

Ермоленко Н.А., Захарова Е.И., Бучнева И.А.

БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж, Россия
394024, Воронеж, ул. Бурденко, 1

Клинико-электроэнцефалографические особенности течения хронических тикозных расстройств у детей и подростков

Одной из актуальных проблем педиатрической неврологии являются хронические тикозные расстройства (ХТР), увеличение распространенности которых связано с недифференцированной терапией без учета сопутствующей патологии. Цель настоящего исследования – повышение эффективности диагностики и терапии тикозных расстройств у детей и подростков с учетом данных видео-электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга.

Пациенты и методы. В исследование вошло 116 пациентов с диагнозом ХТР – 83 (71,6%) мальчика и 33 (28,4%) девочки в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст $9,0 \pm 3,0$ года), проходивших обследование в специализированном неврологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы №1 в период 2010–2014 гг. Исследование состояло из двух этапов: на первом этапе проводилось клинико-лабораторное и нейрофизиологическое обследование; второй этап включал дифференцированную терапию. Для определения тяжести тиков использовалась Йельская полная шкала тяжести тиков (YGTSS). Диагноз эпилепсии устанавливался в соответствии с проектом классификации эпилептических приступов и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги. Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился в состоянии бодрствования, а также дневного и/или ночного сна.

Результаты и обсуждение. Эпилептиформная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 46,6% пациентов, коморбидность ХТР и эпилепсии установлена в 16,4% случаев. Факторами риска возникновения эпилепсии у детей с ХТР и эпилептиформной активностью на ЭЭГ являются: изолированные моторные тики в области лица ($p=0,0023$), эпилептогенные изменения на магнитно-резонансной томографии ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), ранний возраст развернутой клинической картины тикозного расстройства ($p=0,02$). Терапия ХТР противоэпилептическими препаратами (вальпроевая кислота пролонгированного действия) эффективна и безопасна как в отношении эпилептических приступов (ремиссия в 85,7% случаев), так и в отношении тиков с улучшением в 81,5% случаев при длительности удержания на терапии в течение 2–3 лет. Терапия препаратами, снижающими передачу дофамина, эффективна в отношении тиков, однако при длительности приема более 6 мес повышается риск присоединения эпилептических приступов у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (феномен вторичной билатеральной синхронизации зарегистрирован у 42,9% больных, эпилептические приступы – у 14,3% больных).

Ключевые слова: хронические тикозные расстройства; диагностика; электроэнцефалография; терапия; противоэпилептические препараты; эпилептические приступы; нежелательные явления.

Контакты: Наталия Александровна Ермоленко; ermola@bk.ru

Для ссылки: Ермоленко НА, Захарова ЕИ, Бучнева ИА. Клинико-электроэнцефалографические особенности течения хронических тикозных расстройств у детей и подростков. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(специвыпуск 1):18–23.

Clinical and electroencephalographic characteristics of chronic tic disorders in children and adolescents

Ermolenko N.A., Zakharova E.I., Buchneva I.A.

Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One, Voronezh, Russia
1, Burdenko St., Voronezh 394024

Chronic tic disorders (CTDs) are one of the relevant problems of pediatric neurology, the higher prevalence of which is associated with undifferentiated therapy without considering comorbidity.

Objective: to enhance the efficiency of diagnosis and therapy of tic disorders in children and adolescents in terms of video-electroencephalography (EEG) monitoring data.

Patients and methods. The investigation enrolled 116 patients, including 83 (71.6%) boys and 33 (28.4%) girls at the age of 3 to 15 years (mean age, 9.0 ± 3.0 years), diagnosed with CTD who had been examined at the Specialized Neurology Department, Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One, in the period 2010–2014. The investigation consisted of two steps: 1) clinical, laboratory, and neurophysiologic examination; 2) differentiated therapy. The Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) was used. The diagnosis was established in accordance with the draft classification of epileptic seizures and epilepsy syndromes by the International League Against Epilepsy. Video-EEG monitoring was carried out in an awake state and during daytime and/or nighttime sleep.

Results and discussion. EEG epileptiform activity was recorded in 46.6% of the patients; a concurrence of CTDs and epilepsy was ascertained in 16.4% of cases. The risk factors of epilepsy in children with CTDs and EEG epileptiform activity are isolated motor tics in the facial region ($p=0.0023$), MRI epileptogenic changes ($p=0.01$), a remitting course ($p=0.02$), and an early age at the full-scaled picture of tic disorder

($p=0.02$). CTD therapy with antiepileptic drugs (extended-release valproic acid) was effective and safe in both epileptic seizures (remission in 85.7% of cases) and tics with an improvement in 81.5% of cases with retention in therapy during 2–3 years. Therapy with dopamine transmission-lowering drugs was effective against tics; however, their intake for more than 6 months increased a risk for added epileptic seizures in patients with EEG epileptiform activity (the secondary bilateral synchronization phenomenon and epileptic seizures were recorded in 42.9 and 14.3% of the patients, respectively).

