

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-46-54>

УДК 618.1-053; 616.853

## Состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания

Гасанов Р.Ф.<sup>1</sup>, Макаров И.В.<sup>1,2</sup>, Емелина Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ

### Резюме

**Цель** исследования — изучить состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами при комбинированном типе синдрома дефицита внимания (СДВГ). **Пациенты и методы:** 404 ребенка в возрасте 6–10 лет с комбинированным вариантом СДВГ были разделены на три подгруппы по состоянию активности моноаминов: 1-я подгруппа с сочетанием гипofункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем — 120 человек, 2-я подгруппа с сочетанием гиперфункции норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминовой — 136 человек, 3-я подгруппа с показателями моноаминов в пределах референтных значений — 148 детей. Показатели моноаминов, их предшественников и продукты метаболизма в суточной моче определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией: содержание дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина, их метаболитов — гомованилиновой кислоты, ванилилминдальной кислоты, 5-гидрокситриптофана и 5-оксииндолуксусной кислоты, а также их предшественников триптофана и тирозина. Для оценки тяжести симптомов синдрома дефицита внимания использовалась шкала SNAP-IV, показатели тяжести сопутствующего тика определялись с помощью Йельской глобальной шкалы тяжести тиков.

**Результаты:** во всех рассматриваемых подгруппах тяжесть тика коррелирует прежде всего с повышенной импульсивностью (1-я подгруппа  $p = 0,0001$ , 2-я подгруппа  $p = 0,045$ , 3-я подгруппа  $p = 0,015$ ). Степень выраженности основных симптомов СДВГ у детей имеет конкурентное с тиком поведение, что связано с декомпенсацией биохимического равновесия моноаминовых систем. В 1-й подгруппе наблюдается повышение расхода норадреналина ( $p = 0,002$ ) с большим образованием метаболитов и дальнейшим ослаблением активности дофаминовой ( $p = 0,029$ ) и серотониновой систем ( $p = 0,038$ ). Во 2-й подгруппе, с одной стороны, отмечается снижение активности дофаминовой системы ( $p = 0,001$ ), с другой — возрастает ингибирующая активность серотониновой ( $p = 0,003$ ). В 3-й подгруппе повышается активность норадренергической системы ( $p = 0,006$ ) при минимальном участии дофаминовой и ослаблении влияния серотониновой систем. **Заключение:** в условиях коморбидности СДВГ с тикозными гиперкинезами у детей наблюдается изменение состояния норадренергической и дофаминовой систем и ослабляется тормозное влияние серотониновой, что, вероятно, оказывает влияние на основные симптомы СДВГ, отражаясь на общем психопатологическом профиле.

**Ключевые слова:** синдром дефицита внимания с гиперактивностью; тики; норадренергическая система; дофаминовая система; серотониновая система.

**Этическая экспертиза.** Исследование одобрено Этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 35 от 17.04.2017).

**Для цитирования:** Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания. *Психиатрия*. 2021;19(2):46–54. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-46-54>

Конфликт интересов отсутствует

## The State of Monoamine Activity in Children with Tic Hyperkinesia and the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Gasanov R.F.<sup>1</sup>, Makarov I.V.<sup>1,2</sup>, Emelina D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

RESEARCH

### Abstract

**Aim:** the primary purpose of this study was to explore the state of monoamine activity in children with tic disorder at a combined type of attention deficit disorder (ADHD). **Patients and methods:** 404 children aged 6–10 years with a combined type of ADHD were divided into three subgroups according to the monoamine activity: 1 subgroup with a combination of hypofunction of dopaminergic and hyperfunction of the noradrenergic system — 120 patients, 2 subgroup with a combination of hyperfunction of the noradrenergic system with a relative balance of dopamine — 136 patients, 3 subgroups with biochemical parameters of monoamine indicators within the reference values — 148 children. The levels of monoamines, their precursors and metabolic

products in daily urine were determined by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: dopamine, norepinephrine, adrenaline and serotonin, their metabolites — homovanilic acid, vanillylmandelic acid, 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid, and their precursors tryptophan and tyrosine. To assess the severity of the symptoms of ADHD, the SNAP-IV scale was used, and tic severity was determined using the Yale global tick severity scale. **Results:** common to all subgroups under consideration is characteristic that the severity of the tick correlates, first, with increased impulsivity (1 subgroup  $p = 0.0001$ , 2 subgroup  $p = 0.045$ , 3 subgroup  $p = 0.015$ ). The degree of manifestation of the main symptoms of ADHD in children has competitive behavior with tics, which is associated with decompensation of the biochemical balance of monoamine systems. In subgroup 1, there is an increase in the consumption of norepinephrine ( $p = 0.002$ ) with a large formation of metabolites and a further weakening of the activity of the dopamine ( $p = 0.029$ ) and serotonin ( $p = 0.038$ ) systems. In subgroup 2, the dopamine system is deficient ( $p = 0.001$ ) and the inhibitory function of the serotonin system increases ( $p = 0.003$ ). In subgroup 3, the activity of the noradrenaline system increases with minimal participation of the dopamine system and a weakening of the influence of the serotonin system ( $p = 0.006$ ). **Conclusion:** in cases of comorbidity of ADHD and tic disorder in children, observation revealed a change in the state of noradrenergic and dopamine systems and weakening of the inhibitory effect of serotonin, which probably has an effect on the general psychopathological profile.

