

## СИНДРОМ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Александр Генрихович Софронов<sup>1</sup>, Дмитрий Евгеньевич Зайцев<sup>2</sup>,  
Илья Дмитриевич Зайцев<sup>1</sup>, Николай Андреевич Титов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

<sup>2</sup>Психоневрологический центр Д.Е. Зайцева, 191040, г. Санкт-Петербург,  
Лиговский пр., 50, лит. Ф, e-mail: dr.zaytsev.ilya@gmail.com

### Реферат

В статье рассмотрены и проанализированы современные взгляды на классификацию, патогенез, диагностику и лечение синдрома Жилия де ля Туретта и коморбидных психических расстройств. Описаны возрастные и гендерные особенности их течения. По мнению многих психиатров, одно из наиболее важных направлений — изучение коморбидных психических расстройств при синдроме Туретта, которые не позволяют своевременно его диагностировать. Несколько авторов предлагают концептуализировать определённые коморбидные расстройства как самостоятельные, не имеющие общих цепей патогенеза с синдромом Туретта. К наименее изученным коморбидным расстройствам при этом синдроме относят эпилепсию, хотя противоэпилептические препараты могут быть эффективны при лечении пациентов, страдающих синдромом Туретта. Принимая во внимание сложность диагностики этого синдрома при наличии коморбидных психических расстройств, ряд авторов приходят к выводу о том, что пациент должен получать лечение по поводу диагностированного сопутствующего расстройства. Однако по результатам клинических наблюдений других авторов, есть данные об усугублении течения как синдрома Туретта, так и коморбидных расстройств при вышеописанной терапевтической тактике. Генетические и инструментальные методы исследования также не выявляют однозначных диагностических критериев. Авторы статьи делают заключение о том, что вопросы диагностики и лечения синдрома Жилия де ля Туретта во многом остаются нерешёнными.

**Ключевые слова:** синдром Туретта, тики, вокализмы, копролалия, копропраксия, коморбидные расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности, обсессивно-компульсивное расстройство.

### GILLES DE LA TOURETTE SYNDROME. CLINICAL DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC FEATURES

Aleksandr G. Sofronov<sup>1</sup>, Dmitrij E. Zaytsev<sup>2</sup>,  
Il'ya D. Zaytsev<sup>1</sup>, Nikolaj A. Titov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after  
I.I. Mechnikov, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str, 41;  
<sup>2</sup>D.E. Zaytsev Psychoneurological Center, 191040, St. Petersburg,  
Ligovsky pr., 50, letter Ф, e-mail: dr.zaytsev.ilya@gmail.com

### Abstract

The article presents and analyzes current views on the classification, pathogenesis, diagnostic and treatment of Gilles de la Tourette syndrome. The age and gender features of the course of Tourette syndrome (TS) and comorbid disorders are described. In many psychiatrists' opinion one of the most important courses is the

study of psychiatric comorbidities in TS, which do not allow timely diagnosing of TS. Several authors propose to conceptualize certain comorbid disorders as independent ones that do not have common pathogenesis chains with TS. The least studied comorbid disorders in TS include epilepsy, although antiepileptic drugs can be effective in treating patients with TS. In consideration of the difficulty of TS diagnosing in the presence of psychiatric comorbidities, number of authors comes to the conclusion that patients have to get treatment of identified psychiatric disorder. However, according to the results of other authors' clinical observations, there is evidence of aggravation of the course of both TS and comorbid disorder with the described therapeutic tactic. Genetics and instrumental research methods also do not reveal univocal diagnostics criteria. The authors of the article conclude that questions of diagnostics and treatment of Gilles de la Tourette syndrome are still unsolved.

**Keywords:** Tourette syndrome, tics, vocalizations, coprolalia, copropraxia, comorbidities, attention deficit and hyperactive disorder, obsessive-compulsive disorder.

Синдром Жилия де ля Туретта (болезнь Туретта, синдром де ла Туретта, синдром Туретта, комбинированное вокальное и множественное моторное тиковое расстройство) — психическое расстройство, манифестирующее в детском возрасте, характеризующееся наличием нескольких моторных (двигательных) и хотя бы одного вокального (голосового) тика [1–3]. Эпоним был предложен выдающимся французским психиатром Жаном Мартемом Шарко в честь его ученика Жоржа Альбера Эдуарда Брюса Жилия де ля Туретта (Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette, 1857–1904), который первым опубликовал описание случаев этого заболевания в 1884 г. [4, 5].

Синдром Туретта (СТ) относится к подразделу F.95.2. Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) «Комбинированное вокальное и множественное моторное тиковое расстройство» (в других редакциях МКБ-10 «Комбинирование вокализмов и множественных моторных тиков»). Критерии диагностики:

а) множественные моторные тики и один или более вокальных тиков, которые присутствовали в какое-либо время в течение расстройства, но не обязательно одновременно;

б) тики должны возникать много раз за день, почти ежедневно, более года, причём за этот период не должно быть ремиссий длительностью более 2 мес;

в) начало в возрасте до 18 лет.