Keywords: chronic tic disorders; diagnosis; electroencephalography; therapy; antiepileptic seizures; adverse events.

Contact: Natalia Aleksandrovna Ermolenko; ermola@bk.ru

For reference: Ermolenko NA, Zakharova EI, Buchneva IA. Clinical and electroencephalographic characteristics of chronic tic disorders in children and adolescents. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016; (Special Issue – 1):18–23.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1S-1S-18-23>

Тикозные расстройства (ТР) являются актуальной проблемой педиатрической неврологии в связи с их высокой распространенностью – от 8,5 до 240 случаев на 1000 детского населения – и социальной значимостью из-за высокого риска хронизации [1–3]. Хронические формы ТР встречаются у 1,6–10% детей, а наиболее тяжелые хронические ТР (ХТР) значительно влияют на качество жизни, в том числе и взрослых пациентов [1, 4, 5]; частота встречаемости ТР у взрослых составляет 0,5% [6].

Известно, что ТР часто сопровождаются коморбидными состояниями: обсессивно-компульсивным расстройством, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью; когнитивными нарушениями [7–10], эпилепсией [11].

На сегодняшний день работ, посвященных коморбидности ТР и эпилепсии, в современной литературе недостаточно [12–15].

Дальнейшие исследования в этой области чрезвычайно важны, так как традиционно и широко назначаемыми препаратами в лечении ТР являются препараты, снижающие передачу дофамина (ПСПД), которые должны с осторожностью применяться у больных эпилепсией [16].

Целью настоящего исследования было повышение эффективности диагностики и терапии ТР у детей и подростков с учетом данных видео-электроэнцефалографического (ЭЭГ) мониторинга.

Пациенты и методы. В исследование включались пациенты в возрасте от 3 до 15 лет с ХТР с длительностью заболевания свыше 1 года. Критериями исключения из исследования были: транзиторные ТР, текущий церебральный процесс, гиперкинетический синдром на фоне резидуального поражения головного мозга, осложнения лекарственной терапии, эпилептические приступы без ХТР. На основании критериев включения и исключения в исследование вошло 116 пациентов с диагнозом ХТР – 83 (71,6%) мальчика и 33 (28,4%) девочки (соотношение 2,5:1) в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст $9,0 \pm 3,0$ года), проходивших обследование в специализированном неврологическом отделении Воронежской областной детской клинической больницы №1 в период 2010–2014 гг.

Исследование состояло из двух этапов: на первом проводилось клинико-лабораторное и нейрофизиологическое обследование, включавшее видео-ЭЭГ-мониторинг у детей и подростков с ХТР. Второй этап включал дифференцированную терапию с учетом данных видео-ЭЭГ-мониторинга и проспективное изучение клинического течения ХТР в те-

чение 1–5 лет (медиана – 2 года) и эффективности лечения производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), противоэпилептическими препаратами (ПЭП) и ПСПД в двух группах сравнения.

Для определения тяжести тиков использовалась Йельская полная шкала тяжести тиков (YGTSS) [17]. Оценивались отдельные признаки тиков (моторных и вокальных): количество, частота, интенсивность, сложность, интерференция; каждый признак отдельно оценивался по пятибалльной шкале. Тяжесть ТР оценивалась после суммирования баллов: от 1 до 19 баллов – легкая степень тяжести; от 20 до 29 – средняя; 30–39 – тяжелая; 40–50 – очень тяжелая степень.

Диагноз эпилепсии устанавливался в соответствии с проектом классификации эпилептических приступов и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги (ILAE report. Commission on terminology and classification, 2001).

Видео-ЭЭГ-мониторинг проводился на базе компьютерного комплекса электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан 9» (Медиком-МТД, Таганрог, Россия) в состоянии бодрствования, а также дневного и/или ночного сна с использованием 19 накожных электродов, наложенных по стандартной схеме «10–20». Основные характеристики ЭЭГ пациентов с ХТР сопоставлялись с контрольной группой ($n=30$), которая формировалась в соответствии с основными нормативными характеристиками в возрастном аспекте.

