганесович в сентябре 1963 года организовал и стал заведовать курсом детской неврологии кафедры нервных болезней 2-го Московского медицинского институт (в настоящее время Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова). После успешной защиты в 1964 г. докторской диссертации, которая была посвящена расстройствам мозгового кровообращения при врожденных пороках сердца, при операциях на «сухом» сердце под гипотермией и с искусственным кровообращением, курс детской неврологии был преобразован в кафедру нервных болезней и медицинской генетики педиатрического факультета. Это была одна из первых кафедр детской неврологии в мире, и Левон Оганесович руководил ею на протяжении 30 лет.



Рис. 10. Левон Оганесович Бадалян (1929 – 1994)

В 1970 году по инициативе Левона Оганесовича и решению Главного управления здравоохранения Москвы была открыта Детская консультативная неврологическая поликлиника, как отделение Морозовской больницы (ныне Клинический детский центр Морозовской детской городской клинической больницы). Эта поликлиника стала организационно-методическим центром, осуществляющим связь кафедры с неврологами всех районов Москвы, координирующим работу всех звеньев детской городской неврологической службы. Под руководством Левона Оганесовича защищены 7 докторских и более 40 кандидатских диссертаций [7].

Изучением и систематизацией тикозных гиперкинезов у детей также занимался **Дмитрий Николаевич Исаев** (рис.11). Дмитрий Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, основоположник детской медицинской психологии в России. В 1985 году Дмитрий Николаевич создал в Ленинградском педиатрическом медицинском институте на факультете усовершенствования врачей новую кафедру — «Детской психиатрии с курсом клинической психологии и психосоматических расстройств» и до 1996 года был её заведующим. В 1990 году возглавлял Всесоюзную проблемную комиссию детской психиатрии, был членом проблемных комиссий по олигофрении и медицинской психологии. С 1991 по 1996 года являлся председателем

правления Санкт-Петербургского Общества психиатров. С 1996 года стал почетным членом правления Санкт-Петербургского общества психиатров.

За достижения в детской психиатрии Дмитрий Николаевич был избран почетным профессором Института специальной педагогики и психологии Международного университета имени Рауля Валленберга (г. Санкт-Петербург). Кроме того, Дмитрий Николаевич был приглашенным специалистом во Всемирной организации здравоохранения, а также с 1978 по 1980 годы работал сотрудником Европейского регионального бюро ВОЗ в Копенгагене. Под авторством Дмитрия Николаевича в свет вышло более 20 книг и учебников, более 300 научных статей.



Рис. 11. Исаев Дмитрий Николаевич (1929 - 2014)

В современной России наиболее весомый вклад в развитие изучения проблем тиковых гиперкинезов внес профессор **Зыков Валерий Петрович** (рис. 12). Валерий Петрович является доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, президентом Национальной Ассоциации детских неврологов. Кроме того, Валерий Петрович сопредседатель детской секции и член Президиума Общества неврологов России, член Международной Ассоциации детских неврологов, член редколлегии журналов «Неврология и психиатрия им С.С. Корсакова», «Жизнь с детским церебральным параличом», «Эпилепсия и пароксизмальные состояния».



Рис. 12. Зыков Валерий Петрович

Валерий Петрович - автор патента на изобретение «Лечение тиков у детей», соавтор 3 рационализаторских предложений отраслевого значения. Автор 204 печатных работ, в том числе руководств для врачей, монографий и учебных пособий. В сферу научных интересов входят тики у детей, двигательные расстройства, инсульты, эпилепсия раннего возраста, концепции нейрореабилитации.

Заваденко Николай Николаевич (рис. 13) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики имени академика Л.О. Бадаляна педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Николай Николаевич опытный клиницист с 42-летним стажем работы, профессионально занимающийся диагностикой и лечением различных гиперкинетических расстройств у детей.



Рис. 13. Заваденко Николай Николаевич

Чутко Леонид Семенович (рис. 14) — доктор медицинских наук, профессор, руководитель центра поведенческой неврологии, заведующий лабораторией коррекции психического развития и адаптации Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой РАН.

В 1996 году Леонид Семенович защитил кандидатскую диссертацию на тему "Клиническая оценка и лечение тикозных гиперкинезов", а в 2004 году докторскую диссертацию на тему: "Клинико-психофизиологические особенности и дифференцированная терапия синдрома нарушения внимания с гиперактивностью". Проходил обучение в специализированной клинике по лечению поведенческих нарушений у детей в городе Данди (Великобритания).

Леонид Семенович является автором и соавтором более 200 печатных работ посвященных проблемам нарушений поведения и психосоматических заболеваний у детей. Под авторством Леонида Семеновича издано 15 книг и 9 учебно-методических пособий, среди которых книги «Тики у детей», «Тики и синдром Туретта», «Синдром нарушения внимания с гиперактивностью», «Гиперактивный ребенок – лечить или наказывать», «Психовегетативные расстройства в клинической практике», «Тревожные расстройства в клинической практике», «Нарушения поведения и развития у детей», «Синдром эмоционального выгорания», «Неврозы у детей».

Леонид Семенович специализируется на вопросах речевых нарушений, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, тиков, неврозов, психосоматических заболеваний, головных болей у детей. Кроме того, Леонид Семенович является членом Европейской ассоциации неврологов и членом президиума ассоциации неврологов Санкт-Петербурга.



Рис. 14. Чутко Леонид Семенович



Рис. 15. Залялова Зулейха Абдуллазяновна

Залялова Зулейха Абдуллазяновна (рис. 15) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанского ГМУ Минздрава России, является представителем Казанской неврологической школы, занимающейся проблемами экстрапирамидной системы. Ее докторская диссертация была выполнена по теме «Вторичные экстрапирамидные нарушения, клинико-МРТ характеристика» (2005).

Зулейха Абдуллазяновна, на протяжении 15 лет руководит городским и республиканским Центром экстрапирамидной патологии. В настоящее время под руководством Зулейхи Абдуллазяновны проводятся клинические научные исследования экстрапирамидной патологии у детей и взрослых.

Олег Семенович Левин (рис. 16) - доктор медицинских наук, профессор, является руководителем Центра экстрапирамидных заболеваний на базе Российской медицинской академии непрерывного образования, вице-президентом Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений, членом Международного общества изучения болезни Паркинсона и двигательных расстройств.

Олег Семенович - автор более 550 научных и учебно-методических работ, в том числе 16 монографий, 2 клинических руководств, 5 справочников. О.С.Левин является одним из авторов «Национального руководства по неврологии», «Новой Российской энциклопедии». Под редакцией Левина изданы 10 зарубежных руководств по неврологии (с английского и немецкого языков).



Олег Семёнович профессионально занимается вопросами тикозных гиперкинезов, в частности ему принадлежат такие издания как «Тикозные гиперкинезы: Руководство по лечению и диагностике» и «Тики и синдром Туретта в различные возрастные периоды».

Рис. 16. Левин Олег Семёнович

Андрей Сергеевич Петрухин (рис. 17) - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, член Всемирной ассоциации детских неврологов и Европейской академии эпилепсии, член Королевского медицинского общества. Будучи учеником академика Л.Бадаляна, Андрей Сергеевич в 1989 году защищает докторскую диссертацию на тему «Дисгенезии коры головного мозга».



Рис. 17. Петрухин Андрей Сергеевич

С декабря 1994 года после смерти академика Л. Бадаляна Андрей Сергеевич возглавляет кафедру нервных болезней педиатрического факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова. На кафедре он продолжает и активно развивает научную работу в различных областях неврологии, а именно занимается разработкой тем, связанных с эпилепсией, тикозными расстройствами, неонатальной неврологией, нервно-мышечными заболеваниями у детей. Понимая важность изучения основ патологии нервной системы у детей, в 2004 году Андрей Сергеевич выпустил еще одну книгу – учебник «Неврология детского возраста», а уже в 2008 году выходит в свет фундаментальный труд под редакцией Андрея Сергеевича Петрухина «Клиническая детская неврология». В 2009 году выпускается учебник Андрея Сергеевича Петрухина «Детская неврология» в 2 томах, который рекомендован в качестве базового для студентов всех медицинских ВУЗов России.

Елена Борисовна Новикова (рис. 18) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры неврологии детского возраста ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Елена Борисовна в 2005 году под руководством профессора В. Зыкова защитила кандидатскую диссертацию по теме «Нейроиммунные аспекты патогенеза тикозных гиперкинезов у детей».



Рис. 18. Новикова Елена Борисовна

Елена Борисовна детский невролог высшей квалификационной категории с 37-летним стажем работы. Кроме того, Елена Борисовна имеет более 50 научных публикаций по вопросам экстрапирамидных нарушений у детей и является соавтором учебных пособий по детской неврологии.

Список литературы

1. Левин О.С. Тики и синдром Туретта в различные возрастные периоды / О.С. Левин, Ж.М. Московцева // Аннотированные доклады по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений - М., 2011. - С.244-246.
2. Исаев Д.Н. Психосоматическая медицина детского возраста / Д.Н. Исаев - М., 1991. -С.49-51
3. Кроль М.Б., Федорова Е.А. Основные нервно-патологические синдромы. М., 1966. 511 с.
4. Кроль М.Б., Федорова Е.А. Основные нервно-патологические синдромы. М., 1966. 511 с.
5. Шанько Георгий Георгиевич (к 75-летию со дня рождения). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011;111(12):108-109.
6. Шанько Г.Г. Генерализованный тик (болезнь Жилль де ла Туретта) у детей и подростков: методические рекомендации /Г.Г. Шанько // Минск, 1990. – 29 с.
7. Заваденко Н.Н., Бадалян О.Л. Академик Левон Оганесович Бадалян. К 90-летию со дня рождения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(9):97-98.

1.3. Изучение синдрома Жилия де ля Туретта в Узбекистане

Изучение синдрома Туретта, как и всей детской неврологии в Узбекистане связано с организацией и работой кафедры детской неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей. Отцом-основателем кафедры считается заслуженный деятель науки Узбекской ССР, профессор **Яков Яковлевич Гордон** (рис. 19). Яков Яковлевич является воспитанником Сорбонского университета, и московской школы неврологов, учеником профессора Цукер Марии Борисовны. В 1946 Яков Яковлевич организовал кафедру невропатологии в Ташкентском институте усовершенствования врачей, которую возглавлял до 1967 года. В 1967 там же организовал кафедру детской невропатологии, которой руководил до 1972 года.



Рис.19. Гордон Яков Яковлевич (1894 - 1982)

С 1942 по 1944 годы участвовал в научной экспедиции по изучению эпидемии джойлангарского энцефалита, изучал поражения нервной системы при гриппе (одним из первых в нашей стране выделил оптикоэнцефалит и диэнцефалит) и ревматизме.

Ближайшим учеником и соратником Якова Яковлевича являлся доктор медицинских наук, профессор **Шомансуров Шомурад Шорасулович** (рис. 20). После окончания медицинского института в возрасте 24 лет - в 1951 году Шомурада Шорасуловича отправляют в республику Каракалпакстан, где он работает главным врачом Кегейлийской районной больницы, проявляя и развивая свои организаторские способности. С января 1953 года Шомурада Шорасуловича назначают главным врачом Нукусской центральной городской больницы. В 1971 году Шомурад Шорасулович назначен заведующим кафедрой детской неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей. В 1972 году он защищает докторскую диссертацию, посвященную проблемам нейроревматизма у детей.



Рис. 120. Шомансуров Шомурад Шорасулович (1927 – 1995)

Шомурад Шорасулович является автором множества учебных пособий и монографий, таких как «Поражение нервной системы при стертых формах нейроревматизма», «Заметки врача», «40 ответов на 40 вопросов», «Аффективно-респираторные пароксизмы», «Малая эпилепсия у детей», «Нервные и психические заболевания» и учебник «Невропатология детского возраста» в 3 томах. Под его руководством защищено 12 кандидатских диссертаций, опубликовано более 150 научных работ. Именно под руководством Шомурада Шорасулович в Республике начата фундаментальная

работа по совершенствованию диагностических и лечебных мероприятий детям с тикозными гиперкинезами.

Коллективом кафедры, возглавляемой профессором Шомурадом Шорасуловичем впервые была описана клинико-диагностическая картина и разработано лечение одной из редких форм тикозных гиперкинезов, при которой тики сопровождаются пароксизмальными эпилептическими приступами, ведущими к усугублению клинических расстройств. Эта форма заболевания была названа тикозной эпилепсией (тик-эпилепсия), впервые о ней было доложено на Международном симпозиуме в г. Суздале. Помимо этого, на кафедре велись работы по внедрению миографических методов исследования больных с тикозными гиперкинезами, что позволяло охарактеризовать уровень патологического дефекта, способствующего возникновению тиков.

Наряду с многогранной научной деятельностью проф. Ш.Ш. Шамансуров вел общественную работу. Он был главным детским неврологом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, членом многих научных советов и ассоциаций, членом редакционной коллегии медицинского журнала Узбекистана.

На сегодняшний день дело Шомурада Шорасуловича продолжает профессор Шоанвар Шомурадович. **Шомансуров Шоанвар Шомурадович** (рис. 21) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской неврологии центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, главный детский невролог Минздрава Республики Узбекистан.

Шоанвар Шомурадович в 1994 году под руководством академика Л.О. Бадаляна успешно защищает диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук по теме: «Клинико-фармакокинетическая оптимизация противосудорожной терапии у детей». Профессор Шоанвар Шомурадович является автором более 300 научных работ, в том числе 7 монографий, посвящённых актуальным вопросам медицинской науки и детской неврологии, в частности.

В 2004 году под непосредственным руководством Шоанвара Шомурадовича организовывается Ассоциация Детских Неврологов Республики Узбекистан, председателем которой единогласно избирается профессор Шоанвар Шомурадович. На сегодняшний день ассоциацией проведено более 50 научно-практических мероприятий, республиканского и международного масштабов.



Рис. 21. Шомансуров Шоанвар Шомурадович

Шоанвар Шомурадович, являясь главным детским неврологом Минздрава Республики Узбекистан, организовал лечебно-консультативную и диагностическую помощь детскому населению города Ташкента и республики в целом. Профессорские обходы Шоанвара Шомурадовича, консультативные приемы, преподавание ординаторам и врачам «у постели больного» проходят на базе 1 городской детской клинической больницы.

На сегодняшний день в Республике Узбекистан проблемами тикозных гиперкинезов профессионально занимается доцент **Нурматова Дилором Абдусаламовна** (рис. 22). Дилором Абдусаламовна одна из последних учениц профессора Шомурада Шорасуловича, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением детской неврологии Городской детской клинической больницы №1.



Рис. 22. Нурматова Дилором Абдусаламовна

В 1995 году Дилором Абдусаламовна защитила кандидатскую диссертацию на тему - «Функциональное состояние вегетативной нервной системы при тикозных гиперкинезах различной этиологии у детей». Дилором Абдусаламовна работала доцентом на кафедре детской неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей и преподавала такие дисциплины как: «Нейроанатомия», «Воспалительные заболевания нервной системы», «Функциональная диагностика» и «Наследственные заболевания нервной системы». С 2006 года заведует отделением детской неврологии Городской детской клинической больницы №1.

Дилором Абдусаламовна - детский невролог высшей квалификационной категории с опытом работы. В отделении детской неврологии под руководством Дилором Абдусаламовны разработаны наиболее эффективные и рациональные стратегии нейрофармакотерапии тикозных гиперкинезов и синдрома Туретта, в частности.

ГЛАВА II

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

2.1. Распространённость синдрома Жили де ля Туретта

Распространенность (*prevalence* — в зарубежной литературе) — это число больных с изучаемым заболеванием, которое имеется в определенном населении в данное время.

2.1.1. Распространённость синдрома Жили де ля Туретта среди детей

В 26 исследованиях изучали распространенность синдрома Туретта, хронического и транзиторного моторного и/или вокального тиковых расстройств среди детей и подростков (таблица 1) [1, 2]. Все тиковые расстройства охватывали возрастной диапазон от 0 до 18 лет, при этом большинство из них были сосредоточены на пациентах в возрасте от 6 до 15 лет. В 17 исследованиях специально оценивали синдром Туретта. Метаанализ 13 исследований выявил совокупную распространенность 0,77% (95%; доверительный интервал: 0,39–1,51). Этот результат означает общую распространенность синдрома Туретта 7,7 на 1000 детей.

Таблица 1

Исследования распространенности тиковых расстройств у детей [2]

Страна	Источник, год	Возраст (год)	Размер выборки	Диагноз	Общая распространенность	Гендерные различия (мужчины/женщины)
Индия	Banerjee et al., 2009 [3]	0-19	16 979	ВТР	6/16979 (0,0353%)	5/8898, 1/8081
США	Comings et al., 1990 [4]	6-14	3 034	СТ	15/3034 (0,4944%)	14/2128, 1/1517
				ТТР	12/3034 (0,3955%)	—*

США	Costello et al., 1996 [5]	9-16	3 896	CT	4/3896 (0,1027%)	-*
				XMTP	138/3896 (3,5421%)	-*
				XBTP	29/3896 (0,7444%)	-*
Испания	Cubo et al., 2011 [6]	5-17	741	BTP	125/741 (16,8691%)	87/448, 38/293
				CT	39/741 (5,2632 %)	25/448, 14/293
				XMTP	45/741 (6,0729%)	34/448, 11/293
				XBTP	9/741 (1,2146%)	7/448, 2/293
				TTP	24/741 (3,2389%)	17/448, 7/293
США	Gadowet al., 2002 [7]	3-18	3 006	BTP	246/3006 (8,1836%)	190/1597, 56/1409
Англия	Hornsey et al., 2001 [8]	13-14	918	CT	7/918 (0,7625%)	-*
Китай	Jin et al., 2005 [9]	7-16	9 742	CT	42/9742 (0,4311%)	39/5404, 3/4438
Швеция	Kadesjo and Gillberg, 2000 [10]	7-11	435	CT	5/435 (1,1494%)	4/233, 1/202
Швеция	Khalifa and von Knorring, 2003 [11]	7-15	4 475	CT	25/4475 (0,5587%)	22/2321, 3/2158
				TTP	214/4475 (4,7821%)	128/2321, 86/2158
				XMTP	34/4475 (0,7598%)	23/2321, 11/2158
				XBTP	24/4475 (0,5363%)	17/2321, 7/2158

США	Kurlan et al., 2001 [12]	8-18	1 255	CT	48/1255 (3,8247%)	-*
				TTP	25/1255 (1,9920%)	-*
				XMTP	4/1255 (0,3187%)	-*
				XBTP	6/1255 (0,4781%)	-*
Дания	Kraft et al., 2012 [13]	9-11	5 974	BTP	86/5974 (1,4396%)	*
				CT	33/5974 (0,5524%)	-*
				XMTP	37/5974 (0,6194%)	-*
				TTP	16/5974 (0,2678%)	-*
Италия	Lanzi et al., 2004 [14]	5-12	2 347	BTP	68/2347 (2,8973%)	56/1274, 12/1073
Испания	Linazaso et al., 2006 [15]	4-15	867	BTP	57/867 (6,5744%)	44/414, 13/453
Англия	Mason et al., 1998 [16]	13-14	166	CT	5/166 (3,0120%)	-*
Япония	Nomoto and Machiyama, 1990 [17]	4-12	1 218	CT	3/1218 (0,2463%)	3/639, 0/579
				TTP	32/1218 (2,6000%)	24/639, 8/579
				XTP	14/1218 (0,9852%)	7/639, 7/579
США	Centers for Disease Control, 2009 [18]	6-17	91 642	CT	225/91642 (0,2455%)	179/33,294, 46/30,680

Великобритания	Scharf et al., 2012 [19]	12-16	6 768	СТ	50/6768 (0,7388%)	35/3351, 15/3417
Германия	Schlander et al., 2011 [20]	0-18	443 044	BCP	2242/443044 (0,5060%)	1450/227621, 792/215423
				СТ	124/443044 (0,0280%)	94/227621, 30/215423
США	Snider et al., 2002 [21]	5-12	553	ХТР	7/553 (1,2658%)	3/279, 4/274
				ТТР	101/553 (18,2640%)	62/279, 39/274
Польша	Stefanoff et al., 2008 [22]	12-15	1 579	СТ	9/1579 (0,5700%)	6/848, 3/731
				ТТР	29/1579 (1,800%)	19/848, 10/731
				ХТР	39/1579 (2,4699%)	30/848, 9/731
Тайвань	Wang and Kuo, 2003 [23]	6-12	2 000	СТ	11/2000 (0,5500%)	-*
				ТТР	98/2000 (4,9000%)	-*
Китай	Wong and Lau, 1992 [24]	7-11	718	СТ	3/718 (0,4178%)	3/347, 0/371

Примечание: * - нет данных, ВТР – все тикозные расстройства, СТ - синдром Туретта, ТТР – транзитное тикозное расстройство, ХТР – хроническое тикозное расстройство, ХМТР - хроническое моторное тикозное расстройство, ХВТР - хроническое вокальное тикозное расстройство.

Восемь из этих исследований предоставили гендерные различия для синдрома Туретта: сильное преобладание мужчин по сравнению с женщинами - 1,06% (95%, доверительный интервал: 0,54-2,09%) и 0,25% (95%, доверительный интервал: 0,05-1,20%) соответственно. Используя метод мета-регрессии (разновидность множественного регрессионного анализа, применяющаяся в сочетании с мета-анализом) доказано, что распространенность синдрома Туретта была выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0001$).

Был проведен метаанализ восьми исследований детей в школах, оказалось, что распространенность транзиторных тиковых расстройств составляет 2,99% (95%, доверительный интервал: 1,60-5,61%). Кроме того, транзиторное тиковое расстройство было связано с преобладанием мальчиков, 4,13% (95%, доверительный интервал: 2,41-7,09%) по сравнению с 3,14% девочек (95% доверительный интервал, 1,33-7,41%). В данной когорте мета-регрессия не выявила существенной разницы в распространенности между полами.

Хронические тиковые расстройства были изучены только в трех школьных исследованиях, и распространенность составила 1,61% (95% доверительный интервал, 0,92-2,83%). Соотношение мальчиков к девочкам составило 1,75% (95% доверительный интервал, 0,69-4,42%) к 1,27% (95% доверительный интервал, 0,82-1,96%) соответственно. Однако, мета-регрессия не выявила существенной разницы в распространенности между полами.

Хронические вокальные тики и хронические моторные тики также оценивались отдельно в четырех школьных исследованиях. Для этих расстройств распространенность составила 0,69% (95% доверительный интервал, 0,49-0,97%) и 1,65% (95% доверительный интервал, 0,64-4,28%) соответственно, согласно метаанализу.

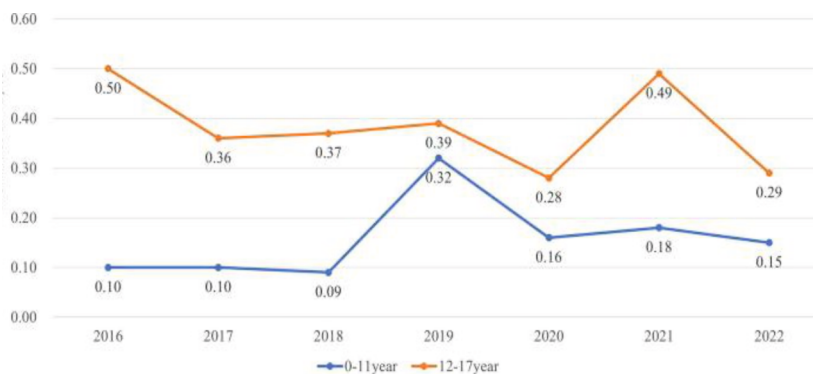


Рис. 23. Тенденции распространенности диагностированного синдрома Туретта среди детей и подростков США в возрасте от 0 до 17 лет, 2016–2022 годах [1]

Американские ученые отмечают, что в общенациональном исследовании населения США среди детей и подростков общая распространенность синдрома Туретта с 2016 по 2022 год составила 0,23% для детей 0–17 лет и 0,33% - для детей 6–17 лет (рис.) [1].

На основе мета-анализа объединенных исследований синдром Туретта у детей сообщается о значительно более высокой распространенности среди мальчиков, чем среди девочек. Кроме того, в детской популяции большинство исследований представили данные о соотношении мальчиков к девочкам, что позволило провести объединенный анализ распространенности хронического тикового расстройства, транзиторного тикового расстройства, тикового расстройства без дополнительных указаний и «всех тиковых расстройств» по полу. Для взрослых мы сообщаем о соотношении мужчин и женщин 1,5:1.

Более высокая распространенность тиковых расстройств у мальчиков аналогична таковой при других расстройствах развития, таких как аутизм, при котором соотношение мальчиков составляет 4 на 1 девочку [25], и синдром дефицита внимания и гиперактивности, при котором соотношение мальчиков и девочек составляет 2,5 [26]. Более высокая распространенность расстройств развития у мальчиков предполагает, что мальчики могут проявлять специфическую для пола уязвимость к этим расстройствам. Распространенность тиковых расстройств выше среди детей, получающих специальное образование, получающих институциональную помощь и имеющих коморбидные расстройства аутистического спектра, что отражает кластеризацию нейropsychиатрических признаков, наблюдаемых у лиц со сложными нарушениями нейроразвития.

Сообщаемая распространенность отдельных тиковых расстройств сильно различается. Синдром Туретта с сообщенной распространенностью 0,77% образует один конец спектра, а транзиторное тиковое расстройство с распространенностью 2,99% образует другой. Это различие, вероятно, объясняется, по крайней мере, частично, более строгими диагностическими критериями синдрома Туретта, и по мере уменьшения конкретного числа и продолжительности признаков для данного диагноза распространенность увеличивается.

Список литературы

1. Xiong Y, O'Brien M, Yang W, Zang X, Bao W, Xu G. Prevalence of Tourette syndrome among children and adolescents in the United States, 2016-2022. BMC Public Health. 2024 Oct 3;24(1):2699. doi: 10.1186/s12889-024-20216-2. PMID: 39363167; PMCID: PMC11451533.
2. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):77-90. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002

3. T.K. Banerjee, A. Hazra, A. Biswas, et al. Neurological disorders in children and adolescents. *Indian J Pediatr*, 76 (2009), pp. 139-146
4. D.E. Comings, J.A. Himes, B.G. Comings. An epidemiologic study of Tourette's syndrome in a single school district. *J Clin Psychiatry*, 51 (1990), pp. 463-469
5. The Great Smoky Mountains Study of Youth: Goals, design, methods, and the prevalence of DSM-III-R disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 53 (1996), pp. 1129-1136
6. E. Cubo, Y.G.J.M. Trejo Gabriel, V.A. Villaverde, et al. Prevalence of tics in schoolchildren in central Spain: A population-based study. *Pediatr Neurol*, 45 (2011), pp. 100-108
7. K.D. Gadow, E.E. Nolan, J. Sprafkin, J. Schwartz. Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol*, 44 (2002), pp. 330-338
8. H. Hornsey, S. Banerjee, H. Zeitlin, M. Robertson. The prevalence of Tourette syndrome in 13–14-year-olds in mainstream schools. *J Child Psychol Psychiatry*, 42 (2001), pp. 1035-1039
9. R. Jin, R.Y. Zheng, W.W. Huang, et al. Epidemiological survey of Tourette syndrome in children and adolescents in Wenzhou of P.R. China. *Eur J Epidemiol*, 20 (2005), pp. 925-927
10. B. Kadesjo, C. Gillberg. Tourette's disorder: Epidemiology and comorbidity in primary school children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39 (2000), pp. 548-555
11. N. Khalifa, A.-L. von Knorring. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol*, 45 (2003), pp. 315-319
12. R. Kurlan, M.P. McDermott, C. Deeley, et al. Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. *Neurology*, 57 (2001), pp. 1383-1388
13. J.T. Kraft, S. Dalsgaard, C. Obel, P.H. Thomsen, T.B. Henriksen, L. Scahill. Prevalence and clinical correlates of tic disorders in a community sample of school-age children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 21 (2012), pp. 5-13
14. G. Lanzi, C.A. Zambrino, C. Termine, et al. Prevalence of tic disorders among primary school students in the city of Pavia, Italy. *Arch Dis Child*, 89 (2004), pp. 45-47
15. G. Linazasoro, N. Van Blercom, C. Ortiz de Zarate. Prevalence of Tic disorder in two schools in the Basque country: Results and methodological caveats. *Mov Disord*, 21 (2006), pp. 2106-2109

- 16.A. Mason, S. Banerjee, V. Eapen, H. Zeitlin, M.M. Robertson. The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population. *Dev Med Child Neurol*, 40 (1998), pp. 292-296
- 17.F. Nomoto, Y. Machiyama. An epidemiological study of tics. *Jpn J Psychiatry Neurol*, 44 (1990), pp. 649-655
- 18.Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of diagnosed Tourette syndrome in persons aged 6–17 years: United States, 2007. *MMWR*, 58 (2009), pp. 581-585
- 19.J.M. Scharf, L.L. Miller, C.A. Mathews, Y. Ben-Shlomo. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon Longitudinal Study of Parents and Children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51 (2012), pp. 192-201
- 20.M. Schlander, O. Schwarz, A. Rothenberger, V. Roessner. Tic disorders: Administrative prevalence and co-occurrence with attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community sample. *Eur Psychiatry*, 26 (2011), pp. 370-374
- 21.L.A. Snider, L.D. Seligman, B.R. Ketchen, et al. Tics and problem behaviors in schoolchildren: Prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics*, 110 (2002), p. 3316
- 22.P. Stefanoff, T. Wolanczyk, A. Gawrys, et al. Prevalence of tic disorders among schoolchildren in Warsaw, Poland. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 17 (2008), pp. 171-178
- 23.H.S. Wang, M.F. Kuo. Tourette's syndrome in Taiwan: An epidemiological study of tic disorders in an elementary school at Taipei County. *Brain Dev*, 25 (Suppl.) (2003), pp. S29-S31
- 24.C.K. Wong, J.T. Lau. Psychiatric morbidity in a Chinese primary school in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry*, 26 (1992), pp. 459-466
- 25.M. Kogan, S. Blumberg, L. Schieve, C. Boyle, L. Perrin. Prevalence of parent reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, 124 (2009), pp. 1395-1403
- 26.S. Visser, C. Lesesne. Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention deficit/hyperactivity disorder. *MMWR*, 54 (2005), pp. 842-847

2.1.2. Распространённость синдрома Жиля де ля Туретта среди взрослых

В 7-и исследованиях (таблица 2) изучали распространённость тиков и синдрома Туретта у взрослых [1]. В пяти из этих исследований включали лиц в возрасте 16–89 лет, а в двух – детей и взрослых. В трех исследованиях изучали пациентов в возрасте 16-17 лет и использовали оценки состояния здоровья для военной службы в качестве источника данных. В данном исследовании распространённость синдрома Туретта и других тиковых расстройств гораздо точнее отражала ситуацию, наблюдаемую во взрослой популяции [2]. Два исследования 16-летних и 17-летних новобранцев [3, 4] сообщили о совокупной распространённости синдрома Туретта на уровне 0,05% (95% доверительный интервал, 0,03–0,08%).

Таблица 2

Исследования распространённости тиковых расстройств у взрослых [1]

Страна	Источник, год	Возраст (год)	Размер выборки	Диагноз	Общая распространённость
Израиль	Apter et al., 1993 [3]	16-17	28 037	СТ	12/28,037 (0.0428%)
Израиль	Bar-Dayan et al., 2010 [6]	17	94 805	ВТР	168/94,805 (0.1772%)
Англия	Eapen et al., 2001 [10]	-*	200	ВТР	12/200 (6.0000%)
Новая Зеландия	Robertson et al., 1994 [9]	-*	3 347	СТ	40/3,347,300 (0.0011%)
Германия	Schlander et al., 2011 [8]	19+	1 795 416	ВТР	1376/1795416 (0,0766%)
				СТ	91/1795416 (0,0051%)

Италия	Wenning et al., 2005 [7]	50-89	706	ВТР	3/706 (0,4249%)
Израиль	Zohar et al., 1992 [11]	16-17	562	СТ	1/562 (0,1779%)
				ТТР	9/562 (1,6014%)

*Примечание: * - нет данных, ВТР – все тикозные расстройства, СТ - синдром Туретта, ТТР – транзитное тикозное расстройство, ХТР – хроническое тикозное расстройство, ХМТР - хроническое моторное тикозное расстройство, ХВТР - хроническое вокальное тикозное расстройство.*

Два исследования [6, 7] оценивали «все тикозные расстройства». Эта пара исследований включала как 17-летнюю, так и 50–89-летнюю когорту. У взрослых была показана более высокая распространенность на уровне 0,42%, тогда как распространенность у детей составила 0,18%. В исследовании Schlanger M. et al. (2011) [8], сообщили о частоте всех тиковых расстройств и синдрома Туретта у взрослых. Они сообщили о распространенности всех тиковых расстройств у взрослых на уровне 0,08% и 0,005% для синдрома Туретта. Другое исследование, изучавшее как детей, так и взрослых посредством почтового опроса всех врачей в Новой Зеландии, дало низкий уровень ответов, что, вероятно, привело к недооценке распространенности синдрома Туретта на уровне 0,0011% [9].

На наш взгляд очевиден особый дефицит исследований, оценивающих эпидемиологию синдрома Туретта и тикозных расстройств у взрослых. Только пять исследований были сосредоточены исключительно на взрослых, и три из них - на молодых (16-17 лет). Более того, эти три исследования изучали очень однородную популяцию, то есть еврейских граждан Израиля на момент призыва в израильские вооруженные силы. Недостаток данных о синдроме Туретта среди взрослых отражает относительно скудные эпидемиологические данные о синдроме Туретта и тикозных расстройствах в целом среди взрослого населения, при этом большинство опубликованных исследований в этой области представлены сериями случаев и небольшими испытаниями. Значительная неоднородность исследований также ограничивает углубленную оценку тикозных расстройств у взрослых.

Рекомендации для будущих эпидемиологических исследований тикозных расстройств включают исключительное использование методов, основанных на популяции, таких как исследования «от двери к двери» или исследования, основанные на полных школьных округах. Многие люди с тикозными

расстройствами никогда не диагностируются, а эпидемиологические исследования, основанные на использовании медицинских услуг или на самоотчетах о диагнозе, приводят к недооценке случаев.