Тики — внезапные быстрые повторяющиеся неритмичные стереотипные движения или фоническая продукция с теми же характеристиками (фонические, вокальные или голосовые тики). Тики не имеют никакой цели, поэтому окружающими воспринимаются как бессмысленные. Тики классифицируют по качеству (моторные или вокальные) и по степени их сложности (простые и сложные). Они могут появляться изолированно или в комбинации, иметь транзиторное, волнообразное или непрерывное течение [1, 5, 6]. Волнообразное и непрерывное течение тикового расстройства, как правило, сопровождается нарастанием тяжести симптоматики. Выделяют симптомы «тикового круга», к которым относят членовредительство, непристойные, социально неприемлемые формы поведения, копролалию, эхололию, палилалию [7].

До недавнего времени СТ считали относительно редким заболеванием. Оценки распространённости СТ среди населения варьируют от 0,1 до 1%, с указанием на среднюю частоту показателя около 0,3% [1, 8–10]. Частота в популяции школьного возраста составляет 0,3–0,9% [1, 11, 12], соотношение между представителями мужского и женского полов 4:1 [1, 13–16]. Вместе с тем, другие эпидемиологические исследования показывают более высокую распространённость СТ с учётом существования его в лёгких или «стёртых» формах и частоты при других психических расстройствах. При этом диагностика нередко запаздывает, в среднем на 3,9–5 лет [13, 15].

По разным данным, 77–90% [5, 7, 8, 13, 15] пациентов с СТ имеют коморбидные состояния: синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), депрессия, тревога, эмоциональная дисрегуляция, аутоагрессия, которые становятся основной целью лечения в силу того, что именно они в большей степени ухудшают качество жизни, чем тики [1, 5, 7, 17–20]. Можно констатировать, что СТ, полностью соответствующий критериям диагностики, в изолированном виде встречается реже, чем в конгломерации с другими синдромами, причём первичный диагноз может быть выставлен по критериям, удовлетворяющим другому расстройству.

В рамках ограниченного тикоидного расстройства хронические, сохраняющиеся более 1 года, моторные или вокальные тики (F95.1) встречаются у 1–2% всей детской популяции. Распространённость транзиторных тиков, сохраняющихся менее 1 года, в детской популяции достигает 15–20% [5, 21]. Ограниченное тикоидное расстройство, как правило, носит доброкачественный характер: тики самостоятельно спонтанно редуцируются полностью или частично в подростковом возрасте в 82–90% случаев [5, 22].

*Этиология и патогенез.* Хотя семейные исследования неоднократно демонстрировали, что СТ —

наследуемое заболевание, ответственные за развитие патологии локусы генов до сих пор достоверно не установлены [16]. В исследовании (n=4296) J.F. Abelson и соавт. [23] была выявлена мутация в локусе гена SLITRK1 с соответствующим выводом о функциональном влиянии этой мутации на развитие СТ. Ген SLITRK1 регулирует рост нейронов [5], а его избыточная экспрессия приводит к более быстрому разрастанию дендритов [23].

Эти данные могут быть связаны воедино с представлением о том, что SLITRK1 получает экспрессию в кортикальных стриарных цепях, поражение которых характерно для СТ [24]. В частности, нейротомографические исследования показали, что при СТ уменьшен объём хвостатого ядра как у детей, так и у взрослых [25]. Тики предположительно возникают из-за аномального развития или повреждения кортико-стриато-паллидо-таламо-кортикальных цепей [26]. Есть данные об аберрантной (добавочной) структурной связи в сетях кортико-базальных ганглиев, согласующейся с незрелостью кортико-стриато-паллидо-таламо-кортикальных цепей у взрослых с СТ. Более того, эти структурные аномалии были связаны с тяжестью тика. У пациентов, страдающих СТ, также обнаружили аномалии в нейронных путях, связывающих кору головного мозга, базальные ганглии и таламус [26].

Stillman и соавт. [24] была высказана гипотеза о том, что изменённая роль гена при усечённом росте дендритов может быть одним из подспудных клеточных механизмов развития СТ. Ген SLITRK1 был поставлен под сомнение как ответственный за развитие СТ, когда установили, что одна из возможных мутаций в гене SLITRK1, обнаруженная у пациентов, страдающих СТ, — var321, оказалась широко распространённой среди здоровых евреев ашкенази [10, 27]. Несмотря на признание возможной связи между СТ и мутацией в локусе гена SLITRK1, в общей популяции больных СТ роль самой мутации пока следует признать незначительной [10, 27].

В крупном международном генетическом исследовании 1048 образцов не было найдено достоверной связи между СТ и мутацией var321 в локусе гена SLITRK1 [10]. Вместе с тем, в экспериментальном исследовании К. Katayama и соавт. [28] мыши с «выключенным» геном SLITRK1 имели нейрохимические сдвиги, характерные для СТ: необычно высокий уровень норэпинефрина в префронтальной коре, стриатуме и прилежащем ядре. У мышей не было физических симптомов, эквивалентных проявлениям СТ (тиков и т.д.), однако у них появлялось тревожное и депрессивное поведение, индуцированное такими стресс-тестами, как принудительное плавание или прохождение лабиринта [28]. Это свидетельствует о том, что ген SLITRK1 может играть роль в развитии коморбидных тревожных и депрессивных расстройств при СТ [29, 30]. Состоятельность гипотезы подтверждается тем, что  $\alpha_2$ -адренергический агонист клонидин, применяемый при лечении пациентов, страдающих СТ [31], полностью устранял тревожное и депрессивное поведение у мышей с «выключенным» геном SLITRK1 [28].

