

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
профессионального образования «Воронежская государственная медицинская  
академия им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации

На правах рукописи

**Захарова Елена Ивановна**

**КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ТИКОЗНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ И  
ПОДРОСТКОВ**

Специальность

14.01.08 – педиатрия

14.01.11 – нервные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук  
Н.А.Ермоленко

Воронеж – 2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....                                                                                                       | 4  |
| ВВЕДЕНИЕ.....                                                                                                                | 6  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....                                                                                              | 12 |
| 1.1. Эпидемиологические, этиологические и патогенетические аспекты<br>тикозных гиперкинезов у детей и подростков.....        | 12 |
| 1.2. Особенности клинического течения тикозных расстройств .....                                                             | 22 |
| 1.3. Электроэнцефалографические особенности тикозных расстройств.....                                                        | 26 |
| 1.4. Терапия тикозных расстройств.....                                                                                       | 29 |
| ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.<br>МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....                                   | 33 |
| 2.1. Общая характеристика клинических наблюдений.....                                                                        | 33 |
| 2.2. Методы исследования.....                                                                                                | 40 |
| 2.2.1. Клинико-психологические методы исследования .....                                                                     | 41 |
| 2.2.2. Нейрорадиологическая диагностика структурных нарушений<br>головного мозга .....                                       | 43 |
| 2.2.3. Электрофункциональные методы исследования биоэлектрической<br>активности головного мозга у детей и<br>подростков..... | 43 |
| 2.2.4. Медикаментозное лечение ХТР.....                                                                                      | 46 |
| 2.3. Статистические методы исследования.....                                                                                 | 49 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....                                                                           | 51 |
| 3.1. Клиническая характеристика детей и подростков с хроническими<br>тикозными расстройствами.....                           | 51 |
| 3.2. Клинико-электроэнцефалографические особенности ХТР.....                                                                 | 56 |
| 3.2.1. Клинические особенности хронических тикозных расстройств у детей<br>и подростков в двух группах сравнения.....        | 56 |
| 3.2.2. Электроэнцефалографические особенности хронических тикозных<br>расстройств у детей и подростков.....                  | 75 |

|                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2.2.1. Визуальный и спектральный анализ электроэнцефалограмм<br>детей и подростков с ХТР..... | 75  |
| 3.2.2.2. Эпилептиформные изменения на ЭЭГ детей и подростков с<br>ХТР.....                      | 84  |
| ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТИКОЗНОГО<br>РАССТРОЙСТВА.....                                    | 91  |
| 4.1. Фармакологический анамнез пациентов с ХТР.....                                             | 91  |
| 4.2. Клиническая эффективность терапии ХТР.....                                                 | 92  |
| 4.3. Переносимость препаратов.....                                                              | 105 |
| 4.4. Визуальный анализ электроэнцефалограмм на фоне терапии<br>ХТР.....                         | 110 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....                                                                                 | 123 |
| ВЫВОДЫ.....                                                                                     | 134 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....                                                                  | 136 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....                                                                          | 137 |

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|         |                                                                                                                                                                                                 |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PANDAS  | – Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection – педиатрическое аутоиммунное нейropsychиатрическое расстройство, вызванное стрептококковой инфекцией |
| SPECT   | – single-photon emission computed tomography (однофотонная эмиссионная компьютерная томография)                                                                                                 |
| YGTSS   | – Yale Global Tic Severity Scale (Йельская общая шкала тяжести тиков)                                                                                                                           |
| АСЛО    | – антистрептолизин О                                                                                                                                                                            |
| АЭП     | – антиэпилептические препараты                                                                                                                                                                  |
| БЭА     | – биоэлектрическая активность                                                                                                                                                                   |
| БГСА    | – бета-гемолитический стрептококк группы А                                                                                                                                                      |
| ВБС     | – вторичная билатеральная синхронизация                                                                                                                                                         |
| ВК      | – вальпроевая кислота                                                                                                                                                                           |
| ГАМК    | – гамма-аминомасляная кислота                                                                                                                                                                   |
| ГВ      | – гипервентиляция                                                                                                                                                                               |
| Гц      | – Герц                                                                                                                                                                                          |
| ДИ      | – доверительный интервал                                                                                                                                                                        |
| ДФЭ     | – доброкачественные фокальные эпилепсии                                                                                                                                                         |
| ДЭРД    | – доброкачественные эпилептиформные разряды детства                                                                                                                                             |
| ЗДЧ     | – значение доминирующих частот                                                                                                                                                                  |
| ИПЭА    | – индекс представленности эпилептиформной активности                                                                                                                                            |
| ИСВ/SWI | – индекс комплексов «спайк-волна» («spike-wave» index)                                                                                                                                          |
| КТ      | – компьютерная томография                                                                                                                                                                       |
| ЛТ      | – локальный тик                                                                                                                                                                                 |
| ЛОР     | – ларингооторинология                                                                                                                                                                           |
| МКБ-10  | – международная классификация болезней 10-го пересмотра                                                                                                                                         |

|         |   |                                                                  |
|---------|---|------------------------------------------------------------------|
| мкВ     | – | микровольт                                                       |
| МРТ     | – | магнитно-резонансная томография                                  |
| НЯ      | – | нежелательные явления                                            |
| ОЗМ     | – | относительное значение мощностей                                 |
| ОБ      | – | общий балл                                                       |
| ОМВ     | – | острая-медленная волна                                           |
| ПСПД    | – | препараты, снижающие передачу дофамина                           |
| ПЭТ/РЕТ | – | позитронно-эмиссионная томография (positron emission tomography) |
| РФС     | – | ритмическая фотостимуляция                                       |
| РЭ      | – | роландическая эпилепсия                                          |
| СТ      | – | синдром Туретта                                                  |
| СКО     | – | среднее квадратичное отклонение                                  |
| СБ      | – | суммарный балл                                                   |
| СФЭ     | – | симптоматическая фокальная эпилепсия                             |
| ТР      | – | тикозное расстройство                                            |
| Ф-МРТ   | – | функциональная магнитно-резонансная томография                   |
| ФП      | – | функциональные пробы                                             |
| ХТР     | – | хроническое тикозное расстройство                                |
| ЦНС     | – | центральная нервная система                                      |
| ЭСМС    | – | эпилептический электрический статус медленного сна               |
| ЭЭГ     | – | электроэнцефалограмма                                            |
| ЮМЭ     | – | юношеская миоклоническая эпилепсия                               |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (2012) основными социально значимыми заболеваниями у детей и подростков являются психические расстройства, расстройства поведения (22,4% в общей структуре заболеваемости) и болезни нервной системы (20,6% в общей структуре заболеваемости).

Одной из актуальных проблем детской неврологии являются тикозные расстройства (G25.6), которые относятся к числу наиболее распространенных форм гиперкинезов среди детей – от 8,5 до 240 случаев на 1000 детского населения с преобладанием мальчиков 3:1 (Назарова Е.К., 2004; Зыков В.П., 2008; Swain J.E. et al., 2007; Scharf J.M. et al., 2012). Известно, что от 30 до 50% тикозных расстройств (ТР) имеют хроническое течение и сохраняются в течение всей жизни (Kuperman S., 2002; Fernandez-Alvarez E. et al., 2009; Plessen K.J., 2013). Хронические формы тикозных расстройств (ТР) встречаются у 1,6 - 10% детей, а наиболее тяжелые хронические тикозные расстройства (ХТР) значительно влияют на качество жизни и у взрослых (Leckman J.F., 2002; Robertson M.M., 2009; Lewin A.B. et al., 2012); частота встречаемости СТ у взрослых составляет 0,5% (Bitsko R.H. et al., 2014).

В последнее десятилетие в литературе широко обсуждается дизонтогенетическая гипотеза ХТР, в пользу которой свидетельствует целый ряд клинических, патоморфологических и нейровизуализационных данных, прежде всего, факт развития заболевания в период динамического становления мозговых функций и последующее его стационарное или регрессирующее течение (Безруких М.М. и соавт., 2009; Segawa M. et al., 2003; Harris K. et al., 2006; Wittfoth M. et al., 2012). Такие клинические феномены, как начало заболевания в относительно узком возрастном диапазоне, последовательность появления симптомов, их количественные и качественные изменения в определенные возрастные периоды, можно объяснить закономерностями структурно-функционального созревания мозговых систем, объединяющих базальные

ганглии, лимбические структуры и кору лобных долей (Шток В.Н. и соавт., 2002; Eichele H., 2013).

Известно, что ТР часто сопровождаются коморбидными состояниями: обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ); когнитивными нарушениями (Бегашева О.И., 2003; Колчанова М.И., 2008; Чутко Л. С. и соавт., 2008; Айтбеков К.А., 2011), эпилепсией (Фесенко Ю.А., 2005).

Наибольший интерес среди исследователей в последнее время вызывает изучение биоэлектрической активности головного мозга у больных с ТР. Несмотря на большое количество научных публикаций, посвященных электроэнцефалографическим особенностям у пациентов с ТР, данные о частоте эпилептиформных изменений очень противоречивы и составляют от 13,3% до 60% случаев (Карелина И.В., 2005; Кабанова С.А., 2005; Фесенко Ю.А., 2005; Айтбеков К.А., 2011; Федосеева И.Ф., 2012). Представлены единичные публикации об использовании метода видео-ЭЭГ мониторинга для дифференциальной диагностики тиков и эпилептических приступов (Айвазян С.О., 2009; Зыков В.П. и соавт., 2012).

До настоящего времени работ, посвященных коморбидности ТР и эпилепсии, в современной литературе недостаточно (Шевельчинский С.И., 2004; Карелина И.В., 2005; Ноговицин В.Ю., 2006; Томенко Т.Р., 2008) несмотря на то, что еще в 1986 N.P. Verma с соавторами было показано, что эпилептиформные изменения на ЭЭГ у больных с тиками встречаются в 5-7 раз чаще, чем в общей популяции. Эффективность антиэпилептических препаратов в лечении ТР продемонстрирована в работах отечественных и зарубежных авторов (Зыков В.П., Бегашева О.И., 2005; Карелина И.В., 2005; Hedderick E.F., 2009; Jankovic J. et al., 2010; Martínez-Granero M.A., 2010; Cavanna A.E. et al., 2013). 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 применяться с осторожностью при эпилепсии (Видаль, 2012).

До настоящего времени не разработаны подходы рациональной дифференцированной терапии ТР, что является причиной возрастания числа пациентов с медикаментозно резистентными формами (Джанумова Г. М. и соавт., 2013; Cohen S.C., 2013).

Учитывая изложенное, следует считать актуальной задачей педиатрии и детской неврологии поиск новых диагностических подходов к изучению ТР. Рациональное использование видео-ЭЭГ мониторинга с расширением показаний к его проведению может существенно улучшить уровень диагностики коморбидных состояний при ТР, ассоциированных с epileptiformной активностью на ЭЭГ, а также позволит разработать дифференцированный подход к терапии ТР и значительно улучшить исход заболевания с достижением ремиссии и уменьшением числа хронических форм.

#### **Цель исследования:**

Повысить эффективность диагностики и терапии тикозных расстройств у детей и подростков с учетом данных видео-ЭЭГ мониторинга.

#### **Задачи исследования:**

1. Установить частоту встречаемости epileptiformных изменений по данным видео-ЭЭГ мониторинга у детей и подростков с ХТР.
2. Определить факторы риска возникновения эпилепсии у детей с ХТР.
3. Выявить частоту встречаемости сопутствующей патологии у детей с ХТР.
4. Оценить эффективность и безопасность наиболее часто применяемых медикаментозных препаратов в терапии ТР.
5. Разработать принципы рациональной дифференцированной терапии ХТР.

#### **Научная новизна исследования:**

Установлена частота встречаемости эпилепсии и epileptiformных изменений на ЭЭГ у детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами (16,4% и 46,6% случаев соответственно). С ХТР наиболее часто сочетаются фокальные формы эпилепсии (89,5%).

Показана высокая распространенность хронической ЛОР-патологии у детей с ХТР (24,1%).

Проведен сравнительный анализ эффективности терапии производными гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), препаратами, снижающими передачу дофамина (ПСПД), и антиэпилептическими препаратами (АЭП) у детей и подростков с ХТР. Показано, что препаратами выбора в терапии детей с ХТР и эпилептиформной активностью на ЭЭГ являются АЭП, назначение ПСПД у этой категории больных увеличивает риск возникновения эпилептических приступов.

Разработан дифференцированный подход к терапии ХТР, что предполагает исследование биоэлектрической активности головного мозга у всех детей и подростков с ХТР.

### **Практическая значимость исследования**

Хронические тикозные расстройства и эпилепсия являются коморбидными состояниями с высокой частотой встречаемости. Определенные факторы высокого риска возникновения эпилептических приступов у детей и подростков с ХТР, коррелирующие с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ (моторные тики в области лица, эпилептогенные изменения на МРТ, ремитирующее течение, ранний возраст развернутой клинической картины ТР), необходимо учитывать при выборе анти тикозной терапии. Установлены наиболее эффективные схемы анти тикозной терапии, применение которых может существенно повысить эффективность лечения и предотвратить возникновение эпилептических приступов у пациентов высокого риска.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Подтверждалась представительностью выборки, обширным первичным материалом, его тщательным количественным и качественным анализом, системностью исследовательских процедур, использованием современных методов математической и статистической обработки данных.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Высокоэффективным методом диагностики ТР является видео-ЭЭГ мониторинг, выполнение которого позволяет не только проводить дифференциальный диагноз, в том числе с эпилептическими приступами, но и выявлять сопутствующую патологию, которая влияет на течение заболевания.

2. ХТР и эпилепсия являются высоко коморбидными заболеваниями, что необходимо учитывать при выборе антиэпилептической терапии, так как длительное применение ПСПД у пациентов с эпилептиформной активностью сопровождается высоким риском возникновения эпилепсии.

