

Генетические предпосылки синдрома Туретта

Частота синдрома Туретта составляет 0,3–0,9%. Если родители ребенка больны, то риск возникновения этого заболевания у него повышается в 60 раз. Изучение генетической подоплеку синдрома не только раскрывает причинно-следственные механизмы развития болезни, но и помогает в лечении целого ряда нейропсихических расстройств

ЗНАМИТ БЛАГОДАРЯ КОПРОЛАЛИИ

В 1885 г. Жиль де ля Туретт, ученик французского психиатра, специалиста по неврологическим болезням Жана Мартена Шарко, описал поразительный синдром, впоследствии названный его именем. Отличительной особенностью данного синдрома является наличие как минимум одного моторного тика и как минимум одного вокального. Моторные тики связаны с навязчивыми движениями, а вокальные — с произношением каких-то звуков или слов. И те и другие невозможно контролировать. Это нарушение центральной нервной системы получило широкую известность вследствие копролалии, при которой человек непроизвольно выкрикивает неуместные и оскорбительные высказывания. Однако этот симптом сопровождает только 10% случаев синдрома Туретта. Еще реже возникают эхолалия (повторение чужих слов) и палилалия (повторение одного собственного слова). Наиболее часто возникают моторные и вокальные тики в виде моргания и кашля. Для синдрома характерны необычные движения, подергивания, судорожные жесты, гримасы, выкрики. У некоторых пациентов болезнь сопровождается проявлениями в виде странного чувства юмора и тенденции к гротескным, эксцентричным проделкам. Синдром Туретта затрагивает разнообразные аспекты эмоциональной и физиологической сферы.

ПОДРОСТКОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Синдром Туретта в настоящее время не считается редкой болезнью, но его не всегда правильно диагностируют, потому что большинство случаев протекает в легкой форме. Это заболевание чаще воз-

никает у мужчин, чем у женщин — в соотношении 3:1. У людей с синдромом Туретта уровень интеллекта и продолжительность жизни нормальные. Болезнь проявляется в детском возрасте и достигает пика в подростковом. И поскольку на этот период приходится пик развития мозга, то считается, что синдром Туретта каким-то образом связан с нарушениями именно этого процесса. Естественно, синдром Туретта очень осложняет жизнь: у детей появляются трудности в обучении и в общении со сверстниками. К счастью, у большинства детей степень выраженности тиков уменьшается

по завершении подросткового возраста, а тяжелая степень синдрома Туретта в зрелом возрасте встречается редко.

ВЕРШИНА АЙСБЕРГА

Возникновение и обострение тиков в некоторых случаях могут провоцировать аутоиммунные процессы. Тики предположительно являются результатом дисфункции таламуса, базальных ганглиев и лобных долей. Однако тики — это только вершина айсберга. У большинства пациентов (>85%) есть сопутствующие болезни: обсессивно-компульсивное расстройство (невроз навязчивых состояний), синдром дефицита внимания и гиперактивности, нарушения аутистического спектра, тревожные и депрессивные расстройства. К данному синдрому причастны сбои в нейронных связях корковых и подкорковых структур головного мозга. По результатам исследования установлено, что подавляющее большинство случаев синдрома Туретта передаются по наследству, хотя точный механизм наследования пока не определен. У пациента с синдромом Туретта вероятность передачи его по наследству составляет более 50%. При этом не у всех носителей этого генетического заболевания проявляются его симптомы. Гены могут экспрессироваться в синдром Туретта как тик легкой степени или как обсессивно-компульсивные симптомы без тиков, не всегда требующие медицинского вмешательства.

Хотя синдром Туретта является самым наследуемым расстройством своего круга, все «кирпичики» его генетической архитектуры до сих пор не выявлены



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Наряду с синдромом Туретта многие нейропсихиатрические заболевания имеют генетическую подоплеку. Однако что это