У детей, страдающих СТ и сопутствующими неврологическими расстройствами, прослеживается связь манифестации синдрома с наследственными заболеваниями — туберозным склерозом и болезнью Вильсона, перенесённым инфекционным энцефалитом, а также синдромом PANDAS (церебральная васкулопатия с преобладающим поражением корково-подкорковых структур и стриатума, вызванная персистирующей стрептококковой инфекцией) [32], поздней дискинезией, обусловленной побочными эффектами лекарственных средств [14].

*Клиническая картина.* СТ, как правило, начинается с тиков мышц глаз, лица, головы, которые с течением времени распространяются каудально на другие части тела. Кроме того, тики имеют тенденцию к нарастанию и убыванию по тяжести в течение года с периодами спонтанных ремиссий, которые могут достигать до полугода [33]. Простые моторные тики могут включать мигательные движения век, джерки (толчки, рывки) головы и шеи, короткие внезапные движения рук и ног. В отличие от простых, сложные моторные тики могут включать скоординированные движения нескольких групп мышц или повторяющиеся движения, такие как касание, удары или прыжки [14].

Простые фонические (вокальные) тики включают «прочищение» горла, «хрюканье» и шмыганье носом. Сложные фонические тики состоят из лингвистически значимых шумов, таких как стон, имитация звуков животных, выкрикивание непристойной брани (копролалия), повторение только что услышанных фраз или слов (эхолалия) и повторение собственных слов или фраз (палилалия). Пациенты, страдающие сложными моторными/вокальными тиками значительно чаще сообщают о предчувствии желания (premonitory urges) к исполнению тика, чем пациенты, страдающие простыми тиками при СТ [20, 34].

При длительной супрессии тиков могут возникать сенсорные ощущения (сенсорные тики), такие как зуд, боль, чувство жара, озноба. Сенсорные ощущения могут сами по себе быть триггером моторных или вокальных тиков. В этих случаях осознание тиков запаздывает, в развитии они воспринимаются больным как произвольные, поэтому не удаётся их смягчить или подавить, соответственно интенсивность их проявлений (амплитуда движений, вычурность) будет сильнее, чем в отсутствие временной супрессии. Ощущения проходят при исполнении физического или вокального тика. Эти и подобные соматосенсорные ощущения чаще возникают у подростков и взрослых. Феномен рассматривают в связи с развитием когнитивной сферы, в результате которого повышается степень осознания тика [1, 35].

Большинство авторов выделяют так называемые когнитивные тики, представляющие собой навязчивые (повторяющиеся, репетитивные) мысли, не связанные с тревожностью. К ним относятся мысленные игры, счёт, мысли сексуального или агрессивного характера, не приводящие к состоянию страха [1, 36]. Основная отличительная черта тиков, связанных с СТ (при срав-

нении с тиками при иных заболеваниях), заключается в том, что у тика при СТ есть три основных характеристики, или этапа:

- 1) временная супрессия тика;
- 2) ощущение внутреннего напряжения при супрессии;
- 3) ощущение активного вовлечения в процесс исполнения тика для облегчения продромального позыва, усиливающегося по мере взросления.

Последняя характеристика позволяет отличать тики при СТ от тиков, встречающихся при ограниченном тикоидном расстройстве и других заболеваниях [9].

Наиболее часто тики манифестируют в возрасте от 5 до 9 лет и обычно достигают максимальной тяжести в раннем (13 лет) и среднем (15 лет) подростковом возрасте с последующей тенденцией к ослаблению в позднем подростковом возрасте [14]. Возраст дебюта может быть в диапазоне от 2 до 17 лет [13, 15, 16]. Заболевание в возрасте между 2 и 4 годами в 46% случаев связано с отягощённым семейным анамнезом [15]. Начало обычно медленное. Есть указания на резкое начало СТ после инфекционного заболевания [15].

По достижении 16 лет 17,7% пациентов не имеют тиков, тогда как 59,5–64% имеют минимальные или «мягкие» тики, а 15–22,8% — умеренные или тяжёлые [15, 22, 37]. Не обнаружено связи между началом пубертата и пиком тиков, что отрицает теорию о том, что СТ имеет под собой гормональную основу. Таким образом, тяжесть тиков не может быть ослаблена при помощи гормональной терапии в подростковом возрасте и далее [38]. Степень тяжести тиков связана с наличием «предчувствия импульса», копро-, эхо- и палифеноменами и количеством коморбидных расстройств, но не с возрастом начала тиков. Тяжесть тиков выше у пациентов с коморбидным ОКР, чем у пациентов с коморбидным СДВГ [32].

Прогноз течения тикозного расстройства по мере взросления больного может быть относительно благоприятным, но другие психические нарушения, составляющие клиническую картину, могут сохраняться в течение всей жизни. Многие пациенты с СТ в течение долгих лет страдают от стигматизации и низкого качества жизни [1, 7].

*Синдром Туррета и коморбидные психические расстройства.* Распространённость в течение всей жизни какого-либо одного психического коморбидного расстройства среди людей, страдающих СТ, составляет 72,1–90%, двух или более психических расстройств — 57,7% [14, 39]. Возраст наибольшего риска возникновения большинства коморбидных психических расстройств составляет от 4 до 10 лет [39]. Около 77–90% пациентов, страдающих СТ, отвечают критериям сопутствующего психического расстройства, чаще всего ОКР и СДВГ [5, 15, 20, 22, 39].