Список литературы

1. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):77-90. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002
2. J.F. Leckman, H. Zhang, A. Vitale, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: The first two decades. *Pediatrics*, 102 (1998), pp. 14-19
3. A. Apter, D.L. Pauls, A. Bleich, et al. An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Arch Gen Psychiatry*, 50 (1993), pp. 734-738
4. A.H. Zohar, G. Ratzoni, D.L. Pauls, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31 (1992), pp. 1057-1061
5. V. Eapen, M. Laker, A. Anfield, J. Dobbs, M.M. Robertson. Prevalence of tics and Tourette syndrome in an inpatient adult psychiatry setting. *J Psychiatry Neurosci*, 26 (2001), pp. 417-420
6. Y. Bar-Dayan, Y. Arnson, K. Elishkevits. Screening for common neurologic diseases among israeli adolescents. *J Child Neurol*, 25 (2010), pp. 348-351
7. G.K. Wenning, S. Kiechl, K. Seppi, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50–89 years (Bruneck Study cohort): A population-based study. *Lancet Neurol*, 4 (2005), pp. 815-820
8. M. Schlander, O. Schwarz, A. Rothenberger, V. Roessner. Tic disorders: Administrative prevalence and co-occurrence with attention-deficit/hyperactivity disorder in a German community sample. *Eur Psychiatry*, 26 (2011), pp. 370-374
9. M.M. Robertson, M. Verrill, M. Mercer, B. James, D.L. Pauls. Tourette's syndrome in New Zealand: A postal survey. *Br J Psychiatry*, 164 (1994), pp. 263-266
10. V. Eapen, M. Laker, A. Anfield, J. Dobbs, M.M. Robertson/ Prevalence of tics and Tourette syndrome in an inpatient adult psychiatry setting. *J Psychiatry Neurosci*, 26 (2001), pp. 417-420
11. A.H. Zohar, G. Ratzoni, D.L. Pauls, et al. An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31 (1992), pp. 1057-1061

2.2. Заболеваемость синдромом Жиля де ля Туретта

Заболеваемость (*incidence* — в зарубежной литературе) - число новых случаев болезни, возникших в данной группе населения в единицу времени, чаще всего — в год.

Только одно исследование (таблица 3) изучало заболеваемость синдромом Туретта [1].

Таблица 3

Исследование заболеваемости синдромом Туретта [2]

Страна	Источник, год	Возраст (год)	Размер выборки	Диагноз	Общая заболеваемость
Дания	Atladottir et al., 2007 [1]	5-13	669 995	СТ	437/669,995 (0.0653%)

В этом исследовании изучалось все население Дании в соответствии с тремя отдельными когортами рождения (1990-1991, 1991-1992 и 1992-1993) и сообщалось о совокупной заболеваемости 0,065% (95% доверительный интервал, 0,055-0,076%) в течение 2-летнего периода среди всех 5-13-летних детей в стране. Этот результат означает совокупный уровень заболеваемости от 5,5 до 7,6 новых случаев на 10 000 детей в течение 2 лет [1].

Список литературы

1. H.O. Atladottir, E.T. Parner, D. Schendel, S. Dalsgaard, P.H. Thomsen, P. Thorsen Time trends in reported diagnoses of childhood neuropsychiatric disorders: A Danish cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161 (2007), pp. 193-198
2. Knight T, Steeves T, Day L, Lowerison M, Jette N, Pringsheim T. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*. 2012;47(2):77-90. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2012.05.002

ГЛАВА III

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

«Патофизиология – философия медицины»

Проф. Пашутин В.В.

Патофизиология (от греч. pathos - болезнь, страдание и logos - учение, наука) - основная интегративная фундаментальная медико-биологическая наука, изучающая наиболее общие закономерности и механизмы возникновения, развития и исхода заболеваний.

3.1. Этиология синдрома Жили де ля Туретта

Этиология - учение о причинах и условиях возникновения и развития болезней.

Несмотря на то, что с глубокой древности и до наших дней вопрос о том, почему заболел человек, был в медицине одним из главных, к сожалению, и в настоящее время этиология остается, по выражению И.П. Павлова, «самым слабым отделом медицины». Между тем очевидно, что без выявления причины болезни невозможно определить правильный путь ее профилактики и лечения. Серьезная научная разработка проблем этиологии началась лишь в конце XIX века благодаря бурному развитию биологии и медицины. Основным стимулом к этому послужила «Целлюлярная патология» Р. Вирхова, обосновавшая материальную природу возникающих при болезнях функциональных нарушений и побудившая исследователей к поиску конкретных материальных причин этих нарушений.

В дальнейшем стали выявляться все новые и новые причины болезней. При этом, долгое время считалось, что наличие причины (болезнетворного фактора) равнозначно наличию болезни, в то время как организму отводилась роль пассивного объекта при действии этого фактора. Этот период в развитии учения об этиологии обозначен как период механического детерминизма. Вскоре, однако, стало очевидным, что далеко не всегда наличие патогенного фактора приводит к возникновению болезни. Было доказано, что не менее важную роль в этом играют состояние организма (реактивность, пол, возраст,

конституция, индивидуальные анатомо-физиологические особенности, наследственность), различного рода социально обусловленные (антисанитарные условия жизни, неполноценное питание, тяжелые условия труда, вредные привычки и прочее) и многие другие факторы, которые либо способствуют, либо, напротив, препятствуют возникновению болезни [42].

Этиология тикозных расстройств сложна и мультифакториальна, включая в себя генетические факторы и факторы окружающей среды. Наиболее наглядно феномен мультифакториальности демонстрирует схема Г. Харриса (рис.).

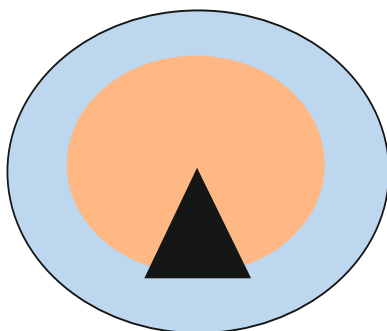


Рис. 24. Схема Г. Харриса, иллюстрирующая роль генетического предрасположения и неблагоприятных факторов среды в возникновении заболевания.

Примечание: Площадь большого круга - популяция, площадь внутреннего круга - индивидуумы данной популяции, генетически предрасположенные к определенному типу заболевания. Сектор, ограниченный двумя радиусами, - часть популяции, находящаяся в некоторых определенных условиях среды, провоцирующих развитие данного заболевания. Закрашенная часть сектора в черный цвет - индивидуумы, которые действительно заболевают

3.1.1. Генетические факторы

Ещё в 1885 году Жюль де ля Туретт сам указывал на возможные генетические факторы тикозных расстройств [41]. С тех пор многочисленные исследования изучали генетические факторы тикозных расстройств.

Тиковые расстройства считаются одними из самых наследуемых нейropsychиатрических расстройств. Два крупных популяционных и геномных ассоциативных исследования (примерно по 4800 человек в каждом) подсчитали, что генетические варианты объясняют до 77,0–92,4% случаев синдрома Туретта, причем с одинаковым риском у мужчин и женщин [43, 44].

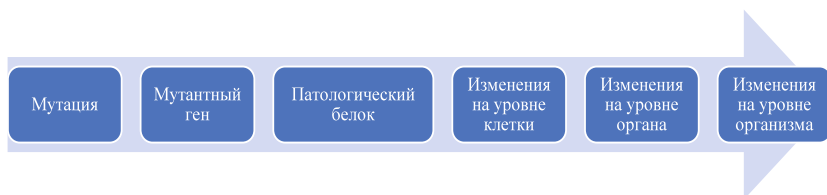


Рис. 25. Общий патогенез генных заболеваний

Многочисленные исследования установили, что генетические факторы оказывают значительное влияние на развитие синдрома Туретта [1]. Несколько исследований показали, что синдром Туретта является семейным заболеванием [2, 3]. Однако исследование близнецов показало, что уровень конкордантности (наличие определённого признака у обоих близнецов) составил 53% и 8% для монозиготных и дизиготных близнецов соответственно. Это ясно показывает, что развитие синдрома Туретта не полностью детерминировано генетической компонентой [2]. Поэтому считается, что это сложное заболевание, вызванное множеством факторов, включая генетическую предрасположенность и средовые факторы.

Исследования всего генома (сокращено - GWLS) выявили несколько потенциальных локусов-кандидатов в хромосомных регионах, связанных с синдромом Туретта [4, 5]. Использование метода секвенирование всего генома помогает обнаружить гены, которые могут быть связаны с синдромом Туретта, и идентифицировало особые хромосомные регионы у нескольких семей с синдромом Туретта. GWLS -анализ показал, что в возникновении синдрома Туретта главную роль играют 2 гена: ген **SLITRK1** (SLIT and NTRK like family member 1), картированный на 13 хромосоме [6], и ген HDC (Histidine Decarboxylase), картированный на 15 хромосоме [7]. Однако, эти исследования по выявлению генов, вызывающих заболевания, с использованием GWLS-анализа имели свои некоторые ограничения. Так, анализ сцепления основан на

расчете частоты мутаций в ограниченном числе поколений, и поэтому высок риск неправильно маркированной генетической информации. Тем не менее, ограниченные, но значимые статистические результаты в отношении синдрома Туретта, полученные с помощью GWLS-анализа, убедительно указывают на то, что генетические факторы синдрома Туретта и связанных с ними сопутствующих заболеваний намного сложнее, чем простое менделевское наследование.

Исследования показывают, что синдром Туретта может быть вызван мутациями в дофаминовой системе. Эта гипотеза подтверждается тем фактом, что эффективное снижение тиков наблюдается у многих пациентов, которые используют нейролептики (антипсихотики, дофаминергические блокаторы). Также сообщалось, что использование препарата, блокирующего накопление дофамина в пресинаптических везикулах (тетрабеназин), и препарата, блокирующего синтез дофамина (α -метилпаратирозин), может эффективно подавлять тики.

Comings D. et al. (1991) сообщили о весьма значимой связи между синдромом Туретта и полиморфизмом дофаминавого рецептора **DRD2** (Dopamine receptor D2) [8]. Однако Nöthen M. et al. (1994) сообщили, что не было значительной разницы в частоте аллеля **DRD2** между пациентами с синдромом Туретта и подгруппами пациентов, классифицированными в соответствии с тяжестью тиков или родительскими контрольными аллелями [9]. Кроме того, Díaz-Anzaldúa A. et al. (2004) сообщили, что **DRD2**, **DRD3** (Dopamine receptor D3) и транспортер дофамина 1 не имеют значительной связи с синдромом Туретта, но гены **DRD4** (Dopamine receptor D4) и **MAO** (моноаминоксидазы) могут повышать риск развития синдром Туретта у франко-канадской популяции [10].

В одном исследовании были включены в общей сложности 151 ребенок с синдромом Туретта и 183 здоровых детей. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использовалась для идентификации полиморфизмов в позиции H313H, rs6275 гена **DRD2**. По результатам исследования выяснилось, что гомозиготные носители данных аллелей имели индекс шансов развития синдрома Туретта 2,253 (95% доверительный интервал, 1,124–4,517), то есть риск заболеть синдромом Туретта был выше более, чем в 2 раза. [11]. Напротив, полиморфизмы в гене **DRD1** (Dopamine receptor D1) не показали никакой ассоциации [12, 13], а также гены норадреналина (**ADRA2A** и **ADRA2C**) не были связаны с развитием синдрома Туретта [14].

Нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования показывают, что синдром Туретта также связан с серотониновой (5-гидрокситриптамиин, 5-

НТ) системой. В одном из исследований сообщалось, что соотношение серотонина и тромбоцитов было снижено у большого количества людей с синдромом Туретта и членов их семей [15]. Кроме того, препараты с высоким сродством к рецепторам серотонина, в основном атипичные антипсихотики, использовались для облегчения тиков [16]. Было показано, что активация рецепторов серотонина способствует и подавляет активность дофамина [17, 18]. Транспортёр серотонина (**5-HTT**, **SERT**) переносит серотонин из синаптической щели в пресинаптические нейроны для регуляции передачи серотонина и нервного сигнала. В то же время он также может транспортировать дофамин [19]. Таким образом, система серотонина может напрямую или косвенно участвовать в патологии синдрома Туретта, регулируя другие нейротрансмиттерные системы, в частности, дофаминергическую систему.

Исследования генов-кандидатов предполагают, что гены серотонинергического рецептора (**HTR1A**) и транспортера (**SLC6A4**) участвуют в патогенезе синдрома Туретта [20, 21]. Исследования показали, что ген транспортера серотонина - **SLC6A4** связан с этиологией синдрома Туретта, так более высокая экспрессия мРНК (микроРНК) **SLC6A4** в крови коррелирует с тяжестью тиков при синдроме Туретта [22]. На животных моделях крыс с синдромом Туретта экспрессия **SLC6A4** была повышена в полосатом теле [23]. Исследования показали, что у пациентов с синдромом Туретта наблюдается более высокий уровень носительства мутаций **SLC6A4**, чем в контрольной группе [21, 24]. Таким образом, показано, что полиморфная область **SLC6A4**, напрямую связана с возникновением синдрома Туретта [21].

В последнее время сообщается, что хромосомные мутации также могут служить этиологическими факторами синдрома Туретта. Например, инверсия хромосом *de novo* гена **SLITRK1** на 13q31.1 обнаружена у пациента с синдромом Туретта [25]. У всех трех пациентов из семьи с синдромом Туретта была инверсия на хромосоме 7q35-q36, которая разрушила ген **CNTNAP2** (Contactin-associated protein-like 2) [26]. В семье с расстройствами аутистического спектра (РАС) и симптомами синдрома Туретта были удалены 4, 5, 6 экзоны гена нейролигина 4 (**NLGN4**) на 22 хромосоме [27].

Были проведены несколько крупномасштабных исследований анализа взаимосвязи увеличения повторяющихся участков генома (Copy number variation, CNV - увеличение повторяющихся участков генома) с синдромом Туретта [28-33]. Результаты этих исследований показывают, что приблизительно 1% пациентов с синдромом Туретта являются носителями одной известной или потенциально патогенной CNV.

В целом эти исследования показывают, что хромосомные структурные вариации и обширное увеличение CNV, которые очень важны при многих распространенных и редких клинических заболеваниях, также оказывают значительное влияние на генетическую структуру синдрома Туретта. Интересно, что в этих исследованиях CNV, обнаруженные у пациентов и семей с синдромом Туретта, были связаны также с риском развития шизофрении, аутизма и СДВГ. Следовательно, эти повторяющиеся участки генома могут вызывать целый спектр нейropsychиатрических расстройств, которые проявляются по-разному из-за различий в генетических, экологических или других факторах.

Полноэкзомное секвенирование (WES) является эффективным методом, который позволяет исследовать всю кодирующую область генома человека для обнаружения редких вариантов генов, которые могут влиять на функцию в кодируемых ими белков. Полноэкзомное секвенирование (WES) достиг замечательных результатов в изучении менделевских генетических болезней [34] и также является эффективным методом идентификации генов для сложных признаков или заболеваний [35]. Важно отметить, что хотя эти кодирующие белок регионы составляют менее 2% всего генома, примерно 85% мутаций, вызывающих заболевания, приходится именно на эти регионы [36-38].

После изучения 120 пациентов с синдромом Туретта с использованием полноэкзомного секвенирования (WES-анализ) и сравнения их с группой контроля, Depienne C. et al., (2019), идентифицировали патогенные варианты в гене, кодирующем опиоидный каппа-рецептор **OPRK1** (opioid receptor kappa 1). Этот результат перекликается с идеей, которая существовала с 1980-х годов, а именно, что опиоидная система играет роль в патофизиологии синдрома Туретта; это также предполагает новый потенциальный подход к лечению [39]. Полноэкзомное секвенирование (WES-анализ) 100 пациентов с синдромом Туретта и их семей идентифицировал точечные мутации в гистон-лизин-метилтрансферазе **ASH1L** (ASH1 Like Histone Lysine Methyltransferase), которые вызывают дефекты ее ферментной активности, тем самым делая **ASH1L**, предрасполагающим к синдрому Туретта. Предыдущие исследования этого гена показали, что он связан с умственной отсталостью и аутизмом [40].

Список литературы

1. Kurlan R., Como P.G., Miller B., Palumbo D., Deeley C., Andresen E.M., et al. The behavioral spectrum of tic disorders: a community-based study. *Neurology*. 2002;59:414–420. doi: 10.1212/wnl.59.3.414.
2. Eldridge R., Sweet R., Lake R., Ziegler M., Shapiro A.K. Gilles de la Tourette's syndrome: clinical, genetic, psychologic, and biochemical aspects in 21 selected families. *Neurology*. 1977;27:115–124. doi: 10.1212/wnl.27.2.115.
3. Price R.A., Kidd K.K., Cohen D.J., Pauls D.L., Leckman J.F. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatr*. 1985;42:815–820. doi: 10.1001/archpsyc.1985.01790310077011.
4. Zhang H., Leckman J.F., Pauls D.L., Tsai C.P., Kidd K.K., Campos M.R., et al. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002;70:896–904. doi: 10.1086/339520.
5. Paschou P., Feng Y., Pakstis A.J., Speed W.C., DeMille M.M., Kidd J.R., et al. Indications of linkage and association of Gilles de la Tourette syndrome in two independent family samples: 17q25 is a putative susceptibility region. *Am J Hum Genet*. 2004;75:545–560. doi: 10.1086/424389.
6. Abelson J.F., Kwan K.Y., O'Roak B.J., Baek D.Y., Stillman A.A., Morgan T.M., et al. Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome. *Science*. 2005;310:317–320. doi: 10.1126/science.1116502.
7. Ercan-Sencicek A.G., Stillman A.A., Ghosh A.K., Bilguvar K., O'Roak B.J., Mason C.E., et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med*. 2010;362:1901–1908. doi: 10.1056/NEJMoa0907006.
8. Comings D.E., Comings B.G., Muhleman D., Dietz G., Shahbahrani B., Tast D., et al. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*. 1991;266:1793–1800.
9. Nöthen M.M., Hebebrand J., Knapp M., Hebebrand K., Camps A., von Gontard A., et al. Association analysis of the dopamine D2 receptor gene in Tourette's syndrome using the haplotype relative risk method. *Am J Med Genet*. 1994;54:249–252. doi: 10.1002/ajmg.1320540311.
10. Díaz-Anzaldúa A., Joobor R., Rivière J.B., Dion Y., Lespérance P., Richer F., et al. Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatr*. 2004;9:272–277. doi: 10.1038/sj.mp.4001411.

- 11.Lee C.C., Chou I.C., Tsai C.H., Wang T.R., Li T.C., Tsai F.J. Dopamine receptor D2 gene polymorphisms are associated in Taiwanese children with Tourette syndrome. *Pediatr Neurol.* 2005;33:272–276. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.005.
- 12.Chou I.C., Tsai C.H., Lee C.C., Kuo H.T., Hsu Y.A., Li C.I., et al. Association analysis between Tourette's syndrome and dopamine D1 receptor gene in Taiwanese children. *Psychiatr Genet.* 2004;14:219–221. doi: 10.1097/00041444-200412000-00010.
- 13.Chou I.C., Lin W.D., Wang C.H., Chang Y.T., Chin Z.N., Tsai C.H., et al. Association analysis between tourette's syndrome and two dopamine gene (DAT1, DBH) in Taiwanese children. *Biomedicine.* 2013;3:88–91.
- 14.Chou I.C., Tsai C.H., Wan L., Hsu Y.A., Tsai F.J. Association study between Tourette's syndrome and polymorphisms of noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C) *Psychiatr Genet.* 2007;17:359. doi: 10.1097/YPG.0b013e3281ac2358.
- 15.Comings D.E. Blood serotonin and tryptophan in Tourette syndrome. *Am J Med Genet.* 1990;36:418–430. doi: 10.1002/ajmg.1320360410.
- 16.Budman C.L. The role of atypical antipsychotics for treatment of Tourette's syndrome: an overview. *Drugs.* 2014;74:1177–1193. doi: 10.1007/s40265-014-0254-0.
- 17.Bortolozzi A., Díaz-Mataix L., Scorza M.C., Celada P., Artigas F. The activation of 5-HT_{2A} receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *J Neurochem.* 2005;95:1597–1607. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03485.x.
- 18.Esposito E., Di Matteo V., Di Giovanni G. Serotonin-dopamine interaction: an overview. *Prog Brain Res.* 2008;172:3–6. doi: 10.1016/S0079-6123(08)00901-1.
- 19.Larsen M.B., Sonders M.S., Mortensen O.V., Larson G.A., Zahniser N.R., Amara S.G. Dopamine transport by the serotonin transporter: a Mechanistically distinct mode of substrate translocation. *J Neurosci.* 2011;31:6605–6615. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0576-11.2011.
- 20.Dehning S., Müller N., Matz J., Bender A., Kerle I., Benninghoff J., et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette

- syndrome. *Psychiatr Genet.* 2010;20:35–38. doi: 10.1097/YPG.0b013e32833511ce.
- 21.Moya P.R., Wendland J.R., Rubenstein L.M., Timpano K.R., Heiman G.A., Tischfield J.A., et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette's disorder. *Mov Disord.* 2013;28:1263–1270. doi: 10.1002/mds.25460.
- 22.Gunther J., Tian Y., Stamova B., Lit L., Corbett B., Ander B., et al. Catecholamine-related gene expression in blood correlates with tic severity in Tourette syndrome. *Psychiatr Res.* 2012;200:593–601. doi: 10.1016/j.psychres.2012.04.034.
- 23.Li J., Li Z., Li A., Wang S., Qi F., Zhao L., et al. Abnormal expression of dopamine and serotonin transporters associated with the pathophysiologic mechanism of Tourette syndrome. *Neurol India.* 2010;58:523–529. doi: 10.4103/0028-3886.68663.
- 24.Kilic F., Murphy D.L., Rudnick G. A human serotonin transporter mutation causes constitutive activation of transport activity. *Mol Pharmacol.* 2003;64:440–446. doi: 10.1124/mol.64.2.440.
- 25.Abelson J.F., Kwan K.Y., O'Roak B.J., Baek D.Y., Stillman A.A., Morgan T.M., et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science.* 2005;310:317–320. doi: 10.1126/science.1116502.
- 26.Belloso J.M., Bache I., Guitart M., Caballin M.R., Halgren C., Kirchhoff M., et al. Disruption of the CNTNAP2 gene in a t(7;15) translocation family without symptoms of Gilles de la Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:711–713. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201824.
- 27.Lawson-Yuen A., Saldivar J.S., Sommer S., Picker J. Familial deletion within NLGN4 associated with autism and Tourette syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008;16:614–618. doi: 10.1038/sj.ejhg.5202006.
- 28.McGrath L.M., Yu D., Marshall C., Davis L.K., Thiruvahindrapuram B., Li B., et al. Copy number variation in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: a cross-disorder study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014;53:910–919. doi: 10.1016/j.jaac.2014.04.022.
- 29.Sundaram S.K., Huq A.M., Wilson B.J., Chugani H.T. Tourette syndrome is associated with recurrent exonic copy number variants. *Neurology.* 2010;74:1583–1590. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e0f147.

30. Fernandez T.V., Sanders S.J., Yurkiewicz I.R., Ercan-Sencicek A.G., Kim Y.S., Fishman D.O., et al. Rare copy number variants in Tourette syndrome disrupt genes in histaminergic pathways and overlap with autism. *Biol Psychiatr*. 2012;71:392–402. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.09.034.
31. Nag A., Bochukova E.G., Kremeyer B., Campbell D.D., Muller H., Valencia-Duarte A.V., et al. CNV analysis in Tourette syndrome implicates large genomic rearrangements in COL8A1 and NRXN1. *PLoS One*. 2013;8 doi: 10.1371/journal.pone.0059061.
32. Bertelsen B., Stefánsson H., Riff Jensen L., Melchior L., Mol Debes N., Groth C., et al. Association of AADAC deletion and Gilles de la Tourette syndrome in a large European cohort. *Biol Psychiatr*. 2016;79:383–391. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.027.
33. Huang A.Y., Yu D., Davis L.K., Sul J.H., Tsetsos F., Ramensky V., et al. Rare copy number variants in NRXN1 and CNTN6 increase risk for Tourette syndrome. *Neuron*. 2017;94:1101–1111. doi: 10.1016/j.neuron.2017.06.010.e7.
34. Bamshad M.J., Ng S.B., Bigham A.W., Tabor H.K., Emond M.J., Nickerson D.A., et al. Exome sequencing as a tool for Mendelian disease gene discovery. *Nat Rev Genet*. 2011;12:745–755. doi: 10.1038/nrg3031.
35. Kiezun A., Garimella K., Do R., Stitzel N.O., Neale B.M., McLaren P.J., et al. Exome sequencing and the genetic basis of complex traits. *Nat Genet*. 2012;44:623–630. doi: 10.1038/ng.2303.
36. Zhang X. Exome sequencing greatly expedites the progressive research of Mendelian diseases. *Front Med*. 2014;8:42–57. doi: 10.1007/s11684-014-0303-9.
37. Ezewudo M., Zwick M.E. Evaluating rare variants in complex disorders using next-generation sequencing. *Curr Psychiatr Rep*. 2013;15:349. doi: 10.1007/s11920-013-0349-4.
38. Choi M., Scholl U.I., Ji W., Liu T., Tikhonova I.R., Zumbo P., et al. Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:19096–19101. doi: 10.1073/pnas.0910672106.
39. Depienne C., Ciura S., Trouillard O., Bouteiller D., Leitão E., Nava C., et al. Association of rare genetic variants in opioid receptors with Tourette

- syndrome. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2019 Nov;9 doi: 10.7916/tohm.v0.693.
- 40.Liu S., Tian M., He F., Li J., Xie H., Liu W., et al. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome. Mol Psychiatr. 2020;25:476–490. doi: 10.1038/s41380-019-0560-8.
- 41.Pauls D.L., Fernandez T.V., Mathews C.A., State M.W., Scharf J.M. The Inheritance of Tourette Disorder: A review. J. Obs. Compuls. Relat. Disord. 2014;3:380–385. doi: 10.1016/j.jocrd.2014.06.003
- 42.Патофизиология : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 1. - 848 с.
- 43.Mataix-Cols D, Isomura K, Pérez-Vigil A, et al. Familial risks of Tourette syndrome and chronic tic disorders. A population-based cohort study. JAMA Psychiatry, 72 (2015), pp. 787–793.
- 44.Yu D, Sul JH, Tsetsos F, et al. Interrogating the genetic determinants of Tourette's syndrome and other tic disorders through genome-wide association studies. Am J Psychiatry, 176 (2019), pp. 217–227.

3.1.2. Срезовые факторы

Конкретные факторы окружающей среды, влияющие на развитие тикозных расстройств, до сих пор остаются неясными [1, 8].

Таблица 4

Срезовые факторы, влияющие на развитие тикозных расстройств

Срезовой фактор	Влияние на развитие	Источник литературы
Стресс матери во время беременности	Повышение риска	1
Низкая оценка по шкале Апгар	Повышение риска	2
Низкий вес при рождении	Повышение риска	3, 4
	Нет достоверных данных	5
Курение матери во время беременности	Повышение риска	3, 4
	Нет достоверных данных	5
Употребление алкоголя во время беременности	Повышение риска	5
Употребление каннабиса во время беременности	Повышение риска	5
Недостаточный набор веса во время беременности	Повышение риска	5
Родовая травма	Нет достоверных данных	5
Психические расстройства у родителей	Повышение риска	6
Семья с плохими родительскими отношениями	Повышение риска	7
Тазовое предлежание	Повышение риска	9
Кесарево сечение	Повышение риска	9
Преждевременные роды	Повышение риска	9

Различные исследования изучали пренатальные и перинатальные эпигенетические факторы. Исследование методом прямого интервью выявило корреляцию развития тиков со стрессом матери во время беременности, тошнотой и рвотой в течение первого триместра беременности.

Кроме того, выраженный материнский стресс во время беременности был связан с более сложной формой синдрома Туретта [1].

Ретроспективное обзорное исследование Burd L. et al. (1999) выявило корреляцию со снижением оценки по шкале Апгар с частотой возникновения синдрома Туретта у детей в дальнейшем [2]. Систематический обзор Chao T. et al., (2014) и Ayubi E. et al., (2021) выявил корреляцию с низким весом при рождении и дородовым курением матери [3, 4].

Однако проспективное популяционное когортное исследование Mathews C. et al., (2014) дородового периода выявило, что употребление алкоголя во время беременности, употребление каннабиса во время беременности и недостаточный набор веса во время беременности как пренатальные факторы риска хронического тикозного расстройства, но другие факторы риска, такие как пренатальное курение матери, низкая масса тела при рождении и осложнения родов, не были достоверно связаны с тикозными расстройствами [5].

В исследовании случай-контроль Leivonen S. et al., (2017) [6] родительские психические расстройства (особенно у матерей) были связаны с большей вероятностью развития у детей с синдромом Туретта и хронических тикозных расстройств. Анкетный опрос Zhu P. et al., (2020) показал, что дети из семей с плохими родительскими отношениями были подвержены большему риску развития синдрома Туретта [7].

Исследование Brander G. et al., (2018) подтверждает, что кесарево сечение, аномальный рост плода, тазовое предлежание и преждевременные роды были связаны с повышенным риском синдрома Туретта [9].

Список литературы

1. Leckman J.F., Dolnansky E.S., Hardin M.T., Clubb M., Walkup J.T., Stevenson J., Pauls D.L. Perinatal factors in the expression of Tourette's syndrome: An exploratory study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 1990;29:220–226. doi: 10.1097/00004583-199003000-00010.
2. Burd L., Severud R., Klug M.G., Kerbeshian J. Prenatal and perinatal risk factors for Tourette disorder. *J. Perinat. Med.* 1999;27:295–302. doi: 10.1515/JPM.1999.042.
3. Chao T.K., Hu J., Pringsheim T. Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: A systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:53. doi: 10.1186/1471-2393-14-53.
4. Ayubi E., Mansori K., Doosti-Irani A. Effect of maternal smoking during pregnancy on Tourette syndrome and chronic tic disorders among offspring: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol. Sci.* 2021;64:1–12. doi: 10.5468/ogs.20252.
5. Mathews C.A., Scharf J.M., Miller L.L., Macdonald-Wallis C., Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y. Association between pre- and perinatal exposures and Tourette syndrome or chronic tic disorder in the ALSPAC cohort. *Br. J. Psychiatry.* 2014;204:40–45. doi: 10.1192/bjp.bp.112.125468.
6. Leivonen S., Scharf J.M., Mathews C.A., Chudal R., Gyllenberg D., Sucksdorff D., Suominen A., Voutilainen A., Brown A.S., Sourander A. Parental Psychopathology and Tourette Syndrome/Chronic Tic Disorder in Offspring: A Nationwide Case-Control Study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* 2017;56:297–303. doi: 10.1016/j.jaac.2017.01.009.
7. Zhu P., Wu M., Huang P., Zhao X., Ji X. Children from nuclear families with bad parental relationship could develop tic symptoms. *Mol. Genet. Genom. Med.* 2020;8:e1286. doi: 10.1002/mgg3.1286.
8. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med.* 2021 Jun 3;10(11):2479. doi: 10.3390/jcm10112479.
9. Perinatal risk factors in Tourette's and chronic tic disorders: a total population sibling comparison study. Brander G, Rydell M, Kuja-Halkola R, et al. *Mol Psychiatry.* 2018;23:1189–1197. doi: 10.1038/mp.2017.31.

3.2. Патогенез синдрома Жилиа де ля Туретта: основные патогенетические факторы

Общее учение о патогенезе (от греч. pathos - страдание, genesis - происхождение) — раздел патологической физиологии, изучающий общие закономерности возникновения, развития, течения и исхода заболеваний, или механизмы развития болезней. Данное учение основывается на обобщенных результатах по исследованию отдельных видов болезней и их групп (частная патология и клинические дисциплины), а также на результатах экспериментального воспроизведения (моделирование) болезней или отдельных признаков у человека и животных. При этом устанавливается последовательность изменений в организме для каждого заболевания, выявляются причинно-следственные отношения между различными структурными, метаболическими и функциональными изменениями. Изучение патогенеза сводится к изучению так называемых патогенетических факторов.

Патогенетические факторы болезни – эти изменения в организме, которые возникают в ответ на действие этиологических факторов и в дальнейшем (даже при исчезновении этиологических факторов) детерминируют развитие болезни по принципу причинно-следственных связей.

Патогенез болезни имеет основное (главное, ключевое) звено (нередко несколько звеньев), которое действует от начала до завершения болезненного процесса (например, при анемиях – гипоксия). Выявление основного звена болезни позволяет сформировать патогенетические подходы к лечению.

Цепной процесс патогенеза вызывает ряд различных (вторичных, третичных и др.) патогенных изменений, свидетельствующих о нарушении жизнедеятельности всего организма. Кроме того, наличие специфических и неспецифических звеньев патогенеза и их различных комбинаций обуславливает характерные клинические проявления заболевания (например, для разных видов наследственных анемий характерны специфические дефекты гемоглобина).

На сегодняшний день в патогенезе синдрома Туретта выделяют следующие патогенетические факторы: нарушение функции корково-стриарно-таламо-корковых нейронных сетей с дисрегуляцией нейротрансмиттеров, включая дофамин, серотонин и ГАМК; нейровоспаление и патогенное влияние кишечной микробиоты.

3.2.1. Дисрегуляция корково-стриатно-таламо-корковых нейронных сетей

Дофамин

В патогенезе синдрома Туретта значительную роль отводят нарушению обмена дофамина, а именно избыточному выбросу дофамина в синапсах полосатого тела, что в свою очередь нарушает нейромедиаторный баланс в системе кора — стриатум — таламус — кора. Генетические исследования ассоциации синдрома Туретта с мутациями генов дофаминовых рецепторов DRD2 (dopamine receptor D2) и DRD4 (dopamine receptor D4), показали неоднозначные результаты. Так, например, в исследовании Yanjie Qi et al., (2017) в группе из 674 больных синдромом Туретта обнаружены положительные связи с мутациями генов, а в других исследованиях у 343 больных синдромом Туретта корреляция мутаций дофаминовых рецепторов не была подтверждена [1]. Эти данные в некотором роде объясняют дисэффективность фармакотерапии нейрореплементами у 40-60% больных синдромом Туретта, вероятно, при мутациях генов дофаминовых рецепторов нейрореплементы не оказывают должного блокирующего действия на избыточную дофаминовую активность. Также изучали мутации в гене, кодирующем транспортёр дофамина DAT1 (dopamine transporter 1). По завершению исследования у 574 пациентов с синдромом Туретта была выявлена связь с мутацией DAT1, а у 266 - данная связь не прослеживалась [2]. Согласно последним гипотезам, при синдроме Туретта на уровне стриарной системы происходит некая ошибка счета информации, что ведет к непроизвольному движению, воспринимаемому в кортико-стриато-таламо-кортикальном пути как произвольное. В связи с этим предполагается возможность селективного воздействия на подкорковые структуры с целью снятия патологической программы [3].