Оценка когнитивных функций у детей дошкольного возраста осуществлялась с помощью клинико-психологической методики с использованием формализованных карт психоневрологического обследования и динамического наблюдения за крупной и мелкой моторикой, экспрессивной и импрессивной речью, полимодальным восприятием, интеллектуальным развитием, игровой деятельностью [18, 19]. У детей старше 5 лет проводилось нейропсихологическое обследование [20]. Использовались проекционные техники, тест Люшера, визуальные аналоговые шкалы, адаптированный вариант методики Векслера, шкала Свенсона SNAP-IV, шкала Йеля–Брауна, психометрическая шкала Корак, шкала тревожности Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина.

Нейровизуализация (магнитно-резонансная томография – МРТ – головного мозга) проводилась на томографе Philips Intera 1,5 Тесла.

Терапия, проводившаяся пациентам, представлена в табл. 1.

Таблица 1. Фармакотерапия ХТР

Название препарата	Начальная доза, мг/кг/сут	Терапевтическая доза, мг/кг/сут в сутки	Кратность приема мг/сут	Наращивание дозы	Продолжительность лечения, мес	
					min	max
Гопантевая кислота (пантокальцин)	500–750 мг/сут	750–2000	3	7–12 дней	3	6
Метоклопрамид (церукал)	0,25–0,5	0,5–1,0	3	0,25 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	3	24
Тиаприд	3,0	4,0–5,0	3	3,0 мг/сут 1 раз в 5 дней	3	24
Вальпроевая кислота пролонгированная (депакин хроносфера)	10,0–15,0	20,0–25,0	2	10 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	6	36

Таблица 2. Распределение детей в соответствии с возрастом и тяжестью тиков по Йельской шкале на момент поступления в стационар (n=116)

Степень тяжести тиков (баллы)	Возрастные группы, число детей, n (%)		
	3–6 лет	7–12 лет	13–15 лет
Легкая (до 20)	13 (11,2)	25 (21,6)	3 (2,5)
Средняя (20–29)	8 (6,9)	30 (25,9)	6 (5,2)
Тяжелая (30–39)	4 (3,5)	19 (16,3)	6 (5,2)
Очень тяжелая (40–50)	–	2 (1,7%)	–
Всего	25 (21,6)	76 (65,5)*	15 (12,9)

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различий в сравнении с возрастными группами 3–6 и 13–15 лет.

Оценка эффективности терапии детей и подростков основывалась на совокупности признаков, определяющих выраженность ХТР и коморбидной патологии. Вычислялся общий балл (ОБ), значение которого было в диапазоне от 0 до 5. ХТР и коморбидная патология с ОБ от 0 до 1 балла расценивались как нарушения легкой степени, 2–3 балла – умеренной степени и 4–5 баллов – значительной степени.

Результаты. Большинство детей и подростков (64,7%; $n=75$) поступали в стационар со среднетяжелыми и тяжелыми формами ХТР (табл. 2). Самую многочисленную возрастную группу составили дети от 7 до 12 лет (65,5%; $n=76$).

Выделены пациенты с ремиттирующим (70,7%, $n=82$), стационарным (27,6%, $n=32$) и прогрессирующим (1,7%, $n=2$) течением ХТР. Хронический ремиттирующий тип течения ТР преобладал у детей до 12 лет ($p < 0,05$), хронический стационарный – у подростков 13–15 лет ($p < 0,05$).

Данные анамнеза позволили выявить у 36,2% ($n=42$) пациентов с ХТР наследственную отягощенность по психоневрологической патологии. Наиболее часто у родственников первой степени родства выявлялись ТР (17,2%) и эпилепсия (8,6%). В перинатальном периоде достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалось гипоксическое поражение центральной нервной системы – у 54 (43,1%) пациентов с ХТР по сравнению с дисметаболическим, травматическим поражением центральной нервной системы и внутриутробной инфекцией – в 11 (9,5%), 3 (2,6%) и 7 (6%) случаях соответственно.

Изучение провоцирующих факторов ТР показало, что наиболее значимым является эмоциональный стресс (конфликтные ситуации в семье и школе, первые посещения ребенком детского сада или школы, развод родителей); он отмечался у 67,2% детей.

На первом этапе исследования после проведения видео-ЭЭГ-мониторинга все пациенты ($n=116$) были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ: I группа – пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (46,6%, $n=54$); II группа – пациенты без эпилептиформной активности на ЭЭГ (53,4%, $n=62$). Соотношение мальчиков и девочек в двух группах не различалось и составило 2,5:1.