Кроме указанных расстройств, есть многочисленные описания случаев СТ, коморбидных с оппозиционным девиантным поведением или разрушающим поведенческим расстройством (ОДП/РПР), биполярным аффективным расстройством, депрессивным

и другими аффективными расстройствами, тревожным расстройством, шизофренией, эпилепсией, злоупотреблением психоактивными веществами, нарушениями пищевого поведения [1, 14, 33, 39–44]. Такие клинические проявления, как повышенный эмоциональный фон настроения, возбудимость, тревога, низкий контроль над гневом, нарушения сна, аутоагрессивное поведение и копролалия, связывают с коморбидными состояниями [1, 5, 14, 15, 17, 20, 39, 44].

Средний возраст максимального риска начала и развития СДВГ и ОДП/ППР составляет 5 лет (3–6 лет — у мальчиков, 3–8 лет — девочек). Возраст наивысшего риска начала тревожных расстройств — 4 года, аффективных расстройств настроения — 7 лет, злоупотребления психоактивными веществами и нарушения пищевого поведения — 13 лет (15–19 лет по результатам других исследований) [14, 39]. ОКР, аффективные расстройства настроения, тревожные расстройства, нарушения пищевого поведения, злоупотребление психоактивными веществами чаще регистрируют у подростков и взрослых [14, 39]. Девочки чаще имеют коморбидное ОКР (57,1% против 46,5%), мальчики — коморбидный СДВГ (58,5% против 42,3%) [39]. У девочек чаще встречаются большое депрессивное расстройство, тревожное расстройство, нарушения пищевого поведения. По сравнению с мальчиками девочки имеют тенденцию к более позднему началу СТ и оппозиционному девиантному поведению. Девочки чаще страдают тревожными аффективными расстройствами.

По данным J. Kerbeshian [42], аффективные расстройства настроения, тревожные расстройства, ОДП/ППР встречаются приблизительно у 30% пациентов с СТ, психотические расстройства — менее чем в 1% случаев, биполярное расстройство 2-го типа — до 0,5%, большое депрессивное расстройство — до 26,1%, что в совокупности в 4 раза выше, чем в популяции здоровых людей [44].

СТ с коморбидным ОКР рассматривают как наиболее тяжёлую форму синдрома. T. Sambrani и соавт. [19] относят коморбидные ОКР/ОКП, депрессию и тревогу к спектру СТ, тогда как СДВГ рекомендуют считать самостоятельной проблемой. Копролалия (непроизвольное высказывание непристойных слов) присутствует у 19–39% пациентов с СТ и коморбидным СДВГ, а копропраксия (непроизвольный и неуместный грубый жест) — приблизительно у 20% [20]. Самоповреждающее поведение выражено ассоциировано со сложными моторными тиками и копрофеноменами, но не с ОКР/ОКП, относится к спектру копрофеноменов, следовательно, его нужно расценивать как сложный тик, а не компульсию [19]. Однако, по мнению других авторов, проблема с контролем гнева, нарушения сна, самоповреждающее поведение и копролалия связаны с коморбидными состояниями и более тяжёлой формой заболевания [15, 22]. Коморбидный СДВГ снижает способность пациентов к успешному подавлению тиков [19]. Тяжесть тиков, выраженность ОКР и СДВГ с возрастом снижаются. Тем не менее, выраженные

коморбидные и сопутствующие психопатологические расстройства, требующие медицинского наблюдения, сохраняются в подростковом возрасте и у взрослых [22, 37]. Проблемы сна включают нарушения засыпания и глубины сна. Нарушения сна при СТ оказывают дополнительное отрицательное влияние на качество жизни [45].

Биполярное расстройство наиболее распространено у пациентов с СТ с умеренными тиками и связано с широким разнообразием других психопатологических состояний. Значимым предиктором госпитализации подростков с СТ в 12% случаев становится биполярное расстройство. По данным M.L. Berthier и соавт. [46], у каждого третьего взрослого пациента, страдающего СТ, проходящего регулярное лечение, диагностируют биполярное расстройство. Другое исследование показало, что биполярное расстройство имели: 4 (13%) из 32 детей с СТ и 11 (28%) из 39 детей с хроническим тиковым расстройством. Биполярное расстройство имел 1 (3%) ребёнок из 38 в контрольной группе здоровых детей. Разница в распространённости биполярного расстройства была статистически значимой [44].

Есть основания предполагать, что лекарственные средства, используемые для лечения СТ, могут вызывать биполярное расстройство [40]. Более того, признаки атипичной депрессии, включающие гиперсомнию, гиперфагию, неконтролируемое потребление пищи и другие нейровегетативные симптомы, могут указывать на риск будущих маниакальных эпизодов [40].

Исследование взаимосвязи между депрессивной симптоматикой и основными клиническими особенностями СТ показало, что депрессия распространена у пациентов с СТ и встречается значительно чаще, чем в популяции. Депрессия значительно ассоциирована с такими факторами СТ, как тяжесть тиков, сопутствующие СДВГ, тревожное расстройство и нарушения поведения. Депрессивное расстройство не связано с навязчивостями (ОКР) и/или нарушениями сна [14, 47]. По мнению других авторов, при СТ с коморбидным СДВГ ниже способность подавлять тики, тогда как при СТ с сопутствующей депрессией более характерны нарушения сна [19].