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)

Дофаминергический кортико-стриато-таламо-кортикальный путь находится в постоянном взаимодействии с тормозной функцией гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина. Дисфункция тормозных влияний в нейронных сетях рассматривается как одна из приоритетных гипотез патогенеза тиковых гиперкинезов. Рецепторы ГАМК, обуславливающие тормозные эффекты составляют до 40% от всех нейромедиаторных рецепторов центральной нервной системы (ЦНС), включая вставочные тормозные нейроны коры, полосатого тела, мозжечка и спинного мозга. Предпринято исследование для поиска доказательств концепции тормозной дисфункции, в результате которого

получены данные о связи мутаций рецепторов ГАМК1/ГАМК4, ацетилхолинового рецептора с тяжестью клинических проявлений при синдроме Туретта. Так исследование Tian Y. et al., (2011) показало, что несколько генов, связанных с рецепторами ГАМК4/ГАМК1, и никотиновым рецептором у больных синдромом Туретта подвергаются аномальному, неправильно сплайсингу (от англ. splice – сращивать или склеивать концы чего-либо), что ведет к aberrантной (от лат. aberrans, «сбиться с пути», заблуждаться) конформации (от лат. conformation «форма, построение, расположение») рецептора и как следствие к нарушению нормального функционирования и появлению тиков [4, 5].



Рис. 26. Дефицит ГАМК в патогенезе тиковых гиперкинезов

Гистамин

Регулятором активности дофаминергических структур является гистамин, синтезируемый в туберомамиллярном ядре. Восходящие проекции гистамина (сотни тысяч) направляются в нейрогипофиз, дофаминергические области вентральной покрышки среднего мозга и черной субстанции, базальную область переднего мозга.

Выведена порода мышей с тикоподобным поведением вследствие дефицита гистамина из-за мутации гистидингидроксилазы, которая в норме обеспечивает синтез гистамина из гистидина. Авторы постулируют гистаминовую гипотезу патогенеза синдрома Туретта, что не исключает разработку вариантов лечения на данной модели животных [6]. Особый интерес вызывает рецептор гистамина-3 (H3R) из-за клинических положительных эффектов при лечении психоневрологических расстройств и высокой экспрессии в головном мозге. Гистамин модулирует через гистаминовые рецепторы H3R высвобождение нейротрансмиттеров в области полосатого тела мозга. H3R классически описываются как связанные с G-белком рецепторы, хотя имеются данные, свидетельствующие о том, что H3R образует гетеромеры с дофаминовыми рецепторами 1-го и 2-го типов в средних шиповидных нейронах, что изменяет сигнализацию в таламокортикальной сети. Впервые представлена подробная в зависимости от времени сигнализация в двух типах рецепторов дофамина шиповидных нейронов после активации H3R [7].

Моноамины

Гипотеза нарушений моноаминовых рецепторных систем при синдроме Туретта проверялась в исследованиях [8, 9] на примере популяции 180 больных с синдромом Туретта и группы контроля из 83 человек, достоверных различий полиморфизмов генов рецепторов норадреналина ADRA2A и ADRA2C выявлено не было, что является предпосылкой дальнейшего изучения норэпинефриновых комплексов в патогенезе заболевания. Роль серотонина в развитии тиков и синдрома Туретта стала обсуждаться после того, как были обнаружены мутации генов рецепторов 5-HTTLPR, HTR2C и полиморфизмы гена транспортера медиатора SLC6A4 [10-12]. В исследованиях Бондаренко Е. и др., (1997) [4], посвященных нейромедиаторному обмену дофамина, норадреналина и серотонина у больных синдромом Туретта детского возраста, была показана связь серотонина с вокальными тиками, а дофамина — с моторными, что позволяет

проводить дифференцированную терапию в зависимости от выраженности вокальных и двигательных симптомов.

Опиоидная система

Дофаминовая нейротрансмиссия тесно связана с эндогенной опиоидной системой. Так, на примере 170 пациентов при секвенировании экзона обнаружены редкие, возможно, патологические варианты 3041 генов, 54 из которых были преимущественно экспрессированы в базальных ганглиях. Сравнение вариантов частот выбранных генов-кандидатов показало избыток потенциально разрушающих вариантов в гене OPRK1, кодирующем опиоидный каппа-рецептор у пациентов с синдромом Туретта [24].

Список литературы

1. Yanjie Qi, Yi Zheng, Zhanjiang Li, Lan Xiong. Progress in Genetic Studies of Tourette's Syndrome. Brain Sci. 2017;7:134.
2. Tiago V, Frank M, Frank MJ. From Reinforcement Learning Models to Psychiatric and Neurological Disorders Nat Neurosci. 2011;14(2):154-162. <https://doi.org/10.1038/nn.2723>
3. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(5):116-124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
4. Бондаренко Е.С., Зыков В.П., Острейко Т.Я. Особенности нейромедиаторного обмена при синдроме Туретта. Альманах «Исцеление». 1997;3:178-179.
5. Tian Y, Gunther JR, Liao IH, Liu D, Ander BP, Stamova BS, Lit L, Jickling GC, Xu H, Zhan X, Sharp FR. GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study. Brain Res. 2011;1381:228-236. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.026>
6. Karagiannidis I, Dehning S, Sandor P, Tarnok Z, Rizzo R, Wolanczyk T, Madruga-Garrido M, Hebebrand J, Nöthen MM, Lehmkuhl G, et al. Support of the histaminergic hypothesis in Tourette Syndrome: Association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families. J Med Genet. 2013;50:760-764. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101637>

7. Rapanelli M. The magnificent two: histamine and the H3 receptor as key modulators of striatal circuitry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017;73:36-40. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.10.002>
8. Chou I-C, Tsai C-H, Wan L, Hsu Y-A, Tsai F-J. Association study between Tourette's syndrome and polymorphisms of noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C). *Psychiatr Genet*. 2007;17:359. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3281ac2358>
9. Xu C, Ozbay F, Wigg K, Shulman R, Tahir E, Yazgan Y, Sandor P, Barr CL. Evaluation of the genes for the adrenergic receptors $\alpha 2A$ and $\alpha 1C$ and Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Med Genet*. 2003;119B:54-59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20001>
10. Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res*. 2000;97:93-100. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(00\)00220-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00220-1)
11. Dehning S, Müller N, Matz J, Bender A, Kerle I, Benninghoff J, Musil R, Spellmann I, Bondy B, Möller H-J, et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet*. 2010;20:35-38. <https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833511ce>
12. Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, Timpano KR, Heiman GA, Tischfield JA, King RA, Andrews AM, Ramamoorthy S, McMahon FJ, et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette disorder. *Mov Disord*. 2013;28:1263-1270. <https://doi.org/10.1002/mds.25460>
13. Depienne C, Ciura S, Trouillard O, Bouteiller D, Leitã O E, Nava C, Keren B, Marie Y, Guegan J, Forlani S, Brice A, Anheim M, Agid Y, Krack P, Damier P, Viallet F, Houeto JL, Durif F, Vidailhet M1, Worbe Y1, Roze E, Kabashi E, Hartmann A Association of Rare Genetic Variants in Opioid Receptors with Tourette Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2019;9. <https://doi.org/10.7916/tohm.v0.693>

3.2.2. Нейровоспаление

С точки зрения патофизиологии воспаление – это типовой патологический процесс, развивающийся в ответ на местное повреждение любого генеза и характеризующийся явлениями альтерации (от лат. *alterare* — изменять), расстройств микроциркуляции (с экссудацией (лат. *exsudo* «выхожу наружу, выделяюсь»; *exsudatum* от *ex-* «из» + *sudo, sudatum* «потеть») и эмиграцией - от лат. *emigro* - «выселяюсь») и пролиферации, направленными на локализацию, уничтожение и удаление повреждающего агента, а также на восстановление или замещение поврежденных им тканей [1]. После анализа данных из исследований, проведенных в области неврологических заболеваний, нейробиологи обнаружили связь между нарушениями нервно-психического развития и воспалением [2]. Необходимо отметить, что мозг является иммунопривилегированным органом и экранирован от эффекторных иммунных клеток гематоэнцефалическим барьером. Таким образом, в норме клетки иммунной системы не могут попасть в ткань головного мозга, особую роль в проницаемости гематоэнцефалического барьера для иммунных клеток играет микроглия.

Нейровоспаление можно определить как процесс, при котором собственная иммунная система мозга активируется в результате ишемии, травмы, инфекции, воздействия токсинов, нейродегенеративного процесса, стресса или старения [3]. Нейровоспаление, по-видимому, является частью сложного патогенеза синдрома Туретта, но пока не известно, четкие причинно-следственные связи между нейровоспалением и тиковыми гиперкинезами.

Накопленные данные свидетельствуют о том, что клиническая картина тиков при синдроме Туретта может быть вызвана неправильной активацией иммунной системы и, как следствие, нейровоспалением [5, 6]. Было выявлено, что у большего числа пациентов с синдромом Туретта была выявлена инфекция бетта-гемолитического стрептококка группы А (БГСА), которой не было в контрольной здоровой группе [7]. Также сообщается, что другие инфекции, такие как микоплазма и энтеровирусы связаны с тиковыми расстройствами у детей [8 – 10].

В последнем обзоре Li Y. et al., (2022) авторы указывают на то, что уровни провоспалительных цитокинов повышены у детей с синдромом Туретта [4]. Были выявлены повышенные уровни Т-клеток CD4 и пониженные уровни Т-клеток CD8.

Последние данные свидетельствуют о том, что синдром Туретта является расстройством нейроразвития, вызванным дисрегуляцией иммунной функции

[4]. Так на пример, уровень провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α был повышен в семи авторских исследованиях, а уровень IL-6 был повышен в шести из них. Метаанализ Li Y. et al., (2022) также показал, что уровни TNF- α и IL-6 в периферической крови были значительно повышены у пациентов с синдромом Туретта по сравнению со здоровыми лицами. Действительно, было доказано, что TNF- α и IL-6 способствуют регуляции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [11-13]. Некоторые провоспалительные цитокины могут способствовать нарушению ГЭБ и способствовать трансэндотелиальной миграции иммунных клеток [14, 15].

Интерлейкин IL-12 является критическим важным цитокином для активации иммунного ответа, включая активацию естественных клеток-киллеров (NK) и индукцию дифференциации CD4 T-клеток в клетки Th [16]. Между тем, IL-12 важен для активации макрофагов, воспалительной трансформации макрофагов 1 типа и продукции макрофагальных - фактора некроза опухоли (TNF- α) и IL-6 [17, 18]. В начале 2005 года Leckman J. et al. (2005) [19] сообщили о повышенных уровнях IL-12 у пациентов с синдромом Туретта. Однако метаанализ Li Y. et al., (2022) не обнаружил связи IL-12 с синдромом Туретта. Чтобы ответить на вопрос, участвует ли интерлейкин IL-12 в возникновении и прогрессировании синдрома Туретта, требуется больше лабораторной работы и больше данных из различных исследований.

Последние исследования показывают, что активация микроглии также может играть важную роль в нейровоспалении у пациентов с синдромом Туретта [20]. Например, транскриптомный анализ базальных ганглиев в посмертном мозге девяти пациентов с синдромом Туретта указал на активацию микроглии в полосатом теле [21]. Позже ученые пришли к выводу, что при увеличении уровня провоспалительных цитокинов в мозге может произойти активация микроглии [22].

Из-за ограниченного количества исследований метаанализы по В-клеткам или иммуноглобулинам редки. В ходе метаанализа Li Y. et al., (2022) не удалось увидеть четких корреляций влияния В-клеток и иммуноглобулинов на развитие и течение синдрома Туретта.

Что касается роли моноцитов/макрофагов при синдроме Туретта, только одно исследование с небольшим размером выборки выявило повышенное количество клеток моноцитов/макрофагов у таких пациентов [23]. Становится ясным, что необходимы дополнительные исследования для изучения их потенциальной роли в иммунной дисфункции у пациентов с синдромом Туретта.

Таким образом, проверка патофизиологической роли Т-клеток, а также этих провоспалительных цитокинов у детей с синдромом Туретта является ценной перспективой для будущих исследований. При этом мы все еще не можем исключить патогенную роль других клеток, таких как моноциты, макрофаги или В-клетки, при синдроме Туретта из-за скудности данных на сегодняшний день. Кроме того, стоит изучить корреляцию активации микроглии, которая, как предполагается, имеет прямую связь с клиническими симптомами синдрома Туретта, с иммунной дисрегуляцией, обнаруженной во многих исследованиях [4].

Список литературы

1. Патофизиология : учебник : в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. - 4-е изд., перераб. и доп. - ГЭОТАР-Медиа, 2009. - Т. 1. - 848 с.
2. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(4):388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
3. Есин Р.Г., Сафина Д.Р., Хакимова А.Р., Есин О.Р. Нейровоспаление и невропатология. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(4):107-112. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121041107>
4. Li Y, Wang X, Yang H, Li Y, Gui J, Cui Y. Profiles of Proinflammatory Cytokines and T Cells in Patients With Tourette Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2022 May 26;13:843247. doi: 10.3389/fimmu.2022.843247.
5. Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ, Elamin I, Martino D. Environmental Factors in Tourette Syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* (2013) 37(6):1040–9. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.10.010
6. Swedo SE, Schrag A, Gilbert R, Giovannoni G, Robertson MM, Metcalfe C, et al. Streptococcal Infection, Tourette Syndrome, and OCD: Is There a Connection? PANDAS: Horse or Zebra? *Neurology* (2010) 74(17):1397–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d8a638
7. Martino D, Chiarotti F, Buttiglione M, Cardona F, Creti R, Nardocci N, et al. Italian Tourette Syndrome Study G: The Relationship Between Group A Streptococcal Infections and Tourette Syndrome: A Study on a Large Service-Based Cohort. *Dev Med Child Neurol* (2011) 53(10):951–7. doi: 10.1111/j.1469-8749.2011.04018.x

8. Hsu CJ, Wong LC, Lee WT. Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int J Mol Sci* (2021) 22(2):853. doi: 10.3390/ijms22020853
9. Tsai CS, Yang YH, Huang KY, Lee Y, McIntyre RS, Chen VC. Association of Tic Disorders and Enterovirus Infection: A Nationwide Population-Based Study. *Med (Baltimore)* (2016) 95(15):e3347. doi: 10.1097/MD.0000000000003347
10. Dehning S, Matz J, Riedel M, Kerle IA, Muller N. Symptom Exacerbation in Tourette Syndrome Due to Bacterial Reinfection. *J Clin Psychiatry* (2009) 70(11):1606. doi: 10.4088/JCP.08104321whi
11. Lenington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, Fernandez TV, Palejev D, Li Y, et al. Transcriptome Analysis of the Human Striatum in Tourette Syndrome.. *Biological Psychiatry* (2016) 79(5):372–82.
12. Chen AQ, Fang Z, Chen XL, Yang S, Zhou YF, Mao L, et al. Microglia-Derived TNF-Alpha Mediates Endothelial Necroptosis Aggravating Blood Brain-Barrier Disruption After Ischemic Stroke. *Cell Death Dis* (2019) 10(7):1–8. doi: 10.1038/s41419-019-1716-9
13. Fujihara K, Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, et al. Interleukin-6 in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Pathophysiology. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* (2020) 7(5):e841. doi: 10.1212/NXI.0000000000000841
14. Sonar SA, Shaikh S, Joshi N, Atre AN, Lal G. IFN-Gamma Promotes Transendothelial Migration of CD4(+) T Cells Across the Blood-Brain Barrier. *Immunol Cell Biol* (2017) 95(9):843–53. doi: 10.1038/icb.2017.56
15. Banks WA, Erickson MA. The Blood-Brain Barrier and Immune Function and Dysfunction. *Neurobiol Dis* (2010) 37(1):26–32. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.031
16. Ma X, Yan W, Zheng H, Du Q, Zhang L, Ban Y, et al. Regulation of IL-10 and IL-12 Production and Function in Macrophages and Dendritic Cells. *F1000Res* (2015) 4:F1000 Faculty Rev-1465. doi: 10.12688/f1000research.7010.1
17. Kaji R, Kiyoshima-Shibata J, Tsujibe S, Nanno M, Shida K. Short Communication: Probiotic Induction of Interleukin-10 and Interleukin-12 Production by Macrophages is Modulated by Co-Stimulation With Microbial

- Components. *J Dairy Sci* (2018) 101(4):2838–41. doi: 10.3168/jds.2017-13868
18. Huang CY, Yu LC. Distinct Patterns of Interleukin-12/23 and Tumor Necrosis Factor Alpha Synthesis by Activated Macrophages are Modulated by Glucose and Colon Cancer Metabolites. *Chin J Physiol* (2020) 63(1):7–14.
19. Leckman JF, Katsoyich L, Kawikova I, Lin H, Zhang H, Kronig H, et al. Increased Serum Levels of Interleukin-12 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Tourette's Syndrome. *Biol Psychiatry* (2005) 57(6):667–73. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.12.004
20. Frick L, Pittenger C. Microglial Dysregulation in OCD, Tourette Syndrome, and PANDAS. *J Immunol Res* (2016) 2016:8606057. doi: 10.1155/2016/8606057
21. Lenington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, Fernandez TV, Palejev D, Li Y, et al. Transcriptome Analysis of the Human Striatum in Tourette Syndrome. *Biol Psychiatry* (2016) 79(5):372–82. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.018
22. Riazi K, Galic MA, Kuzmiski JB, Ho W, Sharkey KA, Pittman QJ. Microglial Activation and TNFalpha Production Mediate Altered CNS Excitability Following Peripheral Inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* (2008) 105(44):17151–6. doi: 10.1073/pnas.0806682105
23. Matz J, Krause DL, Dehning S, Riedel M, Gruber R, Schwarz MJ, et al. Altered Monocyte Activation Markers in Tourette's Syndrome: A Case-Control Study. *BMC Psychiatry* (2012) 12:29. doi: 10.1186/1471-244X-12-29

3.2.3. Кишечная микробиота

В последние годы связь между кишечными микроорганизмами и заболеваниями нервной системы все больше и больше привлекает внимание ученых во всем мире [1, 2]. Кишечная микробиота человека включают в себя бактерии, грибы и вирусы, общим числом от 10^{13} до 10^{14} , а общий вес всего микробиома в кишечнике взрослого человека может достигать 1 килограмма. Генетический материал микробиома содержит в 100 раз больше генов, чем все клетки человеческого организма [3]. Численность и соотношение кишечных микроорганизмов являются динамичными и зависят от многих факторов, таких как питание, место проживания и так далее. Кишечные микроорганизмы могут влиять на активность ферментов и, таким образом, на синтез нейротрансмиттеров. Некоторые продукты жизнедеятельности микробиома могут проникать через ГЭБ, и соответственно влиять на нейрофизиологические процессы в головном мозге. Кроме того, кишечный микробиом регулирует основные звенья иммунного ответа, снижая или повышая секрецию провоспалительных цитокинов. Изменения в микробиоте кишечника, по-видимому, в некоторой степени коррелируют с тяжестью многих неврологических заболеваний, таких как расстройство аутистического спектра, болезнь Паркинсона, депрессия и эпилепсия [4 – 7].

Ось микробиом – кишечник - мозг

Двусторонняя связь между ЦНС и ЖКТ — ось мозг - кишечник — существует в норме у здорового человека, однако при различных заболеваниях происходит ее дисрегуляция. Нейронная сеть для контроля функций ЖКТ образует иерархическую четырехуровневую интегративную организацию [8, 9].

Первый уровень — это энтеральная нервная система, представленная нейронами мышечно-кишечного (Ауэрбаха) и подслизистого (Мейсснера) сплетений и энтеральными глиальными клетками [10]. Местные рефлексы, такие как мигрирующий двигательный комплекс и перистальтический рефлекс, находятся под контролем энтеральной нервной системы через внутренние первичные афферентные нейроны. Первичные возбуждающие энтеральные двигательные нейроны и интернейроны являются холинергическими. Нейроны, экспрессирующие вазоактивный интестинальный пептид (vasoactive intestinal peptide VIP) и/или оксид азота (NO), вызывают расслабление гладких мышц, а подслизистые VIP-нейроны стимулируют кишечную секрецию [11]. Энтеральные дофаминергические нейроны, которые могут подавлять кишечную моторику представлены в нервных сплетениях ЖКТ [11]. Дофаминергические нейроны составляют

14–20 % кишечных нейронов верхнего отдела ЖКТ, тогда как в нижнем отделе тонкого кишечника и толстом кишечнике их доля снижается до 1–6 % [11].

Второй уровень – это паравертебральные ганглии, модулирующие многие периферические висцеральные рефлекторные реакции [12].

Третий уровень — это вегетативная нервная система в спинном мозге (источник симпатической (T5-L2) и крестцовой (S2-S4) парасимпатической нервной системы) и ствол мозга с ядром одиночного пути и дорсальным двигательным ядром блуждающего нерва, которые получают и дают начало афферентным и эфферентным волокнам блуждающего нерва соответственно. Влияние дорсального двигательного ядра блуждающего нерва наиболее заметно в верхнем отделе ЖКТ, где холинергические нейроны опосредуют вагальный возбуждающий эффект, а VIP/NO нейроны опосредуют тормозные рефлексы [13].

Четвертый уровень включает высшие мозговые центры. Информация из корковых и подкорковых центров, включая базальные ганглии, направляется вниз к определенным ядрам ствола мозга, откуда контролируются многие функции ЖКТ. Нарушения на каждом уровне этой нейронной сети может повлиять на функционирование ЖКТ [5].

Недавно роль кишечной микробиоты, включая как комменсальные (один из видов симбиоза), так и патогенные организмы, во взаимодействиях оси мозг - кишечник была признана как одна из главных [14]. Влияние кишечной микробиоты на регуляцию оси мозг - кишечник включает иммунологические, нейроэндокринные и прямые нейронные механизмы [15]. Известно, что кишечная микробиота усиливает местное и системное воспаление за счет липополисахаридов патогенных бактерий и синтеза провоспалительных цитокинов. Чрезмерная стимуляция врожденной иммунной системы в результате дисбактериоза кишечника и/или избыточного роста бактерий в тонком кишечнике и повышенной проницаемости кишечника может вызывать системное воспаление и нейровоспаление в ЦНС соответственно [16]. Кроме того, адаптивная иммунная система может быть нарушена бактериальными белками, перекрестно реагирующими с человеческими антигенами по типу антигенной мимикрии. Бактерии кишечника способны синтезировать многочисленные нейротрансмиттеры и нейромодуляторы, такие как γ -аминомасляная кислота (ГАМК), серотонин, дофамин или короткоцепочечные жирные кислоты [15, 17]. Выделение этих нейрохимических веществ также обеспечивает межклеточную коммуникацию между различными представителями кишечной микробиоты.

Поэтому можно даже предположить существование так называемой «микробной органоспецифической нервной системы» [17]. Кроме того, бактерии могут продуцировать нейротоксичные метаболиты, такие как D-молочная кислота и аммиак [16]. Прямая нейронная связь между кишечником и мозгом осуществляется через вагус, поскольку бактерии могут стимулировать афферентные нейроны энтеральной нервной системы [18]. Было показано, что многие эффекты микробиоты кишечника на мозг опосредованы активацией блуждающего нерва [18]. Кроме того, как всем известно бактериальная колонизация кишечника играет важную роль в постнатальном развитии и созревании иммунной, эндокринной и даже нервной систем [19]. На сегодняшний день доказано, что дисфункция оси мозг-кишечник-микробиота связана с расстройствами, такими как депрессия, тревожность, синдром раздраженного кишечника и воспалительное заболевание кишечника, аутизм, болезнь Альцгеймера и БП [15, 19-22].

Характеристики микробиоты кишечника у пациентов с синдромом Туретта

Osadchiy V. et al., (2019) определил микробиоту кишечника 40 детей с синдромом Туретта и сравнил их со здоровыми детьми. Результаты показали, что относительное обилие семейства Firmicutes в кале пациентов с синдромом Туретта было меньше, чем у здоровых детей; напротив, было выявлено относительное большое количество представителей семейства Proteobacteria. После одного месяца лечения фекальные микробные характеристики двух групп были снова сравнены. Результаты показали, что фекальные микробные характеристики двух групп на этот раз статистически не отличались. Так, исследование проиллюстрировало возможное участие кишечной микробиоты в патогенезе синдрома Туретта и то, что улучшение микробиоты кишечника может иметь корреляцию с улучшением симптомов тика [23].

Takiishi T. et al., (2017) провел более развернутое исследование. Они сравнили фекальные микроорганизмы у 35 детей с синдромом Туретта, которые не получали медикаментозного лечения, с фекальными микроорганизмами здоровых детей. Результаты показали, что по сравнению со здоровыми детьми, у детей с синдромом Туретта, не получавших лечения, было значительно больше *Bacteroides plebeius* и *Ruminococcus lactaris* и меньше *Prevotella stercorea* и *Streptococcus lutetiensis*. Интересно, что среди детей с синдромом Туретта было значительно больше *Ruminococcus lactaris*, чем у детей с хроническим тикозным расстройством, у них был более высокий уровень

Bacteroides plebeius [24]. Takiishi T. et al. (2017) также проанализировали состав фекальных микроорганизмов у 12 детей с синдромом Туретта, получавших терапию антагонистами дофаминовых рецепторов. Результаты показали, что не было значительной разницы в фекальных микроорганизмах между этими детьми и детьми с синдромом Туретта и здоровыми детьми, что может указывать на то, что кишечные микроорганизмы детей с синдромом Туретта нормализуются после нейрофармакотерапии.

Еще в одном исследовании было обнаружено, что у детей с синдромом Туретта, не получавших лечения, было значительно больше *Bacteroides plebeius* и *Ruminococcus lactaris*, именно эти микроорганизмы связаны с различными аутоиммунными заболеваниями [25 – 27]. Это говорит о том, что *Ruminococcus lactaris* и его метаболиты могут быть вовлечены в окислительный стресс и способствовать выработке и агрегации воспалительных факторов, приводящих к нейровоспалению [27].

В дополнение к этому, Strandwitz P. et al. (2019) обнаружили, что высокий уровень *Klebsiella pneumoniae* (бактерия способная разрушать ГАМК) у детей с синдромом Туретта, показала положительную корреляцию с ухудшением клинической симптоматики, а *Eubacterium* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Akkermansia muciniphila* (бактерии способные к синтезу ГАМК) имели более значимую отрицательную корреляцию [28, 29].

Чтобы проверить связь между микробиотой кишечника и синдромом Туретта, Li H. et al. (2022) провели эксперимент на животных [30]. Он использовал 3,3'-иминодипропионитрил (IDPN) для создания моделей мышей с синдромом Туретта (вызывая моторные тики на мордочке или на хвосте и одновременно вокальные тики в виде писка) и проанализировал фекальные микроорганизмы мышей с синдромом Туретта и здоровых мышей. Результаты показали, что у мышей с СТ значительно увеличены представители семейств *Turicibacteraceae* и *Ruminococcaceae* по сравнению со здоровыми мышами.

Список литературы

1. Zhang Y, Zeng Y, Nie X. Research progress of the application of fecal microbiota transplantation in pediatric diseases. *Chin J Appl Clin Pediatr*. 2022;37:311–314.
2. Vendrik KE, Ooijevaar RE, de Jong PR, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ, et al. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:98. doi: 10.3389/fcimb.2020.00098.
3. Jang SH, Woo YS, Lee SY, Bahk WM. The brain-gut-microbiome axis in psychiatry. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7122. doi: 10.3390/ijms21197122.
4. Saurman V, Margolis KG, Luna RA. Autism spectrum disorder as a brain-gut-microbiome axis disorder. *Dig Dis Sci*. 2020;65:818–828. doi: 10.1007/s10620-020-06133-5.
5. Mulak A, Bonaz B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:10609–10620. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10609.
6. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1592. doi: 10.3390/ijms19061592.
7. Socała K, Doboszevska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res*. 2021;172 doi: 10.1016/j.phrs.2021.105840.
8. Aziz Q, Thompson DG. Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*. 1998;114:559–578. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70540-2.
9. Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit*. 2004;10:RA55–RA62.
10. Schemann M, Neunlist M. The human enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2004;16 Suppl 1:55–59. doi: 10.1111/j.1743-3150.2004.00476.x.
11. Anlauf M, Schäfer MK, Eiden L, Weihe E. Chemical coding of the human gastrointestinal nervous system: cholinergic, VIPergic, and catecholaminergic phenotypes. *J Comp Neurol*. 2003;459:90–111. doi: 10.1002/cne.10599.
12. Szurszewski JH. Physiology of mammalian prevertebral ganglia. *Annu Rev Physiol*. 1981;43:53–68. doi: 10.1146/annurev.ph.43.030181.000413.
13. Chang HY, Mashimo H, Goyal RK. Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003;284:G357–G366. doi: 10.1152/ajpgi.00478.2002

14. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94. doi: 10.3389/fphys.2011.00094.
15. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest.* 2015;125:926–938. doi: 10.1172/JCI76304.
16. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food.* 2014;17:1261–1272. doi: 10.1089/jmf.2014.7000.
17. Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. *Gut Microbes.* 2014;5:381–389. doi: 10.4161/gmic.28682.
18. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol.* 2014;817:115–133. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4_5.
19. Borre YE, O’Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20:509–518. doi: 10.1016/j.molmed.2014.05.002.
20. Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25:713–719. doi: 10.1111/nmo.12198.
21. Bonaz BL, Bernstein CN. Brain-gut interactions in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013;144:36–49. doi: 10.1053/j.gastro.2012.10.003.
22. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155:1451–1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
23. Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The gut-brain axis and the microbiome: mechanisms and clinical implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:322–332. doi: 10.1016/j.cgh.2018.10.002.
24. Takiishi T, Fenero CI, Câmara NO. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers.* 2017;5 doi: 10.1080/21688370.2017.1373208.
25. Zhang X, Zhang D, Jia H, Feng Q, Wang D, Liang D, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med.* 2015;21:895–905. doi: 10.1038/nm.3914.
26. Mondot S, Lepage P, Seksik P, Allez M, Tréton X, Bouhnik Y, et al. Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn's disease

- remission after surgery. *Gut*. 2016;65:954–962. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309184.
27. Hynönen U, Rasinkangas P, Satokari R, Paulin L, de Vos WM, Pietilä TE, et al. Isolation and whole genome sequencing of a *Ruminococcus*-like bacterium, associated with irritable bowel syndrome. *Anaerobe*. 2016;39:60–67. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.03.001.
28. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, Liu JK, Sharma A, Levering J, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. 2019;4:396–403. doi: 10.1038/s41564-018-0307-3.
29. Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, Klimina KM, Kovtun AS, Averina OV, et al. GABA production and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*. 2016;42:197–204. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.10.011.
30. Li H, Wang Y, Zhao C, Liu J, Zhang L, Li A. Fecal transplantation can alleviate tic severity in a Tourette syndrome mouse model by modulating intestinal flora and promoting serotonin secretion. *Chin Med J (Engl)* 2022;135:707–713. doi: 10.1097/CM9.0000000000001885.

3.3. Нейроанатомические особенности при синдроме Жиля де ля Туретта

Несмотря на доказанные генетические, перинатальные и иммунологические компоненты патогенеза тикозных гиперкинезов, на сегодняшний день нет четкого понимания этиопатогенетических механизмов возникновения и развития заболевания. В последние годы все более детально изучаются функциональные и структурные изменения характерные для синдрома Жиля де ля Туретта, затрагивающие множество корковых и подкорковых структур, в частности базальные ганглии. Согласованная деятельность кортико-стриато-таламо-кортикальный путей координирует в основном сложные двигательные акты, кроме того, эти же пути интегрированы в регуляцию эмоциональных и когнитивных функций [1, 2]. Однако все еще отсутствует исчерпывающая нейробиологическая модель, способная объяснить нейрональную динамику, лежащую в основе проявления или подавления тиков. Исходя из этой потребности, цель, которую мы поставили перед собой в этой работе, состоит в научном анализе основных имеющихся в настоящее время доказательств структурных и функциональных аномалий в структурах мозга, вовлеченных в синдроме Туретта, и сравнении их с нормальным нейронным функционированием для более полного представления патогномоничных нейробиологических изменений синдрома Туретта.

Таблица 5

Нейроанатомические и функциональные особенности при синдроме Туретта [42]

Нейроанатомические области	Среднестатистический здоровый человек	Пациент с синдромом Туретта
Базальные ганглии	Набор ядер и моноаминергических нервных цепей, принадлежащих областям базального переднего мозга и среднего мозга, в основном участвующих в управлении и планировании произвольных движений. В целом эти структуры действуют путем интеграции двигательных и/или когнитивных входов, поступающих из коры,	Наличие распространенных морфологических и функциональных изменений, наиболее очевидных в хвостатом ядре полосатого тела и скорлупе, связанных с дисфункцией ГАМКергических сетей, что приводит к избыточному высвобождению дофамина, ответственного за возникновение двигательного тика. Однако,

	проецируемых в полосатое тело, а затем передаваемых в таламус, из которого они возвращаются обратно в кору для планирования, намерения и/или выполнения выходного ответа.	что касается вокальных тиков, то структура, наиболее затронутая объемными изменениями, — это прилежащее ядро, что опять же можно объяснить дисфункциями кортико-субкортикальных ГАМКергических цепей.
Таламус	Парная структура серого вещества, состоящая примерно из 60 ядер, расположенная в дорсальной части промежуточного мозга, глубоко в коре головного мозга. Она действует как «центральный узел мозга», передавая и интегрируя импульсы между высшими центрами мозга и периферией и выполняя несколько важных функций, таких как сенсорная и моторная обработка, познание, внимание, память, речь и эмоции.	Специфическая гиперактивация таламуса обычно обнаруживается во время добровольного подавления симптомов тика, независимо от изменений активности базальных ганглиев, но коррелирует с ними. Однако, хотя морфоструктурные аномалии, влияющие на таламус, документированы, они, по-видимому, различаются (увеличиваются или уменьшаются в объемах) в зависимости от типа пациента, тяжести симптомов, проводимого лечения и наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний.
<i>Префронтальная кора</i>	Расположенная спереди от лобной доли, префронтальная кора — одна из последних развивающихся областей коры (неокортекса) — играет ключевую роль в исполнительной функции, организуя вместе с другими областями, с которыми она реципрочно связана, сложную симфонию двигательных, когнитивных и эмоциональных функций.	У больных с синдромом Туретта, как взрослых, так и несовершеннолетних, наблюдается увеличение размеров дорсальной префронтальной и теменно-затылочной областей, более выраженное у мальчиков, а также уменьшение объема нижнезатылочной и премоторной областей, более выраженное у девочек и у взрослых обоих полов.