3. Дифференцированный подход к терапии ХТР на основе особенностей биоэлектрической активности головного мозга может существенно повысить эффективность терапии с достижением полной ремиссии и снижением числа хронических и резистентных форм.

### **Личный вклад автора**

Автору принадлежит ведущая роль в моделировании и реализации исследования. Им проанализированы зарубежные и отечественные источники по теме диссертации и оценены результаты исследования. Автором самостоятельно проведены: набор больных, разделение их на рандомизированные группы, разработка дизайна исследования, осуществление клинических наблюдений, статистическая обработка клинических результатов, подготовка и публикация статей по теме диссертации. В работах, выполненных в соавторстве, использованы результаты исследований с долей личного участия автора 90%.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования апробированы и внедрены в лечебно-диагностический процесс бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (главный врач Жидков М.Л.) и учебный процесс на кафедрах неврологии и нейрохирургии, госпитальной и поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Подана заявка на изобретение № 2014132583 (052482) от 07.08.2014г. (RU) «Способ выбора пациентов с хроническими тикозными расстройствами для назначения лечения вальпроатами».

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и представлены на следующих конференциях и конгрессах: Областные конференции педиатров и детских

неврологов (Воронеж, 2010, 2013), заседания Воронежского неврологического общества (Воронеж, 2012, 2015), научно-практическая конференция «Актуальные проблемы детской неврологии» (Красноярск, 2012), X Всероссийский съезд неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), X Европейский конгресс эпилептологов (Европейский конгресс по эпилептологии, Лондон, 30 сентября - 4 октября 2012), Международная конференция противозэпилептической лиги (Москва, 10-12 мая, 2012), II Панславянский конгресс детской неврологии (Блед, сентябрь, 2012), Воронежская областная научно-практическая конференция неврологов «Актуальные проблемы неврологии» (20 ноября 2013), VI всероссийский конгресс эпилептологов в рамках всероссийского конгресса «Новые технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2013), VI Всероссийская конференция «Инновации в эпилептологии» (Санкт-Петербург, 2013), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (Санкт-Петербург, 2013).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ в региональных, центральных и международных изданиях, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, иллюстрирована 48 таблицами, 26 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Указатель литературы содержит 148 источников (54 отечественных и 94 иностранных авторов).

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиологические, этиологические и патогенетические аспекты тикозных гиперкинезов у детей и подростков

В настоящее время тики определяются как гиперкинезы, которые носят стереотипный характер, напоминают произвольные движения в результате сокращения различных мышц, подвержены волевому контролю, и могут быть воспроизведены больным с зеркальной точностью (Зыков В.П., 2008). Считается, что тики обычно связаны с потребностью выполнить движение (Sanger T.D. et al., 2010). Продолжительность каждого движения обычно не превышает одной секунды, в среднем составляя около 100 мсек (Зыков В.П. и соавт., 2012; Лис А.Дж., 1989).

Тики относятся к числу наиболее распространенных форм гиперкинезов среди детей и занимают первое место в структуре нарушений движений (Чутко Л.С. и соавт., 2008; Fernandez-Alvarez E., 2009; Cardoso F., 2014).

Понимание определения тика является важным по причине часто возникающих сложностей клинической интерпретации гиперкинезов, пароксизмальных двигательных расстройств и некоторых эпилептических приступов, имеющих феноменологическое сходство с тиками (Айвазян С.О., 2009; Зыков В.П. и соавт., 2012; Sethi N.K. et al., 2007; Sanger T.D. et al., 2010).

По данным, опубликованным различными авторами, частота встречаемости тикозных расстройств колеблется от 8,5 до 200 случаев на 1000 детей: транзиторные тики встречаются у 20% школьников. Распространенность хронических моторных тиков составляет от 3 до 50 на 1000 детского населения, хронических вокальных - от 2,5 до 9,4 на 1000 детей (Scahill L. et al., 2014). Мальчики преобладают (в 3 раза чаще) среди больных тиками и в 5-6 раз среди больных с синдромом Туретта (СТ) (Назарова Е.К., 2004; Зыков В.П., 2008; Swain J.E. et al., 2007; Scharf J.M. et al., 2012). Данные о распространенности СТ разноречивы: по различным данным распространенность СТ составляет от 0,05% до

3% детей школьного возраста (Knight T. et al., 2012; Bitsko R.H. et al., 2014), при этом заболеваемость не зависит от культурных и этнических особенностей или социальных условий (Robertson M.M., 2009).

Тики являются полиэтиологической патологией, во многих случаях этиология заболевания неизвестна (Felling R.J. et al., 2011). Отечественные и зарубежные авторы отмечают важное значение в этиологии ТР патологических факторов, действующих в пре- и перинатальном периоде, указывающих на важную роль гипоксии в возникновении ТР и сопутствующих им когнитивных и поведенческих нарушений (Зыков В.П., 2009; Bos-Veneman G.P. et al., 2010; Chao T.K. et al., 2014).

До недавнего времени существовали две основные теории возникновения тиков: генетическая детерминированность и неврогенный стресс на фоне резидуально-органического поражения различных структур экстрапирамидной системы (Hoekstra P.J., 2002).

Достоверность органической дисфункции мозга при тиковом расстройстве с затяжным течением верифицирована данными неврологического, электрофизиологического, нейропсихологического, психофизиологического и ультразвукового исследований в работах отечественных авторов (Ретюнский К.Ю., 2003; Карелина И.В., 2005).

В настоящее время на первый план вышли генетические исследования для всех видов тиков – как для транзиторных, так и для хронических (Зыков В.П., 2008).

Значительная роль генетических факторов в этиологии тиков и синдрома Туретта была доказана еще в XIX веке: самим Туреттом в 1885 году описан случай, в котором в семье двое sibсов – брат и сестра – страдали генерализованным тиком (1885). Вклад наследственных факторов в реализацию ТР доказывается высокой частотой встречаемости тиков у родственников больных - в 14% - 34% (Назарова Е.К., 2004; Khalifa N. et al., 2005); частота случаев полного синдрома Туретта в семьях больных с ТР выявляется в 4 - 7,4% (Назарова Е.К., 2005; Scharf J.M. et al., 2012).

Среди немногочисленных отечественных исследований последнего десятилетия, относящихся к вкладу генетических факторов в развитие ТР, известны исследования семей больных тиками (Назарова Е.К., 2004), которые позволили установить, что для тиков с семейным накоплением болезни характерны: ранняя манифестация тиков, клинический полиморфизм с быстрой генерализацией симптомов в течение одного года, длительные и частые обострения, наличие паратиковой симптоматики, более тяжелое течение заболевания по сравнению с единичными изолированными случаями тиков. При проведении корреляционного анализа были обнаружены различия между наследованием по линии матери и по линии отца. На основании этого выделено два варианта наследственных тиков с доброкачественным (отягощенность по линии отца) и злокачественным (отягощенность по линии матери) течением заболевания.

Гены, ответственные за развитие ТР и СТ, до сих пор не картированы, что обусловлено генетической гетерогенностью, сложным типом наследования и фенотипической вариабельностью (Зыков В. П., 2008; Prontera P. et al., 2014). Однако, по данным недавних зарубежных генетических исследований, выявлены мутации в гене *SLITRK1*, расположенном на хромосоме 13, в локусе q31.1, причастном к развитию синдрома Туретта (Stillman A.A. et al., 2009). Одна из этих мутаций приводит к производству неправильно короткой, атрофированной версии белка *SLITRK1*, определяющей аномальное строение аксонов и дендритов нейронов стриосом полосатого тела, участвующих в формировании кортико-стриарно-таламо-кортикальных кругов и связанных с прямым путем холинэргической передачи (Stillman A.A. et al., 2009).

P. Prontera et al. (2014) при генетическом исследовании семейного случая СТ выявили мутации гена *DPP6*, находящегося в гетерозиготном состоянии в локусе 7q36.2, кодирующего гликопротеин мембраны типа II, преобладающего в центральной нервной системе. Выявлено вовлечение гена *DPP6* в патогенез аутизма и дискинезии, вызванной галоперидолом, что предполагает вероятную молекулярную связь между СТ и аутизмом.

В целом, последние исследования генетических отклонений в этиологии ТР и СТ выявили вовлечение множества генов, связанных с дисфункцией допаминергического, серотонергического, гистаминергического и глутамат-эргического путей передачи (Paschou P., 2013), а также генов, связанных с нарушением обмена катехоламинов (Gunther J. et al., 2012).

В течение двух последних десятилетий обсуждается роль инфекционных и нейроиммунологических факторов в этиологии и патогенезе ТР: в ряде случаев это подтверждается временной связью дебюта тиковых гиперкинезов с перенесенной инфекцией (Новикова И.Б., 2005; Зыков В.П. и соавт., 2008; Harris K. et al., 2006; Martino D. et al., 2009; Leckman J.F. et al., 2011; Landau Y.E. et al., 2012).

В 1998 г. S.E. Swedo с соавторами установили, что малая хорея (хорея Сиденгама) при острой ревматической лихорадке - это не единственное неврологическое последствие инфекции, вызванной  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Описанные ими обсессивно-компульсивные расстройства (ОКР) и тики у 50 детей, перенесших БГСА инфекцию, обозначили как «детские аутоиммунные нейропсихиатрические нарушения, ассоциированные со стрептококковой инфекцией» (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections, PANDAS).

Проведенные эпидемиологические исследования доказывают, что PANDAS может являться результатом постинфекционного аутоиммунного феномена, индуцированного детской стрептококковой инфекцией. Данные исследования (Mell L.K. et al., 2005) показали, что стрептококковая инфекция увеличивает шанс первичной диагностики ОКР, СТ или тиков в течение 3 месяцев после инфекции. При повторных случаях стрептококковой инфекции риск развития данных нейропсихических нарушений в течение 12 месяцев увеличивается почти в 3 раза. Наиболее выраженная взаимосвязь между PANDAS и стрептококковой инфекцией отмечается в первые 3 месяца, что подтверждает данные о том, что стрептококковая инфекция является триггером нейропсихиатрических

расстройств. Более поздний дебют PANDAS, тем не менее, не исключает роли БГСА в его развитии.

Отечественные исследователи (Зыков В.П., Новикова И.Б., 2005; 2008) обследовали 60 детей и подростков (возраст от 6 до 16 лет) с тиками и синдромом Туретта. Для определения антител к протеинам хвостатого ядра использовался метод иммуноблотинга. У 10 больных с синдромом Туретта были выявлены антитела к протеинам хвостатого ядра, 7 пациентам с резистентными к терапии нейролептиками формой синдрома Туретта была проведена однократная трансфузия препаратов иммуноглобулина, при этом наблюдали регресс моторных, вокальных гиперкинезов и улучшение поведения (ремиссия более 6 месяцев). Обнаружение антител к протеинам хвостатого ядра, а также положительный эффект от введения иммуноглобулинов больным синдромом Туретта свидетельствует об участии аутоиммунных механизмов, вызывающих повреждение дофаминергической системы стриатума.

Вместе с тем, другие авторы (Kurlan R. et al., 2008) не выявили прямой временной связи между усилением симптомов тика и обострением стрептококковой инфекции у 40 детей и подростков с PANDAS. Было показано, что БГСА инфекция не является главной и даже наиболее частой причиной обострений синдрома PANDAS. Выявлено, что пациенты с PANDAS-синдромом, страдающие хроническими тиками и ОКР, представляют собой подгруппу детей, особо восприимчивых к БГСА-инфекции. Высказано предположение, что повышенная чувствительность к БГСА-инфекции у детей с PANDAS-синдромом генетически обусловлена, что подтверждалось высокой частотой наследственной отягощенности по ревматической лихорадке.

Несмотря на большое число публикаций в современной литературе, связанных с нейроиммунными механизмами патогенеза ТР, PANDAS не является самостоятельной нозологической формой, подчиненной определенным патофизиологическим механизмам; кроме того, нет доказательств в пользу эффективности профилактики антибиотиками и эффективности тонзиллэктомии у пациентов, отвечающих критериям S.E. Swedo (Macerollo A., 2013). Необходимы

дальнейшие исследования, чтобы изменить подходы к нозологии и объяснению механизмов заболевания и пролить свет на возможные отношения между стрептококковыми инфекциями, другими биологическими и психосоциальными стрессорами, а также сложной патофизиологией хронического тикозного расстройства (Leckman J.F., 2011).

В то же время, обнаружение повышенного уровня некоторых цитокинов в плазме крови больных СТ, которые коррелируют с тяжестью болезни и увеличенным синтезом антинейронных антител, доказывают предрасположение к аутоиммунным ответам у пациентов с СТ (Martino D. et al., 2009). Это находит подтверждение в современных исследованиях, проведенных на животных моделях, основанных на активной иммунизации бактериальными или вирусными имитаторами и непосредственным введением антинейронных антител, в результате чего у животных были получены стереотипированные изменения поведения, наблюдаемые у людей с генерализованными тиками (Hornig M. et al., 2013). Результаты этого исследования демонстрируют связь между СТ и иммунными реакциями на микроорганизмы группы стрептококков, хотя их роль модификаторов риска все еще не определена; возможно влияние и других инфекционных агентов, что может вызывать изменение созревания внутримозговых связей, управляющих различными поведенческими областями.

По данным отечественных исследователей (Зыков В. П., 2008; Федосеева И.Ф., 2012) основными концепциями патогенеза ТР являются нарушение обмена нейромедиаторов дофамина, норадреналина, серотонина на синаптическом уровне; дисфункция фронтально-височной коры левого полушария; теория окислительного стресса; инфекционно-аутоиммунная теория; теория парадигмы испуга с нарушением поведенческого стереотипа.

Для всех тиков характерен единый патогенетический механизм — функциональная или органическая дисфункция подкорковых образований и их многочисленных связей, объединяющих анатомические структуры различной локализации с помощью нейромедиаторов (глутамат, аспартат, гамма-

аминомасляная кислота (ГАМК), дофамин, серотонин, норадреналин) (Harris K. et al., 2006; Leckman J.F. et al., 2006).

