УДК: 616.89-008.437.4

Нурматова Дилором Абдусаламовна - к.м.н., доцент
Шомансуров Шоанвар Шомурадович - д.м.н., профессор
Охунбаев Жахонгир Музаффар угли - свободный соискатель
Городская детская клиническая больница №1 (Ташкент, Узбекистан)
Сайфитдинхужаев Зайнутдинхужа Фазлиддинхужа угли - лаборант-исследователь
Сибирский государственный медицинский университет (Томск, Россия)

СПЕКТР НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ СИНДРОМЕ ЖИЛЯ ДЕ ЛЯ ТУРЕТТА (СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР)

Аннотация. *Тиковые расстройства, в частности, синдром Жиля де ла Туретта, являются патологией психоневрологического развития и широко распространены среди детского населения. Клинические проявления этих заболеваний существенно различаются в зависимости от индивидуальных особенностей, возраста, пола, а также наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний. Считается, что патофизиология этих заболеваний включает в себя сочетание генетических, экологических, психологических, иммунологических и нейробиологических факторов. С точки зрения фундаментальной нейрофизиологии, синдром Жиля де ла Туретта связан с нейрохимическим дисбалансом моноаминов и структурно-функциональными изменениями. Данный обзор посвящен теме сопутствующих нервно-психических расстройств при синдроме Жиля де ла Туретта.*

Ключевые слова: *тикозные гиперкинезы, синдром Жиля де ля Туретта, нейропсихиатрические расстройства.*

Nurmatova Dilorom Abdusalamovna - C.M.Sc., associate professor
Shomansurov Shoanvar Shomuradovich - D.M.Sc., professor
Okhunbaev Jakhongir Muzaffar ugli - free applicant
City Children's Clinical Hospital No. 1 (Tashkent, Uzbekistan)
Sayfitdinkhuzhaev Zaynutdinkhuzha Fazliddinkhuzha ugli - laboratory researcher
Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

THE SPECTRUM OF NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN GILLES DE LA TOURETTE SYNDROME (A SYSTEMATIC REVIEW)

Summary. *Tic disorders, in particular, Gilles de la Tourette syndrome, are a pathology of psychoneurological development and are widespread in the child population. The clinical manifestations of these diseases differ significantly depending on individual characteristics, age, sex, and the presence or absence of concomitant diseases. The pathophysiology of these diseases is considered to include a combination of genetic, ecological, psychological, immunological, and neurobiological factors. From the point of view of fundamental neurophysiology, Gilles de la Tourette syndrome is associated with neurochemical imbalance of monoamines and structural-functional changes. This review is devoted to the topic of comorbid neuropsychiatric disorders in Gilles de la Tourette syndrome.*

Key words: *tic hyperkinesis, Gilles de la Tourette syndrome, neuropsychiatric disorders.*

Nurmatova Dilorom Abdusalomovna - t.f.n., dotsent
Shomansurov Shoanvar Shomuradovich - t.f.d., professor
Oxunbayev Jahongir Muzaffar o‘g‘li - erkin izlanuvchi
1-shahar bolalar klinik shifoxonasi (Toshkent, O‘zbekiston)
Sayfitdinxo‘jayev Zaynutdinxo‘ja Fazliddinxo‘ja o‘g‘li laborant-tadqiqotchi
Sibir davlat tibbiyot universiteti (Tomsk, Rossiya)

JIL DE LA TURETT SINDROMIDA NEYROPSIXIATRIK BUZILISHLAR SPEKTRI (SISTEMATIK SHARH)

Annotatsiya. *Tik kasalliklari, xususan, Jil de la Turetta sindromi psixonevrologik rivojlanish patologiyasi bo‘lib, bolalar aholisi orasida keng tarqalgan. Ushbu kasalliklarning klinik ko‘rinishlari individual xususiyatlarga, yoshga, jinsga, shuningdek, hamroh kasalliklarning mavjudligi yoki yo‘qligiga qarab sezilarli darajada farq qiladi. Ushbu kasalliklarning patofiziologiyasi genetik, ekologik, psixologik, immunologik va neyrobiologik omillarning kombinatsiyasini o‘z ichiga oladi deb hisoblanadi. Fundamental neyrofiziologiya nuqtayi nazaridan Jil de la Turetta sindromi monoaminlarning neyrokimyoviy disbalansi va strukturaviy-funksional o‘zgarishlar bilan bog‘liq. Ushbu sharh Jil de la Turetta sindromida hamroh asab-ruhiy buzilishlar mavzusiga bag‘ishlangan.*

Tayanch iboralar: *tikoz giperkinezlar, Jil de la Turetta sindromi, neyropsixiatrik buzilishlar.*

Введение.