Мозжечок	Расположен в задней черепной ямке позади моста и продолговатого мозга, отделен от них четвертым желудочком. Он разделен на два полушария (левое и правое) и три доли (переднюю, заднюю и клочково-узловую). Он отвечает за работу с двигательным обучением, координацией и точностью двигательных функций, но также играет роль в когнитивных, эмоциональных, языковых и зрительно-пространственных функциях благодаря связям с лобной, височной, теменной корой и паралимбическими областями.	Структурные исследования визуализации выявили изменения мозжечка у пациентов с синдромом Туретта, с различиями, связанными с наличием или отсутствием сопутствующих заболеваний. При синдроме Туретта, связанном с ОКР, СДВГ или РАС, обнаруживается гипотрофия мозжечковой доли, субрегиона «Cus I»; в то время как при синдроме Туретта без других связанных состояний наблюдается уменьшение на уровне субрегиона «VIIa».
Моторная кора	Играет фундаментальную роль в различных функциях, связанных с восприятием, вниманием и пространственным восприятием. В целом, эти корковые области работают вместе, чтобы организовать произвольные движения, интегрировать сенсорную информацию и поддерживать пространственное восприятие.	У пациентов с синдромом Туретта наблюдается нейромедиаторный дисбаланс связей в моторной коре, напрямую коррелирующий с выраженностью проявляющихся симптомов: чем больше выраженность синдрома, тем значительнее дисбаланс.
Задняя поясная кора	Каудальная часть поясной извилины. Будучи неотъемлемой частью «контура Папеза», она играет важную роль в консолидации памяти и припоминании, а также в ассоциативном обучении, регуляции социального поведения и некоторых высших когнитивных процессах.	У пациентов с синдромом Туретта также обнаруживается увеличение толщины, связанное с общим уменьшением объема окружающего белого вещества. В то время как исследования rsfMRI выявили аномалии в функциональных связях поясной коры с globus

		pallidus internus, коррелирующие с конкретной тяжестью и сложностью тиков.
--	--	---

Примечание: СТ – синдром Туретта, СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности, РАС – расстройство аутистического спектра, ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство.

Базальные ганглии относятся к моноаминергическим ядрам в основном участвующих в управлении и планировании произвольных движений. К ним относятся:

- 1) полосатое тело (в свою очередь, состоящее из ядер: хвостатого, скорлупы, которые вместе образуют чечевицеобразное ядро, и прилежащего ядра);
- 2) бледный шар, разделенный на внешнюю (латеральную) часть и внутреннюю (медиальную) части;
- 3) субталамическое ядро, таламус и черная субстанция.

Эти структуры, как целое, действуют путем интеграции двигательных и/или когнитивных входов из коры и проецируются в полосатое тело, которое, в свою очередь, передает их в таламус, отсюда информация снова возвращается в кору, где происходит планирование и выполнение двигательного акта. В период новорожденности, до полного развития корковых представительства, базальные ганглии являются высшими центрами движений. Существует много научных доказательств, которые демонстрируют участие базальных ганглиев в патогенезе синдрома Туретта. В большинстве исследований у пациентов с синдромом Туретта было обнаружено снижение функционирования и уменьшение объема этих областей, все это приводило к дисфункции стриарных ГАМК-ергических нейронных сетей что, в свою очередь, приводит к чрезмерному высвобождению дофамина, из-за которого происходят тиковые гиперкинезы [3].

Последующие исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии, выявили у пациентов с синдромом Туретта морфологических изменения, затрагивающие, в хвостатое ядро полосатое тело, объемы которых обратно коррелировали с тяжестью тиков, проявляющихся в раннем и взрослом возрасте [4]. Так, Peterson B.S. и соавт. (2003 год) задокументировали уменьшение объема базальных ганглиев в

когорте, состоящей из более чем 150 пациентов, как взрослых, так и детей, с синдромом Туретта [5]. У детей наблюдалось уменьшение объема хвостатого ядра, в то время как у взрослых пациентов морфологические изменения были более распространенными, затрагивая не только хвостатое ядро, но и почти все структуры базальных ганглиев.

Интересные результаты касаются специфических вокальных тиков характерных для синдрома Туретта таких как, например, постоянное покашливание, хрюканье, ругань (копролалия), повторение терминов и звуков (эхолалия), несмотря на отсутствие определенных данных относительно механизмов и сетей, участвующих в их излучении, предполагается центральная роль прилежащего ядра и волокон, которые связывают его с лимбической системой, на животных моделях с участием приматов была продемонстрирована центральная роль прилежащего ядра [6].

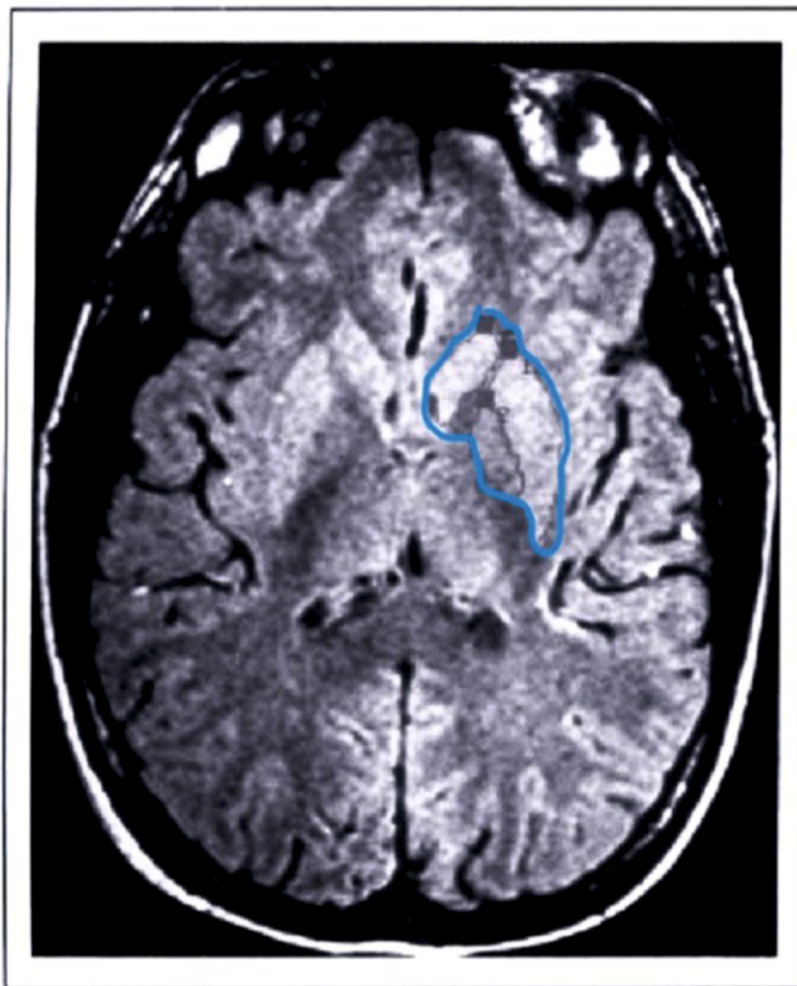


Рис. 27. Двумерное аксиальное МРТ-изображение с пространственной идентификацией базальных ганглиев, обозначенных синей контурной линией [42]

Экспериментально, путем гиперстимуляции прилежащего ядра посредством микроинъекций бикикуллина - антагониста ГАМК, исследователи вызвали сложные повторяющиеся вокализации, что, в очередной раз, подтверждает гипотезу о ГАМКергических дефиците при синдроме Туретта.

Таламус

Парная структура, расположенная билатерально по краям третьего желудочка, которая представляет собой «центр сбора и сортировки» для восходящей и нисходящей чувствительной и двигательной информации. Исследования, проведенные с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии [7] выявили специфическую гиперактивацию таламуса во время произвольного подавления симптомов тика, что предполагает необходимость согласованного действия таламуса с другими структурами базальных ганглиев для ингибирования тика. Кроме того, многочисленные исследования показывают, что тяжесть симптомов синдрома Туретта более тесно коррелирует с большей активностью таламических и подкорковых областей по сравнению с корковыми представительствами, что подчеркивает центральное место подкорковых структур в развитии тикозных гиперкинезов [7]. Другое исследование показало, что повреждения таламуса любой этиологии усиливает тики [8]. Эти и другие результаты привели к гипотезе о том, что нарушение регуляции таламо-кортикальной активности может быть ключевой причиной симптоматического проявления тикозных синдромов. Что касается морфометрических характеристик таламуса при синдроме Туретта, в литературе имеются неоднозначные, противоречивые результаты. Например, одно исследование показало увеличение размера левого таламуса в выборке из 18 подростков мужского пола с синдромом Туретта, при этом пациенты никогда не получали фармакологического лечения [9]. Другое исследование, объединившее 15 взрослых пациентов с синдромом Туретта, не продемонстрировало никаких отклонений размеров таламуса [10]. И, наконец, третья работа, выявила уменьшение объемов таламуса у детей с синдромом Туретта, ранее не получавших фармакотерапию. Более поздние на большей выборке пациентов с синдромом Туретта под руководством Miller A.M., (2010) _____ продемонстрировало увеличение размеров таламуса, особенно слева [11]. Однако следует сказать, что различные клинические варианты тикозных гиперкинезов и фармакотерапия в анамнезе, а также возраст, пол и размер выборки, в проанализированных работах, вместе со значительными различиями в используемых методах обработки изображений не позволяют адекватно объяснить и интерпретировать расхождения между полученными результатами, что указывает на необходимость более глубоких и методически продуманных исследований в дальнейшем.

Префронтальная кора

Большинство исследований, доступных в литературе на сегодняшний день, выявили наличие различных объемных изменений в лобно-кортикальных областях у пациентов с синдромом Туретта. В частности, наблюдалось увеличение размера дорсальной префронтальной и теменно-затылочной областей как у взрослых, так и у детей (более выраженное у мальчиков), и, напротив, уменьшение нижних затылочных и премоторных областей (более выраженное у девочек и взрослых обоих полов) [12]. Считается, что эти различия, коррелирующие с полом и возрастом пациентов, объясняются различными факторами, включая стадии развития мозга, действие половых гормонов, тяжесть симптомов, пластические изменения, зависящие от долгосрочной активности (предположительно адаптивного или компенсаторного характера), возникающие в результате сохранения тиков даже во взрослом возрасте [13]. Кроме того, поскольку более низкие орбито-фронтальные и теменно-затылочные объемы часто связаны с более серьезными симптоматическими проявлениями синдрома Туретта, наиболее распространенной гипотезой является то, что пациенты, у которых наблюдается снижение активности этих областей, также имеют меньшую способность контролировать свои эмоции. В соответствии с этим, многочисленные доклинические и клинические исследования предполагают, что орбито-фронтальная кора может играть важную роль, особенно в ингибирующем контроле тиков [14, 15]. В поддержку этой теории также есть наблюдение, что, когда пациенты с синдромом Туретта намеренно подавляют выбросы тиков, активируется префронтальная кора, что обычно сопровождается одновременным снижением активности базальных ганглиев [16].

Поясная извилина

Расположена над мозолистым телом, ее можно разделить на три основные части: переднюю, срединную и заднюю. Каждая из этих частей имеет особую citoархитектонику и специфические связи с другими областями мозга, что объясняет их соответствующие специфические функции.

Передняя часть устанавливает многочисленные взаимосвязи с лобной корой и префронтальной корой, различными лимбическими структурами, предполагая, среди своих многочисленных функций, передняя часть играет важную роль в эмоциональной окраске речи и движений, а также инициации и мотивации целевого поведения [17, 26].

Средняя часть связана с дорсолатеральной префронтальной корой, моторной корой, теменной корой и спинным мозгом и участвует в механизмах принятия решений, формировании топокинетической памяти и произвольном контроле движений [26].

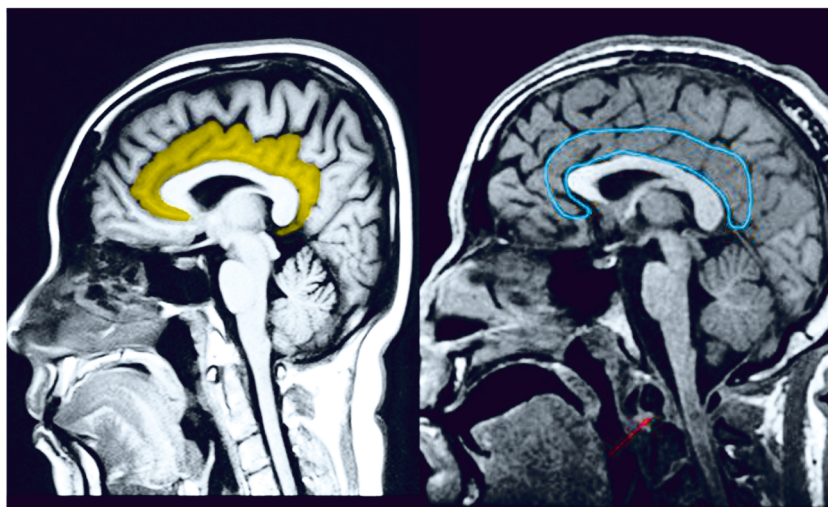


Рис. 28. Поясная извилина у здорового человека (слева) и у пациента с синдромом Туретта (справа) [42]

Задняя часть взаимодействует с теменной и височной долями, гиппокампом и энторинальной корой, а также передним таламическим ядром; следовательно, она участвует в управлении и обработке памяти и пространственной ориентации, ассоциативного обучения, движения и сенсомоторных стимулов [17]. Исследования у пациентов с синдромом Туретта, проведенные с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии, показали уменьшение передней и средней частей, и, напротив, увеличение толщины в задней части поясной извилины [18]. Предполагается, что эти изменения могут отражать недостаточное ингибирование локальной нейронной передачи стриарными ГАМК-ергическими нейротрансмиттерами, гипотеза также подтверждается аналогичными исследованиями с использованием магнитно-резонансной спектроскопии [19] и позитронно-эмиссионной томографии [20].

Мозжечок

Традиционно ассоциируется с постуральной устойчивостью и запрограммированными двигательными функциями. Повреждения в этой области (особенно в передней доле) действительно могут приводить к изменениям во временной и пространственной координации движений, гипотонии, постуральной неустойчивости, нарушениям двигательного обучения. Однако в последние годы различные исследования раскрывают его важность также в отношении высших когнитивных способностей и поведения [26]. Были обнаружены некоторые нейронные пути, например, кортико-понтоталамический путь и мозжечково-таламо-кортикальный путь, которые связывают мозжечок с лобной, височной и теменной корой и с паралимбическими областями, что предполагает его участие в когнитивных, эмоциональных, языковых и даже визуально-пространственных функциях [21]. Так, недавние исследования демонстрируют участие мозжечка также в генезе тиков, особенно в отношении СТ [22]. Действительно, было замечено, что увеличение стриарного дофамина, вызванное дисфункцией ГАМКергических сетей в базальных ганглиях, приводящее к очаговому аномальному возбуждению в полосатом теле, может также влиять на мозжечковую активность, запуская механизм отрицательной обратной связи — от мозжечка к базальным ганглиям — что ведет к растормаживанию нисходящих двигательных путей, что и является основой возникновения тиков [22, 26]. Кроме того, нейровизуализационные исследования показали изменения в сером веществе мозжечка у пациентов с синдромом Туретта. Примечательно, что у пациентов с синдромом Туретта в сочетании с синдромом дефицита внимания и гиперактивности или расстройством аутистического спектра, наблюдалась гипотрофия мозжечковой доли, а именно субрегиона «Crus I» (область связанная с когнитивными функциями) [23]; в то время как у пациентов с изолированным синдромом Туретта была продемонстрирована гипотрофия серого вещества на уровне субрегиона «VIIIa» (в основном связанного с сенсомоторной обработкой) [24], что указывает на необходимость более глубокого изучения нейроанатомических характеристик и потенциального вклада мозжечка в симптоматику и патофизиологию синдрома Туретта и других тиковых расстройств.

Таким образом, нейровизуализационные исследования выявили структурные и функциональные аномалии в различных областях мозга, включая базальные ганглии, таламус, поясную извилину и мозжечок. Эти результаты свидетельствуют о том, что кортико-стриато-таламо-кортикальный путь, который отвечает за управление привычным двигательным поведением, играет

решающую роль в возникновении тиков [25]. Однако конкретные механизмы, лежащие в основе этих дисфункций, остаются до сих пор не изученными. Гетерогенность популяции пациентов, различная тяжесть и выраженность симптомов, наличие сопутствующих заболеваний и различные стратегии фармакотерапии, которым следуют пациенты, затрудняют возможность сделать окончательные выводы о патофизиологии этих расстройств и их нейроанатомических коррелятах [26].

Будущие исследования должны быть сосредоточены на четко определенных выборках пациентов и использовать строгие критерии включения и исключения. Лонгитудинальные исследования, которые отслеживают одних и тех же пациентов с детства до зрелого возраста, могут предоставить ценную информацию о развитии и симптоматической эволюции и трансформации этих расстройств и их нейроанатомических изменений с течением времени. Кроме того, более глубокое понимание характеристик предвестниковых импульсов и механизмов, лежащих в основе тикового торможения, может пролить свет на нейробиологические механизмы данных явлений. Полученные знания потенциально могут привести к разработке более высокоэффективных методов диагностики и лечения синдрома Туретта и других тиковых расстройств.

Список литературы

1. Lamanna J, Ferro M, Spadini S, Racchetti G, Malgaroli A. The dysfunctional mechanisms throwing tics: structural and functional changes in Tourette syndrome. *Behav Sci.* 2023;13:668. 10.3390/bs13080668
2. Naro A, Billeri L, Colucci VP, et al. Brain functional connectivity in chronic tic disorders and Gilles de La Tourette syndrome. *Prog Neurobiol.* 2020;194:101884. 10.1016/j.pneurobio.2020.101884
3. Worbe Y, Marrakchi-Kacem L, Lecomte S, et al. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain.* 2015;138(Pt 2):472-482. 10.1093/brain/awu311
4. Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, Peterson BS. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with tourette syndrome. *Neurology.* 2005;65:1253-1258. 10.1212/01.wnl.0000180957.98702.69
5. Peterson BS, Thomas P, Kane MJ, et al. Basal ganglia volumes in patients with gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(4):415-424. 10.1001/archpsyc.60.4.415

6. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*. 2016;89(2):300-307. 10.1016/j.neuron.2015.12.025
7. McCairn KW, Nagai Y, Hori Y, et al. A primary role for nucleus accumbens and related limbic network in vocal tics. *Neuron*. 2016;89(2):300-307. 10.1016/j.neuron.2015.12.025
8. Peterson BS, Bronen RA, Duncan CC. Three cases of symptom change in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder associated with paediatric cerebral malignancies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61(5):497-505. 10.1136/jnnp.61.5.497
9. Lee JS, Yoo SS, Cho SY, Ock SM, Lim MK, Panych LP. Abnormal thalamic volume in treatment-naïve boys with Tourette syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 2006;113(1):64-67. 10.1111/j.1600-0447.2005.00666.x
10. Wang L, Lee DY, Bailey E, et al. Validity of large-deformation high dimensional brain mapping of the basal ganglia in adults with Tourette syndrome. *Psychiatry Res Neuroimag*. 2007;154(2):181-190. 10.1016/j.psychres.2006.08.006
11. Miller AM, Bansal R, Hao X, et al. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(9):955-964. 10.1001/archgenpsychiatry.2010.102
12. Peterson BS, Staib L, Scahill L, et al. Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):427-440. 10.1001/archpsyc.58.5.427
13. Peterson B, Leckman J, Scahill L, et al. Steroid hormones and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in tourette's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(6):553-563. 10.1016/0306-4530(92)90015-Y
14. Müller-Vahl KR, Grosskreutz J, Prell T, Kaufmann J, Bodammer N, Peschel T. Tics are caused by alterations in prefrontal areas, thalamus and putamen, while changes in the cingulate gyrus reflect secondary compensatory mechanisms. *BMC Neurosci*. 2014;15:6. 10.1186/1471-2202-15-6
15. Ramkiran S, Veselinović T, Dammers J, et al. How brain networks tic: predicting tic severity through rs-fMRI dynamics in Tourette syndrome. *Hum Brain Mapp*. 2023;44(11):4225-4238. 10.1002/hbm.26341
16. Ganos C, Kühn S, Kahl U, et al. Action inhibition in Tourette syndrome. *Mov Disorders*. 2014;29(12):1532-1538. 10.1002/mds.25944
17. Vogt BA. Cingulate cortex in the three limbic subsystems. *Handb Clin Neurol*. 2019;166(3):39-51. 10.1016/B978-0-444-64196-0.00003-0

18. O'Neill J, Piacentini JC, Peterson BS. Cingulate role in Tourette syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2019;166:165-221. 10.1016/B978-0-444-64196-0.00011-X
19. Dowdle LT, Brown TR, George MS, Hanlon CA. Single pulse TMS to the DLPFC, compared to a matched sham control, induces a direct, causal increase in caudate, cingulate, and thalamic BOLD signal. *Brain Stimul*. 2018;11(4):789-796. 10.1016/j.brs.2018.02.014
20. Braun A. The functional neuroanatomy of tourette's syndrome: an FDG-PET study. II: relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology*. 1995;13(2):151-168. 10.1016/0893-133X(95)00052-F
21. Wagner MJ, Luo L. Neocortex-cerebellum circuits for cognitive processing. *Trends Neurosci*. 2020;43(1):42-54. 10.1016/j.tins.2019.11.002
22. D'Urso G, Toscano E, Sanges V, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: a pilot study on efficacy, feasibility, safety, and unexpected outcomes in tic disorder and epilepsy. *J Clin Med*. 2021;11(1):143. 10.3390/jcm11010143
23. Sigurdsson HP, Jackson SR, Jolley L, Mitchell E, Jackson GM. Alterations in cerebellar grey matter structure and covariance networks in young people with Tourette syndrome. *Cortex*. 2020;126:1-15. 10.1016/j.cortex.2019.12.022
24. Tobe RH, Bansal R, Xu D, et al. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann Neurol*. 2010;67(4):479-487. 10.1002/ana.21918
25. Perrotta G. Maladaptive stress: theoretical, neurobiological and clinical profiles. *Arch Depress Anxiety*. 2021;7(1):1-7. 10.17352/2455-5460.000057
26. Liberati AS, Perrotta G. Neuroanatomical and functional correlates in tic disorders and Tourette's syndrome: A narrative review. *Ibrain*. 2024;10(4):439-449. Published 2024 Sep 14. doi:10.1002/ibra.12177

ГЛАВА IV

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

Тик (фр. *tic* «подёргивание мускулов; тик») — внезапное, стереотипное кратковременное произвольное элементарное движение, внешне напоминающее рефлекторное или целенаправленное. Тикозные гиперкинезы являются самым распространенным экстрапирамидным неврологическим заболеванием детского возраста и достигают по разным оценкам до 20% [1].

Тики дебютируют у детей в возрасте от 3 до 7 лет, экспрессия симптомов наблюдается с 8 до 12 лет с максимальным обострением симптомов в 10—11 лет, именно в этот возрастной период происходит наибольшая диагностика синдрома Туретта [3].

В случае синдрома Туретта клиническая картина (рис. 29) включает в себя облигатные симптомы, такие как моторные и вокальные тики, и факультативные симптомы такие как: эхолалия, копрофеномены и предвестниковые феномены. Кроме того, синдрома Туретта в 80% случаев имеет коморбидный фон в виде СДВГ, ОКР, эпилепсии РАС, тревожных и вегетативных расстройств [2, 5].

В дебюте заболевания у большинства детей наблюдаются локальные моторные тики: моргание, зажмуривание, заведение взора, наклоны и повороты головы. Простые вокальные тики подкашливания и шмыгания носом до 20% случаев могут быть первыми симптомами, которые не воспринимаются родителями как навязчивые движения, и в ряде случаев месяцами дети проходят лечение у аллергологов и педиатров. У большинства больных вокальные тики присоединяются к моторным тикам в стадии экспрессии (от лат. *expressio* — выражение, выразительность) симптомов. К сложным вокальным тикам относятся копролалия, палилалия, эхолалия, в наших наблюдениях они отмечены в 6% случаев и характерны только для синдрома Туретта. Тяжесть тиков определяется подсчетом гиперкинезов за 20 мин врачом на приеме или родителями в домашней обстановке, объективная картина складывается из 3 подсчетов за 1 неделю. Тяжелые обострения характеризуются как тикозный статус, когда общее количество тиков достигает более 50, может достигать 600—1000 за 20 минут, они истощают ребенка, от частых движений головой появляются боли в шейной и затылочной областях [3, 4].



Рис.29. Клиническая картина синдрома Туретта [6]

Список литературы:

1. Богданов Э.И. Экстрапирамидные гиперкинезы: методическое пособие / Э.И. Богданов, З.А. Залялова // Казань. - 2002. - С.29-31.
2. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-109.
3. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/inevro2020120051116>
4. Зыков В.П. Тики детского возраста. М.: АОЗТ «Антидор»; 2002. Zikov VP. Tiki childhood. M.: AOZT «Antidor»; 2002.
5. Нурматова Д.А. Функционально состояние вегетативной нервной системы при тиковых гиперкинезах различной этиологии у детей: Дис. ... канд. мед. наук. Т. 1995.
6. https://tourette.org/wpcontent/uploads/ToolKit8pagerbProvider082520_Russian.pdf

4.1. Моторные тики

Принято считать, что моторные тики наиболее часто локализуются в мышцах лица, глазных яблок, шеи, со временем распространяются в направлении сверху вниз [1]. На протяжении нескольких месяцев тики могут видоизменяться, исчезать или трансформироваться в другие. Тяжесть, частота и число тиков при синдроме Туретта с течением времени характеризуются периодическими усилениями и убываниями. Такие циклы могут продолжаться недели или месяцы. Иногда тики отмечаются и в часы сна, но при этом их тяжесть значительно меньше, чем во время бодрствования [2].

Проявления тиков исключительно разнообразны, и их характер периодически изменяется. Поскольку их интенсивность также колеблется на протяжении недель и месяцев, то часто говорят о волнообразном течении синдрома Туретта. Диапазон клинической манифестации моторных тиков очень широк и семиотически разделяется на простые и сложные (табл. 6) [1].

Таблица 6

Семиотика простых и сложных моторных тиков [1]

Простые моторные тики	Сложные моторные тики
Внезапные, быстрые, бессмысленные движения: моргание, зажмуривание, закатывание глаз, простые гримасы, шмыганье носом, облизывание губ, открывание рта, высовывание языка, скрежетание зубами, кивки или потряхивание головой, пожимание плечами, движения рукой, движение пальцев кистей рук, напряжение живота, дерганье ногой, движения пальцами стопы, быстрое подергивание в любой части тела	Более медленные, кажущиеся целесообразными движения, в том числе жесты, дистонические позы: сложные гримасы, шелканье пальцами, подскоки, прыжки, приглаживание волос, покусывание губ, поцелуи, прикосновения к предметам, кружение на месте, наклоны, щипки, попытки лизать предметы, плевики, эхопраксия (повторение чужих действий, жестов), копропраксия (оскорбительные жесты), копрография (написание оскорбительных слов или фраз)

Зыков В. (2020) предложил классификацию тиков по кинематической структуре на клонические (быстрые) и дистонические (медленные) гиперкинезы [3]. Быстрые — клонические тики представлены морганиями,

вздрагиваниями плечевого пояса, подергиваниями уголка рта и крыльев носа, сокращением мышц живота, подергиваниями кистей рук. Медленные — дистонические тики проявлялись в виде зажмуривания, приподнимания плеч, поворотов головы в сторону, открывания рта с выдвижением вперед нижней челюсти, гримас, запрокидывания головы, движения в плечевом поясе — приведения плеч, выбрасывания руки в сторону, сгибания и разгибания кисти и пальцев. Трудно классифицировать ритуальные движения, особенно приседания и подпрыгивание, которые наблюдаются только у больных с синдромом Туретта.

Таблица 7

Частота встречаемости клонических и дистонических тиков при синдроме Туретта [3]

Семиотика моторных тиков	Частота встречаемости
Клонические моторные тики	
Моргание	31,8 %
Подергивания уголком рта	22,7 %
Подергивания крыльев носа	40,9 %
Подергивания головой	13,6 %
Вздрагивания плечевого пояса	-*
Подергивания кистями рук	-*
Сокращение мышц живота	18,1 %
Дистонические моторные тики	
Зажмуривание глаз	13,6 %
Открывание рта с выдвижением вперед нижней челюсти	40,9 %
Гримасы в мимической мускулатуре	31,8 %
Запрокидывание головы назад	50 %
Повороты головы в сторону	72,7 %
Движения в плечевом поясе	86,3 %
Отведение руки в сторону, сгибание и разгибание кисти и пальцев	81,8 %

Примечание: * - нет достоверных данных

При электромиографии накожными электродами с мышц лица и плечевого пояса записаны различные сигналы в зависимости от семиотики гиперкинезов: для клонических тиков характерны веретенообразные залпы длительностью 10—30 миллисекунд с амплитудой 500—2500 микровольт, а для

дистонических — ромбовидные залпы длительностью 100—1000 миллисекунд с амплитудой 1000—3000 микровольт [4].

Дистонические тики наблюдаются у 76% детей и взрослых с синдромом Туретта и являются неблагоприятными прогностическими признаками хронического течения заболевания [5, 6]. В возрасте 10—11 лет у больных появляются жалобы на чувство дискомфорта, стягивания в определенной группе мышц, предчувствие тика, которое проходит после гиперкинеза на короткое время, затем предчувствие опять появляется в той же области вместе с желанием «сделать тик» [7].

Сложная феноменология тиков и стереотипий постоянно обогащается характеристиками новых вариантов, например наблюдаются тики, вызванные слуховыми стимулами в сочетании с мизофонией (нетерпимость к звукам жевания, шума, скрипа и т.д.) и стереотипиями, связанными когнитивной или информационной перегрузкой. Распознать тики и двигательные стереотипии можно по локализации и длительности двигательного акта. Стереотипии — медленные движения (открытие рта, облизывание губ, обкусывание ногтей и кутикулы) — лучше контролируются ребенком, практически не возникают во время выполнения заданий и увлеченных действий [3].

Список литературы:

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-109.
2. McNaught K., Mink J. Advances in understanding and treatment of Tourette syndrome. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 667—676.
3. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>
4. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Методы объективного контроля эффективности терапии у детей с тиками. *Неврологический вестник. XLVIII*:2:35-42.
5. Szejko N, Jakubczyk A, Dunalska A, Janik P. *Neurol Neurochir Pol*. Dystonic tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. 2019;53(5):335-340. <https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2019.0046>
6. Каширина Э.С. Клинико-электромиографическая диагностика тикозных гиперкинезов у детей: Дис. ... канд. мед. наук. М. 2019.

7. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette syndrome: the self under siege. J Child Neurol. 2006;21(8):642-649. <https://doi.org/10.1177/08830738060210081001>

4.2. Вокальные тики

Вокальные тики присоединяются позднее, чем моторные в среднем к 11 годам [1]. Вокальные (голосовые) тики представляют собой непроизвольное произнесение отдельных звуков, шумов, предложений или слов. Они также делятся на простые и сложные. Простыми вокальными тиками могут быть покашливания, «прочистка горла», свист, писк или громкие вскрикивания. Более сложные вокальные тики включают в себя слоги, слова или предложения.

Таблица 9

Семиотика простых и сложных вокальных тиков [1]

Простые вокальные тики	Сложные вокальные тики
Быстрые, нечленораздельные звуки: откашливание, сопение, сплевывание, кряхтение, пофыркивание, мычание, шипение, шмыганье, лающие звуки, обнюхивание, вскрики, бурчание, щелканье языком, свист, чмокающие звуки, произнесение отдельных звуков — «а—а», «э—э», «и—и», «ах», «ох», «фу»	Непроизвольно произносимые элементы речи, формально имеющие смысл: повторение слов и фраз «Слушай», «Заткнись», «Ну вот», «Ага» и др., имитация звуков, издаваемых животными, желание подстроиться под чужое дыхание, копролалия (произнесение неприличных слов), палилалия (повторение собственных слов или их частей), эхолалия (повторение чужих звуков, слов или частей слов), ментальная палилалия (повторение про себя последнего слова или слога), ментальная копролалия (повторение про себя оскорбительных слов)

Вокальные тики часто называют «фоническими тиками», потому что звук может производиться не только сокращением голосовых связок, но и сокращением носовых, ротовых, гортанных, глоточных и дыхательных мышц.

Примерами являются кашель, прочищение горла, хрюканье, имитация звуков животных и щелканье языком [2].

Список литературы:

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-109.
2. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. *J Clin Med*. 2021 Jun 3;10(11):2479. doi: 10.3390/jcm10112479.

4.3. Копрофеномены

Копролалия (от др.-греч. κόπρος «кал, грязь» + λαλία «речь») — болезненное, иногда непреодолимое импульсивное влечение к циничной и нецензурной брани безо всякого повода. Близкими к копролалии понятиями являются «копропраксия» — импульсивное влечение к запретной или непристойной жестикуляции, и «копрография» — влечение к написанию матерной ругани.

Жиля де ля Туретт считал, что для синдрома Туретта копролалия является кардинальным симптомом, то есть она должна встречаться у всех пациентов [3]. Однако современные исследования показывают, что копролалия не всегда встречается при синдроме Туретта [1-4]. Некоторые специалисты и сегодня ошибочно полагают, что обязательным симптомом синдрома Туретта является копролалия. В действительности для подтверждения диагноза синдрома Туретта наличие копролалии не обязательно. Копролалия проявляется в подростковом возрасте, обычно к 14—15 годам, но может и вообще отсутствовать. Даже среди взрослых пациентов с синдромом Туретта копролалия отмечается в 10-20%, копропраксия — в 5-6% случаев [1, 2]. Хотя с развитием копрофеноменов обычно связаны значительные опасения при оценке клинического течения синдрома Туретта, они имеют место не более чем у одного из пяти пациентов с синдромом Туретта.

Последний крупный метаанализ Freeman R. et al., (2009) показал, что распространенность копрофеноменов составила 19,3% пациентов с синдромом Туретта, из них частота копролалии - у 18,5%, копропраксия - у 5,7%, а частота обоих симптомов составила 4,0%. Таким образом, копролалия встречалась примерно в три раза чаще, чем копропраксия.

Анализ гендерных различий не выявил статистически значимой разницы, так копролалия присутствовала у 19,3% мужчин и 14,6% женщин, а копропраксия — у 5,9% мужчин и 4,9% женщин. В большинстве случаев примерами копропраксии были мастурбационные жесты, тазовые толчки и демонстрирование среднего пальца. Средний возраст начала копролалии составил 11 лет 8 месяцев, а средний возраст начала копропраксии составил 10 лет 6 месяцев. Лишь у 9% пациентов копрофеномены развились после 18 лет.

Интересен вопрос: связаны ли тяжесть тиков с копрофеноменами? Анализ показал, что только у 7,3% человек с легкими тиками, наблюдалась копролалия, тогда как среди пациентов с тяжелыми тиками это встречалось гораздо чаще - 42,6%, случаев.

Средний возраст начала копролалии после начала тиков составил 5 лет 4 месяца. Для копропраксии среднее время задержки составило 4 года 10 месяцев. Примерно у половины пациентов сообщалось, что копрофеномены имели прерывистый характер или саморазрешились, а у другой половины эта копрофеномены присутствовали на постоянной основе. Причем, самозавершение копрофеноменов не имело статистической корреляции с приемом лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Robertson M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425—462.
2. Freeman R., Zinne, S., Müller-Vahl K.R., Fast D.K., Kano Y., Rothenberger A., Roessner V., Kerbeshian J., Burd L, Jankovic J., Janik P., Shady G., Robertson M.M., Stern J.S., Lang A.E., Budman C., Magor A., Ruth B., Berlin Jr. C. Tourette Syndrome International Database Consortium. Coprophomena in Tourette Syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2008; 51: 3: 218—227.
3. Freeman RD, Zinner SH, Müller-Vahl KR, et al. Coprophomena in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2009;51(3):218-227. doi:10.1111/j.1469-8749.2008.03135.x
4. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015;115(1):102-109.