**Keywords:** attention deficit hyperactivity disorder; tics; impulsivity; noradrenergic system; dopamine system, serotonin system.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee at V.M. Bekhterev National research medical center for psychiatry and neurology (Protocol No. 35 of April, 2017).

**For citation:** Gasanov R.F., Makarov I.V., Emelina D.A. The State of Monoamine Activity in Children with Tic Hyperkineses and the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):46–54. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-46-54>

*There is no conflict of interest*

## ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) известен как хроническое непроцессуальное расстройство, начинающееся в раннем детстве и имеющее среди основных симптомов нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность в сочетании с нормальным интеллектом. Основные клинические проявления СДВГ заключаются в трудностях концентрации и поддержания внимания, нарушении обучения и памяти, а также сложности обработки экзогенной и эндогенной информации и стимулов, что значительно осложняет социальную адаптацию не только в детском возрасте, но и во взрослом состоянии [1]. В большей степени это относится к комбинированному типу СДВГ [2]. И хотя часть симптомов СДВГ, особенно гиперактивность, по мере взросления компенсируется, нарушение социальной адаптации и качество жизни пациентов ухудшается за счет присоединения сопутствующих депрессивных, тревожных, фобических и тикозных расстройств [3]. Симптомы сопутствующих психопатологических нарушений приобретают основное значение при ослаблении симптомов СДВГ и требуют медикаментозной коррекции и психотерапевтического вмешательства.

СДВГ у детей часто сопровождается тикозными гиперкинезами. По данным некоторых авторов, хронические тики наблюдаются у 20–50% пациентов, распространяющийся тик еще чаще — в 79% случаев [4, 5]. Состояние коморбидности расстройств связано с общими патогенетическими факторами, где ключевую роль играет дисбаланс моноаминовых систем: дофаминовой, норадренергической и индоламиновой. Во многих исследованиях, посвященных нарушению моноаминового метаболизма у детей с СДВГ, каждой из перечисленных систем отводится разная роль, что связано с гетерогенностью синдрома дефицита

внимания. И только единичные работы посвящены особенностям биохимии моноаминов в условиях коморбидности психопатологических состояний: СДВГ и тикозных гиперкинезов. Так, отмечается нарушение метаболизма дофаминовой системы, где одни авторы описывают повышение внеклеточного дофамина [6], другие — снижение активности дофаминовой системы в виде снижения потенциалов связывания рецепторов [7]. Некоторые из авторов указывают на заинтересованность серотониновой системы с изменением ее модулирующего эффекта в виде сочетания пониженного уровня переносчика серотонина, повышенного связывания с рецептором серотонина 2-го типа [8–10] и норадренергической системы в виде гипофункции [11]. Основной акцент в исследовании биохимических особенностей тикозных гиперкинезов авторы делают на изучении состояния моноаминов при болезни Туретта. И хотя существует множество исследований, касающихся вопросов распространенности, этиологии и патогенеза синдрома Туретта, изолированные моторные и вокальные тики у детей с СДВГ в доступной литературе практически не освещаются. Таким образом, в настоящее время состояние катехоламинергического и индоламинового обмена в условиях сочетания СДВГ и тикозных гиперкинезов с учетом гетерогенности каждого из сопутствующих расстройств остаются малоизученными.

**Целью** исследования явилось изучение состояния активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами при комбинированном типе синдрома дефицита внимания (СДВГ).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Родители пациентов давали письменное

информированное согласие на участие детей в исследовании и обработку данных, которое было одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Методом сплошной выборки были обследованы 404 ребенка с комбинированным типом СДВГ в возрасте 6–10 лет, находившиеся на лечении в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Критериями включения в исследование были возраст пациентов 6–10 лет, верифицированные диагнозы «синдром дефицита внимания» (F90.0), «тикозные гиперкинезы» (F95.0, F95.1, F95.2) по МКБ-10. Критерии невключения: наличие умственной отсталости, сопутствующих психотических расстройств и тяжелых неврологических состояний, эпилептические синдромы, отказ от участия в исследовании. Выбор комбинированного типа СДВГ связан с тем, что этот вариант расстройства наиболее распространен, в нем в равной мере выражены симптомы невнимательности, гиперактивности и импульсивности, что приводит к нарушению адаптации детей. Дети с СДВГ были разделены на три группы: 120, 136 и 148 человек соответственно. Первая группа характеризовалась сочетанием уровня адреналина, превышающего референтные значения, и норадреналина, находящегося ниже референтных значений; 2-я группа включала обследуемых с уровнем норадреналина, находящимся ниже референтных значений; в 3-ю группу вошли дети с СДВГ, у которых изучаемые биохимические параметры регистрировались в пределах референтных значений. В 1-й группе нарушение обмена моноаминов было представлено сочетанием гипофункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем, во 2-й — гиперфункцией норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминовой. И только в 3-й из выделенных групп определялось сочетание гипофункции норадренергической системы с гиперфункцией дофаминергической. Анализ состояния моноаминовых систем проводился в одном из наших предыдущих исследований, где была дана подробная клиническая характеристика [12].