Средний возраст дебюта ТР составил $5,5 \pm 2,3$ года и не различался в двух группах сравнения, однако у пациентов I группы отмечался более ранний возраст развернутой клинической картины ($p=0,02$) по сравнению с пациентами II группы, в связи с чем пациенты I группы обращались в стационар на 1,5 года раньше (рис. 1), чем пациенты II группы (в возрасте $7,3 \pm 2,2$ года против $8,1 \pm 2,4$ года). Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом развернутой клинической картины и возрастом поступления в стационар в двух группах сравнения ($R=0,76$, $p < 0,05$).

Средний балл тяжести при поступлении в стационар в I группе составил $22,9 \pm 8,0$ (9–39 баллов) с медианой 21 балл, во II группе – $24,6 \pm 8,0$ (12–41 балл) с медианой 24 балла (рис. 2), что соответствует средней степени тяжести без статистически значимых различий в двух группах.

В I группе незначительно преобладали дети с распространенными тиками – 55,6% ($n=30$) против 43,5% ($n=27$) во II группе, также выявлено достоверно больше ($p=0,003$) детей с изолированными моторными тиками в области лица в I группе – 24,1% ($n=13$) против 4,8% ($n=3$) пациентов II группы. В случаях сочетания ХТР и эпилепсии ($n=19$) изолированные моторные тики в области лица были зарегистрированы в 7 (36,8%) случаях. Во II группе достоверно чаще отмечались генерализованные тики – в 34 (54,8%) случаях против 20 (37,0%) в I группе ($p=0,05$).

Ремиттирующее течение ХТР отмечено достоверно чаще ($p=0,03$) в I группе – в 44 (81,5%) случаях, по сравнению с 38 (61,3%) случаями во II группе. Стационарное течение достоверно чаще ($p=0,04$) регистрировалось у пациентов II группы – 22 (35,5%) по сравнению с 10 (18,5%) пациентами I группы. Прогрессирующее течение наблюдалось только у пациентов II группы – в 2 (1,7%) случаях.

Сопутствующая патология была зарегистрирована у большинства пациентов с ХТР – в 97 (83,6%) случаях. Наиболее часто ХТР сопровождалась синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (34,5%), обсессивно-компульсивным расстройством (25,0%), диссомниями (27%), хронической патологией носа, глотки или гортани (24,1%), когнитивными нарушениями (19,8%) и эпилепсией (16,4%).

Когнитивные нарушения достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировались у пациентов I группы – в 14 (25,9%) случаях, по сравнению с 9 (14,5%) пациентами II группы.

Эпилепсия зарегистрирована у 19 (16,4%) пациентов с ХТР, из них в 6 (31,6%) случаях эпилептические приступы были впервые выявлены при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в рамках данного исследования.

У 17 (89,5%) пациентов диагностированы фокальные эпилепсии, в том числе в 8 (42,1%) случаях – эпилепсии, ассоциированные с доброкачественными эпилептиформными разрядами детского возраста и в 9 (47,4%) случаях – симптоматические фокальные эпилепсии. Генерализованные эпилепсии выявлены лишь у 2 (10,5%) пациентов, во всех случаях – юношеская миоклоническая эпилепсия.

Эпилептические приступы в подавляющем большинстве случаев (79,0%; $n=15$) присоединялись после начала ТР. Средний возраст присоединения эпилептических приступов составил $8,3 \pm 2,7$ года. Только у 2 (10,5%) пациентов тики появились после манифестации эпилептических приступов.

Визуальный анализ эпилептиформной активности показал преобладание регионарной эпилептиформной активности (44,8%, $n=52$) над генерализованной (1,7%, $n=2$), в том числе в 15 (12,9%) случаях были выявлены регионарные и мультифокальные паттерны спайк-волна, идентичные доброкачественным эпилептиформным разрядам детского возраста.