Суицидальные мысли и/или поведение связаны с тяжестью тиков и выраженностью симптомов ОКР, депрессии, тревоги и СДВГ. 1 из 10 юношей с хроническими тиками испытывает суицидальные мысли и/или поведение [48]. Однако другие авторы связывают наличие суицидальных мыслей и поведения с тревожными и депрессивными симптомами, а не с тиками как таковыми [41]. По предложению авторов [41, 43] пациенты с СТ должны быть внесены в специализированную базу данных [17] и регулярно проходить скрининг по поводу депрессии для осуществления лечения по мере необходимости.

*Методы лечения и результаты.* В обзоре C. Termine и соавт. [49] указано, что все варианты фармакологического лечения СТ — просто симптоматическое лечение, которое облегчает, но не вылечивает тики. По мнению авторов [49], нет достаточных доказательств

долгосрочного медикаментозного влияния на течение и прогноз СТ. Кроме того, неизвестно, как эти методы лечения влияют на естественное развитие ребёнка [50].

Основой фармакологического лечения тиков служит применение антипсихотических препаратов [50]. Наиболее часто назначают типичные нейролептики (антипсихотики) — антагонисты дофамина (например, галоперидол, пимозид), а также атипичные нейролептики (например, рисперидон, арипипразол, палиперидон, сертиндол) [50]. Побочные эффекты нейролептиков, в частности гиперпролактинемия, могут привести к задержке полового развития, низкому росту и снижению плотности костной ткани, особенно среди детей и подростков. Однако пока недостаточно научных доказательств отрицательного влияния антипсихотической терапии на костную ткань для обоснования внедрения денситометрии костей в рутинную практику [51].

Антипсихотиков с сильным антагонистическим дофамин- $D_2$ -рецепторным эффектом, таких как амисульпирид, рисперидон и палиперидон, следует избегать в лечении молодых пациентов. Если эти препараты выбирают для лечения СТ, необходимо определить базовый уровень пролактина до начала терапии и контролировать его ежегодно [52].

F. Sallee и соавт. [53] оценивали эффективность и безопасность арипипразола внутрь при подавлении тиков у детей и подростков с СТ в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Очень сильные улучшения были отмечены у 1 пациента, а значительные — у 2 пациентов. Серьёзных нежелательных явлений или смертей зарегистрировано не было [6].

S.H. Shim и Y.J. Kwon [54] представили описание пациента, у которого был диагностирован СТ с СДВГ, явлениями депрессии и тревоги. Введение антидепрессанта спровоцировало маниакальные симптомы биполярного расстройства, включая гиперактивность, возбуждение, отвлекаемость, пониженную потребность в сне. В конечном счёте состояние пациента улучшилось после введения арипипразола.

Для лечения СТ рекомендованы агонисты  $\alpha_2$ -адренорецепторов (например, клонидин) [55]. Существующие данные свидетельствуют о том, что  $\alpha_2$ -агонисты должны быть препаратами первого выбора при лечении СТ с коморбидным СДВГ. Был проведён сравнительный анализ применения галоперидола и клонидинового адгезивного пластыря у детей (5–12 лет) с СТ в течение 4 нед лечения. Эффективность в редукции тиков в группе получавших лечение клонидиновым пластырем составила 81,3% (104 пациента) — против 66,4% (77 пациентов), получавших лечение галоперидолом [44].

За рубежом в качестве препаратов второй линии рекомендуют использовать психостимуляторы с немедленным или длительным высвобождением. В качестве препарата третьей линии — ингибитор обратного захвата норадреналина (атомоксетин). Мониторинг появления или усугубления тяжести тиков

особенно важен во время курса лечения психостимуляторами [56], для чего можно использовать специализированную базу данных [17]. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина могут иметь успех у пациентов с тиками и ОКР [42].

М.Е. Hirschtritt и соавт. [14] представили случай 16-летнего подростка, левши, который в возрасте 6 лет испытывал трудности с концентрацией внимания наряду с фоническими тиками (шмыганье и прочищение горла, вокализмы по типу «сглатывания») и с тех пор имел повторяющиеся движения головы, лица, рук и ног. Диагноз СТ был установлен в возрасте 7 лет. Описанные симптомы причиняли дискомфорт пациенту, но не приводили к дезадаптации в обществе. В 12 лет появились ритуалы в виде письма/переписывания и стирания, пациент начал испытывать значительные сложности с концентрацией внимания. Метилфенидат усугубил тяжесть тиков. Затем был медленно введён клонидин в низких дозах на фоне снижения доз метилфенидата. Данная терапия улучшила течение тиков и нарушение внимания, но он продолжал испытывать трудности с выполнением заданий из-за своего «перфекционизма», что было расценено как ОКР. Это стало поводом для введения циталопрама и начала поведенческой терапии, что улучшило выполнение им домашних заданий. Комбинация  $\alpha_2$ -агониста и низкой дозы стимулятора уменьшила тики и частично улучшила внимание, но при этом сохранились навязчивости.