Оценка степени выраженности клинических проявлений СДВГ проводилась по шкале SNAP-IV, позволяющей в баллах выразить степень невнимательности, гиперактивности и импульсивности [13]. По шкале SNAP-IV вычисляемые верхние референтные пределы показателей нормы составляют: невнимательность — до 2,13, гиперактивность — до 1,89 и импульсивность — до 1,95 условных единиц.

В каждой из групп пациентов с комбинированным типом СДВГ были выделены дети с сопутствующими тикозными гиперкинезами: в 1-й группе — 60 чел. (50% группы), во 2-й группе — 69 чел. (56,3%) и в 3-й группе — 59 чел. (39,8%). Для определения тяжести тиков использовалась Йельская глобальная шкала тяжести тиков — Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) [14] с оценкой каждого признака моторного и вокального тика от 0 до 5 баллов. Тяжесть тикозного расстройства рассматривалась по результатам суммирования баллов: от 1 до 19 баллов — легкая степень тяжести;

от 20 до 29 баллов — средняя степень тяжести; 30–39 баллов — тяжелая степень; 40–50 баллов — очень тяжелая степень.

Кроме того, определялись биохимические параметры в суточной моче: содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), их метаболитов — гомованилиновой кислоты (ГВК — метаболит ДА), ванилилминдальной кислоты (ВМК — метаболит НА), 5-гидрокситриптофана (5-НТР — метаболит триптофана) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОУИК — метаболит Сер), а также их предшественников триптофана (Три — предшественник Сер) и тирозина (Тир — предшественник катехоламинов). Перечисленные биохимические параметры изучались в суточной моче в независимых лабораториях Северо-Западного центра доказательной медицины методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией (ЭХД) с анализом соответствию референтных значений [15]. Никто из детей в период проведения биохимического исследования не получал медикаментозную терапию в течение одного месяца.

Статистический анализ данных проводился с помощью стандартного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 8.0.550. Пороговое значение достигнутого уровня значимости  $p$  было принято равным 0,05. Полученные данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критериев Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро–Уилка. Данные с нормальным типом распределения представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — выборочное среднее,  $m$  — ошибка среднего, при отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха  $Me [Q1; Q3]$ . При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела–Уоллиса ANOVA с процедурой множественного сравнения. Качественные данные представлены частотными показателями  $n$  (%). Для сопоставления частот использован критерий  $\chi^2$  Пирсона и корреляционный коэффициент Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Частота, структура и распределение уровня тяжести тика.** Анализировалась частота изолированных моторных, вокальных и смешанных тикозных гиперкинезов у детей с СДВГ. Общее количество тикозных расстройств в группах по частоте не отличалось и составляло от 39,8 до 56,3% (табл. 1).

При сравнении балльных показателей тика у пациентов 3-й группы выявлена большая тяжесть моторных тиков по сравнению с 1-й группой и большая тяжесть вокальных тиков по сравнению с пациентами как 1-й, так и 2-й групп. Балльные оценки смешанных тиков в группах не отличались. Легкая степень тяжести тика встречалась чаще в 3-й группе, чем во 2-й и в 1-й,

**Таблица 1.** Распределение тиков по частоте и виду в выделенных группах у пациентов с синдромом дефицита внимания

**Table 1.** Distribution of tics by frequency and types in the selected groups of children with attention deficit disorder

Виды тиковых гиперкинезов/ Types of tic hyperkinesias	1-я группа/1 <sup>st</sup> group (n = 120)		2-я группа/2 <sup>nd</sup> group (n = 136)		3-я группа/3 <sup>rd</sup> group (n = 148)		p (1-2, 1-3, 2-3)
	n	%	n	%	n	%	
Моторные/Motor	6	5	9	12,2	31	20,9	0,054; 0,01*; 0,03*
Вокальные/Vocal	36	30	20	14,7	12	8,1	0,04*; 0,01*; 0,054
Смешанные/Mixed	18	15	40	29,4	16	10,8	0,01*; 0,31; 0,01*
Всего тиковых расстройств/Total tic disorders	60	50%	69	56,3	59	39,8	0,32; 0,054; 0,35

\* p < 0,05.