Нейрорадиологические и экспериментальные исследования, проведенные в течение последних лет, выявили ряд изменений в структуре и функции базальных ганглиев, нейромедиаторных и нейротрансмиттерных систем. Они позволили выявить взаимосвязь тиковых расстройств с патологическими изменениями фронтально-субкортикальной области и нейротрансмиттерными аномалиями (Wittfoth M. et al., 2012).

Многофакторный анализ клинико-биохимических показателей позволил определить закономерности нейромедиаторной гетерогенности гиперкинезов: моторные тики связаны с дофамином, а вокальные тики и обсессии в большей степени - с обменом серотонина (Yoon D.Y. et al., 2007). При этом гиперактивность моторного круга может приводить к появлению тиков, а гиперактивность орбитофронтального круга — к развитию обсессивно-компульсивного синдрома (de Vries F.E. et al., 2013).

Неоднозначность морфологических изменений и полиморфизм клинической картины ТР обусловлены многоуровневым строением экстрапирамидной системы (Бобылова М.Ю., 2006). Основным нейробиологическим субстратом патогенеза ТР является кортико-стриато-таламо-кортикальный кругооборот с участием коры головного мозга, базальных ганглиев, гиппокампа, миндалины, среднего мозга и мозжечка (Makki M.I. et al., 2009). Это подтверждается данными функциональной МРТ и ПЭТ, доказывающими ведущую роль коры в происхождении тиков (Steeves T.D. et al., 2010; Neuner I. et al., 2013; Segura B. et al., 2013).

Существует дизонтогенетическая гипотеза синдрома ХТР, в пользу которой свидетельствует ряд клинических, патоморфологических и нейровизуализационных данных, в том числе факт развития заболевания в период динамического становления мозговых функций и последующее его стационарное или регрессирующее течение. Такие клинические феномены, как начало заболевания в относительно узком возрастном диапазоне, последовательность появления симптомов, их количественные и качественные изменения в определенные

возрастные периоды, можно объяснить закономерностями структурно-функционального созревания мозговых систем, объединяющих базальные ганглии, лимбические структуры и лобные доли (Шток В.Н. и соавт., 2002; Eichele H. et al., 2013).

Центральным звеном дофаминергической системы является кора лобных долей большого мозга. Исследования цито- и фиброархитектоники показали, что, в отличие от других участков, в коре лобных долей процессы созревания нейронов происходят в среднем до 17 лет (Безруких М.М. и соавт., 2009) - утолщается кора, увеличиваются размеры пирамидных клеток, увеличивается также число контактов между нейронами. Таким образом, возрастные пики клинических проявлений тикозных расстройств у детей совпадают с наиболее существенными морфологическими изменениями в развитии моторной коры и относятся к 3, 5-7 и 12-15 годам.

В первые годы жизни отмечается резкое увеличение численности D2-рецепторов в стриатуме, которое достигает максимума на 2-3 году. Однако во второй половине первого десятилетия и на протяжении второго десятилетия жизни происходит вначале быстрое, а затем более медленное снижение числа этих рецепторов. Значительно более медленными темпами это снижение продолжается и в течение всей последующей жизни (Segawa M. et al., 2003).

Наконец, нисходящие паллидарно-стволовые проекции в первые годы жизни функционируют активнее, чем восходящие паллидо-таламо-кортикальные проекции, и лишь к началу второго десятилетия жизни происходит окончательное созревание префронтальных отделов коры и следующих к ним паллидо-таламо-кортикальных путей (Segawa M. et al., 2003). Возможно, именно с этим процессом связана закономерная возрастная эволюция клинических проявлений СТ с появлением все более сложных феноменов: сложных моторных и вокальных тиков, obsessions и компульсий.

Имеется несколько групп доказательств, свидетельствующих о том, что в патофизиологии ХТР важную роль играют дисфункции взаимодействия базальных ганглиев с корой головного мозга. Структурные изменения в лобной

коре и в полосатом теле у детей и подростков с СТ, имевших СДВГ и ОКР, были обнаружены немецкими исследователями (Wittfoth M. et al., 2012).

E.R. Sowell et al. (2008) при проведении МРТ-морфометрии обнаружили истончение коркового слоя в вентральной части сенсорной и моторной лобной коры, контролирующей мускулатуру лица, рта, языка и гортани, которая обычно участвует в симптомах тика у детей с синдромом Туретта.

Данные МРТ-морфометрии выявляют изменения размеров гиппокампа и миндалины у больных с ХТР: у взрослых - относительное уменьшение его размеров, а у детей - относительное увеличение по сравнению с контрольной группой (Peterson B.S. et al., 2007).

По данным ПЭТ выявлено снижение перфузии в хвостатом ядре, цингулярной извилине, префронтальной области и орбитальной части лобной доли доминантного полушария большого мозга (Diler R.S. et al., 2002; Alongi P. et al., 2014).

M.I. Makki et al. (2009) при проведении МРТ-трактографии выявили изменения в лобно-стриато-таламическом круге, что доказывает роль лобно-стриато-таламических связей в патофизиологии СТ. Активация таламокортикальных нейронов и дополнительной моторной коры может быть причиной появления позывов к совершению движения и сенсорных тиков.

Методом функциональной МРТ обнаружено снижение кислородного обмена в префронтальной коре и поясной извилине во время умственного напряжения у пациентов с ХТР и СТ (Marsh R. et al., 2007). Установлено, что поясная извилина играет важную роль в осуществлении автоматизированных движений, связанных с аффективными состояниями, в том числе вокализаций. Кроме того, она участвует в подавлении примитивных двигательных, вокальных и эмоциональных реакций, связанных с репродуктивным поведением.

Стандартная МРТ и компьютерная томография (КТ) не выявляют специфических структурных изменений: у 10–15 % обследуемых больных обнаруживаются расширение боковых желудочков, мелкие кисты височно-теменных долей, уменьшение размеров мозолистого тела (Зыков В.П., 2008).

Уменьшение тиков под действием нейролептиков и, наоборот, их возникновение или усиление под влиянием дофаминомиметиков (например, леводопы и амфетамина) свидетельствуют о важной роли в генезе тиков гиперактивности дофаминергических систем, которая, как предполагают, может быть вызвана избыточным высвобождением дофамина, повышением чувствительности дофаминовых рецепторов или повышением плотности дофаминергических терминалей (Neuner I. et al., 2013).

В патогенезе СТ может иметь значение не столько повышение дофаминергической передачи само по себе, сколько изменение баланса между дофаминергическими и другими нейромедиаторными системами - холинергическими, ГАМКергическими, серотонинергическими, норадренергическими, опиатергическими (Wong D.F. et al., 2008).

В настоящее время проводятся исследования, изучающие участие других нейромедиаторных систем в патогенезе тиковых расстройств: таких как глутамат, гистамин и ацетилхолин (Udvardi P.T. et al., 2013). Эти исследования могут привести к более широкому спектру вариантов лечения, в то время как в лечении ТР ранее использовали антагонисты дофамина.

Данные о нейроэндокринных аспектах ХТР нашли свое отражение в гипотезе повышенной чувствительности к андрогенным стероидам во время очень ранних фаз нервного развития. При исследованиях на животных моделях грызунов выявлена повышенная реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси к внешним стрессорам у пациентов с ХТР, несмотря на сохраненный дневной ритм кортизола и нормальное восстановление основной деятельности системы после стресса. На роль андрогенов в патогенезе ХТР указывают более высокая распространенность заболевания у мальчиков, появление первых симптомов в момент увеличения синтеза андрогенов в надпочечниках (5-7 летний возраст), усиление симптомов в пубертате – в момент резкого увеличения секреции андрогенов половыми железами, возможность усиления гиперкинезов при введении больным СТ анаболических стероидов, ослабление гиперкинезов под влиянием антиандрогенных препаратов (Martino D. et al., 2013).

Факторами, провоцирующими тики, являются стрессовые ситуации, инфекции, черепно-мозговые травмы, умственные перегрузки, длительные занятия на персональном компьютере (В.П. Зыков, 2008).

## **1.2. Особенности клинического течения тиковых расстройств**

Диагноз ТР основан на клинической картине и систематизации тиков у детей, утвержденной Министерством здравоохранения РФ в 2000 г. (Зыков В.П., 2008). В соответствии с этиологическими факторами тики могут быть первичными, вторичными, криптогенными; по топико-клиническим проявлениям – локальными, распространенными, генерализованными (синдром Туретта (СТ)); в соответствии с характером тикового расстройства выделяют транзиторное, ремиттирующее, стационарное и прогрессирующее течение.

В соответствии с МКБ-10 выделяют транзиторные (сохраняются не дольше 12 месяцев), хронические моторные тики или вокализмы, которые длятся дольше одного года, и генерализованные (комбинирование вокализмов и множественных моторных тиков – синдром Туретта).

В развитии ТР выделяют стадии дебюта (3-7 лет), экспрессии симптомов (8-12 лет) и резидуальную (13-15 лет) стадию (Зыков В.П., 2009).

Клиническая оценка ТР проводится с помощью различных шкал. В научных исследованиях применяется Йельская глобальная шкала тяжести тиков – Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) (Leckman J.F., 1989), позволяющая оценить объективно каждый признак тика (моторного и вокального) от 0 до 5 баллов: количество, частоту, интенсивность, сложность, вмешательство в повседневную жизнь, а также степень дезадаптации пациента. Данный метод оценки тяжести ТР создан на основании многочисленных исследований и помогает в характеристике и определении количества признаков тика и его влияния на качество жизни пациента (Cohen S.C. et al., 2012). Для оценки тяжести ТР также используется метод подсчета гиперкинезов за 20 минут (Зыков В.П., 2008).

Тикозные расстройства дебютируют у детей в возрасте от 2 до 18 лет, но наибольший пик приходится на возраст 6-8 лет (Fernandez-Alvarez E. et al., 2009); у 90-95% пациентов с ХТР возможно начало тиков между возрастaми 3–13 лет (Leckman J.F., 1997). ТР обычно дебютирует с простых моторных тиков, вовлекающих глаза или лицо; прогрессирование тиков проходит рoстрально-каудальным способом, и в течение долгого времени у них есть тенденция стать более сложными, вовлекая сокращения других мышечных групп (Leckman J.F., 1997; 2006). Моторные тики значительно преобладают над вокальными, звуковые тики обычно появляются после начала моторных тиков и могут также прогрессировать от простых вокализаций до более сложных – эхолалии, палилалии и копролалии (Jankovic J., 2001; Cohen S.C., 2013). Выраженность тиков обычно достигает максимума в возрасте 10-12 лет, и в 2/3 случаев уменьшаются в юношеском возрасте (Bloch M.H. et al., 2009). В редких случаях тяжелые тики сохраняются на протяжении всей жизни (Robertson M.M., 2009; Lewin A.B. et al., 2012).

Исследования пациентов с ТР выявили связь определенных типов тиков с клиническим течением заболевания. В многоцентровом исследовании R.D. Freeman et al. (2009) распространенность копролалии, которая присоединилась спустя 4-5 лет после дебюта ТР, составила 19,3 % среди 597 пациентов с СТ.

D. Martino et al. (2012) исследовали распространенность глазных тиков у пациентов с СТ и выявили, что 94,8 % из них имели глазные тики в течение всего заболевания. Они также обнаружили, что тяжесть тика прямо коррелировала с постоянным присутствием глазных тиков, и выявили более ранний дебют СТ у данной группы пациентов в сравнении с больными, никогда не имевших тикозных движений глаз.

Дифференциальный диагноз между простыми тиками и другими гиперкинезами, такими как стереотипии, хорea и дистония, проводится с учетом длительности, локализации, временной динамики и связи с движением и может быть затруднена у детей младшего возраста. Для тиков характерны предсказуемость из-за присутствия продромальных сенсорных явлений,

неустойчивость, подавляемость, зависимость от эмоционального напряжения, а также способность воспроизвести движения. Тики, как правило, редко нарушают движения, за исключением сложных и самоповреждающих тиков у пациентов с СТ (Cohen S.C. et al., 2013).

Высокая коморбидность тиков и ОКР создает трудности в различиях между сложными моторными тиками и принудительными (навязчивыми) движениями - компульсиями. В отличие от тиков компульсии более сложны и последовательны, сопровождаются навязчивыми идеями и убеждениями (Hounie A.G. et al., 2006).

В некоторых случаях трудность интерпретации вызывают сходство моторных паттернов гиперкинезов с эпилептическими приступами: локальные тики в виде морганий имеют сходство с абсансами с миоклонией век, распространенный тик с заведением взора – со сложными абсансами с миоклоническим компонентом, сложные моторные тики со взмахами рук и вздрагиваниями - с синдромом Янца (Зыков В.П. с соавт., 2012; Sethi N.K. et al., 2007).

Социальная значимость тиков определяется не только гиперкинезами, но и коморбидными поведенческими нарушениями (Чутко Л. С. и др., 2008; Freeman R.G. et al., 2007; Cavanna A.E. et al., 2009). СДВГ выявляется, по данным разных исследований, в 30-90% случаев, в среднем, у половины больных с ХТР, значительно чаще у мальчиков (Khalifa N. et al., 2005; Wright A. et al., 2012), что существенно выше, чем в общей популяции (2-15%) (Robertson M.M. et al., 2009). Пациенты с ТР и СДВГ составляют группу высокого риска по социальной дезадаптации (Sukhodolsky D.G., 2005), по этой причине обязательно раннее выявление СДВГ у детей с ТР (Pliszka S., 2007; Wolraich M. et al., 2011).