При проведении нейровизуализации потенциально эпилептогенные

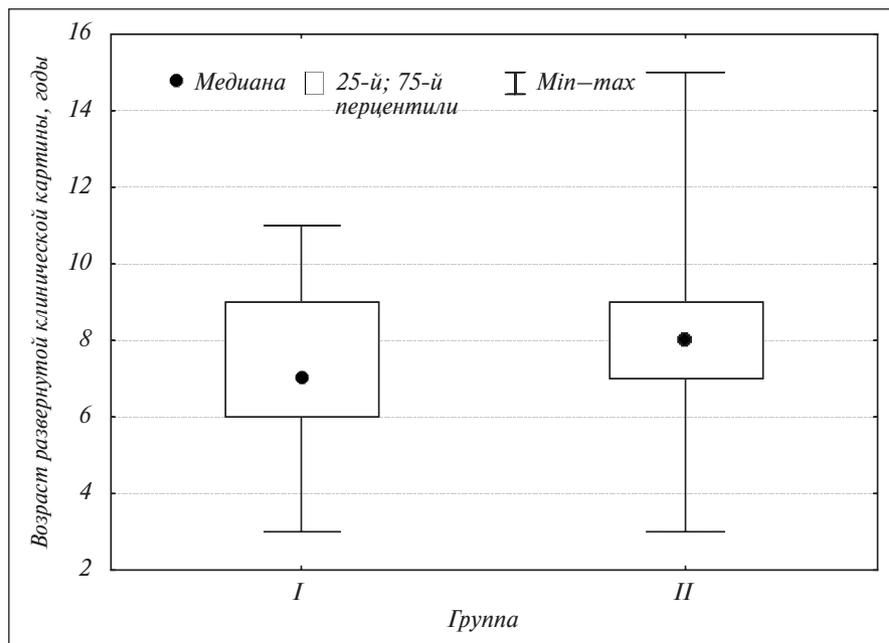


Рис. 1. Распределение (медиана, верхний и нижний квартили) возраста развернутой клинической картины в двух исследуемых группах

структурные изменения головного мозга достоверно чаще ($p<0,05$) выявлялись в I группе пациентов в сравнении со II группой (22,9%, $n=11$ против 6,8%, $n=4$).

Для выявления факторов риска возникновения эпилептических приступов у детей и подростков с ХТР проводился корреляционный анализ. Факторами риска возникновения эпилепсии, коррелирующими с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, являются: изолированные моторные тики в области лица ($p=0,0023$), эпилептогенные изменения на МРТ ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), ранний возраст развернутой клинической картины ТР ($p=0,02$).

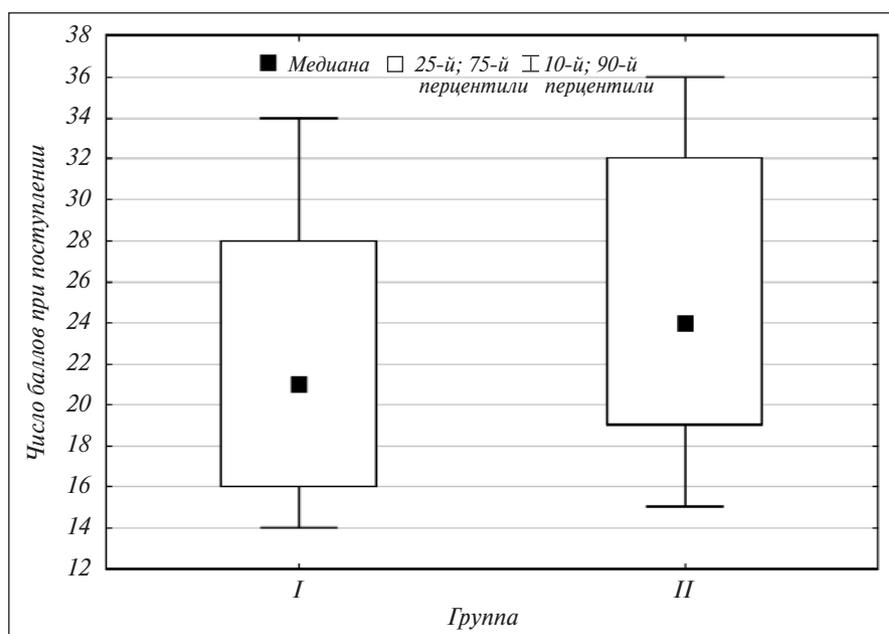


Рис. 2. Распределение тяжести тиков (в баллах) при поступлении в стационар

Для II группы пациентов установлена связь признака «отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ» с такими признаками, как генерализованный тик ($p=0,05$) и стационарное течение ($p=0,04$).

Противотиковая терапия проводилась на втором этапе исследования. Пациенты двух групп сравнения (I группа – $n=54$, II группа – $n=62$) получали лечение препаратами с тремя различными механизмами действия: 1) производные ГАМК (I группа, $n=24$, и II группа, $n=31$); 2) ПСПД (I группа, $n=21$, и II группа, $n=31$); 3) ПЭП (I группа, $n=27$, и II группа, $n=8$). Сопоставление эффективности терапии ХТР у детей в двух группах сравнения проводилось на основании изменения балла тяжести тиков (по Йельской шкале) до и после лечения.

Терапия ПЭП эффективна и безопасна у детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами в отношении как эпилептических приступов (ремиссия в 85,7% случаев), так и тиков с улучшением в 81,5% случаев при длительности удержания на терапии в течение 2–3 лет. Терапия ПСПД эффективна в отношении тиков с улучшением у 77,4% пациентов, однако при длительности приема более 6 мес повышается риск присоединения эпилептических приступов у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (феномен вторичной билатеральной синхронизации зарегистрирован у 42,9% больных, эпилептические приступы – у 14,3% больных). Менее эффективными в лечении ХТР являются производные ГАМК.