Синдром Туретта или синдром Жиля де ля Туретта (СТ) представляет собой самую тяжелую форму тикозных гиперкинезов и характеризуется наличием множественных двигательных тиков, а также одного или нескольких тиков вокального характера. В основе заболевания лежат тикозные гиперкинезы — быстрые насильственные, стереотипные движения, которые напоминают произвольные и затрагивают мышцы лица, тела и конечностей, при этом меняются по выраженности в течение дня, провоцируются волнением, умственной и физической нагрузкой и исчезают во сне [1]. Первые клинические проявления СТ появляются в детском возрасте в среднем с 4 до 7 лет [3]. Диагностические критерии СТ, согласно МКБ-10 (F.95.2), представлены следующими симптомами [2]: 1. Множество двигательных и один или более голосовых тиков, хотя не всегда одновременно; 2. Тики возникают много раз в течение дня, обычно приступообразно, практически ежедневно или с перерывами, в течение года и более; 3. Количество, частота, сложность, выраженность и локализация тиков меняются; 4. Тик не связан с такими заболеваниями, как болезнь Гентингтона, вирусный энцефалит, интоксикации или лекарство-индуцированные двигательные расстройства.

На сегодняшний день тикозные гиперкинезы остаются одной из самых актуальных проблем педиатрической неврологии и психиатрии. В детской популяции, по данным B. Kadesjö и C. Gillberg (2000 год), распространенность тиков варьирует от 0,5% до 1,1% [4]. Согласно эпидемиологическому исследованию 2018 года среди детей в возрасте от 6 до 16 лет в Китае, распространенность тикозного расстройства составила 2,5% [5]. Распространенность СТ у детей в Бразилии составляет 0,43%, достигая максимума в 1% к 9-летнему возрасту [6]. N. Khalifa и A. von Knorring (2007 год) [7] выявили СТ у 0,6% школьников, что обуславливает социальные и психологические проблемы интеграции детей-школьников с тикозными гиперкинезами в общеобразовательный процесс и продуктивное взаимодействие пациентов с нормотипичными детьми. В странах Скандинавии, по данным исследований за 2008—

2016 года, распространенность СТ варьировала от 0,15% до 1,23%, а в среднем к 12 годам диагноз СТ устанавливался у 0,43% детей, примечателен тот факт, что заболеваемость среди мальчиков 4 раза выше чем у девочек [8]. У населения взрослого возраста СТ встречается в 5—10 раз реже, чем у детей, по разным оценкам, от 50 до 659 случаев на 1 000 000 взрослого населения [6]. Результаты M. Bloch и соавт. (2006 год), указывают, что 25% тиков, когда-то существовавших у детей, сохраняется у взрослой популяции [6]. Таким образом, именно в детском возрасте наблюдается максимальная обращаемость к врачам больных тиками и СТ, и соответственно для таких пациентов необходимы персонифицированные подходы к диагностике, реабилитации, медикаментозной и поведенческой терапии.

Для верификации правильного диагноза СТ важно помнить, что симптомы могут быть вызваны, например употреблением наркотиков или неврологическими заболеваниями, такими как миоклонус, хорея Гентингтона, синдром беспокойных ног, или нейропсихологическими расстройствами, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности и обсессивно-компульсивное расстройство. Поэтому всегда необходимо оценивать наличие или отсутствие определенных симптомов характерных для СТ [10]:

1. Способность пациента произвольно осуществлять тормозящий контроль над проявлением тика.

2. Наличие «предвестниковых импульсов». То есть неструктурированных ощущений, восприятий или психических переживаний, возникающих в результате усиления внутреннего напряжения, которое предшествует и находит последующее облегчение в выражении тика.

3. Изменчивость. Тики могут различаться по продолжительности, частоте, интенсивности и месту двигательного или вокального акта, что четко отличает их от чисто неврологических стереотипий, наблюдаемых при заболеваниях, например, при болезни Паркинсона или хорее.

Патофизиология синдрома Жиля де ля Туретта.