**Таблица 2.** Показатели Йельской глобальной шкалы тяжести тиков по группам, только для детей с тиковыми гиперкинезами, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

**Table 2.** Yale Global Tic Severity Scale scores (YGTSS) by groups for children with tic hyperkinesias only, Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]

Виды тиковых гиперкинезов/ Types of tic hyperkinesias	1-я группа/1 <sup>st</sup> group, n = 60 (50%)	2-я группа/2 <sup>nd</sup> group, n = 69 (56,3%)	3-я группа/3 <sup>rd</sup> group, n = 59 (39,8%)
Моторные/Motor	18 [16; 20]	23 [22; 25]	23 [22; 24]
Вокальные/Vocal	35 [33; 37]	34 [32; 36]	37 [35; 38]
Смешанные/Mixed	47 [46; 48]	43 [42; 44]	40 [39; 41]

\* p < 0,05.

**Таблица 3.** Распределение тиков по степени тяжести (легкая, средняя) по Йельской глобальной шкале тяжести тиков в группах, только для детей с тиковыми гиперкинезами

**Table 3.** Distribution of tics by the severity (mild, moderate) severity according to the Yale Global Tic Severity Scale in groups, only for children with tic hyperkinesias

Степени тяжести тика/Tic severity	1-я группа/1 <sup>st</sup> group, n = 60 (50%)	2-я группа/2 <sup>nd</sup> group, n = 69 (56,3%)	3-я группа/3 <sup>rd</sup> group, n = 59 (39,8%)	p (1-2, 1-3, 2-3)
Легкая/Mild	15,83%	20,32%	22,3%	0,67; 0,048*; 0,041*
Средняя/Moderate	34,17%	35,98%	17,5%	0,83; 0,07; 0,042*

\* p < 0,05.

а средняя тяжесть — чаще во 2-й, чем в 3-й группе (табл. 2, 3).

Таким образом, по результатам шкалы YGTSS во всех группах СДВГ пациенты с моторными тиками имели только легкую степень тяжести тика. У пациентов с вокальными тиками наблюдалась и легкая, и средняя тяжести тика. При обследовании детей со смешанными тиками отмечалась только средняя тяжесть. Во всех группах у пациентов с моторными тиками регистрировались минимальные балльные оценки тяжести тиковых гиперкинезов. У пациентов со смешанными тиками обнаруживали максимальные балльные оценки, преобладающие по степени тяжести тика как над моторными, так и вокальными тиками. В 1-й и во 2-й группах частота легкой степени тяжести тика уступала таковой средней тяжести. Среди полученных результатов выделяется 3-я группа. В ней балльные оценки тяжести моторных тиков преобладают над таковыми в 1-й группе, не отличаясь от 2-й. Кроме того, в 3-й группе легкая степень тяжести встречается чаще, чем в остальных подгруппах, что, очевидно, связано с преобладанием по частоте вокальных тиков, включающих как легкую, так и среднюю тяжесть

тика. Но по частоте средней тяжести тика 3-я группа уступает 2-й.

**Связь степени выраженности тика с основными симптомами СДВГ.** Для определения характера и особенностей взаимовлияния между симптомами тиковых гиперкинезов и комбинированного типа СДВГ в условиях коморбидности расстройств в каждой из выделенных групп произведен корреляционный анализ между двумя случайными переменными: уровнем невнимательности, гиперактивности и импульсивности (шкала SNAP-IV) и показателями степени тяжести тика (шкала YGTSS). Во всех группах выявлялась обратная корреляция уровня гиперактивности и импульсивности с баллами тяжести тика. В 1-й группе у пациентов с вокальными тиками обнаружена обратная корреляция тяжести тика с уровнем невнимательности (p = 0,025); во 2-й группе у пациентов со смешанными тиками — прямая корреляция тяжести тика с уровнем импульсивности (p = 0,043). Анализ частоты показателей параметров основных симптомов СДВГ, превышающих референтные значения невнимательности, гиперактивности и импульсивности при легкой и средней тяжести сопутствующего тика,

**Таблица 4.** Связь показателей основных симптомов СДВГ с показателями и степенью тяжести тика  
**Table 4.** Relationship between rates of main ADHD symptoms and tic severity

Показатели основных симптомов СДВГ, баллы/Rates of main ADHD symptoms, scores	1-я группа/1 <sup>st</sup> group, n = 60			2-я группа/2 <sup>nd</sup> group, n = 69			3-я группа/3 <sup>rd</sup> group, n = 59		
	Показатель тяжести тика/Tic severity index, p	Легкая тяжесть тика/Mild severity of tic, p	Средняя тяжесть тика/Moderate severity of tic, p	Показатель тяжести тика/Tic severity index, p	Легкая тяжесть тика/Mild severity of tic, p	Средняя тяжесть тика/Moderate severity of tic, p	Показатель тяжести тика/Tic severity index, p	Легкая тяжесть тика/Mild severity of tic, p	Средняя тяжесть тика/Moderate severity of tic, p
Уровень невнимательности/ Inattention level	2,6 [1,9; 3,4] 0,733	0,72	0,76	2,7 [2,4; 3] 0,733	0,003*	0,02*	2,6 [2,3; 2,9] 0,063	0,017*	0,58
Уровень гиперактивности/ Hyperactivity level	1,9 [1,5; 2,4] 0,0016*	0,096	0,0001*	2,1 [1,6; 2,6] 0,0078*	0,91	0,077	1,9 [1,3; 2,2] 0,0002*	0,073	0,007*
Уровень импульсивности/ Impulsivity level	2,3 [1,8; 2,8] 0,0001*	0,0003*	0,001*	2,5 [2; 3] 0,045*	0,66	0,067	2,6 [2,1; 3] 0,015*	0,83	0,006*

\*  $p < 0,05$ .