В нескольких исследованиях были изучены эффективность и переносимость альтернативных фармакологических средств, которые могут быть эффективными, в частности, тетрабеназин (ингибитор везикулярного переносчика моноаминов — VMAT2), препараты, модулирующие ацетилхолин, и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (баклофен, леветирацетам), инъекции ботулотоксина, противосудорожные средства (топиромат, карбамазепин), налоксон, литий, норэпинефрен,  $5\alpha$ -редуктаза и другие нейроактивные препараты (буспирон, метоклопрамид, физиостигмин и спирадолин мезилат) [57]. Некоторые эксперты рекомендуют  $\delta_9$ -тетрагидроканнабинол для лечения СТ у взрослых, когда лечение первой линии не имело успеха в редукции тиков [58].

Из недавно изученных нефармакологических вмешательств, спорными являются методы электродорожной терапии и регулярной транскраниальной магнитной стимуляции [49]. При тяжёлых, устойчивых к лечению случаях СТ может быть эффективной глубокая стимуляция головного мозга [59, 60]. Метод глубокой стимуляции мозга (Deep Brain Stimulation — DBS) внутреннего бледного шара (globus pallidus internus) у 24 пациентов с рефрактерным (более 10 лет) СТ значительно облегчил тики и ОКР при 12-месячной последующей оценке. Исследователи отметили значительное улучшение психических сопутствующих заболеваний, таких как ОКР и СДВГ. Клиническая эффективность DBS при СТ ассоциируется с риском, как и любое хирургическое вмешательство [59, 60]. DBS

следует рассматривать в качестве последнего лечебного варианта у тщательно отобранных пациентов с СТ [61].

Коморбидные состояния СТ рекомендуется лечить так же, как и при отсутствии СТ [5]. Помимо медикаментозной терапии, психотерапевтические вмешательства служат важным компонентом концепции мульти-модального лечения, особенно для детей [59, 62]. Не было найдено доказательств, что диетические и физические вмешательства достаточно эффективны и безопасны при лечении СТ [60].

**Заключение.** Современные знания об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях СТ позволяют рассматривать его как расстройство, имеющее уникальную особенность: СТ чаще встречается в комплексе с другими психическими расстройствами в широком нозологическом диапазоне, чем в изолированном виде. При этом остаются спорными представления о последовательности развития симптомов заболевания, концептуализации психических нарушений как специфичных собственно для СТ, а не коморбидных расстройств, закономерностей течения расстройства в силу наличия у многих больных СТ волнообразности тяжести клинических проявлений и спонтанных ремиссий.

Преобладание случаев СТ с коморбидными психическими расстройствами затрудняет стандартизацию лечения синдрома, а в ряде случаев делает её невозможной. Соответственно, лечение рассматривают в двух концептуальных версиях: лечить отдельно СТ и коморбидные состояния или подбирать терапию для тикозного расстройства с ожиданием, что она снизит интенсивность других симптомов. Эти версии имеют право на самостоятельное существование. Так, по-видимому, в одних случаях СТ и другое психическое расстройство могут сосуществовать, например СТ и шизофрения, а в иных случаях СТ может включать те или иные проявления тикоидного круга, внешне похожие на другие расстройства, в частности на ОКР.

Остаётся неясным соотношение роли генетических, других биологических и средовых (эпигенетических) факторов риска при СТ.

Всё сказанное требует фундаментального и междисциплинарного подхода к развитию учения о СТ, которое может послужить ключом к пониманию природы других полиморбидных психических расстройств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Зайцев Д.Е. *Синдром Жюль де ля Туретта: клинико-диагностические аспекты*. Пособие для врачей. СПб.: Литография. 2012; 120 с. [Zaytsev D.E. *Syndrom Gilya de la Turetta: kliniko-diagnosticheskie i terapevticheskie aspekti*. (Gilles de la Tourette syndrome: clinical diagnostic and therapeutic features.) St.Petersburg: Litoraphy. 2012; 120 p. (In Russ.)]
2. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and manual of mental disorder (5<sup>th</sup> ed) (DSM-V)*. Washington, DC: APA. 2013; 81–83.
3. Cavanna A.E. The Gilles de la Tourette syndrom — Quality of Life Scale for children and adolescents: Development and validation of the Italian version. *Behav. Neurol.* 2013; 27: 95–103.