Значительную роль патогенезе СТ отводят нарушению обмена дофамина, а именно избыточному выбросу в синапсах полосатого тела, что в свою очередь приводит к нейромедиаторному дисбалансу в нейронной сети неокортекс — стриатум — таламус — неокортекс. Генетические исследования ассоциации СТ с мутациями генов дофаминовых рецепторов DRD2 (dopamine receptor D2) и DRD4 (dopamine receptor D4), показали неоднозначные результаты. Так, например, в исследовании Yanjie Qi и соавт. (2017 год) в группе из 674 больных СТ обнаружены положительные связи с мутациями генов, а в других исследованиях у 343 больных СТ корреляция мутаций дофаминовых рецепторов не была подтверждена. Эти данные в некотором роде объясняют дисэффективность фармакотерапии нейролептиками у 40—60% больных СТ, вероятно, при мутациях генов дофаминовых рецепторов нейролептики 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 СТ была выявлена связь с мутацией DAT1, а у 266 данная связь не прослеживалась [11]. Согласно последним гипотезам, при СТ 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. Дофаминергический кортико-стриато-таламо-кортикальный путь находится в постоянном взаимодействии с тормозной функцией гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серото-

нина. Роль серотонина в развитии тиков и СТ стала обсуждаться после того, как были обнаружены мутации в генах рецепторах серотонина 5-HTTLPR (serotonin transporter gene-linked polymorphic region), HTR2C (5-hydroxytryptamine receptor 2C) и полиморфизмы гена транспортера серотонина SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4) [12-14]. В российских исследованиях [15], посвященных обмену моноаминов в нервной системе дофамина, норадреналина и серотонина у пациентов с СТ детского возраста, была показана связь высокого содержаниям серотонина с вокальными тиками, а дофамина — с моторными, что позволяет проводить дифференцированную фармакотерапию в зависимости от выраженности вокальных или двигательных симптомов СТ. 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 СТ. Так исследование Tian Y. и соавт. (2011 год) показало, что несколько генов, связанных с рецепторами ГАМК4/ГАМК1, и никотиновым рецептором у больных СТ подвергаются аномальному, неправильно сплайсингу (от англ. splice сращивать или склеивать концы чего-либо), что ведет к аберрантной (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 [16].

Коморбидные нейропсихиатрические расстройства при синдроме Жиля де ля Туретта.

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 [17, 46]. Коморбидные расстройства присутствуют у 88% пациентов с синдромом Туретта [18].

Примерно у 40-60% пациентов с синдромом Туретта выявляется ОКР [19, 46]. 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 [28 30]. ОКР при синдроме Туретта представляют собой возраст-зависимый феномен: симптомы усиливаются в подростковом и юношеском возрасте — в тот период, когда тики начинают ослабевать [19]. 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 [20]. В целом пациенты с синдромом Туретта часто совершают импульсивные поступки и склонны к необдуманным идеям, которые не являются след-

ствием тревоги и не возникают для ее уменьшения.

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 [31, 32]. Что касается выраженности тиков, то наличие СДВГ не сопровождается усилением их интенсивности, тогда как сопутствующее ОКР обычно приводит к нарастанию тяжести тиков [21]. 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 [22].

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 [31, 46]. 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 [33]. Пациенты с синдромом Туретта и депрессией часто имеют семейный анамнез депрессии [33]. Около 10% молодых людей с тиковыми расстройствами испытывают суицидальные мысли и попытки, которые часто возникают в контексте гнева и фрустрации [34, 35]. Хотя корреляции между суицидальными мыслями и тяжестью тика нет, наличие тревоги и депрессии увеличивает риск суицидов у пациентов с тиковыми расстройствами [34]. В большом эпидемиологическом когортном исследовании Шведского национального регистра у пациентов с синдромом Туретта был примерно в четыре раза выше риск попытки самоубийства [36]. Поэтому важно оценивать симптомы депрессии и тревоги, особенно у пациентов с положительным семейным анамнезом депрессии при тиковых расстройствах.

Дети с синдромом Туретта часто испытывают значительные трудности контроля эмоциональной сферы, это обуславливает наличие непредсказуемых аффективных агрессивных вспышек [17, 33, 34, 46]. 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 [33]. 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 [33].

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 [37, 46], 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 [38, 39]. 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 [40]. 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 [41].

Головная боль является распространенным симптомом при синдроме Туретта [46]. Проспективное исследование показало, что около 55% детей и подростков с синдромом Туретта испытывают симптомы головной боли [42]. Мигрень была зарегистрирована примерно у 17–27% пациентов с синдромом Туретта, средний возраст детей с коморбидной мигренью составлял 11,9 лет [42 44]. 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 [42]. 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 [42, 44]. Предпринимаются попытки поиска генетической взаимосвязи синдрома Туретта и мигрени, полногеномный поиск ассоциаций (GWLS-анализ) показал значительные положительные корреляции в этом вопросе [45].

Данные о частоте эпилептиформных изменений на ЭЭГ очень противоречивы и составляют от 13,3% до 60% случаев [25, 26, 46]. 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% [27]. Электроэнцефалографически (ЭЭГ) подтвержденная эпилептическая активность требует назначения противоэпилептических препаратов.