позволил обнаружить только обратные корреляции во всех случаях. В 1-й группе повышенный уровень гиперактивности обратно коррелирует со средней тяжестью тика, а повышенный уровень импульсивности обратно коррелирует и с легкой, и со средней тяжестью тика. Во 2-й группе получены похожие закономерности с тем лишь различием, что повышенный уровень импульсивности коррелирует только со средней тяжестью тика. Третья группа демонстрирует принципиально иные зависимости, где повышенный уровень невнимательности прямо коррелирует с легкой степенью тяжести тика. Связь показателей тяжести тика с повышенными показателями основных симптомов СДВГ выявило сходство 1-й и 2-й групп, где статистически значимой оказались корреляции показателя тика с повышенным уровнем импульсивности. Третья группа в этом отношении отличается и обнаруживает связь показателя тяжести тика с повышенными уровнями гиперактивности. Кроме того, у детей со смешанными тиками в 3-й группе обнаружена связь показателей тяжести тика с повышенной импульсивностью ( $p = 0,039$ ). В процессе поиска связи показателей основных симптомов с частотой выявления легкой и средней тяжести тика получены следующие результаты. Средняя тяжесть тика связана с показателями гиперактивности и импульсивности в 1-й и 3-й группах, тогда как во 2-й группе показатель невнимательности обнаруживает связь со средней тяжестью тика. Во 2-й и 3-й группах показатель невнимательности связан с легкой степенью тика. А в 1-й группе с легкой степенью тика связан лишь показатель импульсивности. Таким образом, во 2-й группе обнаружена связь только с показателем невнимательности, а в остальных — со всеми показателями основных симптомов СДВГ (табл. 4).

**Тяжесть тика и состояние активности моноаминов у детей с СДВГ.** В выделенных группах изучалась связь между показателями тяжести тика и звеньями дофаминовой, серотониновой и адренергической систем для установления различия в направлении активности моноаминов в условиях коморбидности изучаемых расстройств. В 1-й группе корреляционные зависимости определяются в большей степени со звеньями норадренергической системы, где устанавливаются отрицательные корреляции с показателем НА ( $r = -0,33$ ,  $p = 0,0001$ ) и отношением НА/Тир ( $r = -0,34$ ,  $p = 0,0002$ ) и положительные — с отношением А/НА ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,002$ ) и ВМК/(А + НА) ( $r = 0,36$ ,  $p = 0,0001$ ). Выявленные корреляционные характеристики отражают прямую зависимость показателя тяжести тика от активности ферментов утилизации НА и обратную корреляцию со звеньями его синтеза. Среди звеньев дофаминовой системы обнаружены только обратные корреляционные характеристики ДА/Тир ( $r = -0,21$ ,  $p = 0,019$ ) и НА/ДА ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,029$ ), что свидетельствует о связи показателя тяжести тика с катаболизмом составляющих дофаминовой системы. Среди звеньев серотониновой системы обнаружена как отрицательная корреляция с Сер ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,038$ ), так и положительная с Три ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,0001$ ), что позволяет предполагать зависимость роста показателя тяжести тика от ослабления синтеза серотонина из его предшественника. В целом в 1-й группе складывается картина зависимости роста показателя тяжести тика в результате повышения процессов катаболизма моноаминов. Кроме того, обнаружена положительная корреляция показателя тяжести тика с отношением ВМК (А + НА) ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,0001$ ) для детей с изолированными вокальными тиками.

**Таблица 5.** Корреляции между уровнем моноаминов, их предшественников и метаболитов (мкг/сут) и тяжестью тика у детей с СДВГ

**Table 5.** Correlation between levels of monoamines, their precursors and metabolic products (µg/day) and tic severity in children with ADHD