4.4. Феномен предвестников

Нередко тикам предшествуют своеобразные продромальные ощущения («позывы» или «предвестники тиков»), которые в свою очередь не всегда могут переходить в моторные и вокальные тики. В настоящее время предвестники стали рассматривать как особую группу тиков - сенсорные тики [1].

Ещё в 1980 году Bliss J. et al. предоставил первый подробный отчет о серии «предварительных ощущений» или «дискретных ощущений», которые предшествовали или сопровождали его двигательные и вокальные тики [4]. Он описал сенсорные сигналы, предшествующие его тикам, как: *«очень быстро нарастающим желанием удовлетворить ощущения с помощью движений, направленных на освобождение от настойчивого чувства»*.

Обычно эти продромальные ощущения осознаются и могут быть охарактеризованы пациентами, начиная с возраста 8-10 лет. Они описываются как неприятные ощущения в тех мышцах, которые будут вовлечены во время тика, либо в какой-то другой части тела или голове: зуд, пощипывание, колющая боль, чувство давления, жара или холода, дискомфорт в животе. После завершения тика неприятные ощущения исчезают. Они редко отмечаются перед тиковыми движениями более автоматизированного характера, такими как моргание. Сенсорные феномены могут сопровождаться трудностями артикуляции. На продромальные позывы могут указывать до 80% взрослых с синдромом Туретта, причем некоторые сравнивают их с ощущениями перед чиханием [2]. В одном из исследований предвестниковых позывов у 28 пациентов с синдромом Туретта в возрасте от 8 до 71 года 82% пациентов сообщили о предвестниковых позывах, предшествующих их тикам [5]. Примечательно, что 57% из тех, кто сообщил о предвестниковых позывах, обнаружили, что эти переживания были более неприятными, чем сами тики, а 55% считали, что предвестники усиливают их способность подавлять тики.

Современные данные свидетельствуют о том, что пациенты впервые осознают свои предвестниковые позывы в среднем через 3 года после начала тиков [6, 7].

Как показывает практика, дети затрудняются в описании предвестниковых феноменов. Так, например Banaschewski T. et al., (2003) при обследовании пациентов с синдромом Туретта в возрасте от 8 до 19 лет лишь в 37% случаев дети сообщали о предшествовавших тикам продромальных ощущениях, при этом подавлять свои тики из них могли 64% пациентов [3].

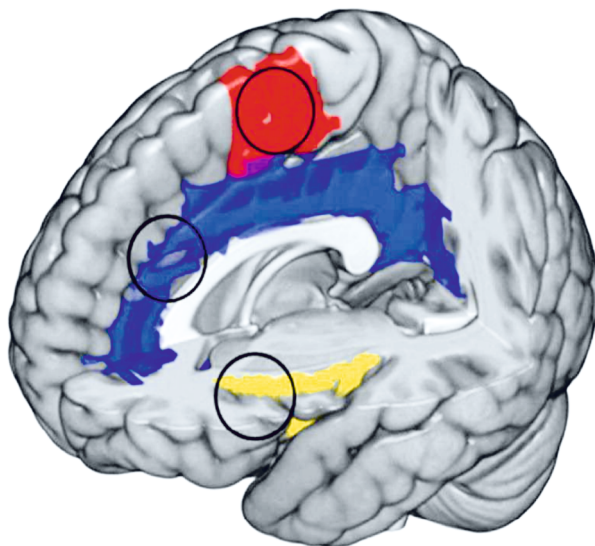


Рис. 30. Зоны мозга участвующие в возникновении тиков и предвестниковых феноменов [8]

В последнее время все больший интерес представляет изучение нейробиологических коррелятов предвестниковых феноменов. Обзор Savanna A. et al., (2017), объединивший исследования по данной тематике исследований с использованием парадигм функциональной магнитно-резонансной томографии предоставили более подробную информацию о нейробиологических основах побуждения к тиксу [8]. Согласно этим данным наибольшую роль в возникновении предвестниковых феноменов играют островковая кора, поясная кора и дополнительная моторная область (рис. 30).

Список литературы:

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-109.
2. Robertson M., Cavanna A. Tourette syndrome. The facts. 2nd ed. Oxford 2008; 169.
3. Banaschewski T., Woerner W., Rothenberger A. Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 700—703
4. Bliss J, Cohen DJ, Freedman DX. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1980;37:1343–1347. doi: 10.1001/archpsyc.1980.01780250029002.
5. Cohen AJ, Leckman JF. Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette's Syndrome. *J Clin Psychiatry*. 1992;53:319–323.
6. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette Syndrome: The Self under siege. *J Child Neurol*. 2006;21:642–649. doi: 10.1177/08830738060210081001. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
7. Leckman JF, Bloch MH, Sukhodolsky DG, et al. Phenomenology of tics and sensory urges: The Self under siege. In: Martino D, Leckman JF, editors. *Tourette syndrome*. Oxford: Oxford University Press; 2013. pp. 3–25.
8. Cavanna AE, Black KJ, Hallett M, Voon V. Neurobiology of the Premonitory Urge in Tourette's Syndrome: Pathophysiology and Treatment Implications. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017 Spring;29(2):95-104. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16070141.

4.5. Коморбидный фон

Существенным фактором дезадаптации у большинства больных с синдромом Туретта служат коморбидные расстройства: обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), расстройство аутистического спектра (РАС), эпилепсия, тревожное расстройство, аффективное расстройство, трудности обучения [1, 30]. Коморбидные расстройства присутствуют у 88% пациентов с синдромом Туретта [2].

4.5.1. Обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР)

Примерно у 40-60% пациентов с синдромом Туретта выявляется ОКР [3, 30]. По данным эпидемиологических исследований, ОКР наблюдается у 2-3% населения, поэтому столь высокую встречаемость ОКР среди лиц с синдромом Туретта нельзя объяснить случайным сочетанием этих двух заболеваний. Симптомы ОКР у пациентов с синдромом Туретта обычно начинаются в течение нескольких лет после начала тиков [12 - 14]. ОКР при синдроме Туретта представляют собой возраст-зависимый феномен: симптомы усиливаются в подростковом и юношеском возрасте — в тот период, когда тики начинают ослабевать [3]. Распространенными при синдроме Туретта компульсиями (навязчивыми действиями) бывают эхофеномены, наведение порядка или выстраивание предметов в определенной последовательности, потирание руками, прикосновения к предметам и их обнюхивание, попытки добиться абсолютной симметрии, обсессиями (навязчивыми идеями) — навязчивый счет, повторное обдумывание различных мыслей, необоснованные страхи о здоровье членов семьи, страх загрязнения или заражения инфекцией, мысли о вине за несчастья, случающиеся с окружающими [4]. В целом пациенты с синдромом Туретта часто совершают импульсивные поступки и склонны к необдуманным идеям, которые не являются следствием тревоги и не возникают для ее уменьшения.

4.5.2. Синдром дефицита внимания и гиперактивности

Симптомы СДВГ (несоответствующие возрасту гиперактивность, импульсивность, невнимательность) отмечаются у 50-60% больных с синдромом Туретта в отличие от 3-7% детского населения. Появление симптомов СДВГ обычно предшествует появлению двигательных

и вокальных тиков в среднем на 2,4 года [15, 16]. Что касается выраженности тиков, то наличие СДВГ не сопровождается усилением их интенсивности, тогда как сопутствующее ОКР обычно приводит к нарастанию тяжести тиков [5]. При сравнительном обследовании двух групп детей — с синдромом Туретта и синдром Туретта в сочетании с СДВГ — во второй группе чаще отмечались эмоциональные и поведенческие нарушения, а также более выраженные нарушения социальной адаптации [6].

4.5.3. Тревожное расстройство

У многих детей и подростков с синдромом Туретта отмечаются тревожные расстройства. Они представлены генерализованным тревожным расстройством, социальной и другими фобиями, тревогой в связи с боязнью разлуки. Тревога и депрессия встречаются примерно у 30% пациентов с синдромом Туретта [15, 30]. Период высокого риска для тревожных расстройств начинается примерно с 4 лет, а для расстройств настроения — примерно с 7 лет [15]. Сопутствующая депрессия положительно коррелирует с тяжестью тика [17]. Пациенты с синдромом Туретта и депрессией часто имеют семейный анамнез депрессии [17]. Около 10% молодых людей с тиковыми расстройствами испытывают суицидальные мысли и попытки, которые часто возникают в контексте гнева и фрустрации [18, 19]. Хотя корреляции между суицидальными мыслями и тяжестью тика нет, наличие тревоги и депрессии увеличивает риск суицидов у пациентов с тиковыми расстройствами [18]. В большом эпидемиологическом когортном исследовании Шведского национального регистра у пациентов с синдромом Туретта был примерно в четыре раза выше риск попытки самоубийства [20]. Поэтому важно оценивать симптомы депрессии и тревоги, особенно у пациентов с положительным семейным анамнезом депрессии при тиковых расстройствах.

4.5.4. Аффективные расстройства

Дети с синдромом Туретта часто испытывают значительные трудности контроля эмоциональной сферы, это обуславливает наличие непредсказуемых аффективных агрессивных вспышек [1, 7, 8, 30]. Эти аффективные вспышки описываются у пациентов с синдромом Туретта как стереотипные, с внезапным и неожиданным началом, примитивными проявлениями агрессии, которые никак не соответствуют провоцирующему фактору, грозят серьезными самоповреждениями, разрушениями находящихся вокруг вещей и

предметов, нанесением травм окружающим людям [7]. Имеются указания на то, что аффективные вспышки отмечаются только у пациентов с синдромом Туретта и коморбидными СДВГ или ОКР. Из всех симптомов синдрома Туретта именно эти эпизоды оказывают самое сильное стрессовое воздействие на родителей. Их наличие значительно увеличивает для пациентов с синдромом Туретта риск как внутрисемейной, так и школьной дезадаптации [7].

4.5.5. Трудности обучения

Доказано, что тиковые расстройства не влияют на уровень интеллект и что большинство детей с тиками имеют нормальный или даже повышенный по сравнению с другими сверстниками интеллект. Хотя нет никаких доказательств нарушения памяти или обучения у пациентов с тиковым синдромом [21, 30], различные факторы, такие как тяжесть тика, использование лекарств от тиков, исполнительная дисфункция и сопутствующие СДВГ, ОКР или другие психологические заболевания, могут влиять на успеваемость в школе [22, 23]. В исследовании случай-контроль, сравнивающем детей только с синдромом Туретта с детьми с синдромом Туретта и СДВГ, трудности в обучении присутствовали только у 23% детей с коморбидным СДВГ [24]. Выявление и помощь детям с трудностями обучения (например, предоставление дополнительного времени для выполнения заданий, создание личного пространства для избавления от тиков) гарантирует поддержку их образовательных потребностей и позволяет им раскрыть свой академический потенциал [25].

4.5.6. Головная боль

Головная боль является распространенным симптомом при синдроме Туретта [30]. Проспективное исследование показало, что около 55% детей и подростков с синдромом Туретта испытывают симптомы головной боли [26]. Мигрень была зарегистрирована примерно у 17–27% пациентов с синдромом Туретта, средний возраст детей с коморбидной мигренью составлял 11,9 лет [26 - 28]. Головная боль напряжения также часто наблюдается у пациентов с тиками. Исследование показало, что 28% детей и подростков с синдромом Туретта имели головные боли напряжения, а распространенность головной боли напряжения более чем в 5 раз выше у пациентов с тиками, чем в общей детской популяции [26]. Точный механизм головных болей при синдроме Туретта до сих пор не выяснен, но предполагается, что причиной мигрени и

головных болей напряжения является дефект метаболизма серотонина [26, 28]. Предпринимаются попытки поиска генетической взаимосвязи синдрома Туретта и мигрени, полногеномный поиск ассоциаций (GWS-анализ) показал значительные положительные корреляции в этом вопросе [29].

4.5.7. Эпилепсия

Данные о частоте эпилептиформных изменений на ЭЭГ очень противоречивы и составляют от 13,3% до 60% случаев [9, 10, 30]. Ещё в 1980 годах выявили эпилептиформные изменения у больных с тиками с частотой, в 5-7 раз превышающей значения в общей популяции. Авторами было обнаружено, что при отмене приема нейролептиков для лечения синдрома Туретта частота изменений на ЭЭГ снижалась до 80 %. По данным Ермоленко Н. и др. (2018) высокая распространенность эпилептиформной активности у пациентов с тиками составляет 46,6% [11]. Электроэнцефалографически (ЭЭГ) подтвержденная эпилептическая активность требует назначения противоэпилептических препаратов.

Список литературы

1. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-10
2. Freeman R., Fast D., Burd L., Kerbeshian J., Robertson M., Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3500 individuals in 22 countries. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42: 7: 436—447.
3. Brunn R.D., Budman C.L. The natural history of Gilles de la Tourette's syndrome. In Kurlan R. (ed.) *Handbook of Tourette's syndrome and related Tic and Behavior Disorders*. New York: Marcel Dekker 1993; 21—42.
4. Ньюкиктьен Ч. Детская поведенческая неврология. Т. 2. М: Теревинф 2010; 335.
5. Burd L., Freeman R., Klug M., Kerbeshian J. Variables Associated with Increased Tic Severity in 5.500 Participants with Tourette Syndrome. *J of Developmental and Physical Disabilities* 2006; 18: 1: 13—24.
6. Carter A.S., O'Donnell D.A., Schultz R.T., Scahill L., Leckman J.F., Pauls D.L. Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la

- Tourette's syndrome: Associations with ADHD and family functioning. *J of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* 2000; 41: 215—223.
7. Budman C.L., Bruun R.D., Park K.S., Lesser M., Olson M. Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *J of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2000; 39: 1270—1276.
 8. Robertson M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123: 425—462.
 9. Федосеева, И.Ф. Патогенетическое обоснование повышения эффективности диагностики и терапии тиковых гиперкинезов у детей: автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. ... мед. наук / И.Ф. Федосеева. - Кемерово. - 2012.
 10. Айтбеков, К. А. Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками: автореф. ... канд. мед. наук / К. А. Айтбеков. - СПб., 2011.
 11. Ермоленко Н.А., Зыков В.П., Захарова Е.И. Коморбидность эпилепсии и хронических тиковых расстройств у детей и подростков с оценкой эффективности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(4):36-42.
 12. Hirschtritt M.E., Lee P.C., Pauls D.L., Dion Y., Grados M.A., Illmann C., King R.A., Sandor P., McMahon W.M., Lyon G.J., et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:325–333. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
 13. Ferrão Y.A., Miguel E., Stein D.J. Tourette's syndrome, trichotillomania, and obsessive-compulsive disorder: How closely are they related? *Psychiatry Res*. 2009;170:32–42. doi: 10.1016/j.psychres.2008.06.008.
 14. Holzer J.C., Goodman W.K., McDougle C.J., Baer L., Boyarsky B.K., Leckman J.F., Price L.H. Obsessive-compulsive disorder with and without a chronic tic disorder. A comparison of symptoms in 70 patients. *Br. J. Psychiatry*. 1994;164:469–473. doi: 10.1192/bjp.164.4.469.
 15. Hirschtritt M.E., Lee P.C., Pauls D.L., Dion Y., Grados M.A., Illmann C., King R.A., Sandor P., McMahon W.M., Lyon G.J., et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:325–333. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
 16. Comings D.E., Comings B.G. A controlled study of Tourette syndrome. I. Attention-deficit disorder, learning disorders, and school problems. *Am. J. Hum. Genet*. 1987;41:701–741.

17. Rizzo R., Gulisano M., Martino D., Robertson M.M. Gilles de la Tourette Syndrome, Depression, Depressive Illness, and Correlates in a Child and Adolescent Population. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* 2017;27:243–249. doi: 10.1089/cap.2016.0120.
18. Johnco C., McGuire J.F., McBride N.M., Murphy T.K., Lewin A.B., Storch E.A. Suicidal ideation in youth with tic disorders. *J. Affect. Disord.* 2016;200:204–211. doi: 10.1016/j.jad.2016.04.027.
19. Storch E.A., Hanks C.E., Mink J.W., McGuire J.F., Adams H.R., Augustine E.F., Vierhile A., Thatcher A., Bitsko R., Lewin A.B., et al. Suicidal thoughts and behaviors in children and adolescents with chronic tic disorders. *Depress. Anxiety.* 2015;32:744–753. doi: 10.1002/da.22357.
20. Fernández de la Cruz L., Rydell M., Runeson B., Brander G., Rück C., D’Onofrio B.M., Larsson H., Lichtenstein P., Mataix-Cols D. Suicide in Tourette’s and Chronic Tic Disorders. *Biol. Psychiatry.* 2017;82:111–118. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.023.
21. Channon S., Pratt P., Robertson M.M. Executive function, memory, and learning in Tourette’s syndrome. *Neuropsychology.* 2003;17:247–254. doi: 10.1037/0894-4105.17.2.247.
22. Brand N., Geenen R., Oudenhoven M., Lindenborn B., van der Ree A., Cohen-Kettenis P., Buitelaar J.K. Brief report: Cognitive functioning in children with Tourette’s syndrome with and without comorbid ADHD. *J. Pediatr. Psychol.* 2002;27:203–208. doi: 10.1093/jpepsy/27.2.203.
23. Singer H.S., Schuerholz L.J., Denckla M.B. Learning difficulties in children with Tourette syndrome. *J. Child Neurol.* 1995;10(Suppl. S1):S58–S61. doi: 10.1177/08830738950100S112.
24. Schuerholz L.J., Baumgardner T.L., Singer H.S., Reiss A.L., Denckla M.B. Neuropsychological status of children with Tourette’s syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology.* 1996;46:958–965. doi: 10.1212/WNL.46.4.958.
25. Pérez-Vigil A., Fernández de la Cruz L., Brander G., Isomura K., Jangmo A., Kuja-Halkola R., Hesselmark E., D’Onofrio B.M., Larsson H., Mataix-Cols D. Association of Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders with Objective Indicators of Educational Attainment: A Population-Based Sibling Comparison Study. *JAMA Neurol.* 2018;75:1098–1105. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.1194.
26. Ghosh D., Rajan P.V., Das D., Datta P., Rothner A.D., Erenberg G. Headache in children with Tourette syndrome. *J. Pediatr.* 2012;161:303–307.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.072.

27. Barabas G., Matthews W.S., Ferrari M. Tourette's syndrome and migraine. Arch. Neurol. 1984;41:871–872. doi: 10.1001/archneur.1984.04050190077018.
28. Kwak C., Vuong K.D., Jankovic J. Migraine headache in patients with Tourette syndrome. Arch. Neurol. 2003;60:1595–1598. doi: 10.1001/archneur.60.11.1595.
29. Brainstorm Consortium. Anttila V., Bulik-Sullivan B., Finucane H.K., Walters R.K., Bras J., Duncan L., Escott-Price V., Falcone G.J., Gormley P., et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. Science. 2018;360 doi: 10.1126/science.aap8757.
30. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. J Clin Med. 2021 Jun 3;10(11):2479. doi: 10.3390/jcm10112479.

ГЛАВА V

ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

5.1. Постановка диагноза

Диагностические критерии синдрома Туретта по МКБ-10 (Международная классификация болезней 10 пересмотра) [5, 6, 9] приводятся в рубрике F95.2 (рубрика психиатрических заболеваний) и включают: множественные моторные тики и один или более вокальных тиков, которые присутствовали в какой-либо период заболевания, но не обязательно одновременно; тики возникают многократно в течение дня, почти ежедневно на протяжении более года, причем за этот период не должно быть ремиссий длительностью более 2 месяцев; начало в возрасте до 18 лет.

В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), которая заменила МКБ-10 с 2022 г., тики и синдром Туретта поместили в раздел 08 - заболеваний нервной системы. Перестановка синдрома Туретта из раздела психиатрических заболеваний в раздел неврологических больше соответствует реальной клинической, так как обращаются к детскому неврологу в первую очередь родители с детьми, больными тиками [8, 10].

В классификации диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition - DSM-V) в дополнение к критериям диагноза синдрома Туретта из МКБ приводится еще один критерий: расстройство не вызвано прямым физиологическим воздействием экзогенных веществ (например, психостимуляторов) или общим заболеванием (например, болезнью Гентингтона или вирусным энцефалитом) [7, 9].

5.2. Диагностика степени тяжести тиков

Степень тяжести тиков необходимо идентифицировать для точной постановки диагноза тиковых гиперкинезов и оценки эффективности лечения. На сегодняшний день, для диагностики степени тяжести тиков рекомендована - Международная Йельская шкала тяжести тиков (Yale Global Tic Severity Rating Scale – YGTSS), разработанная в 1989 году Leckman et al. [1]. Шкала оценивает выраженность проявлений моторных и вокальных тиков по пяти отдельным критериям: количество, частота, выраженность, сложность и интерференция. Кроме того, шкала включает оценку влияния тиков на социальные, семейные отношения, трудности самооценки, проблемы в школе и на работе (Приложение 1).

5.3. Диагностика обсессивно-компульсивного расстройства

Международная шкала оценки обсессивно-компульсивных расстройств Йеля-Брауна, разработанная в 1997 году Wayne G. et al. определяет степень тяжести обсессивных и компульсивных симптомов (Приложение 2) [2]. Шкала является широко используемым и имеющим высокую валидность клиническим пособием. По данной шкале определялась степень выраженности симптомов вне зависимости от формы обсессий и компульсий.

Шкала состоит из 10 пунктов, 5 из которых рассматривают степень выраженности обсессивных симптомов, 5 - выраженность компульсий [3]. Все 10 пунктов шкалы заполняются в ходе проведения клинического интервью, после чего подсчитывается общий балл. Каждый из пунктов оценивается от 0 до 4-х баллов. При оценке состояния пациента степень выраженности обсессивных и компульсивных симптомов определяется по 5-ти следующим критериям: продолжительность симптомов в течение суток, степень нарушения жизнедеятельности, уровень психологического дискомфорта, сопротивление симптомам и контроль над ними.

Далее проводится оценка суммарного балла, где: 0-7 – субклиническое состояние; 8-15 – обсессивно-компульсивное расстройство легкой степени выраженности; 16-23 – обсессивно-компульсивное расстройство средней степени тяжести; 24-31 – обсессивно-компульсивное расстройство тяжелой степени; 32-40 – обсессивно-компульсивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести.

5.4. Диагностика синдрома дефицита внимания и гиперактивности

Для диагностики СДВГ используется адаптированный опросник «SNAP-IV» (сокращенное название в честь трех авторов - Swanson J., Nolan E., Palham W., 1983) (Приложение 3) [4].

Опросник состоит из 18 утверждений, часть из которых описывает проявления невнимательности, часть – проявления гиперактивности и часть – проявления импульсивности. Опросник заполнялся родителями и пациентами. Заполняющему опросник предлагается оценить, как часто можно наблюдать каждое поведенческое проявление у ребенка: 3 – очень часто, 2 – довольно часто, 1 – нечасто и 0 – никогда. По каждому проявлению: невнимательности, гиперактивности и импульсивности испытуемый мог набрать от 0 до 3 баллов. Для интерпретации результата в виде суммы баллов используется следующая классификация:

0-12 - клинически значимые симптомы отсутствуют;

13-17 - легкая выраженность симптомов;

18-22 - расстройство средней степени;

23-27 - тяжелое расстройство.

5.5. Диагностика тревожного расстройства

Шкала самооценки уровня тревожности Спилберга – Ханина (приложение 4). Тест является надежным и информативным способом самооценки уровня тревожности в данный момент (ситуативная или реактивная тревожность как состояние) и личностной тревожности (свойство, особенность, устойчивая характеристика человека). В нашей стране употребляется шкала в модификации Ю.Л. Ханина (1976), которая им же была адаптирована к русскому языку. Тест содержит по 20 высказываний в каждой из 2 частей, отдельно оценивающих оба варианта тревожности. Предлагаемые термины личной и реактивной тревожности трактуются следующим образом. Личностная тревожность – это индивидуальное свойство восприятия значительного числа событий в качестве угрожающих с реагированием на них состоянием тревоги. Реактивная тревожность обусловлена ситуацией в данный момент времени, она характеризуется напряжением, беспокойством, нервозностью в конкретной обстановке. Следует отметить, что тревожность является естественной и обязательной особенностью активной личности.

Существует даже, так называемый, оптимальный уровень «полезной» тревоги. В то же время чрезмерное повышение уровня тревожности ведет к развитию негативных последствий.

Результаты оцениваются отдельно для каждой шкалы путем сложения баллов, присвоенных соответственно ответам на вопросы. Таким образом, полученные значения по шкалам могут находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов. При обсчете крайне важно учитывать, что баллы по пунктам 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20, 21, 26, 27, 30, 36, 39 присваиваются не так, как отражено в тексте, а в обратном порядке: 4 балла за 1-й вариант ответа, 3 – за 2-й и т.д. Если показатели не превышают 30 баллов, то у обследуемого низкая тревожность. Если сумма находится в интервале 31–44 балла, то это означает умеренную тревожность. При 45 баллах и более – тревожность высокая.

Школьная дезадаптация у детей с синдромом Туретта является одной из наиболее часто встречающихся проблем и во многом определяется школьной тревожностью. Опросник школьной тревожности Филлипса (приложение 5) относится к стандартизированным психодиагностическим методикам и позволяет оценить не только общий уровень школьной тревожности, но и качественное своеобразие переживания тревожности, связанной с различными областями школьной жизни. Опросник достаточно прост в проведении и обработке, поэтому хорошо зарекомендовал себя при проведении фронтальных психодиагностических обследований у детей.

Тест состоит из 58 вопросов, которые можно зачитывать школьникам, а можно предлагать в письменном виде). На каждый вопрос требуется ответить однозначно «да» или «нет».

При обработке результатов выделяют вопросы (ответы, на которые не совпадают с ключом теста). Например, на 58-й вопрос ребенок ответил «да» в то время, как в ключе этому вопросу соответствует ответ «нет». Ответы, не совпадающие с ключом, — это проявления тревожности.

При обработке подсчитывается:

1. Общее число несовпадений по всему тесту. Если оно больше 50% от общего числа вопросов, можно говорить о повышенной тревожности ребенка, если больше 70% - о высокой тревожности.
2. Число совпадений по каждому из 8 видов тревожности. Уровень тревожности определяется так же, как в первом случае.

Таблица 10

Факторы, влияющие на школьную тревожность по опроснику Филиппса

Факторы	№ вопросов
1. Общая тревожность в школе	2,4,7,12,16,21,23,26,28,46,47,48,49,50,51,52,53, 54,55,56,57,58 $\Sigma=22$
2. Переживание социального стресса	5,10,15,20,24,30,33,36,39,42,44 $\Sigma=11$
3. Фрустрация потребности в достижении успеха	1,3,6,11,17,19,25,29,32,35,38,41,43 $\Sigma=13$
4. Страх самовыражения	27,31,34,37,40,45 $\Sigma=6$
5. Страх ситуации проверки знаний	2,7,12,16,21,26 $\Sigma=6$
6. Страх не соответствовать ожиданиям окружающих	3,8,13,17,22 $\Sigma=5$
7. Низкая физиологическая сопротивляемость стрессу	9,14,18,23,28 $\Sigma=5$
8. Проблемы и страхи в отношениях с учителями	2,6,11,32,35,41,44,47 $\Sigma=8$

Список литературы

1. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity / J.F. Leckman, M.A. Riddle, M.T. Hardin, S.I. Ort, K.L. Swartz, J. Stevenson // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 1989. - Vol. 28. – P.566–73.
2. The Yale-Brown obsessive compulsive scale. II. Validity / W.K. Goodman, L.H. Price, S.A. Rasmussen, C. Mazure, P. Delgado, G.R. Heninger, et al // Arch Gen Psychiatry. - 1989. - Vol. 46. – P. 1012–6
3. Children's Yale - Brown Obsessive Compulsive Scale: reliability and validity / L. Scahill, M.A. Riddle, M. McSwiggin-Hardin, S.I. Ort, R.A. King, W.K. Goodman, et al. // J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. – 1997. - Vol.36. – P.844–52.
4. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: Success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment /J.M. Swanson, H.C. Kraemer, S.P. Hinshaw, L.E. Arnold, C.K. Conners, H.B. Abikoff //Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. - 2001. - Vol.40. – P.168-179.

5. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. СПб 1994; 300.
6. МКБ-10 — Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Исследовательские диагностические критерии. СПб 1994; 208.
7. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSMV). American Psychiatric Association. Washington 2013; 947.
8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSMV). American Psychiatric Association. Washington 2013; 947.
9. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(1):102-10
10. Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):116–124. <https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116>

ГЛАВА VI

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

*«Излечение – редко, помощь – всегда,
облегчение страданий – обязательно!»*

Гиппократ

Терапия синдрома Туретта на сегодняшний день является одним из самых сложных вопросов детской неврологии. Лечение синдрома Туретта должно быть комплексным, персонифицированным, а также находиться в рамках рациональной нейрофармакотерапии. Необходимо помнить, что основной целью терапии следует считать не полное прекращение тиков, а улучшение социальной адаптации ребенка, его эмоционального состояния и развития как полноценной личности. Поэтому важно помогать ребенку в формировании дружеских отношений, доверия к другим людям, ощущения компетентности, умелости в различных видах активности. Необходимо стремиться к тому, чтобы научить ребенка с синдромом Туретта успешно справляться с решением проблем и выполнением заданий, соответствующих его возрасту и способностям.

6.1. Фармакотерапия

Фармакотерапия синдрома Туретта на сегодняшний день включает использование препаратов из групп нейролептиков, антиконвульсантов, адреномиметиков, ингибиторов обратного захвата моноаминов, агонистов каннабиноидных рецепторов и антагонистов опиоидных рецепторов [1, 2].

6.1.1. Нейролептики

Типичные антипсихотики

Действие типичных антипсихотиков реализуется за счет блокирования D2 (рецепторы дофамина 2 типа) в дофаминергических проекциях мозга.

Таблица 11

Европейские клинические рекомендации по применению типичных антипсихотиков при синдроме Жили де ля Туретта

Препарат	Уровень доказательности	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Побочные реакции
Галоперидол	A	0,25-0,5	0,25-15,0	седация, повышенный аппетит
Пимозид	A	0,5-1,0	1,0-6,0	седация, повышенный аппетит

Долгое время плацебо-контролируемые исследования лечения при синдроме Туретта проводились только для того, чтобы доказать эффективность типичных антипсихотиков, **галоперидола и пимозид**. В раннем рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании и пимозид, и галоперидол значительно снизили частоту тиков у девяти пациентов с синдромом Туретта [3]. Результаты последующего рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования лечения 57 пациентов с синдромом Туретта подтвердили, что и галоперидол, и пимозид были более эффективны, чем плацебо, но галоперидол был немного эффективнее пимозид. Побочные реакции возникали чаще при приеме галоперидола по сравнению с плацебо, но частота не существенно отличалась для галоперидола по сравнению с пимозидом [4].

Дозировки, используемые в этом исследовании, варьировались от 2 до 20 мг/день для галоперидола и от 2 до 48 мг/день для пимозиды. Использование данных препаратов позволило уменьшить тики в 80% случаев [4]. Однако в повседневной клинической практике в настоящее время для лечения синдрома Туретта обычно используются более низкие дозы, такие как 1–4 мг/день для галоперидола и 2–8 мг/день для пимозиды [2, 5].

В двойном слепом 24-недельном плацебо-контролируемом рандомизированном двойном перекрестном исследовании более часто используемых доз галоперидола (среднее значение 3,5 мг/день) и пимозиды (среднее значение 3,4 мг/день), проведенном с участием 22 пациентов в возрасте от 7 до 16 лет, пимозид был значительно более эффективен, чем плацебо, в снижении тиков, тогда как галоперидол не оказал существенного эффекта. Более того, галоперидол показал в три раза более высокую частоту серьезных побочных реакций и значительно более выраженные экстрапирамидные симптомы по сравнению с пимозидом [6]. В отличие от нескольких других исследований, галоперидол не превосходил плацебо, возможно, это связано с малым количеством участников исследования.

Кроме того, последующее исследование 33 пациентов с синдромом Туретта, лечившихся пимозидом (2–18 мг) или галоперидолом (2–15 мг), показало преимущества пимозиды по сравнению с галоперидолом; однако оба препарата вызывали сопоставимое облегчение симптомов при последующем наблюдении [7]. Кроме того, галоперидол вызывал значительно более острую дискинезию/дистонию, чем пимозид.

Третий типичный антипсихотик, **флуфеназин**, использовался, в частности, в США в течение многих лет для лечения синдрома Туретта. В открытом исследовании, включавшем как детей, так и взрослых, флуфеназин был эффективен в дозах от 2 до 15 мг/день у 17 из 21 пациента [8]. При долгосрочном исследовании 41 пациента лечение флуфеназином в течение как минимум 1 года было безопасным и эффективным [9]. Небольшое контролируемое исследование флуфеназина, трифлуоперазина и галоперидола показало одинаковую эффективность уменьшения тиков. Однако флуфеназин переносился лучше [10]; тогда как, галоперидол был связан с большей седацией и экстрапирамидными побочными реакциями.

Высокая частота сонливости и экстрапирамидно-моторных побочных реакций (дистония, акатизия, паркинсонизм, вероятно, из-за сильной дофаминергической блокады в нигростриарных путях) ограничивает использование типичных антипсихотических препаратов, особенно в высоких

терапевтических дозах. Также сообщалось, что акатизия, вызванная антипсихотическими средствами, может ухудшить симптомы синдрома Туретта [11]. Более того, в нескольких отчетах о случаях высказывались опасения относительно риска лечения типичными антипсихотическими препаратами, вызывающего позднюю дискинезию [2, 11]. Хотя трудно с уверенностью количественно оценить показатели поздней дискинезии из-за ограниченности доступных долгосрочных данных, риск этой потенциально изнурительной и сохраняющейся при лечении побочной реакции следует учитывать при выборе лечения особенно у детей, поэтому предпочтительнее выбирать атипичные нейролептики (поскольку атипичные антипсихотики показали значительно низкий риск поздней дискинезии) [13]. Другие побочные реакции, например, возникновение тревожности [2, 14] или гиперпролактинемия с ее побочными реакциями, такими как гинекомастия, галакторея, нерегулярные менструации и сексуальная дисфункция [15], являются более распространенными побочными реакциями, чем поздняя дискинезия. Кроме того, во время длительного лечения галоперидолом повышенный аппетит может привести к значительному увеличению веса [16].