У детей и подростков с ХТР без эпилептиформной активности на ЭЭГ с сопутствующими нарушениями поведения средствами выбора являются ПСПД.

Обсуждение. Работ, посвященных коморбидности ТР и эпилепсии, в современной литературе недостаточно [12–14]. Представлены единичные публикации об использовании метода видео-ЭЭГ-мониторинга для дифференциальной диагностики тиков и эпилептических приступов [21, 22].

В настоящем исследовании больных с ХТР с применением метода видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептиформная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 46,6% пациентов, а коморбидность ХТР и эпилепсии установлена в 16,4% случаев. Согласно данным литературы, частота встречаемости эпилептиформных изменений на ЭЭГ у больных с хроническими тиками может достигать 60% [12, 13, 23].

Принимая во внимание проекцию лицевой мускулатуры в сенсомоторной и орбитофронтальной коре головного мозга, которая участвует в генезе как тиковых расстройств [24, 25], так и раздражительных процессов при фокальных эпилептических приступах (гемифациальных, фа-

рингооральных), учитывалось число пациентов с изолированной локализацией моторных тиков в области лица. В I группе было достоверно больше детей и подростков с моторными тиками в области лица (24,1%) с рисунком тика в виде морганий, зажмуриваний, вращений и отведений глазных яблок, подергиваний носа и рта, в сравнении с числом детей во II группе (4,8%). Выявленная связь моторных тиков в области лица с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ дает возможность предположить наличие общих патогенетических механизмов этих состояний, связанных с раздражительными процессами в моторной коре, контролирующей мускулатуру лица.

Установленная корреляционная связь признака «эпилептиформная активность на ЭЭГ» с моторными тиками в области лица, эпилептогенными изменениями на МРТ, ремиттирующим течением ТР может иметь диагностическое значение для выявления больных с высоким риском эпилептиформной активности на ЭЭГ и соответственно риском возникновения эпилептических приступов.

Были изучены эффективность, переносимость и продолжительность лечения лекарственными препаратами, наиболее часто назначаемыми при лечении ХТР [26, 27]: производными ГАМК, ПСПД и ПЭП.

Недифференцированная терапия ХТР ПСПД без учета коморбидности с эпилепсией приводит к возрастанию числа пациентов с медикаментозно-резистентными формами ХТР [28, 29], а также к таким нежелательным явлениям, как присоединение эпилептических приступов [16]. Установлено, что в терапии ХТР в сочетании с эпилептическими приступами и/или эпилептиформными изменениями на ЭЭГ наиболее эффективными являются ПЭП (вальпроаты пролонгированного действия), эффективность которых в лечении ХТР была доказана в работах отечественных и зарубежных авторов [30–34].

Таким образом, у детей и подростков с ХТР эпилептиформная активность на ЭЭГ регистрируется в 46,6% случаев, и в 16,4% случаев она сопровождается текущими эпилептическими приступами. Факторами риска возникновения эпилепсии, коррелирующими с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, являются: изолированные моторные тики в области лица ($p=0,0023$), эпилептогенные изменения на МРТ ($p=0,01$), ремиттирующее течение ($p=0,02$), ранний возраст развернутой клинической картины ТР ($p=0,02$).

В случаях сочетания ХТР с эпилептическими приступами и/или эпилептиформной активностью на ЭЭГ средствами выбора терапии являются ПЭП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыков ВП. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: руководство для врачей. Москва: Триада-Х; 2008. С. 187–212 [Zykov VP. *Diagnostika i lechenie nasledstvennykh zabolovaniy nervnoy sistemy u detei: Rukovodstvo dlya vrachei* [Diagnosis and treatment of hereditary diseases of the nervous system in children: Guide for physicians]. Moscow: Triada-X; 2008. P. 187–212].
2. Swain JE. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(8):947–68. doi: 10.1097/chi.0b013e318068fbfc

3. Scharf JM. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2012;51(2):192–201. doi: 10.1016/j.jaac.2011.11.004
4. Fernandez-Alvarez E. Movement disorders in children: recent advances in management. *Indian J Pediatr*. 2009;76(5):531–6. doi: 10.1007/s12098-009-0138-6
5. Plessen KJ. Tic disorders and Tourette's syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22(1):55–60. doi: 10.1007/s00787-012-0362-x
6. Bitsko RH, Holbrook JR, Visser SN, et al.