	1-я группа/1 <sup>st</sup> group			2-я группа/2 <sup>nd</sup> group			3-я группа/3 <sup>rd</sup> group		
	Показатель, мкг/сут/Level, µg/day	r	p	Показатель, мкг/сут/Level, µg/day	r	p	Показатель, мкг/сут/Level, µg/day	r	p
A	12,75 ± 2,2	0,012	0,89	6,43 ± 0,3	0,28*	0,0008	9,12 ± 1,75	-0,36*	0,0001
НА	9,27 ± 1,4	-0,33*	0,0001	8,31 ± 1,9	-0,07	0,42	18,99 ± 6,35	-0,05	0,52
ДА	71,52 ± 7,6	0,03	0,78	87,075 ± 1,26	-0,27	0,001	150,3 ± 83,3	0,01	0,95
Сер	0,09 ± 0,015	-0,19*	0,038	0,22 ± 0,03	0,31*	0,0003	0,22 ± 0,06	-0,15	0,06
Три	10,22 ± 1,45	0,39*	0,0001	10,33 ± 0,24	0,18*	0,04	14,39 ± 1,37	-0,10	0,22
Тир	13,98 ± 3,7	0,16	0,073	87,075 ± 1,26	0,08	0,35	19,58 ± 1,47	-0,02	0,86
5-НТР	0,05 ± 0,004	-0,03	0,78	0,09 ± 0,008	0,02	0,78	0,25 ± 0,47	-0,08	0,33
ГВК	2,18 ± 0,87	-0,12	0,19	2,2 ± 0,8	-0,09	0,29	3,47 ± 0,79	0,08	0,35
ВМК	1,91 ± 0,49	0,17	0,07	1,84 ± 0,02	-0,09	0,25	2,4 ± 0,01	0,21*	0,01
5-ОИУК	3,9 ± 0,44	0,08	0,37	3,12 ± 0,78	0,03	0,72	4,5 ± 0,19	-0,24*	0,004
ДА/Тир	5,44 ± 0,47	-0,21*	0,019	6,59 ± 1,91	-0,36*	0,0001	8,07 ± 0,84	-0,08	0,32
НА/Тир	0,67 ± 0,07	-0,34*	0,0002	0,09 ± 0,01	-0,19*	0,02	0,97 ± 0,05	-0,15	0,07
5-НТР/Три	0,004 ± 0,001	-0,15	0,09	3,12 ± 0,78	-0,04	0,65	0,016 ± 0,01	-0,13	0,11
A/НА	1,53 ± 0,06	0,28*	0,002	0,74 ± 0,06	0,37*	0,0001	4,23 ± 0,45	-0,26*	0,002
ГВК/ДА	0,033 ± 0,004	-0,06	0,51	0,027 ± 0,003	0,19*	0,03	0,026 ± 0,013	0,02	0,84
НА/ДА	0,14 ± 0,03	-0,19*	0,029	0,1 ± 0,005	-0,06	0,47	0,15 ± 0,005	0,01	0,92
ВМК/(A + НА)	0,09 ± 0,02	0,36*	0,0001	0,16 ± 0,02	0,39*	0,003	0,09 ± 0,004	0,28*	0,0005

\*  $p < 0,05$ .

Во 2-й группе в корреляционные зависимости также вовлечены звенья всех рассматриваемых систем моноаминов. Значение норадренергической системы по сравнению с 1-й группой возрастает. Наблюдается больше прямых корреляций не только с показателями косвенной оценки активности ферментов катаболизма НА (A/НА и ВМК/(A + НА), где  $r = 0,37$ ,  $p = 0,0001$  и  $r = 0,39$ ,  $p = 0,003$  соответственно), но и с показателем А ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,0008$ ). Только отношение НА/Тир обнаруживает обратную корреляционную зависимость ( $r = -0,19$ ,  $p = 0,02$ ). Для дофаминовой системы обнаружены две статистически значимые корреляции — ДА/Тир ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,0001$ ) и ГВК/ДА ( $r = 0,19$ ,  $p = 0,03$ ), которые косвенно описывают активность ферментативных систем, участвующих в образовании ДА и его катаболизме. По сравнению с 1-й группой, здесь, во 2-й группе, направление активности дофаминовой системы больше склоняется уже не только в сторону снижения образования катехоламина, но и в сторону повышения его катаболизма. На этом фоне активность серотониновой системы по сравнению с 1-й группой у детей с тикозными расстройствами возрастает, о чем свидетельствуют прямые корреляции показателя тяжести тика с Сер ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,0003$ ) и Три ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,04$ ). Кроме того, обнаружены корреляции показателя тяжести тика у детей со смешанными тиками: А ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,001$ ), Сер ( $r = -0,31$ ,  $p = 0,034$ ) и отношение А/НА ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,01$ ), подчеркивающие, что выявленные закономерности больше справедливы

для группы детей с сочетанием моторных и вокальных тиков.

В 3-й группе, в отличие от 1-й и 2-й, статистически значимые корреляции показателей тяжести тика со звеньями дофаминовой системы не установлены. Единственная отрицательная корреляция обнаружена с продуктом метаболизма серотонина — 5-ОИУК ( $r = -0,24$ ,  $p = 0,004$ ), что свидетельствует о более слабой роли серотониновой системы в образовании тика в 3-й группе по сравнению с остальными. Основные корреляционные зависимости в данной подгруппе устанавливаются со звеньями норадренергической системы. Так, обнаружены прямые корреляции с показателем метаболита норадреналина — ВМК ( $r = 0,21$ ,  $p = 0,01$ ) и отношением ВМК/(A + НА) ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,0005$ ), подчеркивающие роль катаболизма норадреналина. Отрицательные корреляции установлены с показателем А ( $r = -0,36$ ,  $p = 0,0001$ ) и отношением А/НА ( $r = -0,26$ ,  $p = 0,002$ ), также уточняющие обратную зависимость адреналина от показателя тяжести тика (табл. 5). Кроме того, обнаружена прямая корреляция показателя тяжести тика у детей со смешанными тиками: А ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,004$ ).