Бензамиды

Бензамиды (тиаприд, сульпирид и амисульприд) также являются селективными антагонистами дофаминовых рецепторов D2, но в отличие от типичных антипсихотиков обладают слабым (сульпирид) или практически никаким (тиаприд) антипсихотическим действием.

В дополнение к связыванию **тиаприда** со сверхчувствительными дофаминовыми рецепторами D2 в вентральном полосатом теле и частях лимбической системы, предполагается блокада некоторых серотонинергических рецепторов (5HT₃, 5HT₄). С 1970-х годов появились сообщения об успешном лечении синдрома Туретта тиапридом [2, 17]. Было опубликовано только одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование с тиапридом (с участием 17 детей), которое продемонстрировало значительное уменьшение симптоматики [18]. Основными побочными реакциями были сонливость, умеренная транзиторная гиперпролактинемия и увеличение веса (максимум 10 кг в течение 18 месяцев у двух детей). Такое значительное увеличение веса является скорее исключением, чем правилом, поскольку среднее увеличение веса составило 2–4 кг [19] при диапазоне дозировок 100–900 мг/день. Тиаприд не оказывал неблагоприятного воздействия на когнитивные

способности детей. Нейрофизиологические параметры, такие как анализ частоты ЭЭГ и сенсорно-вызванные потенциалы, не были затронуты тиапридом, а также не была нарушена нейросекреторная, гипоталамо-гипофизарная регуляция половых гормонов, тиреотропного гормона, гормона роста или тиреоидного гормона [2, 20].

Таблица 12

Европейские клинические рекомендации по применению бензамидов при синдроме Жиля де ля Туретта

Препарат	Уровень доказательности	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Побочные реакции
Сульпирид	Б	2 мг/кг	2-10 мг/кг	Проблемы со сном, возбуждение, повышенный аппетит
Тиаприд	Б	2 мг/кг	2-10 мг/кг	седация, повышенный аппетит

С 1970 года [21] также регулярно сообщалось о положительном влиянии на тики **бензамида сульпирида** [22]. Это высокоселективный антагонист рецепторов D2-дофамина, связанный с меньшим количеством экстрапирамидных и вегетативных побочных реакций, чем галоперидол [23]. В дополнение к своей легкой антипсихотической активности он оказывает некоторое антидепрессивное действие в низких дозах (в частности, 50–200 мг в день), а также стимулирующее и анксиолитическое (противотревожное) действие [24]. В ретроспективном обзоре, в котором 63 из 114 пациентов (55%), страдающих синдромом Туретта, лечились сульпиридом [25], значимые положительные эффекты наблюдались у 37 пациентов (59%). В 14-недельном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании флувоксамина (специфического ингибитора обратного захвата 5НТ) против сульпирида с последующей одинарной слепой комбинированной терапией (4 недели) у 11 пациентов с сопутствующим обсессивно-компульсивным расстройством и синдрома Туретта [26], монотерапия сульпиридом уменьшила тики и незначительно улучшила обсессивно-

компульсивные симптомы. Флувоксамин, как отдельно, так и в сочетании с сульпиридом, незначительно улучшил тики и уменьшил обсессивно-компульсивные симптомы. Совсем недавно в открытом исследовании с участием 189 детей и подростков со средним возрастом 8 лет (диапазон 3–15 лет) 6-недельное лечение сульпиридом улучшило как двигательные, так и вокальные тики. Основными побочными реакциями лечения сульпиридом являются устойчивая седация или сонливость (до 25%) и, реже, депрессия, несмотря на его антидепрессивный, нормализующий влечение и улучшающий настроение потенциал [25]. Пациенты также жаловались на нарушения сна [27]. Другой важной проблемой сульпирида является сильная стимуляция секреции пролактина, вызывающая галакторею/аменорею, и часто наблюдаемое повышение аппетита, приводящее к увеличению веса [2, 28]. Другие побочные реакции возникают реже (гипотония, редко синдром удлиненного интервала QT, сухость во рту, потливость, тошнота, активация или седация, бессонница, аллергическая сыпь или зуд). Был только один отчет о случае поздней дискинезии у взрослого, лечившегося сульпиридом от тиков (Eapen, Katona et al. 1993) [2].

Успешное лечение синдрома Туретта **амисульпридом** было опубликовано только в публикациях случай-контроль [29, 30].

Атипичные антипсихотики

Атипичные антипсихотики также эффективны при лечении синдрома Туретта. Наилучшие доказательства имеются для рисперидона.

Таблица 13

Европейские клинические рекомендации по применению атипичных антипсихотиков при синдроме Жили де ля Туретта

Препарат	Уровень доказательности	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Побочные реакции
Арипипразол	C	2,5	2,5-30	Седация, акатизия, головная боль, повышенный аппетит, ортостатическая гипотензия
Оланзапин	Б	2,5-5,0	2,5-20,0	Седация, повышенный аппетит, акатизия
Кветиапин	C	100-150	100-600	Седация, повышенный аппетит, возбуждение, ортостатическая гипотензия
Рisperидон	A	0,25	0,25-6,0	Седация, повышенный аппетит, ортостатическая гипотензия
Зипразидон	A	5,0-10,0	5,0-10,0	Седация

Клозапин не был признан полезным при лечении синдрома Туретта в нескольких отчетах о случаях, которые также документировали серьезные

побочные реакции, связанные с этим препаратом [31]. Напротив, сообщается, что клозапин усиливает тики [32] и вызывает заикание, лицевые тики и миоклонические припадки [33].

Атипичным антипсихотическим средством, наиболее изученным для лечения синдрома Туретта, является **рисперидон** с высоким сродством к дофаминовым D2 и 5-HT2-серотониновым рецепторам. В нескольких отчетах о случаях и открытых исследованиях, включающих небольшие группы пациентов, рисперидон показал схожую эффективность в разных возрастах, как галоперидол и пимозид, с менее частыми и менее серьезными побочными реакциями [2, 34]. Эффективность рисперидона была подтверждена в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях с участием 26 детей и 8 взрослых в возрасте от 6 до 62 лет [35] и 48 подростков и взрослых в возрасте от 14 до 49 лет [36] соответственно, со средней суточной дозой около 2,5 мг (диапазон 1–6 мг/день). Впоследствии Gaffney G. et al. (2002) [37] сравнили 8-недельные эффекты лечения рисперидоном с клонидином у 21 пациента с синдромом Туретта в возрасте от 7 до 17 лет в рандомизированном двойном слепом исследовании. Рисперидон и клонидин оказались одинаково эффективными при лечении тиков; однако в случаях с сопутствующими обсессивно-компульсивными симптомами рисперидон оказался лучше. Наиболее распространенной нежелательной реакцией, наблюдаемой при обоих методах лечения, была легкая или умеренная седация, которая впоследствии проходила при продолжении приема препарата или при снижении дозы. Клинически значимых экстрапирамидных симптомов не наблюдалось. Кроме того, в 12-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах как рисперидон (26 пациентов лечились средней суточной дозой 3,8 мг), так и пимозид (24 пациента лечились средней суточной дозой 2,9 мг) уменьшили тики, беспокойство и депрессивное настроение [38], тогда как обсессивно-компульсивные симптомы улучшились только в группе рисперидона.

Хотя тяжесть экстрапирамидных побочных реакций была низкой в обеих группах, меньше пациентов в группе рисперидона сообщили об экстрапирамидных побочных реакциях ($n = 4$) по сравнению с группой пимозиды ($n = 8$). Депрессия, усталость и сонливость были зарегистрированы как наиболее выраженные побочные реакции в обеих группах лечения. Это соответствует ретроспективному исследованию, проведенному на 58 взрослых и подростковых пациентах с синдромом Туретта, которые лечились рисперидоном; у 17 пациентов (29,3%) развилось тяжелое депрессивное

расстройство, включая 1 пациента, который позже совершил самоубийство, и у 13 пациентов (22,4%) развилась дисфория (сильная раздражительность) во время приема рисперидона [39]. В рандомизированном, двойном слепом, перекрестном исследовании 19 детей с синдромом Туретта (возраст 7–17 лет), которые прошли 4-недельное лечение пимозидом или рисперидоном, рисперидон был более эффективен, чем пимозид, в снижении тиков. Рисперидон, однако, был связан с большим набором веса в течение 4-недельных периодов лечения. Серьезных побочных реакций не было зарегистрировано [40].

Рисперидон также, по-видимому, эффективен при лечении агрессивного поведения у пациентов с синдромом Туретта. В ретроспективном обзоре историй болезни 28 детей и подростков в возрасте от 5 до 18 лет с синдромом Туретта и симптомами агрессии, у 22 (78,5%) пациентов показано как снижение показателей агрессии, так и уменьшение тиков при лечении средней суточной дозой 2 мг рисперидона [41]. Более того, положительные эффекты рисперидона не только на тики, но и на нарушения сна были зарегистрированы в случае 12-летнего мальчика без предыдущего психофармакологического лечения [42].

Несколько отчетов о случаях [2, 43] и открытых исследований [2, 44] предположили эффективность **оланзапина** в лечении синдрома Туретта у подростков и взрослых в течение последних 10–15 лет. У четырех пациентов с тяжелым синдромом Туретта (в возрасте 19–40 лет) было проведено 52-недельное двойное слепое перекрестное исследование с оланзапином (5 и 10 мг в день) по сравнению с низкой дозой пимозиды (2 и 4 мг в день) [45]. Снижение тяжести тика было весьма значительным при приеме 10 мг оланзапина по сравнению с исходным уровнем и по сравнению с 2 мг пимозиды. Только умеренная седация была зарегистрирована одним пациентом во время лечения оланзапином, тогда как три пациента жаловались на незначительные двигательные побочные реакции и седацию во время лечения пимозидом. Все пациенты выбрали лечение оланзапином в конце исследования. По сравнению с другими антипсихотиками, оланзапин обладает большей активностью в отношении серотониновых 5-HT₂ рецепторов, чем в отношении дофаминовых рецепторов D₂. Это может объяснить отсутствие экстрапирамидных эффектов. Кроме того, оланзапин, по-видимому, не блокирует дофаминовые рецепторы в туберо-инфундибулярном тракте, что объясняет более низкую частоту гиперпролактинемии, чем при применении типичных антипсихотических средств или рисперидона. Тем не менее, наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями были

сонливость/седация и повышенный аппетит, часто сопровождаемый увеличением веса [46].

Кветиапин с его большим сродством к рецепторам 5-HT₂, чем к рецепторам дофамина D₂, показал свою эффективность в уменьшении тиков у двух детей с синдромом Туретта [2, 47]. В открытом исследовании с 12 субъектами со средним возрастом $11,4 \pm 2,4$ года кветиапин значительно снизил тики [48]. Три субъекта жаловались на седацию в первую неделю лечения, но в течение 8 недель исследования пациенты не испытывали экстрапирамидных побочных реакций и статистически значимого увеличения веса. Напротив, в ретроспективном исследовании с более длительным периодом наблюдения и более высокой дозировкой (175,0 мг/день) кветиапина единственной заслуживающей внимания побочной реакцией было увеличение веса. Кветиапин также значительно уменьшил тики в исследовании 12 пациентов в возрасте 8–18 лет с синдромом Туретта [49]. Стандартные лабораторные параметры и уровень пролактина в сыворотке были в норме и не менялись в течение всего лечения.

На **зипразидон** как на эффективный вариант лечения синдрома Туретта без проблемы набора веса возлагались большие надежды [50], только одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 28 детей и подростков (7–17 лет) [52] и одно открытое исследование с участием 24 детей и подростков (7–16 лет) подтвердили это ожидание [51]. Средняя суточная доза 28,2 мг зипразидона снижала тики более эффективно, чем плацебо. Легкая преходящая сонливость была наиболее распространенной неблагоприятной реакцией при воздействии низких доз (5–20 мг/день), что соответствует тому, что наблюдается в клинической практике. Это может быть вызвано повышенной антагонистической активностью зипразидона в отношении 5-HT₂-рецепторов при низких дозах [53]. Ни один пациент не испытывал экстрапирамидных симптомов, акатизии или поздней дискинезии, хотя введение однократной низкой дозы зипразидона [54]. Кроме того, не было увеличения веса и изменений анализируемых лабораторных параметров, за исключением пролактина. Хотя удлинение интервала QT на ЭКГ обсуждалось в значительной степени при применении зипразидона, однократная доза зипразидона для лечения синдрома Туретта хорошо переносилась без клинически значимых эффектов на электрокардиограммах [54].

Арипипразол также не вызывал увеличения веса в течение 8-недельного открытого исследования у 72 детей и подростков с синдромом Туретта в возрасте от 6 до 18 лет [55]. В 10-недельном открытом исследовании 10 пациентов с синдромом Туретта (в возрасте от 9 до 19 лет), которые не

отреагировали или не переносили предыдущее лечение тика, эффекты арипипразола были многообещающими [56], хотя и с некоторым увеличением веса у 5 пациентов. Наконец, в открытом исследовании, включающем 16 детей в возрасте от 8 до 17 лет, было отмечено среднее увеличение на 2,3 кг после 6-недельного исследования с арипипразолом [57]. Арипипразол также действует как частичный агонист 5-HT_{1A}-рецепторов и как мощный антагонист 5-HT_{2A}-рецепторов [58]. Эта особенность сродства к рецепторам серотонина породила надежду, что фармакологическая эффективность арипипразола может превосходить предыдущие антипсихотики. Превосходная эффективность в лечении тиков была зарегистрирована в крупных исследованиях с участием 201 пациента с синдромом Туретта [2, 55]. Budman C. et al., (2008) [59] обнаружили в своем ретроспективном наблюдательном исследовании с участием 37 детей и подростков с синдромом Туретта, которые были рефрактерны к предыдущему лечению, что арипипразол все еще уменьшал тики, а также вспышки агрессии у этих пациентов. Арипипразол переносился достаточно хорошо, хотя 8/37 (22%) детей прекратили лечение; наиболее распространенными побочными реакциями были увеличение веса, акатизия и седация при средней суточной дозе 12,3 мг у 29 пациентов, которые завершили исследование. В 12-недельном открытом исследовании с гибкой стратегией дозирования арипипразол показал хорошее уменьшение тиков у 15 участников в возрасте 7–19 лет. Тошнота и седация были наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями, которые улучшились у всех участников в течение 2 недель, за исключением 1 участника, который постоянно жаловался на седацию, но не прекратил принимать препарат [60]. Средний прирост веса в ходе этого исследования был незначительным.

Для новейших атипичных нейролептиков **палиперидона**, а также для **сертиндола** данные о лечении тиков не опубликованы.

Список литературы

1. Клиническая психофармакогенетика / Под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. - СПб: Издательство ДЕАН, 2020. - 408 с.
2. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7

3. Ross MS, Moldofsky H. A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. 1978;135:585–587. doi: 10.1176/ajp.135.5.585.
4. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, Phillips RA. Controlled study of haloperidol, pimozide and placebo for the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:722–730. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810080052006.
5. Scahill L, Chappell PB, King RA, Leckman JF. Pharmacologic treatment of tic disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2000;9:99–117.
6. Sallee FR, Nesbitt L, Jackson C, Sine L, Sethuraman G. Relative efficacy of haloperidol and pimozide in children and adolescents with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1057–1062. doi: 10.1176/ajp.154.8.1057.
7. Sandor P, Musisi S, Moldofsky H, Lang A. Tourette syndrome: a follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10:197–199.
8. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Fluphenazine and multifocal tic disorders. *Arch Neurol*. 1984;41:271–272. doi: 10.1001/archneur.1984.04050150049015.
9. Silay YS, Vuong KD, Jankovic J (2004) The efficacy and safety of fluphenazine in patients with Tourette syndrome: P06.128. *Neurology* 62:A506
10. Borison RL, Ang L, Chang S, Dysken M, Comaty JE, Davis JM. New pharmacological approaches in the treatment of Tourette syndrome. *Adv Neurol*. 1982;35:377–382.
11. Weiden P, Bruun R. Worsening of Tourette's disorder due to neuroleptic-induced akathisia. *Am J Psychiatry*. 1987;144:504–505. doi: 10.1176/ajp.144.4.504.
12. Silva RR, Magee HJ, Friedhoff AJ. Persistent tardive dyskinesia and other neuroleptic-related dyskinesias in Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1993;3:137–144. doi: 10.1089/cap.1993.3.137.
13. Wolf DV, Wagner KD. Tardive dyskinesia, tardive dystonia, and tardive Tourette's syndrome in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1993;3:175–198.
14. Mikkelsen EJ, Detlor J, Cohen DJ. School avoidance and social phobia triggered by haloperidol in patients with Tourette's disorder. *Am J Psychiatry*. 1981;138:1572–1576. doi: 10.1176/ajp.138.12.1572.
15. Roke Y, van Harten PN, Boot AM, Buitelaar JK. Antipsychotic medication in children and adolescents: a descriptive review of the effects on prolactin level and associated adverse reactions. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:403–414. doi: 10.1089/cap.2008.0120.

16. Joy CB, Adams CE, Lawrie SM (2006) Haloperidol versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* CD003082
17. Dulcan M. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36:85S–121S. doi: 10.1097/00004583-199710001-00007.
18. Eggers C, Rothenberger A, Berghaus U. Clinical and neurobiological findings in children suffering from tic disease following treatment with tiapride. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1988;237:223–229. doi: 10.1007/BF00449911.
19. Meisel A, Winter C, Zschenderlein R, Arnold G. Tourette syndrome: efficient treatment with ziprasidone and normalization of body weight in a patient with excessive weight gain under tiapride. *Mov Disord.* 2004;19:991–992. doi: 10.1002/mds.20218.
20. Scatton B, Cohen C, Perrault G, Oblin A, Claustre Y, Schoemaker H, Sanger DJ, Rouquier L, Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry.* 2001;16 Suppl 1:29s–34s. doi: 10.1016/s0924-9338(00)00526-5.
21. Yvonneau M, Bezard P. Apropos of a case of Gilles de la Tourette's disease blocked by sulpiride. *Psycho-biological study. Encephale.* 1970;59:439–459.
22. Robertson MM, Stern JS (2000) Gilles de la Tourette syndrome: symptomatic treatment based on evidence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 9 (Suppl 1):160–175
23. Miller LG, Jankovic J. Sulpiride-induced tardive dystonia. *Mov Disord.* 1990;5:83–84. doi: 10.1002/mds.870050119.
24. Pani L, Gessa GL. The substituted benzamides and their clinical potential on dysthymia and on the negative symptoms of schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2002;7:247–253. doi: 10.1038/sj.mp.4001040.
25. Robertson MM, Schnieden V, Lees AJ. Management of Gilles de la Tourette syndrome using sulpiride. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13:229–235. doi: 10.1097/00002826-199006000-00005.
26. George MS, Trimble MR, Robertson MM. Fluvoxamine And Sulpiride In Comorbid Obsessive-Compulsive Disorder And Gilles-De-La-Tourette Syndrome. *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* 1993;8:327–334.
27. Ruther E, Degner D, Munzel U, Brunner E, Lenhard G, Biehl J, Vogtle-Junkert U. Antidepressant action of sulpiride. Results of a placebo-controlled double-blind trial. *Pharmacopsychiatry.* 1999;32:127–135. doi: 10.1055/s-2007-979218.

28. Wetterling T, Mussigbrodt HE. Weight gain: adverse reaction of atypical neuroleptics? *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19:316–321. doi: 10.1097/00004714-199908000-00006.
29. Fountoulakis KN, Iacovides A, St Kaprinis G. Successful treatment of Tourette's disorder with amisulpride. *Ann Pharmacother.* 2004;38:901. doi: 10.1345/aph.1D497.
30. Trillet M, Moreau T, Dalery J, de Villard R, Aimard G. Treatment of Gilles de la Tourette's disease with amisulpride. *Presse Med.* 1990;19:175.
31. Caine ED, Polinsky RJ, Kartzinel R, Ebert MH. The trial use of clozapine for abnormal involuntary movement disorders. *Am J Psychiatry.* 1979;136:317–320. doi: 10.1176/ajp.136.3.317.
32. Bastiampillai T, Dhillon R, Mohindra R. Exacerbation of tics secondary to clozapine therapy. *Aust N Z J Psychiatry.* 2008;42:1068–1070.
33. Begum M. Clozapine-induced stuttering, facial tics and myoclonic seizures: a case report. *Aust N Z J Psychiatry.* 2005;39:202. doi: 10.1080/j.1440-1614.2005.01551.x.
34. van der Linden C, Bruggeman R, van Woerkom TC. Serotonin-dopamine antagonist and Gilles de la Tourette's syndrome: an open pilot dose-titration study with risperidone. *Mov Disord.* 1994;9:687–688. doi: 10.1002/mds.870090617.
35. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsoyich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology.* 2003;60:1130–1135. doi: 10.1212/01.wnl.0000055434.39968.67.
36. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22:31–39. doi: 10.1097/00004714-200202000-00006.
37. Gaffney GR, Perry PJ, Lund BC, Bever-Stille KA, Arndt S, Kuperman S. Risperidone versus clonidine in the treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002;41:330–336. doi: 10.1097/00004583-200203000-00013.
38. Bruggeman R, van der Linden C, Buitelaar JK, Gericke GS, Hawkrigde SM, Temlett JA. Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder: a comparative double-blind parallel-group study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:50–56. doi: 10.4088/jcp.v62n0111.
39. Margolese HC, Annable L, Dion Y. Depression and dysphoria in adult and adolescent patients with Tourette's disorder treated with risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:1040–1044. doi: 10.4088/jcp.v63n1115.

40. Gilbert DL, Batterson JR, Sethuraman G, Sallee FR. Tic reduction with risperidone versus pimozide in a randomized, double-blind, crossover trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:206–214. doi: 10.1097/00004583-200402000-00017.
41. Sandor P, Stephens RJ. Risperidone treatment of aggressive behavior in children with Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:710–712. doi: 10.1097/00004714-200012000-00025.
42. Arana-Lechuga Y, Sanchez-Escandon O, de Santiago-Trevino N, Castillo-Montoya C, Teran-Perez G, Velazquez-Moctezuma J. Risperidone treatment of sleep disturbances in Tourette's syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2008;20:375–376. doi: 10.1176/jnp.2008.20.3.375.
43. Lucas Taracena MT, Montanes Rada F. Olanzapine in Tourette's syndrome: a report of three cases. *Actas Esp Psiquiatr*. 2002;30:129–132.
44. McCracken JT, Suddath R, Chang S, Thakur S, Piacentini J. Effectiveness and tolerability of open label olanzapine in children and adolescents with Tourette syndrome. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:501–508. doi: 10.1089/cap.2007.135.
45. Onofrij M, Paci C, D'Andreamatteo G, Toma L. Olanzapine in severe Gilles de la Tourette syndrome: a 52-week double-blind crossover study vs. low-dose pimozide. *J Neurol*. 2000;247:443–446. doi: 10.1007/s004150070173.
46. McConville BJ, Sanberg PR, Fogelson MH, King J, Cirino P, Parker KW, Norman AB. The effects of nicotine plus haloperidol compared to nicotine only and placebo nicotine only in reducing tic severity and frequency in Tourette's disorder. *Biol Psychiatry*. 1992;31:832–840. doi: 10.1016/0006-3223(92)90315-q.
47. Parraga HC, Woodward RL. Quetiapine for Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001;40:389–391. doi: 10.1097/00004583-200104000-00005.
48. Mukaddes NM, Abali O. Quetiapine treatment of children and adolescents with Tourette's disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2003;13:295–299. doi: 10.1089/10445460322572624.
49. Copur M, Arpacı B, Demir T, Narin H. Clinical effectiveness of quetiapine in children and adolescents with Tourette's syndrome: a retrospective case-note survey. *Clin Drug Investig*. 2007;27:123–130. doi: 10.2165/00044011-200727020-00005.
50. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 (Suppl 7):22–31.
51. Sallee FR, Gilbert DL, Vinks AA, Miceli JJ, Robarge L, Wilner K. Pharmacodynamics of ziprasidone in children and adolescents: impact on

- dopamine transmission. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42:902–907. doi: 10.1097/01.CHI.0000046897.27264.46.
52. Sallee FR, Kurlan R, Goetz CG, Singer H, Seahill L, Law G, Dittman VM, Chappell PB. Ziprasidone treatment of children and adolescents with Tourette's syndrome: a pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39:292–299. doi: 10.1097/00004583-200003000-00010.
 53. Stahl SM, Shayegan DK. The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 19:6–12.
 54. Sallee FR, Miceli JJ, Tensfeldt T, Robarge L, Wilner K, Patel NC. Single-dose pharmacokinetics and safety of ziprasidone in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;45:720–728. doi: 10.1097/01.chi.0000215347.93902.3e.
 55. Cui YH, Zheng Y, Yang YP, Liu J, Li J. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20:291–298. doi: 10.1089/cap.2009.0125.
 56. Lyon GJ, Samar S, Jummani R, Hirsch S, Spigel A, Goldman R, Coffey BJ. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: an open-label safety and tolerability study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:623–633. doi: 10.1089/cap.2009.0035.
 57. Murphy TK, Mutch PJ, Reid JM, Edge PJ, Storch EA, Bengtson M, Yang M. Open label aripiprazole in the treatment of youth with tic disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19:441–447. doi: 10.1089/cap.2008.0149.
 58. Jordan S, Koprivica V, Chen R, Tottori K, Kikuchi T, Altar CA. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. *Eur J Pharmacol*. 2002;441:137–140. doi: 10.1016/s0014-2999(02)01532-7.
 59. Budman C, Coffey BJ, Shechter R, Schrock M, Wieland N, Spigel A, Simon E. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:509–515. doi: 10.1089/cap.2007.061.
 60. Serra-Mestres J, Ring H, Costa D. Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: A [123I]FP-CIT/SPECT study. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109:140–146. doi: 10.1111/j.0001-690x.2004.00214.x.

6.1.2. Адреномиметики

В целом, норадренергические препараты (клонидин, гуанфацин и атомоксетин) в основном используются у детей и подростков с сочетанием синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и легких тиков [1]. Однако их эффекты подавления тиков, по-видимому, в целом меньше, чем у антипсихотических препаратов.

Таблица 14

Европейские клинические рекомендации по применению адреномиметиков при синдроме Жили де ля Туретта

Препарат	Уровень доказательности	Начальная доза (мг)	Терапевтический диапазон (мг)	Побочные реакции
Клонидин	A	0,05	0,1-0,3	Ортостатическая гипотензия, седация, сонливость
Гуанфацин	A	0,5-1,0	1,0-4,0	Ортостатическая гипотензия, седация, сонливость

Несмотря на частое использование α -2 адренергического агониста **клонидина** в течение почти трех десятилетий для лечения синдрома Туретта, плацебо-контролируемые исследования с применением клонидина немногочисленны. Он используется чаще в Америке, чем в странах Европы [3]. Исследования случай-контроль эффективности клонидина в синдроме Туретта появились еще в начале 1980-х годов [4]. Одностороннее слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало значительное улучшение у 6 из 13 пациентов с синдромом Туретта на фоне лечения клонидином [5]. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на 47 пациентах (7–48 лет), страдающих синдромом Туретта, показало, что лечение клонидином снизило тяжесть и частоту тиков лучше, чем плацебо [6], тогда как другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование на 30 детях и взрослых с синдромом Туретта не обнаружило никакой разницы [7]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

дезипрамина и клонидина для лечения коморбидного СДВГ у пациентов с синдромом Туретта показало, что клонидин не изменил тяжесть тиков у 34 детей в возрасте 7–13 лет [8]. Однако в самом крупном хорошо спланированном рандомизированном исследовании перорального приема клонидина, включавшем группу плацебо, клонидин значительно уменьшил тики [9].

Также доступен трансдермальный препарат клонидина, который был впервые протестирован на 9 пациентах в плацебо-контролируемом перекрестном исследовании. Хотя объективного улучшения зафиксировано не было, большинство испытуемых почувствовали субъективное улучшение [10]. Недавнее рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с использованием пластыря с клонидином выявило в значительное улучшение на фоне клонидина [11]. Побочные реакции клонидина включают седацию, сухость во рту, головную боль, раздражительность и пробуждение во время сна [11]. Артериальное давление и пульс следует измерять до приема препарата и контролировать во время всего курса лечения [12]. Хотя повышенное артериальное давление, как правило, не является частой проблемой при приеме клонидина, пациенты и их семьи должны быть осведомлены о возможности рецидива гипертонии, тиков и беспокойства при резком прекращении приема [13].

Гуанфацин, другой агонист α -2-адренорецепторов, обладает умеренной эффективностью в снижении тиков у детей и подростков. Исследование гуанфацина у 35 детей с синдромом Туретта [14] выявило значительное снижение тяжести тиков и улучшение внимания. Кроме того, в отчете о случае описан 6-летний мальчик с синдромом Туретта, успешно лечившийся гуанфацином [15]. Эти открытые наблюдения были подтверждены рандомизированным плацебо-контролируемым двойным слепым исследованием у 34 детей с СТ с коморбидным СДВГ [16]. Напротив, в другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 24 детей с синдромом Туретта в возрасте 6–16 лет гуанфацин не превосходил плацебо [17]. Подводя итог, можно сказать, что вопрос о том, будет ли гуанфацин эффективен для лечения умеренных и тяжелых тиков, остается не до конца ясным [18]. Наиболее распространенными побочными реакциями гуанфацина являются сонливость, головная боль, усталость, седация, головокружение, раздражительность, боль в верхней части живота и тошнота. Побочные реакции сонливости, седации и усталости возникают в течение

первых 2 недель приема и обычно проходят [19]. Существует опасение, что гуанфацин имеет тенденцию вызывать манию у детей с личным или семейным анамнезом биполярного аффективного расстройства [20], а также синкопальные эпизоды, вероятно, из-за лекарственной гипотонии или брадикардии [21].

Список литературы

1. Banaschewski T, Roessner V, Dittmann RW, Santosh PJ, Rothenberger A. Non-stimulant medications in the treatment of ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 (Suppl 1):I102–I116. doi: 10.1007/s00787-004-1010-x.
2. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Robertson MM (2000) Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 123 Pt 3:425–462
4. McKeith IG, Williams A, Nicol AR. Clonidine in Tourette syndrome. *Lancet*. 1981;1:270–271. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92103-6.
5. Leckman JF, Detlor J, Harcherik DF, Ort S, Shaywitz BA, Cohen DJ. Short- and long-term treatment of Tourette’s syndrome with clonidine: a clinical perspective. *Neurology*. 1985;35:343–351. doi: 10.1212/wnl.35.3.343.
6. 134. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort SI, Cohen DJ. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette’s syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48:324–328. doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810280040006.
7. Goetz CG, Tanner CM, Wilson RS, Carroll VS, Como PG, Shannon KM. Clonidine and Gilles de la Tourette’s syndrome: double-blind study using objective rating methods. *Ann Neurol*. 1987;21:307–310. doi: 10.1002/ana.410210313.
8. Singer HS, Brown J, Quaskey S, Rosenberg LA, Mellits ED, Denckla MB. The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette’s syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*. 1995;95:74–81.
9. Tourette Syndrome Study Group (2002) Treatment of ADHD in children with tics: a randomized controlled trial. *Neurology* 58:527–536
10. Gancher S, Conant-Norville D, Angell R. Treatment of Tourette’s syndrome with transdermal clonidine: a pilot study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1990;2:66–69. doi: 10.1176/jnp.2.1.66.
11. Du YS, Li HF, Vance A, Zhong YQ, Jiao FY, Wang HM, Wang MJ, Su LY, Yu DL, Ma SW, Wu JB. Randomized double-blind multicentre placebo-

- controlled clinical trial of the clonidine adhesive patch for the treatment of tic disorders. *Aust N Z J Psychiatry*. 2008;42:807–813. doi: 10.1080/00048670802277222.
12. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE, Jr, Palumbo D, Harris P, Sallee FR. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:189–198. doi: 10.1097/chi.0b013e31815d9ae4.
 13. Bloch MH. Emerging treatments for Tourette's disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10:323–330. doi: 10.1007/s11920-008-0052-z.
 14. Chappell PB, Riddle MA, Scahill L, Lynch KA, Schultz R, Arnsten A, Leckman JF, Cohen DJ. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1995;34:1140–1146. doi: 10.1097/00004583-199509000-00010.
 15. Fras I. Guanfacine for Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1996;35:3–4. doi: 10.1097/00004583-199601000-00004.
 16. Scatton B, Cohen C, Perrault G, Oblin A, Claustre Y, Schoemaker H, Sanger DJ, Rouquier L, Porsolt R. The preclinical pharmacologic profile of tiapride. *Eur Psychiatry*. 2001;16 Suppl 1:29s–34s. doi: 10.1016/s0924-9338(00)00526-5.
 17. Daviss WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE, Jr, Palumbo D, Harris P, Sallee FR. Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:189–198. doi: 10.1097/chi.0b013e31815d9ae4.
 18. Scahill L, Erenberg G, Berlin CM, Jr, Budman C, Coffey BJ, Jankovic J, Kiessling L, King RA, Kurlan R, Lang A, Mink J, Murphy T, Zinner S, Walkup J. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx*. 2006;3:192–206. doi: 10.1016/j.nurx.2006.01.009.
 19. Sallee F, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J (2009) Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:155–165
 20. Horrigan JP, Barnhill LJ. Guanfacine and secondary mania in children. *J Affect Disord*. 1999;54:309–314. doi: 10.1016/s0165-0327(98)00183-9.
 21. King A, Harris P, Fritzell J, Kurlan R. Syncope in children with Tourette's syndrome treated with guanfacine. *Mov Disord*. 2006;21:419–420. doi: 10.1002/mds.20738.

6.1.3. Ингибиторы обратного захвата моноаминов

Селективный ингибитор обратного захвата норадреналина **атомоксетин** уже продемонстрировал свою эффективность в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях для лечения СДВГ у детей [1]. Также его эффективность при лечении СДВГ с сопутствующими тиками была проверена в большом, многоцентровом исследовании с участием 148 детей [2]. Атомоксетин уменьшил как тики, так и симптомы СДВГ в подгруппе исследования, страдающей от синдрома Туретта с коморбидным СДВГ [3]. Значительное увеличение средней частоты пульса и тошноты, вызванной лечением, снижение аппетита и снижение массы тела наблюдались во время лечения атомоксетином. Однако многочисленные исследования показали, что у пациентов после лечения атомоксетином наблюдались рецидивы тиков и их усиление по сравнению с начальным уровнем [4, 5].

Тетрабеназин, ингибитор везикулярного транспортера моноаминов 2-го типа, истощает пресинаптические запасы дофамина и серотонина и блокирует постсинаптические дофаминовые рецепторы. Ввиду предполагаемой сверхчувствительности дофаминергических рецепторов, которые, как считается, отвечают за тики при синдроме Туретта [6], тетрабеназин может быть альтернативой лечению нейролептиками. В некоторых клинических исследованиях гиперкинетических двигательных расстройств, включая пациентов с синдромом Туретта, тетрабеназин продемонстрировал высокую эффективность в лечении тиков [5, 7]. Результаты ретроспективных обзоров историй болезней ($n = 77$), включавших только пациентов с синдромом Туретта, показали, что 18–24-месячное лечение тетрабеназином привело к умеренному или выраженному улучшению симптомов у более чем 80% пациентов. Побочные реакции включали сонливость, утомляемость, тошноту, депрессию, бессонницу, акатизию и паркинсонизм [8].