A National Profile of Tourette Syndrome, 2011–2012. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(5): 317–22. doi: 10.1097/DBP.0000000000000065

7. Бегашева ОИ. Когнитивные нарушения у больных тиковыми гиперкинезами и синдромом Туретта детского возраста: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2003. 120 с. [Begasheva OI. *Kognitivnye narusheniya u bol'nykh tikoznymi giperkinezami i sindromom Turetta detskogo vozrasta: Diss. ... kand. med. nauk* [Cognitive impairment in patients with tic hyperkineses and Tourette syndrome of childhood: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2003. 120 p.]

8. Колчанова МИ. Клинико-электрофизиологическая и нейропсихологическая характеристика детей с тикозными гиперкинезами, методы комплексной терапии: Дисс. ... канд. мед. наук. Пермь; 2008. 159 с. [Kolchanova MI. *Kliniko-elektrofiziologicheskaya i neiropsikhologicheskaya kharakteristika detei s tikoznymi giperkinezami, metody kompleksnoi terapii*: Diss. ... kand. med. nauk [Clinical and electrophysiological and neuropsychological characteristics of children with tic hyperkineses, methods of complex therapy]: Diss. ... Cand. Med. Sci., Perm'; 2008. 159 p.]
9. Чутко ЛС, Сурушкина СЮ, Никишена ИС и др. Лечение синдрома дефицита внимания с коморбидными тикозными гиперкинезами. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008;(2):45-8 [Chutko LS, Surushkina SYu, Nikishena IS, et al. The treatment of attention deficit disorder with comorbid tic hyperkineses. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2008;(2):45-8 (In Russ.)].
10. Айтбеков КА. Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2011. 126 с. [Aitbekov KA. *Kliniko-psikhofiziologicheskaya kharakteristika detei s razlichnymi tikami*: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Clinical and psycho-physiological characteristics of children with different types: Authoref. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2011. 126 p.]
11. Фесенко ЮА. Исследование резидуально-неврологических синдромов у детей (новые подходы к диагностике и лечению заикания, гиперактивности, тиков и энуреза): Дисс. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005. 210 с. [Fesenko YuA. *Issledovanie rezidual'no-nevrologicheskikh sindromov u detei (novyye podkhody k diagnostike i lecheniyu zaikaniya, giperaktivnosti, tikov i enureza)*: Diss. ... dokt. med. nauk [Research-residual neurological syndromes in children (new approaches to diagnosis and treatment of stuttering, hyperactivity, tics and enuresis): Diss. ... Doct. Med. Sci.]. St. Petersburg; 2005. 210 p.]
12. Шевельчинский СИ. Поведенческие расстройства у детей, связанные с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (клинико-электроэнцефалографическое исследование): Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2004. 110 с. [Shevel'chinskii SI. *Povedencheskie rasstroistva u detei, svyazannye s epileptiformnoy aktivnost'yu na EEG (kliniko-elektroentsefalograficheskoe issledovanie)*: Diss. ... kand. med. nauk [Behavioral disorders in children associated with epileptiform activity on EEG (electroencephalographic-clinical research): Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2004. 110 p.]
13. Карелина ИВ. Тикозное расстройство с затяжным течением у детей и подростков (клиника, патогенез, терапия): Дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург; 2005. 229 с. [Karelina IV. *Tikoiznoe rasstroistvo s zatyazhnym techeniem u detei i podrostkov (klinika, patogenez, terapiya)*: Diss. ... kand. med. nauk [Tic disorder with a prolonged course in children and adolescents (clinic, pathogenesis, therapy): Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Orenburg; 2005. 229 p.]
14. Ноговицин ВЮ. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2006. 114 с. [Nogovitsin VYu. *Kliniko-elektroentsefalograficheskii polimorfizm dobrokachestvennykh epileptiformnykh narushenii detstva*: Diss. ... kand. med. nauk [Clinical and EEG epileptiform polymorphism benign disorders of childhood: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2006. 114 p.]
15. Томенко ТР. Клинико-электроэнцефалографические и нейропсихологические характеристики детей с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства: Дисс. ... канд. мед. наук. Москва; 2008. 147 с. [Tomenko TR. *Kliniko-elektroentsefalograficheskii i neiropsikhologicheskii kharakteristiki detei s dobrokachestvennymi epileptiformnymi patternami detstva*: Diss. ... kand. med. nauk [Clinical EEG and neuropsychological characteristics of children with benign epileptiform patterns of childhood: Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Moscow; 2008. 147 p.]
16. Vidal 2012. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Москва: АстраФармСервис; 2012 [Vidal 2012. Reference Vidal. *Drugs in Russia* Moscow: AstraFarmServis; 2012].