Таким образом, по результатам корреляционного анализа можно предполагать, что в формировании тикозных гиперкинезов у детей с комбинированным типом СДВГ играет роль не только дофаминовая и серотониновая системы, но и норадренергическая. Сложное взаимовлияние этих систем по-разному отражается

на клиническом течении заболеваний в выделенных группах.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Импульсивность рассматривается как неспособность остановить начало действия и включает в себя мозговой контур (вентральная петля стриатума), сосредоточенный на вентральном стриатуме, связанный с таламусом, вентромедиальной префронтальной корой и передней корой поясной извилины [16]. Об обязательности действия, составляющего основу компульсии, можно думать как о неспособности прекратить текущие действия, и гипотетически она сосредоточена на другом мозговом контуре (дорсальная петля стриатума), а именно на дорсальном стриатуме, таламусе и орбитофронтальной коре [17]. Формулируя гипотезу «компенсации лобной доли», профессор С.М. Стал [18] предположил, что импульсные действия могут трансформироваться в компульсивные под влиянием нейропластических изменений, затрагивающих сформированную при участии дорсального стриатума систему повторяющихся моторных актов, и приводят к тому, что импульсы в вентральной петле мигрируют в дорсальную петлю. Вероятно, с этим процессом связана полученная обратная корреляционная связь между тяжестью тика и симптомами СДВГ (импульсивностью и гиперактивностью).

Фактически импульсивность и компульсивность не позволяют реализовать полный контроль над собственной моторной деятельностью: импульсивность выступает в качестве неспособности прекратить инициированные действия, а компульсивность отражает неспособность прекратить текущие. Оба патологических симптома в данном исследовании связаны с дисфункцией дофаминовой системы и сочетаются на конкурентных основах с ослаблением дофаминовой системы. В этих условиях во всех случаях нарастает напряженность норадренергической системы.

Появление тикозных гиперкинезов у детей с СДВГ связано прежде всего с декомпенсацией неустойчивого баланса моноаминовых систем, в который вовлекается не только дофаминовая, но и норадренергическая и серотониновая системы. О вовлечении последних в патогенез тикозных гиперкинезов ранее писали И.Ф. Федосеева, Т.В. Попонникова и А.В. Веремеев [19], отмечая снижение уровней моноаминов у детей с тиками. В ситуации коморбидности с СДВГ по результатам полученных нами данных при тикозных гиперкинезах у детей усугубляются состояния патологической гипер- или гипофункции норадренергической и дофаминовой систем и ослабляется влияние серотониновой. Изменение активности моноаминовых систем также оказывает влияние на основные симптомы синдрома дефицита внимания, изменяя общий психопатологический профиль (частичная трансформация симптомов импульсивности в компульсивные).

В условиях сочетания СДВГ и тикозных гиперкинезов, где СДВГ выступает патогенетически гетерогенным расстройством с возможностями спонтанной компенсации отдельных сторон интеллектуальных способностей, требуется тщательная диагностика, включая лабораторную, для первоначального подбора адекватной терапии, и в динамике, на фоне приема назначенных лекарственных средств. Полученные данные позволят учитывать изменение состояния пациентов на фоне фармакотерапии в тех случаях, когда терапевтический ответ может быть неоднозначным, с ослаблением симптомов одного расстройства и усилением другого в условиях их сочетания.

Результаты исследования во многом подтверждают предположения С.М. Сталя о способности к трансформации одних психопатологических симптомов в другие (импульсивность — в компульсии), создавая предпосылки для формирования сопутствующего психопатологического симптомокомплекса, и могут явиться основанием для дальнейшего поиска дифференцированных стратегий терапии тикозных гиперкинезов у детей в условиях сочетания с СДВГ.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях коморбидности СДВГ с тикозными гиперкинезами у детей наблюдается изменение состояния норадренергической и дофаминовой систем и ослабляется тормозное влияние серотониновой, что, вероятно, оказывает воздействие на основные симптомы СДВГ, отражаясь на общем психопатологическом профиле.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X. A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Hum. Neurosci.* 2019;13:42. doi: 10.3389/fnhum.2019.00042
2. Saad JF, Griffiths KR, Korgaonkar MS. A Systematic Review of Imaging Studies in the Combined and Inattentive Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Integr. Neurosci.* 2020;14:31. doi: 10.3389/fnint.2020.00031
3. Fournier A, Gauthier B, Guay M-C, Parent V. Design Fluency in Children with ADHD and Comorbid Disorders. *Brain Sci.* 2020;10(3):172. doi: 10.3390/brainsci10030172
4. Oluwabusi OO, Paul S, Ambrosini PJ. Tourette syndrome associated with attention deficit hyperactivity disorder: The impact of tics and psychopharmacological treatment options. *World J. Clin. Pediatr.* 2016;5(1):128–135. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.128
5. Albin RL. Tourette syndrome: a disorder of the social decision-making network. *Brain.* 2017;141(2):332–347. doi:10.1093/brain/awx204
6. Hienert M, Gryglewski G, Stamenkovic M, Kasper S, Lanzenberge R. Striatal dopaminergic alterations in