Выводы.

Таким образом, совершенно очевидно, что СТ характеризуется наличием сопутствующих нейропсихиатрических расстройств, среди которых СДВГ, ОКР, эпилепсия, тревожное аффективные расстройства. Наличие хотя бы одного коморбидного составляющего приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, психосоциальной дезадаптации, стигматизации детей и коммуникативной депривации. Подобный спектр нейропсихиатрических расстройств подлежит своевременной диагностике и рациональному лечению, в свою очередь пациенты с коморбидными нейропсихиатрическими расстройствами должны курироваться мультидисциплинарной командой, состоящей из невролога, психиатра и педиатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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/jnevro202012005 1116

2. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Анисимова Т.И. Эмоциональные нарушения у подростков с синдромом Туретта и их матерей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(11):56 59.

3. Yu L, Xu H, Jiang Z, Yang H, Cui Y, Li Y. Comorbidity of physical illnesses and mental disorders in outpatients with tic disorders: a retrospective study using the outpatient case system. Front Neurol. 2024 Dec 5; 15:1397 766. doi: 10.3389/fneur.2024.1397 766

4. Kadesjö B, Gillberg C. Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2000;39(5): 548-555. https://doi.org/10.1097/00004583-200005000-00007

5. Li F, Cui Y, Li Y, Guo L, Ke X, Liu J, et al. Prevalence of mental disorders in school children and adolescents in China: diagnostic data from detailed clinical assessments of 17,524 individuals. J Child Psychol Psychiatry. (2022) 63:34–46. doi: 10.1111/jcpp.13445

6. Alves HL, Quagliato EM. The prevalence of tic disorders in children and adolescents in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2014; 72 (12): 942-948. https://doi.org/10.15 90/0004-282X20140174

7. Khalifa N, von Knorring A. Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. Developmental Medicine & Child Neurology. 2003; 45:5. https://doi.org/10.1017/s0012162203000598

8. Surén P, Bakken IJ, Skurtveit S, Handal M, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, Nøstvik LI, Weidle B. Tidsskr Nor Laegeforen. 2019;139(17). https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0411

9. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otka J, Katsovich L, Zhang H, Leckman JF. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med. 2006;160(1):65-69. https://doi.org/10.1001/archpedi.160.1.65

10. Kurvits L, Martino D, Ganos C. Clinical features that evoke the concept of disinhibition in Tourette syndrome. Front Psychiatry. 2020;11(21):21. 10.3389/fpsyt.2020.00021

11. Yanjie Qi, Yi Zheng, Zhanjiang Li, Lan Xiong. Progress in Genetic Studies of Tourette's Syndrome. Brain Sci. 2017; 7:134. https://doi.org/10.3390/brainsci7100134

12. 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

13. 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

14. 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

15. Бондаренко Е.С., Зыков В.П., Острейко Т.Я. Особенности нейромедиаторного обмена при синдроме Туретта. Альманах «Исцеление». 1997; 3:178-179

16. 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

17. 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

18. 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.

19. Brunn R.D., Budman C.L. The natural history of Gilles de la Tourette's syndrome. In Kurlan R. (ed.) Handbook of Torette's syndrome and related Tic and Behavior Disorders. New York: Marcel Dekker 1993; 21—42.

20. Ньокиктьен Ч. Детская поведенческая неврология. Т. 2. М: Теревинф 2010; 335.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. Robertson M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. Brain 2000; 123: 425—462.

25. Федосеева, И.Ф. Патогенетическое обоснование повышения эффективности диагностики и терапии тикозных гиперкинезов у детей: автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук И.Ф. Федосеева. Кемерово. 2012.

26. Айтбеков, К. А. Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками: автореф. канд. мед. наук К. А. Айтбеков. СПб., 2011.

27. Ермоленко Н.А., Зыков В.П., Захарова Е.И. Коморбидность эпилепсии и хронических тикозных расстройств у детей и подростков с оценкой эффективности терапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):36 42.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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 Disor-

ders. Biol. Psychiatry. 2017; 82:111–118. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.08.023.

37. Channon S., Pratt P., Robertson M.M. Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. Neuropsychology. 20 03; 17:247–254. doi: 10.1037/0894-4105.17. 2.247.

38. 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.

39. 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/ 0883073 8950100S112.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. Barabas G., Matthews W.S., Ferrari M. Tourette's syndrome and migraine. Arch. Neurol. 1984; 41:871–872. doi: 10.1001/arch neur.1984.04050190077018.

44. 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.

45. 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.

46. 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.