17. Leckman JF. 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):566-73. doi: 10.1097/00004583-198907000-00015
18. Скворцов ИА. Неврология развития: практическое руководство. Москва: Литера; 2008. 544 с. [Skvortsov IA. *Nevrologiya razvitiya: Prakticheskoe rukovodstvo* [Neurology Development: A Practical Guide]. Moscow: Littera; 2008. 544 p.]
19. Ермоленко НА. Варианты психоневрологического развития в норме и патологии у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Воронеж; 2006. 47 с. [Ermolenko NA. *Varianty psikhonevrologicheskogo razvitiya v norme i patologii u detei*: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk [Options neuropsychiatric development in health and disease in children: Authoref. Diss. ... Cand. Med. Sci.]. Voronezh; 2006. 47 p.]
20. Ахутина ТВ, Пылаева НМ. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А.Р. Лурия. Клиническая и специальная психология. 2012;2. Портал психологических изданий PsyJournals.ru [Электронный ресурс]. Режим доступа http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599_full.shtml [Akhutina TV, Pylaeva NM. Neuropsychological testing: an overview of current trends. By the 110th anniversary of the birth of AR Luria. *Clinical and special psychology*. 2012; 2. Portal psychological publications PsyJournals.ru [electronic resource]. Available from: http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599_full.shtml].
21. Айвазян СО. Дифференциальный диагноз эпилептического и неэпилептического миоклонуса у детей. Российский Вестник перинатологии и педиатрии. 2009;(1):28-36 [Aivazyan SO. The differential diagnosis of epileptic and non-epileptic myoclonus in children. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2009;(1):28-36 (In Russ.)].
22. Зыков ВП, Айвазян СО, Ширияев ЮС. Дифференциальная диагностика гиперкинезов с эпилептическими приступами у детей. Русский медицинский журнал. Педиатрия. 2012;(2):41-6 [Zykov VP, Aivazyan SO, Shiryayev YuS. Differential diagnosis of hyperkinetic with epileptic seizures in children. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*.
23. Ретюнский КЮ. Системные расстройства детского и подросткового возраста с затяжным неблагоприятным течением (клиника, патогенез, терапия): Дисс. ... докт. мед. наук. Томск; 2003. 387 с. [Retyunskii KYu. *Sistemnye rasstroistva detskogo i podrostkovogo vozrasta s zatyazhnym neblagopriyatnym techeniem (klinika, patogenez, terapiya)*: Diss. ... dokt. med. nauk [Systemic disorders of childhood and adolescence with lingering unfavorable course (clinic, pathogenesis, therapy): Diss. ... Doct. Med. Sci.]. Tomsk; 2003. 387 p.]
24. Sowell ER. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci*. 2008;11:637-9. doi: 10.1038/nn.2121
25. Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, et al. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain*. 2006;129(8):2029-37. doi: 10.1093/brain/awl050
26. Зыков ВП. Тик и синдром Туретта у детей. Лечебное дело. 2009;(1):13-8 [Zykov VP. Tics of Tourette's syndrome in children. *Lechebnoe Delo*. 2009;(1):13-8 (In Russ.)].
27. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(9):884-93. doi: 10.1097/CHI.0b013e3181b26e9f
28. Джанумова ГМ, Будкевич АВ, Пилина ГС. Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей. Лечащий врач. 2013;(9):111 [Dzhanumova GM, Budkevich AV, Pilina GS. Therapy with comorbid tic hyperkinetic syndrome, attention deficit hyperactivity disorder in children. *Lechashchii Vrach*. 2013;(9):111 (In Russ.)].
29. Cohen SC, Leckman JF, Bloch MH. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(6):997-1007. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.013
30. Зыков ВП, Бегашева ОИ. Ламиктал в лечении синдрома Туретта у детей. В кн.: Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва; 2005. С. 390 [Zykov VP, Begasheva OI. Lamictal to treat Tourette's syndrome in children. In: *Tezisy dokladov XII Rossiiskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»* [Abstracts XIV Russian National Congress «Man and medicine»]. Moscow; 2005. P. 390].
31. Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol*. 2009;40(6):420-5. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.12.014
32. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(1):70-3. doi: 10.1136/jnnp.2009.185348
33. Martinez-Granero MA, Garcia-Perez A, Montanes F. Levetiracetam as an alternative therapy for Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010;6:309-16. doi: 10.2147/NDT.S6371
34. Cavanna AF, Nani A. Antiepileptic drugs and Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol*. 2013;112:373-89. doi: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00012-3

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.