Обсессивно-компульсивные расстройство (ОКР) у пациентов с ТР проявляется навязчивыми идеями относительно потребности в симметрии или точности, ритуалами, навязчивым счетом, повторением определенных слов и фраз (Leckman J.F. et al., 1997; Khalifa N. et al., 2005). В случае дебюта в детском возрасте ОКР характеризуется высокой вероятностью сохраняться на протяжении всей жизни, а также лучше поддается лечению нейрорепрессантами, чем антидепрессантами (Bloch M.H. et al., 2006). Как правило, ОКР присоединяется к гиперкинезам через 2-4

года после начала ТР, в возрасте 9-12 лет (Cohen S.C. et al., 2013). Данные исследования 158 детей с хроническим тикозным расстройством (ХТР) показали, что пациенты с коморбидным ОКР (53%) имели более выраженные тики и более плохое социальное функционирование, чем дети без ОКР (Lebowitz E.R., 2012).

У детей и подростков с ТР в 23% - 40% случаев встречаются другие нарушения поведения: аффективные расстройства, агрессивность, асоциальное, расторможенное и самоповреждающее поведение (Freeman R.G., 2007; Swain J.E. et al., 2007; Cohen S.C. et al., 2013).

По данным ряда авторов для ТР характерно сочетание с энурезом, заиканием и нарушениями сна (Карелина И.В., 2005; Айтбеков К.А., 2011). По данным К.А. Айтбекова (2011) у 20,4% детей с ТР отмечается энурез, у 45,9% – нарушения сна, у 23,2% – заикание.

Многие пациенты, страдающие тикозными расстройствами, признают наличие у них сопутствующего сенсорного феномена, который, как правило, предшествует тикку; исполнение самого тика обычно связывается с мгновенным чувством облегчения и сопровождается потребностью выполнить движение (Belluscio B.A. et al., 2011; Cohen S.C., 2013).

Нейропсихологическое исследование пациентов с ТР выявляет преимущественно нейродинамические и регуляторные расстройства в виде флуктуации и истощаемости когнитивных процессов, нарушения концентрации и переключения внимания, снижения речевой активности (уменьшения числа вербальных ассоциаций, актуализируемых за одну минуту), нарушения визуомоторной интеграции (Cavanna A.E. et al., 2009; Schwam D.M. et al., 2014). Степень когнитивных нарушений коррелирует с тяжестью гиперкинеза и выше у больных с СДВГ и ОКР (Lebowitz E.R. et al., 2012). У больных с хроническими ТР и СТ она достоверно выше, чем при транзиторных ТР (Айтбеков К.А., 2011).

При комплексном клинико-нейропсихологическом тестировании и регистрации вызванных потенциалов (Колчанова М.И., 2008) у 103 детей с тиками в возрасте от 5 до 14 лет выявлены нарушения крупной и мелкой моторики, динамического праксиса, кинестетической основы движений, внимания и слухо-

моторной координации. Выраженность нарушений преобладала в группе пациентов с распространенными тиками в сравнении с группой детей с локальными тиками.

### **1.3. Электроэнцефалографические особенности тикозных расстройств**

Первые данные литературы, касающиеся электроэнцефалографических исследований тикозных расстройств и синдрома Туретта, были найдены в 1958 году, когда были выявлены эпилептиформные изменения у больных с тиками, с частотой, в 5-7 раз превышающей значения в общей популяции (Dolmierski R., Klossowna M., 1958).

Известно, что с 1 года до 7-8 лет происходит процесс постепенного вытеснения медленных ритмов более быстрыми колебаниями типа альфа, а так же формирование бета-ритма. У детей 7-12 лет доминирующим становится альфа-ритм с максимальными его значениями индекса и амплитуды в затылочных и теменных отведениях, а более медленные колебания практически исчезают. Подростковый период 13-16 лет характеризуется повышением медленноволновой тета- и дельта-активности и снижением индекса и амплитуды альфа-ритма (Зенков Л.Р., 1996, 2013; Дадаева Х.Х., 2013).

Визуальный анализ ЭЭГ у больных с ТР выявляет дизритмии в виде билатеральных вспышек тета-, альфа-подобных волн и низкочастотных бета-колебаний высокой амплитуды с дезорганизацией основного ритма, выраженную асимметрию по тета- и альфа-ритму (Благосклонова Н.К., 1994).

Анализ спектральной мощности у больных тиками и синдромом Туретта в лобных и височных отведениях выявляет количественные изменения основных ритмов по сравнению с нормой (Кабанова С.А., 2005). У больных с локальными единичными тиками изменения спектра мощности тета- и бета-активности незначительны. Спектральный анализ альфа-активности в затылочных отведениях (сенсорная кора) и лобных отведениях (моторная кора) у больных тиками показал наличие асимметрии и снижение мощности альфа-ритма в затылочных областях

(Бегашева О.И., 2003).

У детей с распространенными тиками изменения спектральных мощностей ритмов проявляются увеличением дельта-активности в лобно-височных отведениях, повышением тета-активности и снижением представленности альфа-ритма в затылочных областях при возрастании мощности высокочастотных волн бета-диапазона, что характерно для состояний, связанных с увеличением психомоторного возбуждения. Результаты ЭЭГ картирования сопоставимы с топографией выявленных при нейропсихологическом тестировании нарушений, максимально представленных в лобно-височных областях мозга (Колчанова М.И., 2008).

Описаны случаи сочетания ТР с изменениями на ЭЭГ эпилептиформного характера в теменно-затылочных отведениях в фоновой записи ЭЭГ и при гипервентиляции (Благосклонова Н.К., 1994; Карелина И.В., 2005; Фесенко Ю.А., 2005; Федосеева И.Ф., 2012).

Данные о частоте эпилептиформных изменений на ЭЭГ больных с ТР очень противоречивы и составляют от 13,3% до 60% случаев (Шевельчинский С.И., 2004; Кабанова С.А., 2005; Карелина И.В., 2005; Фесенко Ю.А., 2005; Ноговицин В.Ю., 2006; Айтбеков К.А., 2011; Петренко Т.С., 2011; Федосеева И.Ф., 2012).

Рядом исследователей (Зенков Л.Р., 2007; Карлов В.А., 2008; Tononi G., Cireli C., 2006) показано, что эпилептиформная активность в виде продолженных фокальных спайков нарушает нормальные физиологические процессы метаболизма коры головного мозга во время медленного сна, которые играют существенную роль в формировании когнитивных функций.

Согласно исследованиям К.Ю.Ретюнского (2003) у детей и подростков, страдающих тиками с затяжным неблагоприятным течением, выявляются преимущественно два типа ЭЭГ-картины: пограничный (45,8%) и патологический (49,4%). Эпилептиформные изменения в фоновой записи выявлены в 35,0% случаев, а при нагрузке – в 65,4% с акцентуацией в корковых зонах лобной, теменно-височной областей.

В работе И.В. Карелиной (2005) была показана связь возникновения

хронических тиков с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ, которые отражают нарушение корково-подкорковых взаимоотношений, ухудшая контроль над произвольной деятельностью мускулатуры при тиках.

Широкое применение в дифференциальной диагностике пароксизмальных двигательных нарушений приобрел видео-ЭЭГ мониторинг, являющийся современным диагностическим методом, который позволяет провести дифференциальный диагноз между тиковыми гиперкинезами и эпилептическими приступами, имеющими фенотипическое сходство с тиками (Айвазян С.О., 2009; Зыков В.П. с соавт., 2012; Sethi N.K. et al., 2007). Иктальные записи ЭЭГ во время миоклонических приступов констатируют вспышки генерализованных высокоамплитудных комплексов полипик- и пик-волн с частотой до 10–16 Гц, усиливающихся при фотостимуляции; при миоклониях век с абсансами регистрируются генерализованные комплексы спайк- и полиспайк-волн, преобладающие в передних отделах мозга; при детской абсансной эпилепсии регистрируется иктальный паттерн генерализованной пик-волновой активности с частотой 3 Гц (Мухин К.Ю. и соавт., 2004). При тиковых гиперкинезах на ЭЭГ регистрируется мышечный артефакт, которому предшествуют разряды тета-активности в затылочно-теменно-центральных областях, - феномен «разряд-тик» (Зыков В.П. с соавт., 2012).

Видео-ЭЭГ-мониторинг применяется для продолжительной непрерывной регистрации ЭЭГ и синхронизированной с ней видеозаписи пациентов при недостаточной информативности рутинной электроэнцефалографии, а также с целью уточнения клинической картины пароксизмов и характера изменений функциональной активности мозга как в межприступный период, так и во время приступов (Авакян В.Н., 2006; Трепилец С.В., 2009). Достоверность результатов видео-ЭЭГ мониторинга составляет 85-95% (Cascino G.D., 2001).

#### 1.4. Терапия тикозных расстройств

В настоящее время стандарты по фармакологическому лечению ТР не разработаны по причине большой вариабельности симптомов, временных колебаний тиков и сопутствующих состояний, затрудняющих их лечение (Verdellen C. et al., 2011).

Некоторые авторы считают, что необходимость лечения тиков следует рассматривать при их персистенции, высокой степени субъективного дискомфорта и снижении повседневного психосоциального функционирования пациента (Schwam D.M. et al., 2014).

Критерием клинического улучшения ХТР считается переход состояния пациента в более легкую степень тяжести выраженности тиков по Йельской шкале (Leckman J.F. et al., 2002).

Препаратами выбора при ХТР и СТ являются препараты, снижающие дофаминовую передачу, которые применяются с конца 60-х годов после открытия положительного терапевтического эффекта галоперидола (Шейдер Р., 1998). Вместе с тем, длительное применение нейролептиков (более трех месяцев) способно приводить к разнообразным осложнениям, в том числе повышению массы тела, метаболическому синдрому, гиперпролактинемии, сонливости и экстрапирамидным расстройствам, связанным с блокадой дофаминовых рецепторов (Wu S.W. et al., 2010).

Появление гиперкинеза при применении нейролептиков, блокирующих D2-рецепторы, связано с угнетением дофаминергической передачи и компенсаторным усилением синтеза и высвобождения дофамина в ответ на блокаду рецепторов, а также активацией незаблокированных D1- или гиперчувствительных D2-рецепторов (Малин Д.И., 2000).

В последние годы в лечении СТ в качестве препарата первого выбора рассматривается рисполепт (рисперидон). По данным разных авторов, лечение рисполептом способствует появлению положительной динамики как в отношении гиперкинезов, так и в отношении СДВГ и ОКР, редко вызывает

экстрапирамидные побочные эффекты; однако частыми нежелательными явлениями рисполепта являются сонливость, усталость, депрессия, увеличение массы тела (Зыков В.П., Кабанова С.А., 2010; Eddy C.M. et al., 2011).

Имеются данные об эффективности метоклопрамида (церукала), являющегося специфическим блокатором дофаминовых и серотониновых рецепторов триггерной зоны ствола мозга, в лечении ХТР и СТ в детском возрасте (Смирнов А.Ю., 1989; Acosta M.T. et al., 2004; Nicolson R. et al., 2005).

В 2005 г. R. Nicolson et al. провели плацебо-контролируемое двойное слепое рандомизированное исследование эффективности и безопасности метоклопрамида у пациентов в возрасте от 7 до 18 лет с хроническими тиками. Положительный клинический эффект был сопоставимым с эффектом рисперидона и галоперидола. Нежелательные эффекты были обнаружены у 21,3% пациентов и включали повышенный аппетит, увеличение веса, сонливость и дисфорию, а также повышение уровня пролактина в сыворотке крови у 1 пациента.

Зарубежные исследователи считают целесообразным применение селективных стимуляторов  $\alpha_2$ -адренорецепторов, которые, вызывая стимуляцию пресинаптических  $\alpha_2$ -адренорецепторов норадренергических окончаний, способствуют редукции тиков. H.Weisman et al. (2013) провели метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и показали существенное преимущество нейрорептиков и селективных стимуляторов  $\alpha_2$ -адренорецепторов по сравнению с плацебо в лечении хронических тиковых расстройств и СТ в сочетании с СДВГ.

В настоящее время имеющиеся данные о тяжести побочных эффектов нейрорептиков заставляют вести поиск других методов медикаментозной терапии ТР. Важным звеном терапии ТР являются антиконвульсанты (Hedderick E.F., 2009; Nalivaeva N.N. et al., 2009; Gibson C.L., 2010; Martínez-Granero M.A., 2010; Lei L. et al., 2011; Cavanna A.E. et al., 2013).

Применение антиконвульсантов в лечении ТР началось несколько десятилетий назад. При генерализованных тиках наиболее часто использовали фенobarбитал, тегретол (финлепсин), суксилеп, клоназепам (Малинина Е.В., 2000).

J. Jankovic et al. (2010) провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности топирамата в группе 29 больных с умеренной степенью выраженности СТ (YGTSS>19) в возрасте от 7 до 65 лет. Были получены статистически значимые улучшения признаков тика по шкале YGTSS, что доказывает эффективность топирамата в лечении умеренно выраженного синдрома Туретта.

Y.M. Awaad (2007) оценил отдаленные результаты лечения леветирацетамом и профиль безопасности у 70 больных с тиками младше 18 лет на протяжении 4-х лет. Клинические результаты оценивались по шкале Yale Global Tic Severity Scale. Также учитывались поведение и школьная успеваемость. У 49 детей и подростков отмечены улучшения поведения и школьной успеваемости.

Важным звеном терапии ТР являются производные вальпроевой кислоты (ВК). Механизм действия ВК связан с повышением содержания ГАМК в ЦНС за счет ингибирования ГАМК-трансферазы, а также уменьшения обратного захвата ГАМК в головном мозге, в результате чего снижается возбудимость и судорожная готовность моторных зон головного мозга (Зенков Л.Р., 2005).

Эффективность вальпроевой кислоты при терапии хронических тиков показана еще в исследованиях прошлого десятилетия (Сидельников В.Я., 2000; Ретюнский К.Ю., 2003; Карелина И.В., 2005).