за компонент, до сих пор до конца неизвестно. Если оценить соотношение генетического вклада и роль воздействия факторов окружающей среды, то из всего круга таких заболеваний синдром Туретта характеризуется самой высокой наследуемостью, равной 0,77 (наследуемость 1 означает 100% генетическую обусловленность). Поэтому синдром Туретта часто называют образцовым нейропсихиатрическим заболеванием. Это значит, что понимание лежащих в его основе молекулярных, клеточных и нейрофизиологических механизмов поможет пролить свет на другие расстройства психики.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ АРХИТЕКТУРА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Уже в нескольких работах была обнаружена связь нейропсихиатрических расстройств с перестановками в геноме. В случае таких заболеваний, как синдром Туретта или шизофрения, нельзя установить определенную мутацию. Несколько генов вносят свой вклад, и болезнь базируется на комбинации разных нарушений — в таком случае говорят о генетической архитектуре заболевания. Хотя синдром Туретта является самым наследуемым расстройством своего круга, все «кирпичики» его генетической архитектуры до сих пор не выявлены. В разных исследованиях обнаруживалась связь с различными участками генома. В поисках генетических причин синдрома Туретта группа ученых сфокусировала свое внимание на крупных перестановках генома — так называемых вариантах числа копий (ВЧК). На наличие ВЧК было проанализировано 2434 случая синдрома Туретта и 4093 случая у лиц контрольной группы. Исследование проводили с участием рекордно большой выборки, поэтому результаты являются статистически достоверными.

ВАРИАНТЫ ЧИСЛА ГЕНЕТИЧЕСКИХ КОПИЙ

У человека геном представлен парами гомологичных (подобных друг другу) хромосом, в которых упакована ДНК. В паре хромосом содержится один и тот же набор генов, то есть в идеале каждый ген представлен двумя копиями и не обязательно идентичными. Однако в хромосомах происходят перестройки: делеции и дупликации. Делеция — это утрата части хромосомы, а дупликация — повторение части хромосомы. Поэтому у разных индивидов одни и те же участки хромосомы могут быть представлены разным числом копий. В таком случае говорят, что на этом участке есть ВЧК. В результате хромосомных перестроек — делеций и дупликаций — число копий разных



Обучение пациента, семьи и окружающих людей — одна из ключевых стратегий лечения и в легких случаях это все, что требуется. Понимание пациентами своего заболевания позволяет эффективнее управлять тиковыми расстройствами

генов является индивидуальным для каждого человека. ВЧК можно охарактеризовать по длине и по перекрытию с генами, ведь не все перестройки обязательно задевают гены. Ученые отобрали длинные ВЧК, которые перекрываются как минимум с одним экзоном (кодирующим участком гена). Оказалось, что таких ВЧК у людей с синдромом Туретта в среднем больше, чем у лиц контрольной группы. Если в среднем риск заболевания составляет около 0,8%, то у человека с обнаруженными вариантами этот риск повышается в два раза. Причем если сравнить количество коротких и не зацепляющих гены перестановок, то разницы практически не будет. На основании этого ученые сделали вывод, что длинные перестройки, которые задевают гены, действительно играют значимую роль в предрасположенности к болезни. Обнаружено два значимых участка. Оказалось, что с синдромом Туретта сильно ассоциированы гены, в которых закодированы белки нейрексин-1 и контактин-6. Это мембранные белки, участвующие в образовании синапсов — связей между нейронами. Такую же картину наблюдали в разных неврологических исследованиях, в частности в генах, ассоциированных с шизофренией.

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ТУРЕТТА

Эффективных лекарственных средств для каждого случая тиков при синдроме Туретта не существует. В большинстве случа-

ев болезнь протекает в легкой форме и не требует фармакологического лечения. Если же лечение все же необходимо, то оно направлено на устранение тиков и управление наиболее проблемными сопутствующими состояниями. Управление симптомами при синдроме Туретта включает фармакологическую и психологическую терапию с коррекцией поведения. Обучение пациента, семьи и окружающих людей — одна из ключевых стратегий лечения и в легких случаях это все, что требуется. Понимание пациентами своего заболевания позволяет эффективнее управлять тиковыми расстройствами. Лекарства применяют в тех случаях, когда симптомы нарушают нормальную жизнедеятельность больного. К лекарствам с наиболее доказанной эффективностью в лечении тиков относятся типичные и атипичные антипсихотические препараты, включая рисперидон, zipрасидон, галоперидол, пимозид и флуфеназин. Все они могут вызывать долгие и кратковременные побочные эффекты. По данным исследований установлена переменная эффективность антигипертензивных средств клонидина и гуанфацина, которые также используют для лечения тиков, но они при этом проявляют менее выраженный эффект, чем антипсихотические средства. Исследования по применению метоклопрамида (церукала) при генерализованных тиках и вокализации у детей показали положительные результаты, однако исследователи отмечают, что для обоснования их использования в педиатрической практике необходимы более масштабные испытания. При навязчивых состояниях, проблемах с концентрацией и депрессии, нередко сопровождающих синдром Туретта, применяют трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и препараты лития.

Татьяна Кривомаз, д-р техн. наук, канд. биол. наук, профессор