Список литературы

1. Cheng JY, Chen RY, Ko JS, Ng EM. Efficacy and safety of atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents-meta-analysis and meta-regression analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194:197–209. doi: 10.1007/s00213-007-0840-x.
2. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Coffey BJ, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Dunn DW, Dure LS, Sallee FR, Milton DR, Mintz MI, Ricardi RK, Erenberg G, Layton LL, Feldman PD, Kelsey DK, Spencer TJ. Atomoxetine

- treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorders. *Neurology*. 2005;65:1941–1949. doi: 10.1212/01.wnl.0000188869.58300.a7.
3. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, Budman CL, Ricardi RK, Leonard HL, Allen AJ, Milton DR, Feldman PD, Kelsey DK, Geller DA, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, Kurlan RM, Mintz M. Atomoxetine treatment of ADHD in children with comorbid Tourette syndrome. *J Atten Disord*. 2008;11:470–481. doi: 10.1177/1087054707306109.
 4. Sears J, Patel NC. Development of tics in a thirteen-year-old male following atomoxetine use. *CNS Spectr*. 2008;13:301–303. doi: 10.1017/s1092852900016412.
 5. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
 6. Segawa M. Neurophysiology of Tourette’s syndrome: pathophysiological considerations. *Brain Dev*. 2003;25 (Suppl 1):S62–S69. doi: 10.1016/s0387-7604(03)90011-8.
 7. Vieregge P. Tetrabenazine in the treatment of senile vocal tics. *J Neurol*. 1987;235:126–127. doi: 10.1007/BF00718027.
 8. Kenney CJ, Hunter CB, Mejia NI, Jankovic J (2007) Tetrabenazine in the treatment of Tourette syndrome *J Pediatr Neurol* 5 9–13

6.1.4. Агонисты каннабиноиды рецепторов

Агонист каннабиноиды рецепторов - **тетрагидроканнабинол** эффективен и безопасен при лечении тиков [1-3]. Эти данные основаны на рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в котором 24 взрослых пациента с синдромом Туретта лечились в течение 6 недель с помощью тетрагидроканнабинола до 10 мг в день. Серьезных побочных реакций не наблюдалось, а зарегистрированными легкими побочными реакциями были головокружение, усталость и сухость во рту. Hasan A. et al (2010) [4] сообщили о 15-летнем мальчике с синдромом Туретта и резистентностью к терапии нейролептиками; применение тетрагидроканнабинола у этого мальчика привело эффективному подавлению тиков, а также коморбидных симптомов СДВГ.

Список литературы

1. Muller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM, Schneider U. Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:384–388. doi: 10.1038/sj.npp.1300047.
2. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:459–465. doi: 10.4088/jcp.v64n0417.
4. Hasan A, Rothenberger A, Munchau A, Wobrock T, Falkai P, Roessner V. Oral Delta 9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:190–192. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181d236ec.

6.1.5. Антikonвульсанты

Противосудорожный препарат **леветирацетам**, продемонстрировал снижение тяжести тиков в крупных исследованиях у пациентов с синдромом Туретта [1, 2]. Однако в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании (n=10) леветирацетам не изменил средний общий балл тяжести тиков по сравнению с плацебо [3]. Еще в одном в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 22 детей с синдромом Туретта [4], были полученные аналогичные данные. Эти исследования ставят под сомнение его рациональность использования леветирацетама при синдроме Туретта.

Топирамат уменьшил тики в небольшом рандомизированном двойном слепом исследовании на 20 пациентах широкого возрастного диапазона (7–65 лет) по сравнению с плацебо [5]. Обзор историй болезней 41 пациента с синдромом Туретта также показал эффективность топирамата при синдроме Туретта [6]. Кроме того, есть 2 исследования случай-контроль, описывающие эффективность топирамата в лечении синдрома Туретта с фармакорезистентностью к нейролептикам [7].

Список литературы

1. Awaad Y, Michon AM, Minarik S. Use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2005;20:714–718. doi: 10.1002/mds.20385.
2. Roessner, Veit et al. “European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment.” *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009;40:420–425. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.12.014.
4. Smith-Hicks CL, Bridges DD, Paynter NP, Singer HS. A double-blind randomized placebo control trial of levetiracetam in Tourette syndrome. *Mov Disord.* 2007;22:1764–1770. doi: 10.1002/mds.21615.
5. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown L (2010) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 81:70–73
6. Kuo SH, Jimenez-Shahed J (2010) Topiramate in Treatment of Tourette Syndrome. *Clin Neuropharmacol* 33:32–34

7. Abuzzahab FS, Brown VL. Control of Tourette's syndrome with topiramate. *Am J Psychiatry*. 2001;158:968. doi: 10.1176/appi.ajp.158.6.968.

6.1.6. Антагонисты опиоидных рецепторов

В литературе представлено лишь несколько исследований случай-контроль [1-5] и 1 рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 10 взрослых с синдромом Туретта показавших, что уменьшение тика может быть достигнуто с помощью **наллоксона** [6], антагониста опиоидных рецепторов. Ввиду малого количества исследований, применение налоксона при синдроме Туретта имеет наименьший уровень доказательности.

Список литературы

1. Gadoth N, Gordon CR, Streifler J. Naloxone in Gilles de la Tourette's syndrome. *Ann Neurol*. 1987;21:415. doi: 10.1002/ana.410210421.
2. Roessner, Veit et al. "European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment." *European child & adolescent psychiatry* vol. 20,4 (2011): 173-96. doi:10.1007/s00787-011-0163-7
3. Sandyk R. The effects of naloxone in Tourette's syndrome. *Ann Neurol*. 1985;18:367-368. doi: 10.1002/ana.410180322.
4. Sandyk R. Naloxone abolishes obsessive-compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Int J Neurosci*. 1987;35:93-94. doi: 10.3109/00207458708987115.
5. Sandyk R. Naloxone withdrawal exacerbates Tourette syndrome. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6:58-59. doi: 10.1097/00004714-198602000-00029.
6. Kurlan R, Majumdar L, Deeley C, Mudholkar GS, Plumb S, Como PG. A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol*. 1991;30:19-23. doi: 10.1002/ana.410300105.

6.2. Когнитивно-поведенческая терапия

Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) — это немедикаментозное лечение тиков, которое включает три важных компонента:

- 1) обучение пациента более осознанному восприятию своих тиков и позывов к ним;
- 2) обучение пациента волевому контролю при возникновении позыва к тiku;
- 3) изменение повседневной жизнедеятельности таким образом, чтобы это приводило к ослаблению тиков.

Стандартный курс КПТ предполагает 8 занятий в течение 10 недель, однако его можно скорректировать с учетом потребностей пациента и его родных. Первый этап КПТ состоит в том, чтобы научить пациента распознавать свои тики, а также позывы, которые он чувствует перед возникновением тиков. На следующем этапе необходимо научить пациента вырабатывать конкурирующие реакции, которые он может использовать, когда замечает позыв к тiku или непосредственно сам возникший тик. Конкурирующая реакция — это определенное поведение или движение, которое затрудняет возникновение тика. Этот крайне важный этап помогает ослабить, а в некоторых случаях и устранить тик. К примеру, если у кого-то часто наблюдается тик, заставляющий прокашляться, этого человека можно научить медленно и ритмично дышать при возникновении позыва к такому тiku. Напряжение шеи можно использовать в случае тиков, при которых трясется голова. Пациента учат распознавать позыв, и пациент в качестве конкурирующей реакции начинает напрягать мышцы головы или шеи.

Вызывать и усугублять тики может определенная обстановка, ситуация или реакция. Именно на этом этапе осуществляется функциональное вмешательство. Цель которого состоит в том, чтобы выявить повседневные ситуации, которые усиливают тики, и изменить их таким образом, чтобы снизить вероятность возникновения тиков. К примеру, пациента, у которого тики учащаются при выполнении домашнего задания или перед презентацией проектов на работе, научат справляться со стрессом, возникающим перед такими ситуациями и непосредственно во время них. Аналогичным образом, человеку, у которого тики начинают усиливаться от долгого сидения, могут порекомендовать делать перерывы по расписанию для занятий физкультурой.

В 2001 году Консорциум по проблемам поведенческих наук при Американской Ассоциации синдрома Туретта (Tourette Association of America) провел и опубликовал первое широкомасштабное исследование, показывающее, что

лечение психотерапия с использованием когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) без использования лекарственных средств может эффективно снижать выраженность тиков.

В сводке рекомендаций Американской академии неврологии КПТ упоминается в качестве первой линии терапии при тиковых гиперкинезах [1]. КПТ может быть эффективна как при двигательных, так и при вокальных тиках. В реальной клинической практике пациенты и психотерапевты сначала определяют иерархию тиков от наиболее до наименее беспокоящих, а затем сначала обращаются к наиболее беспокоящему тикку [2].

Sukhodolsky D. et al. в 2017 году было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование детей и взрослых с синдромом Туретта, сравнивающее эффективность КПТ и медикаментозную терапию [3]. Исследование показало высокую эффективность применения КПТ в комбинации с медикаментозной терапией, причем наличие коморбидного фона в виде СДВГ, обсессивно-компульсивного расстройства или тревожных расстройств не снизили эффективность КПТ.

Клиническое исследование Woods D. et al. (2011) детей с тиковыми расстройствами, прошедших КПТ, показало, что положительный ответ на КПТ был связан в первую очередь с улучшением показателей тревожности, агрессивного поведения и социального функционирования [4]. В рандомизированном контролируемом исследовании подростков и взрослых с тиками у тех, кто получил КПТ в комбинации с медикаментозной терапией, тики были менее выраженными по шкале YGTSS через 6–8 лет наблюдения, чем у тех, кто получил исключительно медикаментозную терапию [5].

Недавно для решения этой проблемы стали доступны интернет-программы обучения. Например, «TicHelper» — это интерактивная, самоуправляемая онлайн-программа с элементами КПТ для детей школьного возраста. Это 8-недельная программа, разработанная для обучения навыкам управления тиками, где дети и родители смогут узнать о тиках, например, как уменьшить триггеры тиков и использовать методы блокирования тиков [6-8]. Пользователи программы пытаются подавить свои тики, чтобы получить вознаграждение, как если бы они играли в видеоигру. Например, они зарабатывают баллы за подавление тиков, и чем дольше они подавляют свои тики, тем больше баллов они зарабатывают [9]. Интернет-поведенческая терапия дает пациентам и родителям больше доступа к научно обоснованным методам лечения и может быть эффективной в долгосрочной перспективе [10]. Кроме того, была разработана групповая КПТ для предоставления

возможности участия в сеансах психотерапии большему количеству пациентов [11]. Вероятно, она окажется более экономически эффективной, чем индивидуальная терапия, и предоставит пациентам возможность встречаться с другими пациентами и делиться своим опытом и поддержкой.

Список литературы

1. Pringsheim T., Okun M.S., Müller-Vahl K., Martino D., Jankovic J., Cavanna A.E., Woods D.W., Robinson M., Jarvie E., Roessner V., et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92:896–906. doi: 10.1212/WNL.0000000000007466.
2. Piacentini J., Woods D.W., Scahill L., Wilhelm S., Peterson A.L., Chang S., Ginsburg G.S., Deckersbach T., Dziura J., Levi-Pearl S., et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1929–1937. doi: 10.1001/jama.2010.607.
3. Sukhodolsky D.G., Woods D.W., Piacentini J., Wilhelm S., Peterson A.L., Katsovich L., Dziura J., Walkup J.T., Scahill L. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome. *Neurology*. 2017;88:1029–1036. doi: 10.1212/WNL.0000000000003710.
4. Woods D.W., Piacentini J.C., Scahill L., Peterson A.L., Wilhelm S., Chang S., Deckersbach T., McGuire J., Specht M., Conelea C.A., et al. Behavior therapy for tics in children: Acute and long-term effects on psychiatric and psychosocial functioning. *J. Child Neurol*. 2011;26:858–865. doi: 10.1177/0883073810397046.
5. Espil F.M. Ph.D. Dissertation. The University of Wisconsin-Milwaukee; Milwaukee, WI, USA: 2015. [(accessed on 3 June 2021)]. A Long Term Follow up to a Randomized Controlled Trial of Comprehensive Behavioral Intervention for Tics. Available online: <https://dc.uwm.edu/etd/996/>
6. Fründt O., Woods D., Ganos C. Behavioral therapy for Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurol. Clin. Pract.* 2017;7:148–156. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000348.
7. Wilhelm S., Peterson A.L., Piacentini J., Woods D.W., Deckersbach T., Sukhodolsky D.G., Chang S., Liu H., Dziura J., Walkup J.T., et al. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2012;69:795–803. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1528.

8. Conelea C.A., Wellen B.C.M. Tic Treatment Goes Tech: A Review of TicHelper.com. *Cogn. Behav. Pract.* 2017;24:374–381. doi: 10.1016/j.cbpra.2017.01.003.
9. Black J.K., Black K.J. Software for web-based tic suppression training. *F1000Research*. 2017;6:2150. doi: 10.12688/f1000research.13460.1.
10. Andrén P., Aspvall K., Fernández de la Cruz L., Wiktor P., Romano S., Andersson E., Murphy T., Isomura K., Serlachius E., Mataix-Cols D. Therapist-guided and parent-guided internet-delivered behaviour therapy for paediatric Tourette's disorder: A pilot randomised controlled trial with long-term follow-up. *BMJ Open*. 2019;9:e024685. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024685.
11. Nissen J.B., Kaergaard M., Laursen L., Parner E., Thomsen P.H. Combined habit reversal training and exposure response prevention in a group setting compared to individual training: A randomized controlled clinical trial. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2019;28:57–68. doi: 10.1007/s00787-018-1187-z.

6.3. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение при синдроме Туретта не является рутинным методом лечения и применяется лишь в случаях фармакорезистентных форм синдрома Туретта, и по сути является «методом-отчаяния». Глубокую стимуляцию мозга (deep brain stimulation, DBS) для лечения синдрома Туретта впервые применили V. Vandewalle et al. в 1999 году, используя в качестве мишени для имплантации электродов таламические ядра [2]. Количество операций при синдроме Туретта быстро увеличивалось и сопровождалось расширением спектра используемых для стимуляции подкорковых структур мозга. С 1999 по 2010 годы в 19 нейрохирургических центрах 10 стран мира было проведено 55 операций глубокой стимуляции мозга у пациентов с синдромом Туретта. В качестве точки-цели использовались наружный и внутренний сегменты бледного шара, дорсомедиальный таламус, субталамическое ядро, передневнутренний отдел внутренней капсулы. Результаты оперативного лечения во всех опубликованных клинических сериях были положительными: выраженность тиков уменьшалась на 15–85% (для оценки результатов использовалась Йельская общая шкала тяжести тиков) [3]. Механизм лечебного эффекта глубокой стимуляции мозга до сих пор не до конца ясен. Согласно современным представлениям, хроническая электростимуляция (более оправдан термин “нейромодуляция”) действует как “искусственный генератор потенциалов” мозга. Предполагается, что подаваемые высокочастотные импульсы “навязывают” стимулируемому ядру искусственный паттерн нейронных разрядов, обеспечивая тем самым десинхронизацию патологического ритма в сенсомоторных кругах. Помимо этого, глубокая стимуляция мозга вызывает значительное увеличение синтеза аденозинтрифосфата, что сопровождается аккумуляцией продукта ее метаболизма – аденозина, угнетающего возбуждающую нейротрансмиссию в таламусе. Обсуждается влияние глубокой стимуляции мозга на интенсивность выделения в мозге пептидных факторов роста и другие возможные механизмы действия, активирующие аденозиновые A1-рецепторы. Эффект модуляции наглядно подтверждается при воздействии глубокой стимуляции мозга на одну и ту же подкорковую структуру головного мозга (внутренний сегмент бледного шара, GPi) при двух противоположных по патогенезу заболеваниях – синдроме Туретта и болезни Паркинсона.

В русской литературе число публикаций по хирургическому лечению синдрома Туретта крайне незначительно [4, 5]. Так, с 2012 по 2021 годы в Научном центре неврологии (Москва) прооперировано 6 больных с синдромом Туретта. Пять пациентов – мужчины в возрасте от 18 до 31 года (18, 25, 26, 28,

31 год), оперирована также одна женщина 35 лет. Заболевание у всех 6 пациентов началось в возрасте от 5 до 7 лет. Все пациенты в течение длительного времени находились под наблюдением неврологов и получали консервативное лечение, включая нейролептики. До и после операции выраженность тиков у больных оценивалась по Йельской общей шкале тяжести тиков. Двум пациентам под контролем рентгеновской компьютерной томографии была выполнена двусторонняя имплантация электродов в вентральную область внутреннего сегмента бледного шара. Четырём пациентам под контролем магнитно-резонансной томографии была выполнена двусторонняя имплантация стимулирующих электродов в вентральную область внутреннего сегмента бледного шара. Результаты оперативного лечения во всех случаях были положительными. Тики уменьшились на 20–85%, в среднем на 37,5%. Отдаленные результаты оценивались в срок от 1 до 10 лет, эффект от операции был стабильным. Значимых осложнений не наблюдалось. Таким образом, метод двусторонней стимуляции бледного шара может эффективно использоваться для лечения тяжелых форм синдрома Туретта с выраженными инвалидизирующими тиками, не поддающимися традиционному консервативному лечению [1].

Таблица 15

**Эффективность глубокой стимуляции мозга
при синдроме Жили де ля Туретта [6]**

Автор, год	Количество пациентов	Уменьшение тяжести тиков
Akbarian-Tefaghi L. et al., 2017	15	38,2%
Zhang J. et al., 2014	13	52,1%
Diederich N.J. et al., 2005	1	47%
Zhu G.-Y. et al., 2019	4	45,1%
Kefalopoulou Z. et al., 2015	15	15,3%
Welter M.L. et al., 2017	19	40,2%
Cannon E. et al., 2012	11	51%
Smeets A. et al., 2016	15	69,7%
Massano J. et al., 2013	1	60,5%
Dong S. et al., 2012	2	55,9%
Testini P. et al., 2016	11	54%
Marano M. et al., 2019	1	69%
Servello D. et al., 2008	18	64,9%

Savica R. et al., 2012	3	70%
Schoenberg M.R. et al., 2015	5	24,2%
Molina R. et al., 2018	1	47,9%
Rossi P.J. et al., 2016	5	30%
Тюрников В. и др., 2022	5	37,5%

Опыт глубокой стимуляции мозга при синдроме Туретта европейских коллег представлен в обзоре Chou C. et al., (2023) [6]. Согласно обзору, мишенью при нейрохирургической стимуляции мозга также является внутренний сегмент бледного шара [6 - 8]. 9 исследований с двусторонней стимуляцией внутреннего сегмента бледного шара, объединённых в обзоре, сообщили об улучшении по Йельской общей шкале тяжести тиков, причем 5 исследований показали улучшение по крайней мере на 50%. Исследование китайских коллег Zhang J. et al. (2014) с участием 13 пациентов с синдромом Туретта с периодом наблюдения 13–80 месяцев после глубокой стимуляции мозга сообщило об улучшении Йельской общей шкалы тяжести тиков на 52,1% [9].

Список литературы:

1. Тюрников В. М., Симонян А. С., Гуша А. О. Синдром Туретта: хирургическое лечение фармакорезистентных форм // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2022. №2.
2. Vandewalle V et al. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus. Lancet. 1999;353(9154):724.
3. Billnitzer A, Jankovic J. Current management of tics and Tourette syndrome: behavioral, pharmacologic, and surgical treatments. Neurotherapeutics. 2020;17(4):1681-93.
4. Тюрников В.М. и др. Глубокая стимуляция мозга при синдроме Туретта с выраженными инвалидирующими тиками и генерализованной дистонии. В кн.: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. М., 2011: 284-6.
5. Tyurnikov VM et al. Neuromodulation of the central nervous system activity on the example of neuromodulation of the central nervous system: experience in surgical treatment of Tourette syndrome and Parkinson's disease. J. Asymmetry. 2016;10(4):85-9.

6. Chou CY, Agin-Liebes J, Kuo SH. Emerging therapies and recent advances for Tourette syndrome. *Heliyon*. 2023 Jan 7;9(1):e12874. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e12874.
7. Javed N., Cascella M. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2020. Neuroanatomy, Globus Pallidus.
8. Lanciego J.L., Luquin N., Obeso J.A. Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspect. Med.* 2012;2(12):a009621. doi: 10.1101/cshperspect.a009621. a009621.
9. Zhang J.G., et al. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(11):1506–1514. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.019.
10. Akbarian-Tefaghi L., et al. Refining the deep brain stimulation target within the limbic globus pallidus internus for tourette syndrome. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2017;95(4):251–258. doi: 10.1159/000478273.
11. Zhang J.G., et al. Long-term outcome of globus pallidus internus deep brain stimulation in patients with Tourette syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2014;89(11):1506–1514. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.019.
12. Diederich N.J., et al. Efficient internal pallidal stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: a case report. *Mov. Disord.* 2005;20(11):1496–1499. doi: 10.1002/mds.20551.
13. Zhu G.-Y., et al. Deep brain stimulation modulates pallidal and subthalamic neural oscillations in Tourette's syndrome. *Brain Behav.* 2019;9(12) doi: 10.1002/brb3.1450.
14. Kefalopoulou Z., et al. Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(6):595–605. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00008-3.
15. Welter M.L., et al. Anterior pallidal deep brain stimulation for Tourette's syndrome: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(8):610–619. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30160-6.
16. Cannon E., et al. Deep brain stimulation of anteromedial globus pallidus interna for severe Tourette's syndrome. *Am. J. Psychiatr.* 2012;169(8):860–866. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11101583.
17. Smeets A., et al. Deep brain stimulation of the internal globus pallidus in refractory tourette syndrome. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016;142. doi: 10.1016/j.clineuro.2016.01.020.
18. Massano J., et al. Successful pallidal deep brain stimulation in 15-year-old with Tourette syndrome: 2-year follow-up. *J. Neurol.* 2013;260. doi: 10.1007/s00415-013-7049-1.

- 19.Dong S., et al. Unilateral deep brain stimulation of the right globus pallidus internus in patients with tourette's syndrome: two cases with outcomes after 1 Year and a brief review of the literature. *J. Int. Med. Res.* 2012;40:2021–2028. doi: 10.1177/030006051204000545.
- 20.Testini P., et al. Centromedian-parafascicular complex deep brain stimulation for tourette syndrome: a retrospective study. *Mayo Clin. Proc.* 2016;91(2):218–225. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.11.016.
- 21.Marano M., et al. CM-Pf deep brain stimulation and the long term management of motor and psychiatric symptoms in a case of Tourette syndrome. *J. Clin. Neurosci.* 2019;62 doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.029.
- 22.Servello D., et al. Deep brain stimulation in 18 patients with severe Gilles de la Tourette syndrome refractory to treatment: the surgery and stimulation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2008;79(2):136–142. doi: 10.1136/jnnp.2006.104067.
- 23.Savica R., et al. Deep brain stimulation in tourette syndrome: a description of 3 patients with excellent outcome. *Mayo Clin. Proc.* 2012;87(1):59–62. doi: 10.1016/j.mayocp.2011.08.005.
- 24.Schoenberg M.R., et al. Five-months-postoperative neuropsychological outcome from a pilot perspective randomized clinical trial of thalamic deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Neuromodulation : J. Int. Neuromod. Soc.* 2015;18(2):97–104. doi: 10.1111/ner.12233.
- 25.Molina R., et al. Report of a patient undergoing chronic responsive deep brain stimulation for Tourette syndrome: proof of concept. *J. Neurosurg.* 2018;129(2):308–314. doi: 10.3171/2017.6.JNS17626.
- 26.Rossi P.J., et al. Scheduled, intermittent stimulation of the thalamus reduces tics in Tourette syndrome. *Park. Relat. Disord.* 2016;29 doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.05.033.

ГЛАВА VII

ИЗВЕСТНЫЕ ЛИЧНОСТИ С СИНДРОМОМ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА

Излечение синдрома Туретта в виде отсутствия моторных или вокальных тиков даже при комбинированной фармако- и когнитивно-поведенческой терапии трудно достижимо. Именно поэтому необходимо пациентов с синдромом Туретта обучить жить с некоторыми проявлениями тиков. Важно объяснить пациентам и их родителям что болезнь в какой-то степени признак индивидуальности их ребенка и что с проявлениями этого заболевания можно совершенно полно прожить долгую и насыщенную жизнь. Необходимо сформировать вокруг ребенка теплую и доброжелательную атмосферу, а не ругать его за каждое зажмуривание глаз, выкрикивание слов, шмыганье. Важно научиться жить с данной болезнью, «подружиться с ней» и принять свою уникальность.

В данной главе нами буду кратко описаны известные личности с синдромом Туретта, которые не смотря на свой диагноз смогли добиться вершин в разных сферах жизни: в музыке, в литературе, в кино и в спорте.

Вольфганг Амадей Моцарт (1756 – 1759) - один из величайших композиторов в истории музыки. Моцарт страдал синдромом Туретта. Современники Моцарта отмечали у него характерные моторные тики. Кроме того, в письмах композитора часто встречались вульгарные выражения и ругательства (копрофеномены), что также является распространенным

Сэмюэл Джонсон (1709 — 1784) — доктор философских наук, английский литературный критик, лексикограф и поэт эпохи Просвещения. Джонсон имел настолько большое значение в литературном развитии Великобритании, что период его работы был назван «веком Джонсона». Синдром Туретта во времена жизни поэта еще не был открыт, но у современных исследователей факт заболевания Джонсона не вызывает вопросов. Его друзья и знакомые описывали разнообразные и весьма тяжелые тики критика: он присвистывал, крутил головой, двигал всем телом. Также эксперты отмечают связь между креативностью Джонсона и заболеванием.

Тим Ховард - американский футболист венгерского происхождения. Ховард может похвастаться великолепной спортивной карьерой: обладатель трех Кубков Англии, участник трех чемпионатов мира по футболу, играл в сборной США и знаменитом английском клубе «Манчестер Юнайтед».

Он рассказал о борьбе с синдромом Туретта в автобиографии. Симптомы Ховарда начали проявляться в 10 лет, но диагноз не убедил тренеров и учителей в том, что это помешает его профессиональной карьере. Сам футболист уверен, что заболевание лишь помогло добиться ему высоких результатов в спорте.

Дэвид Бекхэм – известный футболист, член сборной Англии, самый высокооплачиваемый футболист по итогам 2011 года. У Бекхэма также диагностирован синдром Туретта, однако он эффективно справляется со своим расстройством. В случае Бекхэма болезнь выражается в навязчивости, которая заставляет расставлять вещи в идеальном порядке.

Билли Айлиш – американская певица, двукратный лауреат премии «Оскар», лауреат премии «Грэмми». Певица рассказала о заболевании уже на пике своей карьеры: она боялась, что иначе синдром будет определять ее образ в медиaprостранстве, диагноз был поставлен будущей звезде в 11 лет. Айлиш поделилась в интервью, что, если снимать ее достаточно долго, тики будут видны. Она начнет двигать ушами, бровями и мускулами на руках. По словам певицы, люди обычно реагируют на это смехом, однако Айлиш научилась совладать с тиками и приняла себя такой как есть.

Сег Роган - канадский актёр кино, кинорежиссёр, двукратный номинант на премию «Золотой глобус». Мама Сета Сэнди знала, что с ее сыном что-то не так, уже в четыре года: он не мог усидеть спокойно в детском саду, после обращения к врачу был выставлен диагноз синдром Туретта. Сам актер рассказал, что заболевание выражается у него в качестве подергивания головы. Однако симптомы заболевания, как мы видим, никак не повлияли на блестящую актерскую карьеру Рогана.

Как мы можем заметить люди с синдромом Туретта были и остаются успешны в различных сферах жизни. Это те люди, которые сумели совладать со своей болезнью, обуздать ее и жить полноценной жизнью не смотря на свое заболевание и вопреки ему. На сегодняшний день, цель врача на ряду с различными видами терапии помочь и научить пациентов жить с данным диагнозом, мотивировать двигаться дальше и добиваться своих целей не смотря на свое заболевание ведь как показали вышеизложенные примеры это возможный сценарий жизни!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Туретта представляет собой многофакторное неврологическое расстройство, которое характеризуется наличием непроизвольных, повторяющихся двигательных и вокальных тиков, а также часто ассоциируется с сопутствующими психоэмоциональными нарушениями, такими как обсессивно-компульсивное расстройство, тревожные расстройства и депрессия. Несмотря на то, что в последние десятилетия наблюдается значительный прогресс в исследовании этиологии и патогенеза синдрома Жилиа де ля Туретта, синдром продолжает оставаться сложной и многогранной проблемой в области клинической неврологии, психиатрии и педиатрии.

Современные исследования нейробиологических аспектов синдрома Жилиа де ля Туретта подтверждают гипотезу о мультифакториальной природе его возникновения. Существенная роль наследственности, что подчеркивается высокими показателями конкордантности у однояйцевых близнецов и семейными случаями заболевания. Прорывы в генетике, направленные на идентификацию специфических генетических маркеров, открывают новые горизонты в понимании молекулярных механизмов, лежащих в основе синдрома. Однако, несмотря на значительные успехи в области генетического анализа, в настоящее время невозможно точно предсказать риск развития синдрома Жилиа де ля Туретта на основе исключительно генетических факторов, что указывает на необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Нейрофизиологические исследования указывают на роль дисфункции базальных ганглиев, а также нарушений в стрио-паллидарной нейронной сети. Нарушения в функционировании дофаминергической системы, наряду с дисбалансом других нейромедиаторов, таких как серотонин и глутамат, создают основу для патологической активности в моторных центрах мозга, что приводит к формированию тиков. Однако, несмотря на наличие обоснованных нейробиологических теорий, ни одна из них не объясняет все аспекты патогенеза синдрома, что свидетельствует о сложности механизмов заболевания и требует дальнейшего уточнения моделей взаимодействия различных нейрохимических систем.

С клинической точки зрения, диагностика синдрома Жилиа де ля Туретта основывается на долгосрочном наблюдении за развитием симптомов и исключении других заболеваний с похожими проявлениями, таких как другие транзиторные тики или психогенные тики.

Что касается терапии, то несмотря на разнообразие фармакологических и психотерапевтических подходов, универсальной и высокоэффективной стратегии лечения до сих пор не существует. Лечение остается персонифицированным, включая медикаментозные средства, направленные на модуляцию нейротрансмиттерных систем, а также психотерапевтические вмешательства, такие как когнитивно-поведенческая терапия и поведенческая терапия, целью которых является снижение частоты и интенсивности тиков. Однако успешность лечения зависит от многих факторов, включая возраст пациента, сопутствующие психиатрические расстройства, а также социально-психологическую адаптацию.

Социальная стигматизация, сопряженная с синдромом Жили де ля Туретта, также представляет собой важный аспект, который существенно влияет на качество жизни пациентов. Недостаточная информированность общественности о сути заболевания приводит к неверным представлениям, стигматизации и дискриминации больных, что может усиливать психоэмоциональные расстройства и создавать дополнительные барьеры в социальной и профессиональной адаптации. Таким образом, на наш взгляд, необходимо сосредоточить усилия на повышении осведомленности и образовании среди населения, а также внедрении программ поддержки для пациентов с синдромом Туретта.

В заключении, следует подчеркнуть, что синдром Жили де ля Туретта продолжает оставаться значимой проблемой для медицины, требующей комплексного подхода к диагностике, лечению и социальной интеграции. Дальнейшие исследования в области нейробиологии, генетики и психологии, наряду с развитием новых методов терапии и повышения социальной осведомленности, являются необходимыми для улучшения понимания синдрома и создания более эффективных стратегий лечения.

15 февраля 2025

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

МЕЖДУНАРОДНАЯ ЙЕЛЬСКАЯ ШКАЛА ТЯЖЕСТИ ТИКОВ

(YGTSS, Leckman et al., 1989)

Ф.И.О.	Дата:	/	/
Исследователь:			

Оценка моторных тиков

Характеристика моторных тиков. Моторные тики часто начинаются в детском возрасте и характеризуются частыми резкими движениями, такие как быстрые мигания глаз или быстрое подергивание головой в стороны. Тики могут пароксизмально повторяться в течение дня и усиливаться в периоды переутомления или стресса. Большинство тиков появляются без предвестников и не всегда могут замечаться самим пациентом. Некоторым тикам предшествуют трудноуловимые позывы, которые тяжело охарактеризовать (непреодолимое желание царапаться или расчесывать). В большинстве случаев тики можно сдерживать на короткие периоды времени. Могут быть вовлечены многие части тела, но в большинстве случаев это голова, шея, плечевой пояс. В течение недель и месяцев моторные тики нарастают и убывают, а могут и вовсе сменяться новыми тиками.

Простые моторные тики могут характеризоваться как частые, отрывистые, насильственные движения, которые проявляются приступообразно. Сложные моторные тики - частые, стереотипно полуцеленаправленные движения, которые вовлекают больше одной группы мышц. Они могут встречаться в совокупности, например, гримасничанье лица с движениями в теле. Сложные тики могут быть неправильно поняты окружающими людьми. Сложные тики тяжело дифференцировать с компульсиями; однако, трудно наблюдать за сложными тиками при отсутствии простых тиков. Тики обычно более выраженнее проявляются в детском возрасте и могут самостоятельно исчезать в подростковом возрасте.

Возраст начала моторных тиков? _____

Охарактеризуйте первый моторный тик: _____

Начало тика было острым или постепенным? _____

Возраст появления тяжёлых моторных тиков? _____

Опросник симптоматических проявлений моторных тиков

В столбцах слева, пожалуйста, отметьте (х) тики, которые пациент

1) когда – либо испытывал;

2) испытывает в последнее время (в течение последней недели).

Возраст начала (указывать в годах), если пациент имел возможность зафиксировать. Также, в столбце определений тиков, пожалуйста, обведите и подчеркните тики, которые пациент испытывал (обведите или подчеркните предложенные варианты)

Когда-либо	В настоящее время	Возраст начала (в годах)	Пациент испытывает или другие отмечают принудительные и очевидно ненамеренные приступы:	Вариант
------------	-------------------	--------------------------	---	---------

- движения глаз.

			моргание глаз, зажмуривание глаз, резкие повороты глаз, поворот глаз в одну сторону, резкое открытие глазной щели	
			движения глазных яблок выглядят удивленными или шутливыми или фиксированы в одном направлении в течение короткого промежутка времени, как будто он или она услышал/а шум	

-движения носа, рта, языка или лицевое гримасничанье.