Рядом авторов выделена резидуально-органическая форма ХТР, устойчивая к лечению нейрорепрессантами, сопровождаемая эпилептиформными изменениями на ЭЭГ. Показана эффективность вальпроатов (конвулекса) в суточной дозе 15-20 мг/кг в сутки при длительности лечения до 2,5-3 лет без выраженных побочных эффектов как при лечении ХТР, так и коморбидных нарушений поведения (Ретюнский К.Ю., 2003; Карелина И.В., 2005; Петренко Т.С., 2011). Критерием улучшения авторы считают стабильную нормализацию показателей

биоэлектрической активности (БЭА) с устранением эпилептиформной активности на ЭЭГ.

Рост резистентных к лекарственной терапии форм ХТР определяет роль немедикаментозных методов лечения, что нашло отражение в исследовании А. В. Будкевич (2007), которое показало, что монотерапия биологической обратной связью и аудиовизуальной стимуляцией больных с локальными и распространенными тиками приводит к регрессу клинической симптоматики. Показана эффективность лечения больных с резистентной к нейролептикам формой ХТР комбинированной терапией методом биологической обратной связи по параметрам ЭЭГ и галоперидолом.

Данные литературы демонстрируют, что, несмотря на достаточно большое количество исследований, посвященных хроническим тиковым расстройствам у детей и подростков, ряд вопросов, касающихся резистентности к терапии, остается неизученным. При назначении терапии антиконвульсантами нет четкого обоснования их применения у пациентов с ТР.

Таким образом, необходимо продолжать изучение ХТР, что в конечном итоге позволит улучшить результаты лечения и качество жизни детей и подростков с хроническими тиковыми расстройствами.

## **ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика клинических наблюдений**

Настоящее исследование выполнено на базе кафедры неврологии (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, профессор Луцкий М.А.) ГОУ ВПО «ВГМА им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ректор – доктор медицинских наук, профессор Есауленко И.Э.), неврологического отделения БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1» (главный врач Жидков М.Л.) в 2008-2014 гг. Проведено проспективное исследование 125 пациентов, госпитализированных в специализированное неврологическое отделения БУЗ ВО «ВОДКБ №1» в период с 2007 по 2013 годы, с диагнозом при поступлении по МКБ-10: Хроническое тикозное расстройство (G25.6).

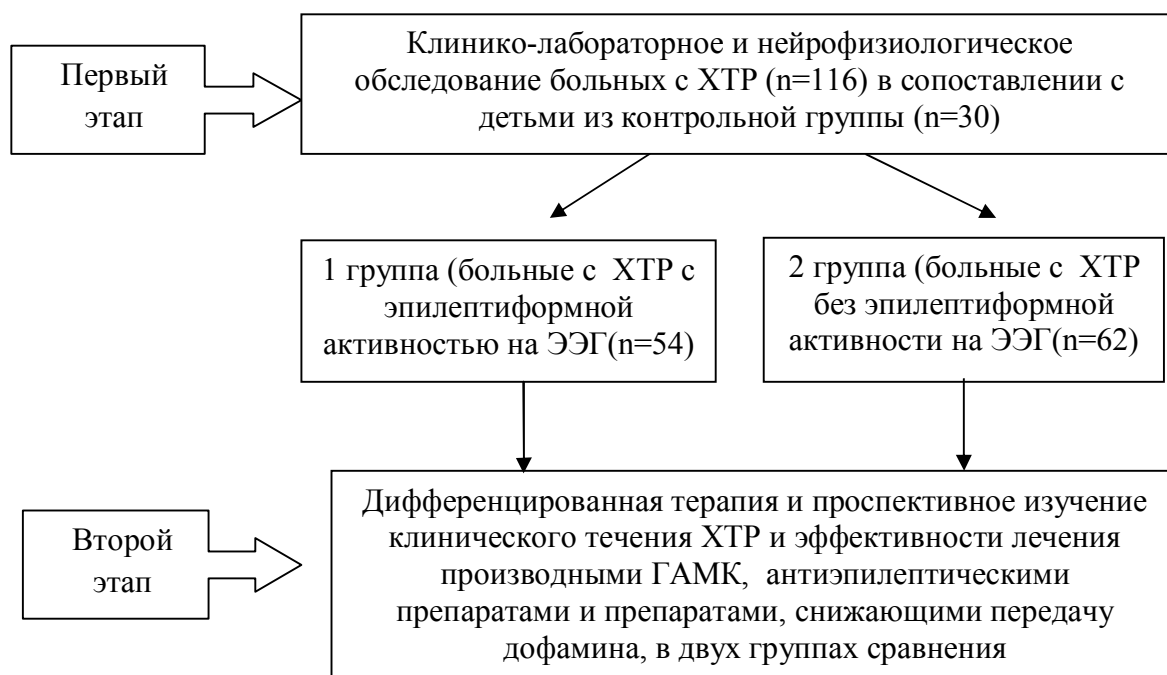
#### **Критерии включения в исследование:**

- хронические тикозные расстройства (ХТР) (длительность заболевания более 1 года)
- возраст пациентов от 3 до 15 лет
- информированное согласие родителей на участие в исследовании пациентов до 15 лет

#### **Критерии исключения из исследования:**

- транзиторные тикозные расстройства
- текущий церебральный процесс, в том числе синдром PANDAS
- гиперкинетический синдром на фоне резидуального поражения головного мозга
- осложнения лекарственной терапии
- эпилептические приступы без ХТР

Исследование состояло из 2-х этапов (рисунок 1).



**Рисунок 1.** Алгоритм исследования

На первом этапе 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 течение 1-5 лет и эффективности лечения производными ГАМК, антиэпилептическими препаратами и препаратами, снижающими передачу дофамина, в двух группах сравнения.

На основании критериев включения и исключения в исследование вошло 116 пациентов в возрасте от 3-х до 15 лет (мальчиков – 71,6% (n=83), девочек – 28,4% (n=33); соотношение 2,5:1), средний возраст составил  $9,0 \pm 3,0$  лет.

Не вошли в исследование 9 пациентов (7,2%), из них у 7 пациентов при проведении видео-ЭЭГ мониторинга была верифицирована эпилепсия с текущими приступами, которые ранее ошибочно расценивались как моторные тики (миоклонические приступы, миоклонии век с абсансами, фокальные моторные гемифациальные эпилептические приступы). Также было исключено 2

пациента препубертатного возраста с верифицированным синдромом PANDAS. Характеристика больных с ХТР (n=116) в соответствии с возрастом и полом представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Распределение детей и подростков в соответствии с возрастом и полом на момент обращения в стационар**

| Возраст детей (годы) | Число детей (n=116) |               |                            |
|----------------------|---------------------|---------------|----------------------------|
|                      | Мальчики            | Девочки       | Всего                      |
| 3-6 лет              | 17<br>(14,7%)       | 8<br>(6,9%)   | 25<br>(21,6%)              |
| 7-12 лет             | 55<br>(47,4%)       | 21<br>(18,1%) | 76<br>(65,5%) <sup>1</sup> |
| 13-15 лет            | 11<br>(9,5%)        | 4<br>(3,4%)   | 15<br>(12,9%)              |
| Всего                | 83<br>(71,6%)       | 33<br>(28,4%) | 116<br>(100 %)             |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) в сравнении с возрастными группами 3-6 лет и 13-15 лет

При обращении в стационар самой многочисленной возрастной группой были дети от 7 до 12 лет – 65,5% (n=76), что обусловлено максимальной выраженностью ХТР в данном возрасте. В пубертатном периоде число пациентов составило 12,9% (n=15), а в возрасте 15 лет обращение в стационар отмечено в единичных случаях – у троих пациентов (2,6%).

Анализ анамнестических данных показал, что средний возраст обращения в стационар ( $9,0\pm 3,0$  лет) наступает в среднем на  $3,4\pm 2,7$  лет позже дебюта ТР ( $5,5\pm 2,3$  лет), что отражает длительность периода от начала заболевания до развернутой клинической картины.

С целью выявления вклада наследственных и приобретённых факторов в формирование ХТР у пациентов анализировался акушерский, перинатальный и семейный анамнезы. В некоторых случаях выявлялось более одного неблагоприятных фактора у одного пациента. Данные представлены в таблицах 2-7.

На основании сбора анамнеза (беседа с матерью, изучение паспорта новорожденного, данных амбулаторной карты) неблагоприятные факторы в перинатальном периоде выявлены у 87,9% (n=102) детей и подростков.

Акушерский и соматический анамнез матерей показал, что наиболее частыми неблагоприятными факторами пренатального периода (таблица 2) были гестозы (ранние и поздние, чистые и сочетанные) ( $p<0,05$ ) – 41,4% (n=48) и угроза невынашивания беременности ( $p<0,05$ ) – 38% (n=44), что подтверждает важную роль хронической внутриутробной гипоксии плода в возникновении тикозных расстройств.

Таблица 2

### Комплексная оценка материнских факторов

| Неблагоприятные факторы беременности        | Абс. | %                 |
|---------------------------------------------|------|-------------------|
| Угроза невынашивания                        | 44   | 38,0 <sup>2</sup> |
| Перенесенные инфекции во время беременности | 13   | 11,2              |
| Соматическая патология беременных           | 12   | 10,3              |
| Гестозы                                     | 48   | 41,4 <sup>1</sup> |
| Анемия                                      | 21   | 18,1              |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) в сравнении с неблагоприятными факторами беременности: угроза невынашивания, инфекции, соматическая патология и анемия

<sup>2</sup> – статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) в сравнении с неблагоприятными факторами: инфекции, соматическая патология и анемия

В интранатальном периоде достоверно чаще ( $p<0,05$ ) встречалась слабость родовой деятельности – в 35,3% (n=41) случаев. Патологические роды, преждевременные роды у матерей пациентов с ХТР выявлялись значительно реже (таблица 3).

Таблица 3

**Неблагоприятные факторы интранатального периода**

| Патология в родах             | Абс. | %                 |
|-------------------------------|------|-------------------|
| Преждевременные роды          | 11   | 9,5               |
| Слабость родовой деятельности | 41   | 35,3 <sup>1</sup> |
| Длительный безводный период   | 8    | 6,9               |
| Экстренное кесарево сечение   | 8    | 6,9               |
| Плановое кесарево сечение     | 15   | 12,9              |
| Кровотечение в родах          | 4    | 3,5               |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с неблагоприятными факторами интранатального периода

Анализ нозологической патологии в неонатальном периоде представлен в таблице 4.

Таблица 4

**Патология неонатального периода**

| Нозологические формы                                                  | Абс. | %                 |
|-----------------------------------------------------------------------|------|-------------------|
| Асфиксия в родах с реанимационными мероприятиями                      | 5    | 4,3               |
| Внутриутробная гипоксия                                               | 54   | 43,1 <sup>1</sup> |
| Травматическое повреждение ЦНС (внутричерепная родовая травма)        | 3    | 2,6               |
| Дисметаболические нарушения функции ЦНС (билирубиновая энцефалопатия) | 11   | 9,5               |
| Поражения ЦНС при инфекционных заболеваниях перинатального периода    | 7    | 6,0               |
| Геморрагический синдром                                               | 1    | 0,9               |
| Пневмония                                                             | 1    | 0,9               |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с неблагоприятными факторами неонатального периода

В неонатальном периоде основной нозологической патологией ( $p < 0,05$ ) было гипоксическое поражение центральной нервной системы – у 43,1% ( $n=54$ )

пациентов. Дисметаболическое и травматическое поражение ЦНС встречалось значительно реже (в 9,5% и 2,6% случаев соответственно). Частота внутриутробной инфекции составила 6% (n=7).

В периоде новорожденности перевод в реанимационное отделение в связи с тяжестью состояния требовался у 2,6% (n=3) детей, а в 19% (n=22) случаев новорожденные переводились из роддома на второй этап выхаживания.

Таким образом, среди пациентов с ХТР преобладали гипоксические повреждения ЦНС легкой и средней тяжести, тяжелые формы повреждения центральной нервной системы были редкими.

Анализировался семейный анамнез по отягощенности психоневрологической патологией прямых родственников больных с ХТР. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Патология нервной системы у прямых родственников пациентов с ХТР**

| Патология нервной системы у членов семьи                     | Абс. | %    |
|--------------------------------------------------------------|------|------|
| Тики (G 25)                                                  | 20   | 17,2 |
| Энурез (F98.0)                                               | 4    | 3,5  |
| Заикание (F98.5)                                             | 8    | 6,9  |
| Эпилепсия (G40)                                              | 10   | 8,6  |
| Мигрень (G43)                                                | 5    | 4,3  |
| Неврозы (ОКР F42, тревожно-фобическое расстройство F40, F41) | 4    | 3,5  |

У 36,2% (n=42) пациентов была выявлена психоневрологическая патология у прямых родственников, в том числе у 18% (n=9) отмечалось более одного заболевания. Тикозные расстройства у родственников I степени родства встречались в 17,2% случаев. На втором месте по частоте встречаемости в семьях пациентов с ХТР была эпилепсия, которая выявлялась у родственников в 8,6% случаев.

Проводился анализ соматической патологии у детей и подростков с ХТР. Преобладала ( $p<0,05$ ) хроническая ЛОР-патология – у 24,1% ( $n=28$ ) детей. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6

**Соматическая патология детей и подростков с ХТР**

| Соматическая патология                                                      | Абс. | %                 |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|-------------------|
| Хроническая ЛОР-патология (J30, J31, J35)                                   | 28   | 24,1 <sup>1</sup> |
| Бронхиальная астма (J45)                                                    | 8    | 6,9               |
| Патология ЖКТ (K21, K29, K59, K82)                                          | 13   | 11,2              |
| Эндокринная патология (гипоталамическая дисрегуляция (E23), ожирение (E66)) | 18   | 15,5              |
| Аллергические заболевания                                                   | 9    | 7,8               |
| Заболевания мочевыводящей системы (N 11)                                    | 3    | 2,6               |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p<0,05$ )

Распространенность бронхиальной астмы, патологии желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, аллергических заболеваний и болезней мочевой системы среди детей и подростков с ХТР не превышала популяционных значений.