4. Itard J.M. Memoire sur quelques fontions involontaires des appareils de la locomotion de la prehension et de la voix. *Arch. General Psychiatry.* 1825; 8: 385–389.
5. Ludolph A.G. Tourette syndrome and other tic disorders in childhood, adolescent and adulthood. *Deutsches Arzteblatt International.* 2012; 109 (48): 821–882.
6. Gerasch S. Aripiprazole improves associated comorbid conditions in addition to tics in adult patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Front. Neurosci. Child and Adolescent Psychiatry.* 2016; 10: 416. DOI: <http://doi.org/10.3389/fnins.2016.00416>.
7. Kompolti K. Sources of disability in Tourette syndrome: children vs. adults. *Tremor Other Hyperkinet. Mov.* 2015; 5: 1–5. DOI: 10.7916/D8Z60NQ2.
8. Pauls D.L., Fernandez T.V., Mathews C.A. et al. The inheritance of Tourette disorder: a review. *J. Obsessive Compulsive Related Dis.* 2014; 3: 380–385.
9. Robertson M.M. Attention deficit hyperactivity disorder, tics and Tourette's syndrome: the relationship and treatment implications. A commentary. *Eur. Child and Adolescent Psychiatry.* 2006; 15: 1–11.
10. Scharf J.M. Lack of association between SLITRK1var321 and Tourette syndrome in a large family based sample. *Neurology.* 2008; 70: 1495–1496.
11. Martino D. Tourette syndrome. *Neurosci. Behav. Rev.* 2013; 37 (6): 1040–1049.
12. Scharf J.M., Miller L.L., Gauvin C.A. et al. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov. Dis.* 2015; 30: 221–228.
13. Debes N.M. Limited knowledge of Tourette syndrome causes delay of diagnosis. *Neuropediatrics.* 2008; 14: 101–105.
14. Hirschtitt M.E. Child neurology: Diagnosis and treatment of Tourette syndrome. *Am. Acad. Neurol.* 2016; 87 (7): 65–67.
15. Janik P., Kalbarczyk A., Sitek M. Clinical analysis of Gilles de la Tourette syndrome based on 126 cases. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2007; 41 (5): 381–387.
16. Murray T.J. Tourettes's syndrome: a treatable tic. *Canadian Med. Assoc. J.* 1978; 118: 1407–1410.
17. Ханкевич Ю.Р. Предпосылки создания автоматизированной информационной системы «паспорт здоровья спортсмена» с поддержкой базы данных. *Актуал. пробл. физ. и спец. подготовки силовых структур.* 2016; (1): 144–149. [Khankevich U.R. Prerequisites for the creation of an automated system “athletes’ health passport” with database support. *Actual problems of physical and special training of power structures.* 2016; (1): 144–149. (Russ.)]
18. Kobierska M. Coprolalia and Copropraxia in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurologia i Neurochirurgia Polska.* 2014; 48 (1): 1–7. DOI: <http://doi.org/10/1016/j.pjnns.2013.03.001>.
19. Tanvi S., Jacobovski E., Muller-Vahl K.R. New insights into clinical characteristics of Gilles de la Tourette Syndrome: Findings in 1032 patients from a Single German Center. *Front. Neurosci.* 2016; 10: 415. DOI: 10.3389/fnins.2016.00415. eCollection 2016.
20. Valsamma E., Robertson M.M. Are there distinct subtypes in Tourette syndrome? Pure-Tourette syndrome versus Tourette syndrome-plus, and simple versus complex tics. *Nueropsychiatric Dis. Treat.* 2015; 11: 1431–1436. DOI: 10.2147/NDT.S72284.
21. Wanderer S. Relationship of obsessive-compulsive disorder to age-related comorbidity in children and adolescents with Tourette syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatrics.* 2012; 33 (2): 124–133. DOI: 10.1097/DBP.0b013e31823f6933.
22. Lowe T.L., Capriotti M.R., McBurnett K. Long-term follow-up of patients with Tourette's syndrome. *Mov. Dis. Clin. Pract.* 2018; 6 (1): 40–45. DOI: 10.1002/mdc3.12696.
23. Abelson J.F., Kwan K.Y., O'Roak B.J. et al. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science.* 2005; 310: 317–320.
24. Stillman A., Biederman J., Harding M. et al. Developmentally regulated and evolutionarily conserved expression of SLITRK1 in brain circuits implicated in Tourette syndrome. *J. Comparative Neurol.* 2009; 513: 21–37.