- Tourette's syndrome: a meta-analysis based on 16 PET and SPECT neuroimaging studies. *Transl Psychiatry*. 2018;8:143. doi: 10.1038/s41398-018-0202-y
7. Yoon DY, Gause CD, Leckman JF, Singer H. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J. Neurol. Sci.* 2007;255(1-2):50-56. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.069
  8. Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette syndrome: concepts of neuroanatomical localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev.* 2003;25(Suppl.1):S70-84. doi: 10.1016/s0387-7604(03)90012-x
  9. Wang Y, Li A. Regulatory effects of Ningdong granule on dopaminergic and serotonergic neurotransmission in a rat model of Tourette syndrome assessed by PET. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(1):191-197. doi: 10.3892/mmr.2019.10243
  10. Wong DF, Brasic JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, Nandi A, Maris MA, Alexander M, Ye W, Rousset O, Kumar A, Szabo Z, Gjedde A, Grace AA. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(6):1239-1251. doi: 10.1038/sj.npp.1301528
  11. Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS., Jankovic J, Piacentini J, Cavanna AE., Martino D, Müller-Vahl K, Woods DW, Robinson M, Jarvie E, Roessner V, Oskoui M. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):907-915. doi: 10.1212/WNL.0000000000007467
  12. Гасанов РФ, Макаров ИВ. Роль моноаминов у детей с гиперкинетическим расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(11-2):88-91. doi: 10.17116/jnev-201711711288-91
  - Gasanov RF, Makarov IV. Monoamine metabolism in children with hyperkinetic disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11-2):88-91. (In Russ.). doi: 10.17116/jnev-201711711288-91
  13. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine: K.C. Publishing, 1992.
  14. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1989;28(4):566-573. doi: 10.1097/00004583-198907000-00015
  15. Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4<sup>th</sup> ed. Elsevier: New Delhi; 2006.
  16. Ma I, Holstein MV, Mies G, Mennes M, Scheres A. Ventral striatal hyperconnectivity during rewarded interference control in adolescents with ADHD. *Cortex*. 2016;82:225-236. doi: 10.1016/j.cortex.2016.05.021
  17. Morello F, Voikar V, Parkkinen P, Panhelainen A, Rosenholm M, Makkonen A, Rantamäki T, Piepponen P, Aitta-Aho T, Partanen J. ADHD-like behaviors caused by inactivation of a transcription factor controlling the balance of inhibitory and excitatory neuron development in the mouse anterior brainstem. *Transl. Psychiatry*. 2020;10(1):357. doi: 10.1038/s41398-020-01033-8
  18. Стал СМ. Основы психофармакологии. Теория и практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.  
Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Theory and Practical Applications. M.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.).
  19. Федосеева ИФ, Попонникова ТВ, Веремеев АВ. Состояние обмена норадреналина у детей с тикозными гиперкинезами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;1(2):87-90.  
Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Veremeev AV. Noradrenaline state in children with a tic disorders. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2009;1(2):87-90. (In Russ.).

#### Сведения об авторах

Гасанов Рауф Фаикович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской психиатрии, НИИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

E-mail: raufgasanov@mail.ru

Макаров Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии, НИИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

E-mail: ppsy@list.ru

Емелина Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отделение детской психиатрии НИИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

E-mail: dashaberkos@mail.ru

**Information about the authors**

*Rauf F. Gasanov*, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

E-mail: [raufgasanov@mail.ru](mailto:raufgasanov@mail.ru)

*Igor V. Makarov*, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Professor of the Department of Psychiatry and Narcology, North-Western I.I. Mechnikov State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

E-mail: [ppsy@list.ru](mailto:ppsy@list.ru)

*Daria A. Emelina*, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

E-mail: [dashaberkos@mail.ru](mailto:dashaberkos@mail.ru)

**Автор для корреспонденции/Corresponding author**

*Емелина Дарья Андреевна/Daria A. Emelina*

E-mail: [dashaberkos@mail.ru](mailto:dashaberkos@mail.ru)

Дата поступления 14.12.2020  
Received 14.12.2020

Дата рецензии 15.01.2021  
Revised 15.01.2021

Дата принятия 16.03.2021  
Accepted for publication 16.03.2021