			подергивание носом, покусывание языка, прикусывание губ или облизывание губ, надувание губ, оскал или скрежетание зубами (бруксизм)	
			расширение ноздрей, как будто чувствует какой-то запах, улыбки или другие жесты, вовлекающие рот, сохраняющие забавное выражение лица, высовывание языка	

-подергивания/движения головой.

			касание плеча подбородком или приподнимание подбородка	
			отбрасывание головы назад, как будто откидывает волосы с глаз	

- подергивания/движения плечом.

			подергивание плечом.	
			приподнимание плеч, как будто говорит «я не знаю»	

-движения руки или кисти.

			быстрое сгибание или разгибание рук, привычка грызть ногти, пощелкивание суставами	
			почесывание волос руками или касание предметов, подсчет пальцами без какой-либо цели, тики письма, такие как, написание много раз одного и того же письма или слова, надавливание карандашом при письме.	

- движения ногой, стопой или пальцами ног.

			удары ногой, подпрыгивание, прогиб колена, сгибание или разгибание лодыжек; сотрясение, притоптывание ногой	
			делать шаг вперед и два шага назад, сидение на корточках, глубокий изгиб колена	

-движения животом/туловищем/тазом.

			напряжение мышц живота, ягодиц	
--	--	--	--------------------------------	--

-другие простые моторные тики.

			пожалуйста, напишите пример(ы):	

- другие сложные моторные тики.

			ощупывание	
			постукивание	
			пощипывание	
			процесс умывания	
			азартное поведение	
			стимулированные тики (тик, который	

			следует, например, услышав специфическое слово или фразу, увидев определенный объект, почувствовав специфический аромат). пожалуйста, напишите пример (ы):	
			грубые/непристойные жесты; непристойные жесты пальцев/рук.	
			необычные положения/позы.	
			изгибания или вращения при наклонах.	
			вращение на одной ноге.	
			повторение действий за кем-либо (эхопраксия)	
			внезапные тикоподобные импульсивные поведенческие расстройства. Пожалуйста, опишите:	
			тикоподобные поведенческие расстройства, которые могли травмировать/покалечить окружающих. Пожалуйста, опишите:	
			тикоподобные поведенческие расстройства, при которых возможно нанесение вреда самому себе. Пожалуйста, опишите:	

-- другие ненамеренные и очевидно нецеленаправленные моторные тики (которые не вписываются ни в какие предыдущие категории).

			Пожалуйста, опишите любые другие варианты моторных тикозных поведенческих изменений:	
--	--	--	--	--

--	--	--	--	--

Вокальные тики

Характеристика вокальных тиков. Вокальные тики обычно начинаются в детском возрасте, типично появляются после моторных тиков, но они могут дебютировать в качестве тикозного гиперкинеза. Они характеризуются внезапными воспроизведениями звуков, таких как поперхивание или шмыгание носом. Такие тики могут повторяться приступообразно в течение дня и усиливаться в периоды переутомления или стресса. Большинство тиков появляются без предвестников и не всегда могут замечаться самим пациентом. Некоторым тикам предшествуют трудноуловимые позывы, которые тяжело охарактеризовать (непреодолимое желание царапаться или расчесывать). В большинстве случаев тики можно сдерживать на короткие периоды времени. В течение недель и месяцев вокальные тики нарастают и убывают, а могут и вовсе смениться новыми тиками. Простые вокальные тики - произнесение быстрых, бессмысленных звуков, тогда как сложные вокальные тики - ненамеренное, повторное, нецеленаправленное произнесение слов, фраз или нецензурных утверждений, такие как произнесение ругательств (то есть, копролалия) или многократное повторение слов или фраз, произнесенных окружающими (то есть, эхолалия). Сложные тики тяжело дифференцировать с компульсиями; однако, трудно наблюдать за сложными тиками при отсутствии простых тиков. Часто существует тенденция характеризовать тики сложными определениями (например, “У меня сенная лихорадка, которая до сих пор сохраняется” даже притом, что это нехарактерно для данного времени года). Тики обычно тяжелее проявляются в детском возрасте и могут виртуально исчезать в подростковом возрасте.

Возраст начала первых вокальных тиков?_____

Охарактеризуйте первый вокальный тик:_____

Начало тика было острым или постепенным?_____

Возраст появления тяжёлых вокальных тиков?_____

Опросник симптоматических проявлений вокальных тиков

В столбцах слева, пожалуйста, отметьте (х) тики которые пациент

1) когда – либо испытывал;

2) испытывает в последнее время (в течение последней недели).

Возраст начала (указывать в годах), если пациент имел возможность зафиксировать. Также, в столбце разъяснений тиков, пожалуйста, обведите и подчеркните тики, которые пациент испытывал (обведите или подчеркните предложенные варианты).

Когда-либо	В настоящее время	Возраст начала (в годах)	Пациент испытывает или другие отмечают принудительные и очевидно ненамеренные приступы:	Вариант
			-покашливание	
			-поперхивание	
			-шмыганье носом	
			-посвистывание	
			-звуки, издаваемые животными или птицами	
			- Другие простые вокальные тики. Пожалуйста, перечислите:	
			-слоги. Пожалуйста, перечислите:	
			-слова. Пожалуйста, перечислите:	
			- грубые или непристойные слова или фразы. Пожалуйста, перечислите:	
			повторение, сказанного за кем-либо, только звуки, отдельные слова или предложения. Возможно повторение, того, что произносится по телевидению (эхолалия).	
			- многократное повторение чего-либо сказанного пациентом (палилалия).	

			- другие тикоподобные речевые нарушения, такие как внезапные изменения в тембре голоса или произношении. Пожалуйста, опишите:	
			Пожалуйста, опишите любые другие варианты вокальных тиков:	

Оценка тяжести

Количество	Моторные тики	Вокальные тики	
Отсутствуют			0
Единичные тики			1
Множественные дискретные тики (2-5)			2
Множественные дискретные тики (>5)			3
множественные дискретные тики плюс как единичный организованный образец множественных одновременных или последовательных тиков, где трудно различить дискретные тики			4
множественные дискретные тики плюс несколько (>2) многократно распределенных пароксизмов одновременных или последовательных тиков, среди которых трудно различить дискретные тики			5

Частота	моторные тики	вокальные тики	
Отсутствуют			0
Редко Тики присутствовали в течение предыдущей недели. Эти нарушения происходят нечасто, часто, но не ежедневно. Если тиковые приступы наблюдаются, они кратки и необычны.			1

Иногда Определенные тиковые расстройства обычно присутствуют ежедневно, но в течение дня интервалы времени свободные тиков длительные. Тиковые приступы могут возникать случайно и не длиться больше нескольких минут за один раз.			2
Часто Определенные тики присутствуют ежедневно. Появление тика с интервалом в 3 часа - обычно. Тиковые приступы происходят регулярно, но могут быть ограничены единственной установкой.			3
Почти всегда Определенные тики присутствуют фактически каждый бодрствующий час каждого дня, и периоды длительных приступов тика происходят регулярно. Приступы тиков распространены и не ограничены единственной установкой.			4
Всегда Определенные тики присутствуют фактически все время. Временные интервалы свободные от тика определить трудно, и длиться они максимум от 5 до 10 минут.			5

Интенсивность	моторные тики	вокальные тики	
Отсутствуют			0
Минимальная интенсивность Тики не видимы или не слышны (основанные исключительно на частном опыте пациента) или тики менее выражены, чем сопоставимые добровольные действия и обычно не замечаются из-за их интенсивности.			1
Средняя интенсивность Тики не менее выражены, чем сопоставимые добровольные действия или высказывания и обычно не замечаются из-за их интенсивности.			2
Умеренная интенсивность Тики более выражены, чем сопоставимые добровольные действия, но не вне диапазона нормального выражения для			3

сопоставимых добровольных действий или высказываний. Они могут привлекать внимание человека из-за их выраженного характера.			
Выраженная интенсивность Тики более выражены, чем сопоставимые добровольные действия или выражения и имеют характерный "преувеличенный" характер. Такие тики часто привлекают внимание человека из-за их выраженного и преувеличенного характера.			4
Серьёзная интенсивность Тики чрезвычайно выражены и преувеличены в выражении. Эти тики привлекают внимание человека и могут привести к риску телесного повреждения (случайный, вызванный или нанесенный самому себе) в силу их значительной выраженности.			5

Уровень сложности	моторные тики	вокальные тики	
Не выражен В настоящем все тики четко характеризуются как "простые" (внезапные, краткие, не целенаправленные).			0
Пограничный Некоторые тики не являются однозначно "простыми" по характеру.			1
Средний Некоторые тики однозначно "сложные" (целестремленные) и подражают кратким "автоматическим" поведениям, таким как груминг, слоги или значимо имитируют такие выражения как "ага", "привет", которые мог быть заранее подготовлены.			2
Умеренный Некоторые тики более "сложные" (более целестремленные и длительные по характеру) и могут			3

возникнуть на людях, их бывает трудно скрыть, но они могут быть расценены как вариант нормального поведения или речи (эхолалия).			
Выраженный Некоторые тики очень "сложные" по характеру и имеют тенденцию возникать на длительных мероприятиях, скрыть которые бывает трудно и они не могут быть расценены как вариант нормального поведения или речи из-за их продолжительности и/или их необычного, несоответствующего, причудливого или непристойного характера (длительное гримасничанье, ощупывания гениталий, эхолалия, атипичность речи, более длительные речевые приступы: "Что Вы подразумеваете?", неоднократные высказывания "фу-у" или "ш-ш-ш").			4
Серьёзный Некоторые тики возникают в виде длительных приступов организованного поведения или речи, которые невозможно скрыть или расценить как вариант нормального поведения из-за их продолжительности и/или чрезвычайно необычного, несоответствующего, причудливого или непристойного характера (длительные моторные или фонические тики, копропраксия, копролалия).			5

Интерференция	моторные тики	вокальные тики	
Отсутствует			0
Минимальная			
Тики присутствуют, но они не влияют на поведение или речь.			1
Умеренная			
Тики присутствуют, но иногда влияют на поведение или речь.			2
Выраженная			
Тики часто влияют на поведение или речь.			3

Значительная Тики часто влияют на поведение или речь и они иногда срывают ход целенаправленного действия или речевого акта.			4
Серьёзная Присутствие тиков часто срывает ход целенаправленных действий или речевых актов.			5

Осложнение			
Отсутствует			0
Минимальное Тики ассоциируются с трудностями в самооценке, в семейной жизни, в социальном восприятии или в школе, или на работе (редко возникает беспокойство о влиянии тиков на будущее, напряжение внутрисемейных отношений из-за тиков, напряжение отношений с друзьями, печальные комментарии по поводу присутствия тиков).		1 0	
Умеренное Тики ассоциируются с незначительными трудностями в самооценке, семейной жизни, социальном восприятии или на работе или в школе.		2 0	
Выраженное Тики ассоциируются с определенными проблемами в семейной жизни, самооценке, социальном восприятии или в школе или на работе (эпизоды дисфории, периодических стрессовых ситуаций в семье, частыми передразниваниями ровесниками или эпизодическом социальном невосприятии, периодическом разрушительном влиянии в школе или на работу из-за тиков).		3 0	
Значительное Тики ассоциируются с основными проблемами самооценки, в семейной жизни, социальном восприятии или с проблемами на работе или в школе..		4 0	

Серьёзное Тики ассоциируются с чрезвычайными трудностями в чувстве собственного достоинства, семейной жизни, социальном восприятии или в школе или на работе (серьёзная депрессия с суицидальными мыслями, разрушением семьи (разделение/развод), разрушением социальных тиков - строго ограниченная жизнь из-за социального клейма и социального пренебрежения, отчисление из школы или потери работы).		50
--	--	----

ПОДСЧЕТ

	количество (0-5)	частота (0-5)	интенсивность (0-5)	сложность (0-5)	интерференция (0-5)	общий балл (0-25)
Тяжесть моторных тиков						
Тяжесть вокальных тиков						

Оценка общей тяжести тиков = тяжесть моторных тиков + тяжесть вокальных тиков (0-50)	
Общая оценка по Международной Йельской шкале тяжести тиков = общая тяжесть тиков + осложнение (0-100)	

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

ШКАЛА ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ СИМПТОМОВ ЙЕЛЯ-БРАУНА

Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS),

(Goodman et al., 1989)

Ф.И.О.

Пол: ☐ Мужской ☐ Женский

Возраст:

Дата _____

Исследователь: _____

Обсессии – повторяющиеся, настойчивые навязчивые мысли, вызывающие тревогу и психологический дискомфорт (например, мысль о том, что забыл закрыть дверь, уходя из дома или мысль по поводу заражения из-за прикосновения к грязному предмету).

Компульсии – часто повторяющиеся навязчивые действия и ритуалы (например, мытье рук, проверка чего-либо), вызванные как необходимость в ответ на навязчивые мысли и направлены на нейтрализацию нежелательных событий или ситуаций, связанных с ними.

Прочитайте, пожалуйста, утверждения, приведенные ниже, и отметьте ответы, наиболее соответствующие Вашему состоянию

ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ ОБСЕССИЙ

1. Сколько времени в течение суток у Вас бывают обсессии?

- 0. не отмечаются вообще
- 1. навязчивые мысли бывают менее 1-го часа в течение дня
- 2. навязчивые мысли отмечаются 1-3 часа в течение дня
- 3. навязчивые мысли бывают 3-8 часов в течение дня
- 4. навязчивые мысли бывают более 8 часов в течение дня

2. Насколько обсессии нарушают Вашу повседневную жизнедеятельность?

- 0. не нарушают вовсе
- 1. навязчивые мысли оказывают незначительное влияние на мою повседневную деятельность
- 2. навязчивые мысли в значительной степени негативно влияют на мою повседневную деятельность, однако мне, в целом, удастся сохранить обычный режим жизнедеятельности
- 3. в результате навязчивых мыслей мой повседневный образ жизни сильно нарушен
- 4. в результате навязчивых мыслей мой повседневный образ жизни нарушен полностью

3. Испытываете ли Вы психологический дискомфорт из-за обсессий?

- 0. нет
- 1. я испытываю незначительный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей

2. я испытываю значительный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей, но в целом, чувствую себя удовлетворительно
 3. я испытываю сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей, и это значительно влияет на мое самочувствие
 4. практически в течение всего дня я испытываю очень сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых мыслей
4. Сопротивление обсессиям
0. я практически всегда я могу сопротивляться обсессиям
 1. в большинстве случаев я хорошо могу сопротивляться обсессиям
 2. в некоторых случаях я хорошо могу сопротивляться обсессиям
 3. в большинстве случаев я не могу сопротивляться обсессиям
 4. я вообще не могу сопротивляться обсессиям
5. Контроль над обсессиями
0. я полностью контролирую свои обсессии
 1. в большинстве случаев я контролирую свои обсессии
 2. в некоторых случаях я контролирую свои обсессии
 3. я лишь незначительно могу контролировать свои обсессии
 4. я вообще не могу контролировать свои обсессии

ОЦЕНКА ПО ШКАЛЕ КОМПУЛЬСИЙ

1. Сколько времени в течение суток у Вас занимает компульсии?
 0. я вовсе не совершаю навязчивые действия и ритуалы
 1. я трачу на навязчивые действия и ритуалы до 1-го часа в течение суток
 2. я трачу на навязчивые действия и ритуалы 1-3 часа в течение суток
 3. я трачу на навязчивые действия и ритуалы 3-8 часов в течение суток
 4. я трачу на навязчивые действия и ритуалы более 8 часов в течение суток
2. Насколько компульсии нарушают Вашу повседневную жизнедеятельность?
 0. не нарушают вовсе
 1. навязчивые действия и ритуалы оказывают незначительное влияние на мою повседневную деятельность
 2. навязчивые действия и ритуалы в значительной степени негативно влияют на мою повседневную деятельность, однако мне, в целом, удастся сохранить обычный режим жизнедеятельности
 3. в результате навязчивых действий и ритуалов мой повседневный образ жизни сильно нарушен

4. в результате навязчивых действий и ритуалов мой повседневный образ жизни нарушен полностью
3. Испытываете ли Вы психологический дискомфорт из-за компульсий
0. нет
 1. я испытываю незначительный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов
 2. я испытываю значительный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов, но в целом, чувствую себя удовлетворительно
 3. я испытываю сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов, и это значительно влияет на мое самочувствие
 4. практически в течение всего дня я испытываю очень сильный психологический дискомфорт из-за навязчивых действий и ритуалов
4. Соппротивление компульсиям
0. я практически всегда я могу удержать себя от совершения навязчивых действий и ритуалов
 1. в большинстве случаев я могу удержать себя от совершения навязчивых действий и ритуалов
 2. я иногда могу удержать себя от совершения навязчивых действий и ритуалов
 3. в большинстве случаев я не могу удержать себя от совершения навязчивых действий и ритуалов
 4. я вообще не могу удержать себя от совершения навязчивых действий и ритуалов
5. Контроль над компульсиями
0. я полностью контролирую свои навязчивые действия и ритуалы
 1. в большинстве случаев я контролирую свои навязчивые действия и ритуалы
 2. я иногда могу контролировать свои навязчивые действия и ритуалы
 3. я лишь незначительно могу контролировать свои навязчивые действия и ритуалы
 4. я вообще не могу контролировать свои навязчивые действия и ритуалы

Оценка суммарного балла: 0-7 – субклиническое состояние; 8-15 – обсессивно-компульсивное расстройство легкой степени выраженности; 16-23 – обсессивно-компульсивное расстройство средней степени тяжести; 24-31 – обсессивно-компульсивное расстройство тяжелой степени; 32-40 – обсессивно - компульсивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Шкала оценки СДВГ Свенсона, SNAP-IV

		Никогда (0)	Иногда (1)	Часто (2)	Очень часто (3)
1	Часто неспособен удерживать внимание на деталях, допускает ошибки, связанные с невнимательностью, в школьных заданиях или других активностях.				
2	Часто с трудом сохраняет внимание при выполнении заданий или во время игр.				
3	Часто складывается впечатление о том, что ребенок не слушает обращенную к нему речь				
4	Часто не придерживается предлагаемых инструкций, и не доводит до конца выполнение своих обязанностей или домашней работы.				
5	Часто испытывает сложности в организации самостоятельного выполнения заданий и других видов деятельности.				
6	Обычно избегает, высказывает недовольство и сопротивляется вовлечению в выполнение заданий, которые требуют длительного сохранения умственного напряжения (например, при выполнении школьных заданий, домашней работы).				
7	Часто теряет вещи, необходимые для занятий в школе и дома (например: игрушки, школьные принадлежности, карандаши, книги, рабочие инструменты).				
8	Легко отвлекается на посторонние стимулы.				
9	Часто проявляет забывчивость в повседневных ситуациях.				
10	Часто наблюдаются беспокойные движения рук и ног, сидя на стуле («крутится и вертится»).				
11	Часто встает со своего места в классе во время уроков или в других ситуациях, когда нужно оставаться на месте.				
12	Часто проявляет бесцельную двигательную активность: бегает, крутится, пытается куда-то залезть, причем в таких ситуациях, когда это не приемлемо.				
13	Обычно не может тихо, спокойно играть или заниматься чем-то на досуге.				
14	Часто находится в постоянном движении и ведет себя так, «как будто к нему прикрепили мотор».				
15	Часто бывает болтливым.				
16	Часто отвечает на вопросы, не задумываясь, не выслушав их до конца.				
17	Обычно с трудом дожидается своей очереди в различных ситуациях.				
18	Часто мешает другим, пристает к окружающим (например, вмешивается в разговор).				

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Текст шкалы ситуативной тревожности

Ф.И.О. _____ Дата _____

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете в ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку правильных и неправильных ответов нет. Обычно первый ответ, который приходит в голову, является наиболее правильным, адекватным Вашему состоянию.

УТВЕРЖДЕНИЯ		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
2	Я спокоен	1	2	3	4
2	Мне ничто не угрожает	1	2	3	4
3	Я нахожусь в напряжении	1	2	3	4
4	Я испытываю сожаление	1	2	3	4
5	Я чувствую себя свободно	1	2	3	4
6	Я расстроен	1	2	3	4
7	Меня волнуют возможные неудачи	1	2	3	4
8	Я чувствую себя отдохнувшим	1	2	3	4
9	Я встревожен	1	2	3	4
10	Я испытываю чувство внутреннего удовлетворения	1	2	3	4
11	Я уверен в себе	1	2	3	4
12	Я нервничаю	1	2	3	4
13	Я не нахожу себе места	1	2	3	4
14	Я взвинчен	1	2	3	4
15	Я не чувствую скованности, напряженности	1	2	3	4
16	Я доволен	1	2	3	4
17	Я озабочен	1	2	3	4
18	Я слишком возбужден и мне не по себе	1	2	3	4
19	Мне радостно	1	2	3	4
20	Мне приятно	1	2	3	4

Текст шкалы личностной тревожности

Инструкция. Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните цифру в соответствующей графе справа в зависимости от того, как вы себя чувствуете ОБЫЧНО.

УТВЕРЖДЕНИЯ		Нет, это не так	Пожалуй, так	Верно	Совершенно верно
21	Я испытываю удовольствие	1	2	3	4
22	Я очень легко устаю	1	2	3	4
23	Я легко могу заплакать	1	2	3	4
24	Я хотел бы быть таким же счастливым, как другие люди	1	2	3	4
25	Нередко я проигрываю из-за того что недостаточно быстро принимаю решения	1	2	3	4
26	Обычно я чувствую себя бодрым	1	2	3	4
27	Я спокоен, хладнокровен и собран	1	2	3	4
28	Ожидаемые трудности обычно очень беспокоят меня	1	2	3	4
29	Я слишком переживаю из-за пустяков	1	2	3	4
30	Я вполне счастлив	1	2	3	4
31	Я принимаю все близко к сердцу	1	2	3	4
32	Мне не хватает уверенности в себе	1	2	3	4
33	Обычно я чувствую себя в безопасности	1	2	3	4
34	Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей	1	2	3	4
35	У меня бывает хандра	1	2	3	4
36	Я доволен	1	2	3	4
37	Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня	1	2	3	4
38	Я так сильно переживаю свои разочарования, что потом долго не могу забыть о них	1	2	3	4
39	Я уравновешенный человек	1	2	3	4
40	Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах	1	2	3	4

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Текст опросника Филлипса

1. Трудно ли тебе держаться на одном уровне знаний со всем классом?
2. Волнуешься ли ты, когда учитель говорит, что собирается проверить, насколько ты знаешь материал?
3. Трудно ли тебе работать в классе так, как этого хочет учитель?
4. Снится ли тебе временами, что учитель в ярости от того, что ты не знаешь урок?
5. Случалось ли, что кто-нибудь из твоего класса бил или ударял тебя?
6. Часто ли тебе хочется, чтобы учитель не торопился при объяснении нового материала, пока ты не поймешь, что он говорит?
7. Сильно ли ты волнуешься при ответе или выполнении задания?
8. Случается ли с тобой, что ты опасешься высказываться на уроке, потому что боишься сделать глупую ошибку?
9. Дрожат ли у тебя колени, когда тебя вызывают отвечать?
10. Часто ли твои одноклассники смеются над тобой, когда вы играете в разные игры?
11. Случается ли, что тебе ставят более низкую оценку, чем ты ожидал?
12. Волнует ли тебя вопрос о том, не оставят ли тебя на второй год?
13. Стараешься ли ты избегать игр, в которых делается выбор, потому что тебя, как правило, не выбирают?
14. Бывает ли временами, что ты весь дрожишь, когда тебя вызывают отвечать?
15. Часто ли у тебя возникает ощущение, что никто из твоих одноклассников не хочет делать то, что хочешь ты?
16. Сильно ли ты волнуешься перед тем как начать выполнять задание?
17. Трудно ли тебе получать такие отметки, каких ждут от тебя родители?
18. Боишься ли ты временами, что тебе станет дурно в классе?
19. Будут ли твои одноклассники смеяться над тобой, если ты сделаешь ошибку при ответе?
20. Похож ли ты на своих одноклассников?
21. Выполнив задание, беспокоишься ли ты о том, хорошо ли с ним справился?
22. Когда ты работаешь в классе, уверен ли ты в том, что все хорошо запомнишь?
23. Снится ли тебе иногда, что ты в школе и не можешь ответить на вопрос учителя?
24. Верно ли, что большинство ребят относится к тебе по-дружески?

25. Работаешь ли ты более усердно, если знаешь, что результаты твоей работы будут сравниваться в классе с результатами твоих одноклассников?
26. Часто ли мечтаешь о том, чтобы поменьше волноваться, когда тебя спрашивают?
27. Боишься ли ты временами вступить в спор?
28. Чувствуешь ли ты, что твое сердце начинает сильно биться, когда учитель говорит, что собирается проверить твою готовность к уроку?
29. Когда ты получаешь хорошие отметки, думает ли кто-нибудь из твоих друзей, что ты хочешь выслужиться?
30. Хорошо ли ты себя чувствуешь с теми из твоих одноклассников, к которым ребята относятся с особым вниманием?
31. Бывает ли, что некоторые ребята в классе говорят что-то, что тебя задает?
32. Как ты думаешь, теряют ли расположение остальных те ученики, которые не справляются с учебной?
33. Похоже ли на то, что большинство твоих одноклассников не обращают на тебя внимания?
34. Часто ли ты боишься выглядеть нелепо?
35. Доволен ли ты тем, как к тебе относятся учителя?
36. Помогает ли твоя мама в организации вечеров, как другие мамы твоих одноклассников?
37. Волновало ли тебя когда-нибудь, что думают о тебе окружающие?
38. Надеешься ли ты в будущем учиться лучше, чем раньше?
39. Считаешь ли ты, что одеваешься в школу так же хорошо, как и твои одноклассники?
40. Часто ли, отвечая на уроке, ты задумываешься о том, что думают о тебе в это время другие?
41. Обладают ли способные ученики какими-то особыми правами, которых нет у других ребят в классе?
42. Злятся ли некоторые из твоих одноклассников, когда тебе удастся быть лучше их?
43. Доволен ли ты тем, как к тебе относятся одноклассники?
44. Хорошо ли ты себя чувствуешь, когда остаешься один на один с учителем?
45. Высмеивают ли временами одноклассники твою внешность и поведение?
46. Думаешь ли ты, что беспокоишься о своих школьных делах больше, чем другие ребята?
47. Если ты не можешь ответить, когда тебя спрашивают, чувствуешь ли ты, что вот вот расплачешься?
48. Когда вечером ты лежишь в постели, думаешь ли ты временами с беспокойством о том, что будет завтра в школе?

49. Работая над трудным заданием, чувствуешь ли ты порой, что совершенно забыл вещи, которые хорошо знал раньше?
50. Дрожит ли слегка твоя рука, когда ты работаешь над заданием?
51. Чувствуешь ли ты, что начинаешь нервничать, когда учитель говорит, что собирается дать классу задание?
52. Пугает ли тебя проверка твоих знаний в школе?
53. Когда учитель говорит, что собирается дать классу задание, чувствуешь ли ты страх, что не справишься с ним?
54. Снилось ли тебе временами, что твои одноклассники могут сделать то, что не можешь ты?
55. Когда учитель объясняет материал, кажется ли тебе, что твои одноклассники понимают его лучше, чем ты?
56. Беспokoишься ли ты по дороге в школу, что учитель может дать классу проверочную работу?
57. Когда ты выполняешь задание, чувствуешь ли ты обычно, что делаешь это плохо?
58. Дрожит ли слегка твоя рука, когда учитель просит сделать задание на доске перед всем классом?

Бланк для ответов

Фамилия, имя _____

Класс _____ Дата проведения _____

1			11			21			31			41			51		
2			12			22			32			42			52		
3			13			23			33			43			53		
4			14			24			34			44			54		
5			15			25			35			45			55		
6			16			26			36			46			56		
7			17			27			37			47			57		
8			18			28			38			48			58		
9			19			29			39			49					
10			20			30			40			50					

РЕЦЕНЗИЯ 1

Научная монография "Синдром Жиля де Ля Туретта: эволюция представлений и современное состояние проблемы" представляет собой фундаментальный научный труд, посвященный изучению одного из наиболее сложных неврологических расстройств. Авторы проделали огромную работу, обобщив многолетние исследования и достижения, касающиеся синдрома Туретта, что делает данное издание ценным ресурсом как для специалистов, так и для широкой аудитории, интересующейся данной темой.

Монография выделяется своей структурированностью и логичностью изложения материала. В ней последовательно рассматриваются ключевые аспекты синдрома, начиная с его исторического контекста и заканчивая современными подходами к диагностике и лечению. Это позволяет читателю не только получить полное представление о синдроме, но и проследить эволюцию научных взглядов на него. Авторы удачно подчеркивают, что синдром Туретта — сложное психоневрологическое расстройство, требующее комплексного подхода к диагностике и лечению.

Одной из сильных сторон данной монографии является акцентирование внимания на междисциплинарном подходе в лечении синдрома Туретта. Актуальные исследования показывают, что синдром Туретта не может быть полностью понят в рамках только неврологии; психиатрия, психология и социальные науки также играют ключевую роль. В этом контексте авторы рассматривают влияние психосоциальных факторов, таких как стресс, гендерные аспекты и культурные различия на проявления синдрома. Это подчеркивает важность учета различных факторов в процессе диагностики и терапии, создавая тем самым более полное понимание проблематики.

Кроме того, большая ценность монографии заключается в ее исследовательском характере. Авторы детально исследуют современные нейробиологические и генетические аспекты, выделяя значимые нейронные цепи и генетические маркеры заболевания. Это не только расширяет горизонты научного знания, но и может повлиять на будущее направление исследований и разработку новых методов лечения.

Важным аспектом, который также стоит отметить, является обсуждение инновационных методов лечения. Нейромодуляция становится все более актуальным в контексте терапии синдрома Туретта. Авторы подробно описывают этот метод, его механизмы действия и эффективность, что дает читателю представление о возможностях индивидуализированного подхода к терапии. Это особенно важно в свете растущего интереса к более

«персонализированным» методам лечения, которые могут значительно улучшить качество жизни пациентов.

Научная монография "Синдром Жиля де Ля Туретта: эволюция представлений и современное состояние проблемы" является важным вкладом в научную литературу, который не только обогащает знания о синдроме, но и способствует дальнейшему развитию исследований в этой области. Рекомендуем данное издание всем, кто интересуется синдромом Туретта, включая студентов, исследователей и практикующих врачей. Практическая значимость работы и ее высокий научный уровень делают ее необходимым источником для всех, кто стремится глубже понять это сложное расстройство и его влияние на жизнь пациентов и их семей.

Наталья Викторовна Скрипченко

заслуженный деятель науки Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор,

заместитель директора по научной работе

Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

федерального медико-биологического агентства России,

заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей

Санкт-Петербургского государственного медицинского университета

Минздрава России (г. Санкт-Петербург)

РЕЦЕНЗИЯ 2

Научная монография «Синдром Жилиа де ля Туретта: эволюция представлений и современное состояние проблемы» представляет собой фундаментальный научный труд, который в полной мере отражает многогранность и сложность синдрома Жилиа де ля Туретта, и является важным вкладом в современную психоневрологию. Авторы, с глубокой научной проницательностью и тщательностью, анализируют историю изучения этого синдрома, его эволюцию и современные подходы к диагностике и лечению. Работа заслуживает высоких оценок как за её фундаментальность, так и за практическую значимость.

Одним из главных достоинств монографии является её структурированность и системный подход к материалу. Авторы детально рассматривают различные исторические этапы становления представлений о синдроме, начиная от первых описаний и до последних достижений в области неврологии, педиатрии, нейробиологии и психиатрии. Это позволяет читателю проследить, как менялось восприятие этого заболевания в научной среде, а также как развивалась клиническая диагностика. Весь материал логически выстроен, и каждый новый раздел связан с предыдущим, что помогает избежать путаницы и делает изложение материала доступным для широкой аудитории, включая не только научных сотрудников, но и студентов.

Особое внимание стоит уделить тому, как авторы акцентируют внимание на последних достижениях в области нейронаук. Современное состояние проблемы синдрома Жилиа де ля Туретта представлено в монографии в контексте новых методов диагностики, таких как нейровизуализация, и современных подходов к лечению, включая фармакотерапию и психотерапевтические вмешательства. Эти разделы особенно ценны для практикующих врачей, так как они предлагают конкретные рекомендации и анализируют последние научные открытия. В монографии раскрываются механизмы патогенеза синдрома с учётом генетических факторов, что позволяет лучше понять, как различные биологические и экологические факторы влияют на развитие заболевания.

Особого внимания заслуживает раздел, посвящённый коморбидным нейropsychиатрическим расстройствам при синдроме Жилиа де ля Туретта. Авторы подчёркивают важность мультидисциплинарного подхода к лечению таких пациентов, включая работу не только медикаментозное лечение, но и когнитивно-поведенческую терапию. Это показывает скрупулёзный подход

авторов к проблеме, которая включает не только медицинские, но и социальные и психологические аспекты терапии.

Также следует отметить значительный вклад авторов в развитие теоретических и практических аспектов понимания синдрома.

Книга наполнена не только фактами и результатами научных исследований, но и системными аналитическими размышлениями, что позволяет читателю не только усвоить материал, но и задуматься о перспективах дальнейших исследований в этой области. Упор на мультифакториальность синдрома, его психосоциальные и нейробиологические компоненты, а также сложность его диагностики и лечения, превращают работу в мощный источник для будущих исследований.

Помимо этого, монография изобилует ссылками на авторитетные источники, что придаёт ей академическую значимость и помогает в дальнейших научных поисках.

В заключение, «Синдром Жиля де ля Туретта: эволюция представлений и современное состояние проблемы» — это не только научная монография, но и книга, которая вносит значимый вклад в современную психоневрологическую литературу. Это важное издание, которое, безусловно, окажет влияние на развитие науки и практики, а также послужит полезным руководством для врачей, студентов и исследователей в области неврологии, нейропсихологии, психиатрии и педиатрии.

Зулейха Абдуллазяновна Залялова

доктор медицинских наук, профессор,

профессор кафедры неврологии и реабилитации

Казанского государственного медицинского университета

Минздрава России,

руководитель Республиканского центра

экстропирамидной патологии и ботулинотерапии

Минздрава Республики Татарстан (г. Казань)

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Для заметок



Нурматова Дилором Абдусаламовна

Детский невролог высшей квалификационной категории, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением неврологии Городской детской клинической больницы №1 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. ORCID: 0009-0002-2031-8940



Жукова Наталья Григорьевна

Невролог высшей квалификационной категории, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0001-6547-6622



**Сайфитдинхужаев Зайнутдинхужа
Фазлиддинхужа угли**

Лаборант-исследователь кафедральной научно-образовательной лаборатории когнитивной нейрофизиологии психосоматических отношений Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Международного общества расстройств движений. ORCID: 0009-0007-2184-2708



Охунбаев Жахонгир Музаффар угли

Детский невролог отделения неврологии Городской детской клинической больницы №1 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. ORCID: 0009-0002-7312-7750



9 789910 661334