Таким образом, при обращении в стационар самой многочисленной возрастной группой были пациенты от 7 до 12 лет – (65,5% ( $n=76$ )), что обусловлено максимальной выраженностью ХТР в этом возрасте. Наиболее частыми неблагоприятными факторами пренатального периода были гестозы ( $p<0,05$ ) – 41,4% ( $n=48$ ) и угроза невынашивания беременности ( $p<0,05$ ) – 38% ( $n=44$ ); в интранатальном периоде достоверно чаще ( $p<0,05$ ) встречалась слабость родовой деятельности – в 35,3% ( $n=41$ ) случаев; в неонатальном периоде основной нозологической патологией ( $p<0,05$ ) было гипоксическое поражение центральной нервной системы – у 43,1% ( $n=54$ ) детей и подростков.

Наследственная отягощенность по психоневрологической патологии выявлена у каждого третьего пациента с ХТР - 36,2% ( $n=42$ ). Наиболее распространенными

у родственников I степени родства были тикозные расстройства, которые встречались в 17,2% случаев, а также эпилепсия (8,6%).

Среди соматической патологии наиболее существенный вклад в развитие ХТР вносит хроническая ЛОР-патология.

## **2.2. Методы исследования**

В работе был применён комплекс клинико-генеалогических, электрофизиологических, нейрорадиологических и нейропсихологических методов исследования в соответствии с поставленными задачами.

Изучение наследственного анамнеза, сопутствующей патологии родителей, акушерского анамнеза, интранатального и постнатального периодов развития ребенка, изучение анамнеза заболевания (возраст дебюта, экспрессии симптомов, детальное описание рисунка тиков) проводилось на основе бесед с родителями и родственниками пациентов, изучения амбулаторных карт, паспортов новорожденных, архивных материалов. Исследовался соматический и неврологический статус пациентов. Диагноз тикозного расстройства устанавливался согласно Международной современной классификации болезней X пересмотра (G25.6). Все пациенты консультировались психиатром, в том числе, для выявления сопутствующих нарушений поведения. Постановка диагноза СДВГ и ОКР проводилась согласно Международной современной классификации болезней X пересмотра.

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

Методы лабораторной диагностики включали общеклиническое обследование (общие анализы крови и мочи) и биохимические анализы крови (глюкоза, липиды, трансаминазы, мочевины, креатинин, амилаза).

Для исключения синдрома PANDAS (Paediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection – педиатрического аутоиммунного нейropsychиатрического расстройства, вызванного стрептококковой инфекцией) все пациенты консультировались ЛОР-врачом для выявления острой и хронической ЛОР-патологии. Иммунологический анализ крови включал определение уровня антистрептолизина О. Диагноз PANDAS устанавливался на основании повышения уровня АСЛО в 2 и более раз у пациентов препубертатного возраста с острым началом ТР с частыми инфекциями носоглотки (Новикова И.Б., 2005; Зыков В.П., 2008).

### **2.2.1. Клинико-психологические методы исследования**

Оценка когнитивных функций у детей дошкольного возраста проводилась с помощью клинико-психологической методики исследования психоневрологических функций, разработанной в Научно-терапевтическом центре по профилактике и лечению психоневрологической инвалидности, г. Москва (Скворцов И.А., 2000; 2008). Методика включает использование формализованных карт психоневрологического обследования и динамического наблюдения за крупной и мелкой моторикой, экспрессивной и импрессивной речью, полимодальным восприятием, интеллектуальным развитием, игровой деятельностью (Скворцов И.А., 2000; 2008; Ермоленко Н.А., 2006).

У детей старше 5 лет проводилось нейропсихологическое обследование с применением комплекса методик, разработанных А.Р. Лурия (1969) и адаптированных для детского возраста Т.В. Ахутиной (2002; 2012), которое включает совокупность нейропсихологических проб, направленных на оценку состояния нейропсихологических факторов. Нейропсихологические методики включали исследование внимания, кинестетического, пространственного, динамического праксиса, слухомоторных координаций, зрительного гнозиса, зрительно-конструктивной деятельности, функции речи, слухоречевой памяти и интеллекта. Изучение слухоречевой памяти проводилось с помощью методики

А.Р. Лурия «заучивания 10 слов», проводилась проба на запоминание фраз, рассказа. Внимание оценивалось с помощью проб Тулуз-Пьерона. Для определения уровня интеллектуального развития применялся адаптированный вариант методики Векслера.

При проведении нейропсихологического тестирования каждая функция оценивалась по 4-балльной шкале: 0 баллов – отсутствие нарушений; 1 балл – легко выраженные нарушения (число ошибок при тестировании не более 25%); 2 балла – умеренно выраженные нарушения (число ошибок при тестировании 25-50%); 3 балла – значительно выраженные нарушения (число ошибок при тестировании более 50%). Сумма баллов всех когнитивных функций делилась на 10 (общее число исследуемых функций), и высчитывается суммарный балл (СБ), являющийся интегральным показателем состояния когнитивных функций пациента. Интерпретация СБ когнитивных нарушений: 1 балл - легкая степень нарушений; 2 балла – умеренная степень нарушений; 3 балла – тяжелая степень нарушений. Данная методика оценки когнитивных функций у детей разработана и опробирована Н.А. Ермоленко (2006).

Для выявления тревожности и фобий у детей дошкольного возраста (с 5 лет) использовались проекционные техники - тесты «Человек», «Дерево», «Несуществующее животное», тест Люшера, а также визуально-аналоговые шкалы. При работе с детьми старше 5 лет применялась психометрическая шкала Корах, у подростков - шкала тревожности Ч.Д. Спилберга в модификации Ю.Л. Ханина. Для оценки различных проявлений СДВГ применялась шкала Свенсона SNAP-IV, которая представляет собой опросник для родителей, включающий 43 вопроса, позволяющих оценить в баллах степень невнимательности, гиперактивности и импульсивности. Для оценки симптомов ОКР в баллах применялась Шкала Йеля-Брауна.

Для определения тяжести тиков использовалась Йельская полная шкала тяжести тиков (YGTSS) (Leckman J.F., 1989). Оценивались отдельные признаки тиков (моторных и вокальных): количество, частота, интенсивность, сложность, интерференция; каждый признак отдельно оценивался по пятибалльной шкале.

Тяжесть тикозного расстройства оценивалась после суммирования баллов: 0 баллов – вред отсутствует; от 1 до 19 баллов – вред небольшой (легкая степень тяжести); от 20 до 29 баллов – вред средний (средняя степень тяжести); 30-39 баллов – вред выраженный (тяжелая степень); 40-50 баллов – вред серьезный (очень тяжелая степень). Балльная оценка тиков по Йельской шкале позволяет определить влияние тиков на самооценку, успеваемость в школе и социальную адаптацию.

### **2.2.2. Нейрорадиологическая диагностика структурных нарушений головного мозга**

В обследовании детей использовался метод нейрорадиологической диагностики - магнитно-резонансная томография (МРТ), являющийся одним из основных методов прижизненной неинвазивной визуализации и выявления различных структурных аномалий головного мозга (Петрухин А.С., 2008).

МРТ головного мозга проводилась на магнитно-резонансном томографе Philips Intera 1,5 Тесла на базе БУЗ ВО «ВОДКБ №1». Осуществлялось сканирование головного мозга, взвешенное по  $T_1$  и  $T_2$  в аксиальной, сагиттальной, фронтальной плоскостях, с толщиной срезов от 2,0 мм.

МРТ головного мозга была проведена 107 пациентам (92,2%). Нейровизуализация не проводилась 9 пациентам из-за отказа родителей на проведение наркоза. Несмотря на отсутствие данных нейрорадиологического обследования, пациенты были включены в исследование на основании соответствия критериям включения.

### **2.2.3. Электрофункциональные методы исследования биоэлектрической активности головного мозга у детей и подростков**

Видео-ЭЭГ мониторинг проводился всем пациентам, вошедшим в исследование, с использованием современного компьютерного комплекса

электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан 9», Медиком МТД (г. Таганрог, РФ). Видео-ЭЭГ исследование проводилось в состоянии бодрствования, а также дневного и/или ночного сна. Длительность записи составляла 40 минут в бодрствовании, 3 часа при дневном сне и 4 часа при исследовании во время ночного сна.

Видеоизображение записывалось посредством двух цифровых видеокамер, одна из камер фиксировала обзорное изображение палаты с пациентом (камера общего вида), другая, подвижная, имела автофокус и позволяла получать увеличенное изображение пациента или частей его тела. Для записи видео в ночное время использовались камеры, позволяющие получать качественное изображение при небольшой подсветке. Обработка результатов производилась изучением синхронного изображения ЭЭГ и видеоизображения, скорость прокрутки изображения выбиралась произвольно.

ЭЭГ проводилось с использованием 19 накожных электродов, наложенных по стандартной схеме «10-20». Во всех исследованиях использовались функциональные пробы: открывание и закрывание глаз, фотостимуляция на частотах 3, 5, 10, 16, 20, 25, 30 Гц с продолжительностью стимуляции на каждой из частот до 1 минуты. Гипервентиляция длительностью до 3-х минут применялась большинству пациентам за исключением детей раннего возраста.

Визуальный анализ ЭЭГ проводился с использованием моно- и биполярных отведений. Оценивались основные ритмы (альфа, бета, тета и дельта) по частоте, амплитуде, локализации. Использовали количественный частотно-временной анализ (спектр мощности, амплитудный спектр) сигналов ЭЭГ. Выявлялась эпилептиформная активность, ее характер, локализация.

По показаниям проводилось видео-ЭЭГ во сне для исключения усиления эпилептиформной активности в 1-ой и 2-ой фазах сна (Nickels K. et al., 2008; Wyatt K.D. et al., 2014). Подсчитывался спайк-волновой индекс (ISCB/SWI) (Tassinari C.A., 2006).

Визуальная оценка включала наличие общемозговых изменений, дисфункции диэнцефальных структур, межполушарной асимметрии, эпилептиформных

изменений, а также двигательных артефактов, соответствующих тикозному гиперкинезу. Проводилась ЭЭГ до лечения и на фоне терапии препаратами различных фармакологических групп. Оценивались эпилептиформные изменения в фоновой ЭЭГ и на фоне ФП с описанием индекса представленности, локализации, паттернов, их динамика на фоне терапии и возраста пациентов. Выявлялись другие формы активности – ритмичное замедление, низкочастотная высокоамплитудная бета-активность, феномен ВБС – на фоне лечения.

Проводился спектральный анализ ритмов, который позволяет определить представленность основных ритмов ЭЭГ. Спектральный анализ проводился по 10 эпохам длительностью до 10 секунд по лобным, центральным, теменным, затылочным и височным отведениям после фильтрации от двигательных артефактов. Исследовались амплитуда, индекс представленности ритмов, относительное значение мощностей и значение доминирующих частот, а также распределение и асимметрия альфа-ритма. Согласно данным литературы учитывались особенности ЭЭГ в различные возрастные периоды (Зенков Л.Р., Ронкин М.А., 1991; Дадаева Х.Х., 2013). При анализе ЭЭГ с учетом возрастных особенностей ЭЭГ, включавших индекс представленности и распределение альфа- и тета-ритмов, пациенты были разделены на 3 возрастные группы: 3-6 лет, 7-12 лет, 13-15 лет.

Для объективной оценки пациентов с ХТР была исследована контрольная группа пациентов – 30 детей трех возрастных групп, по 10 человек в каждой. Основные характеристики ЭЭГ пациентов с ХТР сопоставлялись с контрольной группой, которая формировалась в соответствии с основными нормативными характеристиками в возрастном аспекте. В контрольную группу были набраны дети без тиков и других неврологических заболеваний, а также не имеющих хронических соматических заболеваний в стадии обострения.

### 2.2.4. Медикаментозное лечение ХТР

Для лечения хронических тикозных расстройств применялись препараты: группа производных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – гопантеновая кислота; группа препаратов, снижающих передачу дофамина (ПСПД) – метоклопрамид и тиаприд; группа антиэпилептических препаратов (АЭП) – вальпроевая кислота пролонгированного действия.

Все препараты применялись внутрь в форме таблеток и назначались в возрастных дозировках, рекомендованных производителем. Дозы препаратов титровались до средних терапевтических в соответствии с возрастом для уменьшения выраженности нежелательных явлений. Продолжительность лечения производными ГАМК составила от 3 до 6 месяцев, ПСПД – от 3 до 24 месяцев, АЭП – от 6 до 36 месяцев (таблица 7).

Таблица 7

#### Фармакотерапия хронических тикозных расстройств

| Название препарата                   | Начальная доза (мг/кг/сут) | Терапевтическая доза (мг/кг/сут) | Кратность приема (р/сут) | Наращивание дозы                    | Минимальная продолжительность лечения | Максимальная продолжительность лечения |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Гопантеновая кислота                 | 500-750 мг/сут             | 750-2000 мг/сут                  | 3                        | 7-12 дней                           | 3 месяца                              | 6 месяцев                              |
| Метоклопрамид                        | 0,25-0,5                   | 0,5-1,0                          | 3                        | 0,25 мг/кг/сут<br>1 раз<br>в 7 дней | 3 месяца                              | 24 месяца                              |
| Тиаприд                              | 3,0                        | 4,0-5,0                          | 3                        | 3,0 мг/сут 1 раз<br>в 5 дней        | 3 месяца                              | 24 месяца                              |
| Вальпроевая кислота пролонгированная | 10,0-15,0                  | 20,0-25,0                        | 2                        | 10мг/кг/сут<br>1 раз<br>в 7 дней    | 6 месяцев                             | 36 месяцев                             |

Использовались следующие схемы лечения: гопантеновая кислота – детям от 3-х до 7 лет – 750-1500 мг в сутки, старше семи лет – 1000 – 2000 мг в сутки - в 3

приема, начальная доза составляет 50% от терапевтической с постепенным наращиванием дозы в течение 7-12 дней с продолжительностью лечения от 3-х до 6 месяцев; метоклопрамид – у детей с шести лет в начальной дозировке 0,25 мг/кг/сут с увеличением дозы на 0,25 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней до терапевтической – 0,5-1,0 мг/кг/сут в 3 приема перед приемом пищи с продолжительностью лечения от 3-х до 24 месяцев; тиаприд - у детей с шести лет в начальной дозировке 3,0 мг/кг/сут с увеличением дозы на 3,0 мг/кг/сут 1 раз в 5 дней до терапевтической – 4,0-5,0 мг/кг/сут в 3 приема перед приемом пищи с продолжительностью лечения от 3-х до 24 месяцев; вальпроевая кислота пролонгированная - в начальной дозировке 10,0-15,0 мг/кг/сут с увеличением дозы на 10 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней до терапевтической – 20,0-25,0 мг/кг/сут в 2 приема во время приема пищи с продолжительностью лечения от 6 до 36 месяцев.