25. Martino D., Ganos C., Worbe Y. Neuroimaging applications in Tourette's syndrome. *Intern. Rev. Neurobiol.* 2018; 143: 65–108. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.09.008.
26. Worbe Y. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain: J. Neurol.* 2015; 138: 472–482.
27. Kim D.K. Overrepresentation of rare variants in a specific ethnic group may confuse interpretation of association analyses. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 5: 3324–3328.
28. Katayama K. SLITRK1-deficient mice display elevated anxiety-like behavior and noradrenergic abnormalities. *Mol. Psychiatry.* 2010; 15: 177–184.
29. Carter A.S., Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la Tourette's syndrome: associations with ADHD and family functioning Attention deficit hyperactivity disorder. *J. of Child Psychol. Psychiatry.* 2000; 41: 215–223.
30. Lombroso P., Scahill L. Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Development.* 2008; 30: 231–237.
31. Hedderick E.F., Morris C.M., Singer H.S. A double-blind crossover study of Clonidine and Levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr. Neurol.* 2009; 40: 420–425.
32. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M. et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am. J. Psychiatry.* 1998; 155: 264–271.
33. Wong L.C. Increased risk of epilepsy in children with Tourette syndrome: A population-based case-control study. *Res. Dev. Disabil.* 2016; 51–52: 181–187. DOI: DOI.org/10.1016/j.ridd.2015.10.005.
34. Valsamma E., Snedden C., Crncec R. et al. Tourette syndrome, co-morbidities and quality of life. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* 2016; 50(1): 82–93. DOI: 10.1177/0004867415594429.
35. Banaschewski T., Woerner W., Rothenberg A. Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescent. *Dev. Med. Child Neurol.* 2003; 45: 700–703.
36. Cath D.C., Hedderly T., Ludolph A.G. et al. The ESSTS Guidelines Group. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: assessment. *Eur. Child and Adolescent Psychiatry.* 2011; 20: 155–171.
37. Groth C. Course of Tourette syndrome and comorbidities in a large prospective clinical study. *J. Am. Acad. of Child & Adolescent Psychiatry.* 2017; 56(4): 304–312. DOI: 10.1016/j.jaac.2017.01.010.
38. Peterson B.S., Leckman J.F., Scahill L. Steroid hormones and Tourette's syndrome: early experience with antiandrogen therapy. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1994; 14: 131–135.
39. Hirschtritt M.E. Lifetime prevalence, age of risk, and etiology of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(4): 325–333. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
40. Chang K., Howe M., Gallelli K., Miklowitz D. Prevention of pediatric bipolar disorder: integration of neurobiological and psychosocial processes. *Ann. New York Acad. Sci.* 2006; 1094: 235–247.
41. Johnco C. Suicidal ideation in youth with tic disorders. *J. Affect. Dis.* 2016; 200: 204–211. DOI: 10.1016/j.jad.2016.04.027.
42. Kerbeshian J. Tourette syndrome and comorbid early-onset schizophrenia. *J. Psychosomat. Res.* 2009; 67(6): 515–523. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.08.002.
43. Piedad J.C. Depression in Tourette syndrome: A controlled and comparison study. *J. Neurol. Sci.* 2016; 364: 128–132. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.03.030.
44. Spencer T., Biederman J., Harding M. et al. The relationship between tic disorder and Tourette's syndrome revisited. *J. Am. Acad. of Child and Adolescent Psychiatry.* 1995; 34: 1133–1139.
45. Ghosh D. Sleep disorders in children with Tourette syndrome. *Pediatric Neurol.* 2014; 51(1): 31–35. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.03.017.
46. Berthier M.L., Kulisevsky J., Campos V.M. Bipolar disorder in adult patients with Tourette's syndrome: a clinical study. *Biol. Psychiatry.* 1998; 43: 364–370.
47. Rizzo R. Gilles de la Tourette syndrome, depression, depressive illness, and correlates in a child and adolescent population. *J. Child and Adolescent Psychopharmacol.* 2017; 27(3): 243–249. DOI: 10.1089/cap.2016.0120.
48. Storch E.A., Hanks C.E., Mink J.W. et al. Suicidal thoughts and behaviors in children and adolescent with chronic tic disorder. *Depression and Anxiety.* 2015; 32(10): 744–753. DOI: 10.1002/da.22357.
49. Termine C. Emerging treatment strategies in Tourette syndrome: What's in the pipeline? *Intern. Rev. Neurobiol.* 2013; 112(1): 445–480. DOI: http://doi.org/10.1016/B978-0-12-411546-0.00015-9.
50. Roessner V., Plessen K.J., Rothenberg A. et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tics disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur. Child and Adolescent Psychiatry.* 2011; 20: 173–196.
51. Calarge C.A., Ivins S.D., Motyl K.J. et al. Possible mechanisms for the skeletal effects of antipsychotics in children and adolescents. *Therap. Adv. Psychopharmacol.* 2013; 3: 278–293.
52. Rath J.G. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia in Tourette syndrome. *Therap. Adv. Psychopharmacol.* 2017; 7(6): 201–205. DOI: 10.1177/2045125317705012.
53. Salle F. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrates the efficacy and safety of oral aripiprazole for the treatment of Tourette's disorder in children and adolescents. *J. Child and Adolescent Psychopharmacol.* 2017; 27(9): 771–781. DOI: http://doi.org/10.1089/cap.2016.0026.
54. Shim S.H. Adolescent with Tourette syndrome and bipolar disorder: a case report. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2014; 12(3): 235–239. DOI: http://dx.doi.org/10.9758/cpn.2014.12.3.235.
55. Zhang X.H. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in patients with intractable Tourette syndrome: A 1-year follow-up study. *Chinese Med. J.* 2016; 129(9): 1022–1027. DOI: 10.4103/0366-6999.180512.
56. Rizzo R., Gulisano M. Clinical pharmacology of comorbid attention deficit hyperactivity disorder in Tourette syndrome. *Intern. Rev. Neurobiol.* 2013; 112: 415–444. DOI: http://doi.org/10.1016/B978-0-12-411546-0.00014-7.
57. Niemann N., Jankovich J. Real-world experience with VMAT2 inhibitors. *Clin. Neuropharmacol.* 2019; 42(2): 37–41. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000326.
58. Muller-Vahl K.R. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav. Neurol.* 2013; 27(1): 119–124. DOI: 10.3233/BEN-120276.
59. Coulombe M.A., Elkaim L.M., Alotaibi N.M. et al. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome in children and youth: meta-analysis with individual participant data. *J. Neurosurg. Pediatrics.* 2018; 1: 1–11. DOI: 10.3171/2018.7.PEDS18300.
60. Roth J. The colorful spectrum of Tourette syndrome and its medical, surgical and behavioral therapies. *Parkinsonism and Related Dis.* 2018; 46(1): 75–79. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2017.08.004.
61. O'Hare D., Helmes E., Valsamma E. et al. The impact of tic severity, comorbidity and peer attachment on quality of life outcomes and functioning in Tourette's syndrome: Parental perspectives. *Child Psychiatry & Human Development.* 2016; 47(4): 563–573.
62. Curtis-Wendlandt L. Treating Tourette syndrome without drugs. *J. Pediatr. Child Health.* 2019; 55(3): 367–368. DOI: 10.1111/jpc.14351.

Поступила 31.10.2019; принята в печать 19.12.2019.