Препараты с различными механизмами действия назначались пациентам I и II групп. Критерием клинического улучшения тиков считался переход состояния пациента в более легкую степень тяжести тиков по Йельской шкале (YGTSS) с изменением суммарного балла не менее чем на 10 баллов (Leckman J.F. et. al., 2002) к концу первого месяца терапии. Критерием ухудшения считалось увеличение тяжести тика с переходом в более тяжелую степень. Учитывалась длительность ремиссии ХТР.

Оценка ЭЭГ проводилась как до лечения, так и в динамике каждые 3-6 месяцев на фоне терапии. Улучшение на электроэнцефалограмме у детей и подростков I группы расценивалось при нормализации показателей биоэлектрической активности мозга в соответствии с возрастными характеристиками, исчезновении патологической активности, снижении индекса представленности эпилептиформной активности (ИПЭА) на ЭЭГ более чем на 50%.

Критерием улучшения у детей и подростков с сопутствующими эпилептическими приступами считалась полная ремиссия приступов, а также редукция частоты приступов не менее чем на 50%.

Критерием улучшения у пациентов с сопутствующим нарушением когнитивных функций считалось снижение суммарного среднего балла когнитивных нарушений ниже 1.

Оценка эффективности терапии детей и подростков основывалась на совокупности признаков, определяющих выраженность ХТР и коморбидной патологии, наличие каждого из которых оценивалось в 1 балл, отсутствие – в 0 баллов: 1) переход тяжести ТР в более легкую степень на основании Йельской шкалы; 2) снижение индекса представленности эпилептиформной активности (ИПЭА) на ЭЭГ более чем на 50%; 3) отсутствие эпилептических приступов; 4) снижение выраженности поведенческих расстройств; 5) снижение суммарного балла (СБ) когнитивных нарушений ниже 1. Вычислялся общий балл (ОБ), значение которого было в диапазоне от 0 до 5. ХТР и коморбидная патология, представленные от 0 до 1 балла, расценивались как нарушения легкой степени выраженности, 2-3 балла – нарушения умеренной степени выраженности и 4-5 баллов - нарушения значительной степени выраженности.

Проводилось сравнение безопасности и переносимости трех групп препаратов, использованных для лечения детей с ХТР. Оценивалась частота нежелательных явлений (НЯ) препаратов на основании данных лабораторных и физикальных методов исследования. Изучался соматический и неврологический статус, проводилось исследование лабораторных показателей: биохимический анализ крови (определение уровня липидов крови, трансаминаз, глюкозы, амилазы), общий анализ крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов крови), общий анализ мочи. На фоне длительной терапии ПСПД (более 6 месяцев) исследовался уровень пролактина в сыворотке крови. Всем пациентам проводилась электрокардиографическое исследование. Учитывалась прибавка массы тела, при этом увеличение более чем на 5% в течение 6 месяцев терапии оценивалось как значимое. Учитывались жалобы детей и подростков на

ухудшение когнитивных функций (памяти, внимания), сонливость, утомляемость, раздражительность, гиперсаливацию.

Нежелательные явления, встречавшиеся более чем у 5% пациентов, считались частыми.

### **2.3. Статистические методы исследования**

Анализ данных проводился с использованием пакета статистической обработки Statistica 6.1. Для описания экспериментально полученных данных были использованы описательные статистики – объем выборки (подгрупп), среднее значение, стандартное отклонение, медиана, верхний и нижний квартили.

При нормальном распределении признака полученные результаты были представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение. Показатели, не подчиняющиеся закону нормального распределения, были представлены в виде  $Me$  (медианы) и нижнего и верхнего квартилей. Среднее значение представлено совместно со стандартным или среднеквадратичным отклонением (СКО), в виде пределов изменения его в 95% доверительном интервале (ДИ) или в виде  $\pm$  ошибки среднего. Для выборок с бинарными значениями использовались численные значения и проценты.

Графическое представление результатов статистического анализа осуществлялось с использованием блоковых графиков (диаграмм размаха) для отражения параметров положения (среднего значения или медианы) и параметров рассеивания (СКО, верхнего и нижнего квартилей, минимального и максимального значения в выборке).

Для анализа различия частот встречаемости исследуемых дихотомических признаков в двух независимых группах использовали  $\chi^2$ -критерий с поправкой Йейтса и в случаях небольшого числа наблюдений - точный критерий Фишера. Критическое значение уровня значимости принимали равным  $p < 0,05$  (вероятность ошибки менее 5%).

Для выявления возрастных различий в независимых группах использовали непараметрический критерий Вальда-Волфовица и U тест Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости принимали равным  $p < 0,05$ .

Исследование взаимосвязи между показателями было выполнено с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена с оценкой значимости по t-тесту и считали, что корреляционная связь отсутствует, если 95% доверительный интервал рассчитанного коэффициента корреляции включал нулевое значение. Количественную оценку тесноты связи осуществляли на основе шкалы Чеддока как умеренную, если значение модуля коэффициента корреляции лежали в пределах от 0,3 до 0,5, заметную – от 0,5 до 0,7 и высокую – от 0,7 до 0,9.

Анализ эффективности лечения проводили путем попарной оценки измеренных до и после лечения различных исследуемых показателей с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для показателей, измеренных в баллах, и t-критерий Стьюдента - для связанных выборок для количественных показателей путем расчета достигнутого уровня значимости.

Для сравнения эффективности различных препаратов использовали непараметрический аналог дисперсионного анализа по критерию Крускала-Уоллиса, при этом критический уровень значимости принимался равным 0,05.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Клиническая характеристика детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами

При поступлении в стационар у всех детей и подростков отмечалось хроническое течение ТР. Выделены пациенты с ремиттирующим, стационарным и прогрессивным течением хронических ТР (таблица 8).

Таблица 8

#### Характер течения ТР при поступлении в стационар в зависимости от возраста

| Тип течения               | Возрастные группы, количество детей (n=116) |                            |                           |                            |
|---------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                           | 3-6 лет                                     | 7-12 лет                   | 13-15 лет                 | Всего                      |
| Хронический ремиттирующий | 18<br>(72,0%) <sup>2</sup>                  | 59<br>(77,6%) <sup>2</sup> | 5<br>(33,3%)              | 82<br>(70,7%) <sup>1</sup> |
| Хронический стационарный  | 7<br>(28,0%)                                | 16<br>(21,1%)              | 9<br>(60,0%) <sup>3</sup> | 32<br>(27,6%)              |
| Хронический прогрессивный |                                             | 1<br>(1,3%)                | 1<br>(6,7%)               | 2<br>(1,7%)                |
| Всего                     | 25                                          | 76                         | 15                        | 116<br>(100%)              |

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с пациентами с хроническим стационарным и прогрессивным течением

<sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с возрастной группой 13-15 лет

<sup>3</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с возрастными группами 3-12 лет

Все пациенты имели хроническое тикозное расстройство: в 70,7% (n=82) случаев - ремиттирующее течение ( $p < 0,05$ ), в 27,6% (n=32) случаев – хроническое стационарное течение, в 1,7% (n=2) – хроническое прогрессивное. Хронический ремиттирующий тип течения ТР преобладал у детей до 12-ти лет ( $p < 0,05$ ), а хронический стационарный – у подростков 13-15 лет ( $p < 0,05$ ).

При поступлении в стационар большинство детей и подростков (64,7%, n=75) поступали в стационар со среднетяжелыми и тяжелыми формами ХТР (таблица

9). Пациенты с ХТР легкой степени тяжести (35,3%, n=41) в большинстве случаев имели коморбидные расстройства, что служило причиной госпитализации.

Таблица 9

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

| Тяжесть тиков в баллах        | Число детей, возраст |                            |               |               |
|-------------------------------|----------------------|----------------------------|---------------|---------------|
|                               | 3-6 лет              | 7-12 лет                   | 13-15 лет     | всего         |
| Легкая степень (до 20)        | 13<br>(11,2%)        | 25<br>(21,6%)              | 3<br>(2,5%)   | 41<br>(35,3%) |
| Средняя степень (20-29)       | 8<br>(6,9%)          | 30<br>(25,9%)              | 6<br>(5,2%)   | 44<br>(38,0%) |
| Тяжелая степень (30-39)       | 4<br>(3,5%)          | 19<br>(16,3%)              | 6<br>(5,2%)   | 29<br>(25,0%) |
| Очень тяжелая степень (40-50) | —                    | 2<br>(1,7%)                | —             | 2<br>(1,7%)   |
| Всего                         | 25<br>(21,6%)        | 76<br>(65,5%) <sup>1</sup> | 15<br>(12,9%) | 116<br>(100%) |

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с возрастными группами 3-6 лет и 13-15 лет

Данные таблицы отражают, что две трети всех поступивших в стационар пациентов (65,5%, n=76) были в возрастной группе 7-12 лет, что достоверно больше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с детьми из других возрастных групп, кроме того, в этой возрастной группе преобладали дети с среднетяжелыми формами ХТР ( $24,2 \pm 7,8$  балла). В возрасте от 3-х до 6 лет преобладали дети с легкими и среднетяжелыми формами ХТР ( $20,9 \pm 7,6$  балла). Число подростков с ХТР 13-15 лет было в 2 раза меньше по сравнению с группой 7-12 лет, однако среди них число детей со средней тяжестью и тяжелым течением составило 80% (n=12).

Проводилось сравнение тяжести тиков в дебюте (по данным анамнеза) и при поступлении в стационар в различных возрастных группах. Средний балл тяжести дебюта тиков среди всех детей и подростков (n=116) варьировал от 6 до 21 балла, медиана составила 10 баллов, в среднем  $11,2 \pm 3,1$  баллов, что соответствует легкой степени тяжести (таблица 10).

**Тяжесть тикозного расстройства в различных возрастных группах**

| Баллы                            | Средний балл в различных возрастных группах |                       |                       | Общий средний балл |
|----------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
|                                  | 3-6 лет                                     | 7-12 лет              | 13-15 лет             |                    |
| Балл дебюта                      | 10,6±2,7                                    | 12,6±3,4 <sup>1</sup> | -                     | 11,2±3,1           |
| Балл при поступлении в стационар | 20,9±7,6                                    | 24,2±7,8 <sup>1</sup> | 26,1±7,4 <sup>1</sup> | 24,0±7,9           |

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия балла тяжести в дебюте в сравнении с возрастной группой 3-6 лет

При поступлении в стационар средний балл тяжести тикозного расстройства по Йельской шкале варьировал от 9 до 41 балла, медиана составила 23 балла, в среднем 24,0±7,9 балла, что соответствует средней степени тяжести. Средний балл тяжести ТР в дебюте был достоверно больше ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 7-12 лет (12,6±3,4 балла) в сравнении с возрастной группой 3-6 лет (10,6±2,7 баллов), а при поступлении в стационар был больше ( $p < 0,05$ ) у детей 7-12 лет (24,2±7,8 балла) и подростков (26,1±7,4 баллов) в сравнении с возрастной группой 3-6 лет (20,9±7,6 баллов).

Проведен анализ провоцирующих факторов ТР у детей и подростков (по данным анамнеза) с учетом возраста.

Провоцирующие факторы были установлены у 86 (74,1%) детей и подростков с ТР, среди них комбинация двух провоцирующих факторов регистрировалась у 24,4% (n=21) пациентов и трех – у одного пациента.

Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) во всех возрастных группах провоцирующим фактором ТР был эмоциональный стресс (конфликтные ситуации в семье и школе, первые посещения ребенком детского сада или школы, развод родителей) – у 67,2% (n=78) пациентов. У 13,8% детей ТР провоцировали бытовые факторы (компьютерные игры, просмотр телевизора). У 13,8% пациентов ТР были

спровоцированы перенесенной ОРВИ, у 11,2% – умственным напряжением. В редких случаях – у 6,0% больных дебют и обострения ТР были связаны с обострением хронических заболеваний ЛОР-органов (аденоидит, тонзиллит, фарингит). У 25,9% (n=30) детей и подростков не было установлено связи проявления симптомов заболевания с каким-либо провоцирующим фактором (таблица 11).

Таблица 11

### Провоцирующие факторы тикозных гиперкинезов

| Провоцирующий фактор                             | Возрастные группы, число детей |                            |                           | Всего<br>n=116             |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
|                                                  | 3-6 лет<br>n=25                | 7-12 лет<br>n=76           | 13-15 лет<br>n=15         |                            |
| Эмоциональный стресс                             | 15<br>(60,0%) <sup>1</sup>     | 56<br>(73,7%) <sup>1</sup> | 7<br>(46,7%) <sup>1</sup> | 78<br>(67,2%) <sup>1</sup> |
| Инфекция (ОРВИ)                                  | 3<br>(12,0%)                   | 13<br>(17,1%)              | 1<br>(6,7%)               | 17<br>(13,8%)              |
| Обострение хронических заболеваний ЛОР-органов   | 1<br>(4,0%)                    | 5<br>(6,6%)                | 1<br>(6,7%)               | 7<br>(6,0%)                |
| Бытовые (просмотр телевизора, компьютерные игры) | 4<br>(16,0%)                   | 11<br>(14,5%)              | 1<br>(6,7%)               | 16<br>(13,8%)              |
| Умственная нагрузка                              | 1<br>(4,0%)                    | 10<br>(13,2%)              | 3<br>(20,0%)              | 14<br>(12,1%)              |
| Фактор не определен                              | 8<br>(32,0%)                   | 18<br>(23,7%)              | 4<br>(26,7%)              | 30<br>(25,9%)              |

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с другими провоцирующими факторами

Статистически значимых различий по частоте провоцирующих факторов в различных возрастных группах не выявлено.

Оценивались социальные факторы: полная или неполная семья, образование родителей, бытовые условия. Практически все дети и подростки - 97,4% (n=113) были из социально благополучных семей и имели удовлетворительные социально-бытовые условия.

Проводился анализ клинических особенностей дебюта ТР (таблица 12).

**Клинические особенности дебюта тикозных расстройств у детей и подростков**

| Характеристика тика               | Возрастные группы<br>(число детей) |                            |           | Всего<br>n=116             |
|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------|-----------|----------------------------|
|                                   | 2-6 лет<br>n=91                    | 7-12 лет<br>n=25           | 13-15 лет |                            |
| Моторные локальные тики           | 59<br>(64,8%) <sup>1</sup>         | 18<br>(72,0%) <sup>1</sup> | -         | 77<br>(66,4%) <sup>1</sup> |
| Моторные<br>распространенные тики | 23<br>(25,3%)                      | 6<br>(24,0%)               | -         | 29<br>(25%)                |
| Генерализованные тики             | -                                  | -                          | -         | -                          |
| Вокальные тики                    | 9<br>(9,9%)                        | 1<br>(4,0%)                | -         | 10<br>(8,6%)               |

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с числом пациентов с моторными распространенными тиками и вокальными тиками

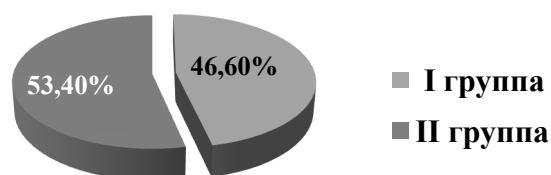
У большинства ( $p < 0,05$ ) больных (66,4% (n=77)) во всех возрастных группах дебют заболевания был представлен локальными тиками, реже – распространенными тиками (25% (n=29)); дебют в виде вокализмов отмечался у 8,6% (n=10) больных. У 3,5% (n=4) пациентов дебюту тиков предшествовали обсессии.

Средний возраст дебюта тикозного расстройства составил  $5,5 \pm 2,3$  (2-12) лет. Средний возраст развернутой клинической картины варьировал от 3 до 15 лет, медиана составила 8 лет, в среднем  $7,8 \pm 2,3$  лет.

Таким образом, основным провоцирующим фактором тикозных гиперкинезов был эмоциональный стресс. При поступлении в стационар достоверно ( $p < 0,05$ ) преобладали дети в возрасте 7-12 лет с умеренно тяжелыми и тяжелыми ХТР. Преобладали дети и подростки с хроническим ремитирующим течением в 70,7% (n=82) случаев ( $p < 0,05$ ). Хронический ремитирующий тип течения ТР чаще ( $p < 0,05$ ) встречался у детей до 12 лет, а хронический стационарный – у подростков 13-15 лет ( $p < 0,05$ ).

### 3.2. Клинико-электроэнцефалографические особенности ХТР

При проведении видео-ЭЭГ мониторингирования у 46,6% (n=54) детей и подростков была обнаружена эпилептиформная активность на ЭЭГ. Все пациенты в соответствии с дизайном исследования были разделены на 2 группы: I группа – пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ – 46,6% (n=54); II группа – пациенты без эпилептиформной активности на ЭЭГ – 53,4% (n=62). Распределение детей и подростков в двух группах в зависимости от наличия эпилептиформной активности на ЭЭГ представлено на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Распределение детей и подростков (n=116) в две группы сравнения в зависимости от наличия эпилептиформной активности на ЭЭГ по данным видео-ЭЭГ мониторинга

#### 3.2.1. Клинические особенности хронических тикозных расстройств у детей и подростков в двух группах сравнения

В двух группах преобладали дети в возрасте от 7 до 12 лет без достоверной разницы (66,6% (n=36) в I группе и 64,5% (n=40) во II группе), соотношение мальчиков и девочек не отличалось в двух группах сравнения и составило 2,5:1.

Распределение детей в двух группах сравнения в соответствии с возрастом и полом при поступлении в стационар представлено в таблице 13.

**Распределение детей в двух группах сравнения в соответствии с возрастом и полом при поступлении в стационар (n=116)**

| Возраст детей (годы) | Число детей (n=116) |               |                            |                |               |                            |
|----------------------|---------------------|---------------|----------------------------|----------------|---------------|----------------------------|
|                      | I группа n=54       |               |                            | II группа n=62 |               |                            |
|                      | Мальчики            | Девочки       | Всего                      | Мальчики       | Девочки       | Всего                      |
| 3-6 лет              | 9<br>(16,7%)        | 6<br>(11,1%)  | 15<br>(27,8%)              | 8<br>(12,9%)   | 2<br>(3,2%)   | 10<br>(16,1%)              |
| 7-12 лет             | 26<br>(48,1%)       | 10<br>(18,5%) | 36<br>(66,6%) <sup>1</sup> | 29<br>(46,8%)  | 11<br>(17,7%) | 40<br>(64,5%) <sup>1</sup> |
| 13-15 лет            | 3<br>(5,6%)         | -             | 3<br>(5,6%)                | 8<br>(12,9%)   | 4<br>(6,5%)   | 12<br>(19,4%)              |
| Всего                | 38<br>(70,4%)       | 16<br>(29,6%) | 54<br>(100%)               | 45<br>(72,6%)  | 17<br>(27,4%) | 62<br>(100 %)              |
| мальчики:<br>девочки | 2,5:1               |               |                            | 2,5:1          |               |                            |

<sup>1</sup> –  $p < 0,01$  – статистически значимые различия в сравнении с возрастными группами 3-6 лет и 13-15 лет

Проведен анализ анамнестических данных (наследственного, акушерского, перинатального и раннего анамнеза) в двух группах сравнения. Достоверных различий по неблагоприятным факторам акушерского и перинатального анамнеза в двух группах выявлено не было.

Угроза невынашивания беременности встречалась в 40,7% (n=22) случаев в I группе и в 35,5% (n=22) случаев – во II группе ( $\chi^2=0,34$ ,  $p=0,56$ ), гестозы - в 40,7% (n=22) и в 41,9% (n=26) случаев соответственно ( $\chi^2=0,02$ ,  $p=0,90$ ). Соматическая патология беременных (пиелонефрит, диабет беременных, пневмония, бронхиальная астма, мочекаменная болезнь) встречалась у матерей 7,4% (n=4) детей I группы и у 12,9% (n=8) детей II группы ( $\chi^2=0,83$ ,  $p=0,36$ ). Перенесенные инфекции во время беременности (ОРВИ, токсоплазмоз) так же встречались редко и не имели статистически значимых различий.

В интранатальном периоде слабость родовой деятельности (стимуляция родов) отмечалась в 38,9% (n=21) случаев в I группе и в 32,3% (n=20) случаев во II группе ( $\chi^2=0,56$ ,  $p=0,46$ ).

В неонатальном периоде наиболее часто отмечалось гипоксическое поражение центральной нервной системы легкой и средней степени тяжести с практически одинаковой частотой встречаемости в двух исследуемых группах: 46,3% (n=25) в I группе и 46,8% (n=29) во II группе ( $\chi^2=0,01$ ,  $p=0,91$ ).

При анализе семейного анамнеза учитывалось наличие психоневрологической патологии у родственников I степени (таблица 14).

Таблица 14

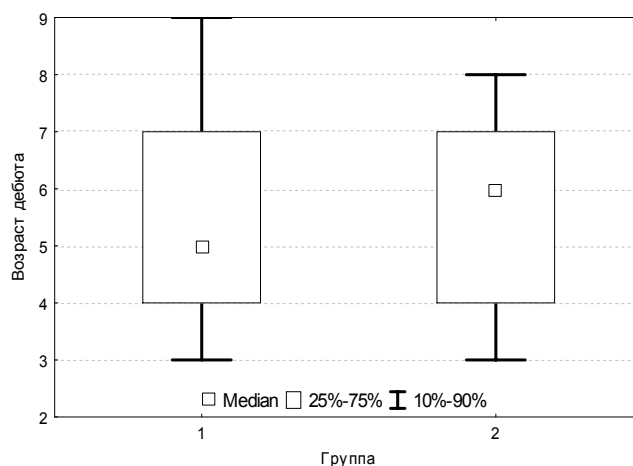
**Психоневрологическая патология (семейный анамнез)**

| Патология нервной системы<br>у членов семьи         | I группа<br>n=54       | II группа<br>n=62 |
|-----------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| Тики                                                | 10(18,5%)              | 10(16,1%)         |
| Энурез                                              | 2(3,7%)                | 2(3,2%)           |
| Заикание                                            | 4(7,4%)                | 4(6,5%)           |
| Эпилепсия                                           | 7(13%)                 | 3(4,8%)           |
| Мигрень                                             | 2(3,7%)                | 3(4,8%)           |
| Неврозы (ОКР, тревожно-<br>фобическое расстройство) | 3(5,5%)                | 1(1,6%)           |
| Всего                                               | 28(51,9%) <sup>1</sup> | 23(37,1%)         |

<sup>1</sup> –  $p<0,05$ - статистически значимые различия в сравнении с показателями во второй группе

Общее число случаев психоневрологической патологии у родственников пробандов было достоверно ( $p < 0,05$ ) больше в I группе (51,9%), чем во II группе (37,1%). Наиболее часто встречающейся патологией в I группе были тики (18,5%) и эпилепсия (13%), а во II группе – тики (16,1%). Статистически значимых различий в частоте встречаемости отдельных нозологических форм психоневрологической патологии у членов семьи детей и подростков с ХТР в двух группах не выявлено.

Возраст дебюта тикозного расстройства варьировал от 1 до 12 лет. Среднее значение в обеих группах составило  $5,5 \pm 2,3$  года, статистически значимых различий в группах не выявлено ( $p=0,76$ ), однако медиана в I группе составила 5 лет, а во II группе – 6 лет (рисунок 3).



**Рисунок 3.** Распределение возраста дебюта тиков в двух группах

Распределение детей в двух группах сравнения в соответствии с возрастом дебюта тиков представлено в таблице 15.

Таблица 15

**Распределение детей в двух группах сравнения в соответствии с возрастом дебюта тиков**

| Возраст-<br>ные<br>группы | Число детей (n=116) |               |                            |                  |               |                            |
|---------------------------|---------------------|---------------|----------------------------|------------------|---------------|----------------------------|
|                           | I группа (n=54)     |               |                            | II группа (n=62) |               |                            |
|                           | Мальчик<br>и        | Девочки       | Всего                      | Мальчик<br>и     | Девочки       | Всего                      |
| 2-6 лет                   | 28<br>(51,9%)       | 15<br>(27,8%) | 43<br>(79,6%) <sup>1</sup> | 37<br>(59,7%)    | 15<br>(24,2%) | 52<br>(83,9%) <sup>1</sup> |
| 7-12 лет                  | 10<br>(18,5%)       | 1<br>(1,9%)   | 11<br>(20,4%)              | 8<br>(12,9%)     | 2<br>(3,2%)   | 10<br>(16,1%)              |
| 13-15 лет                 | -                   | -             | -                          | -                | -             | -                          |
| Всего                     | 38<br>(70,4%)       | 16<br>(29,6%) | 54<br>(100%)               | 45<br>(72,6%)    | 17<br>(27,4%) | 62<br>(100 %)              |

<sup>1</sup> –  $p < 0,001$  – статистически значимые различия в сравнении с возрастной группой 7-12 лет

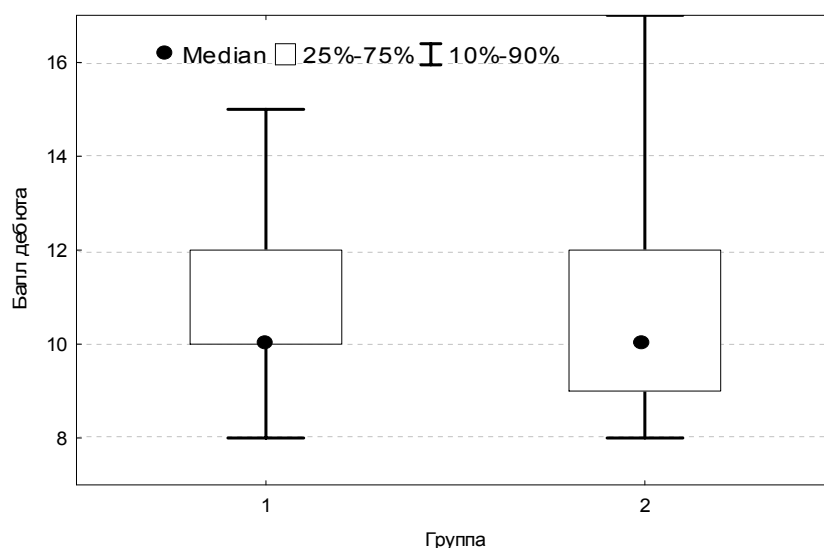
Дебют тикозного расстройства отмечался достоверно чаще ( $p < 0,001$ ) в возрасте 2-6 лет (в I группе – 79,6%,  $n=43$ ; во II группе – 83,9%,  $n=52$ ). Дебют ТР

в возрасте 7-12 лет отмечался у 20,4% (n=11) детей I группы и у 16,1% (n=10) детей II группы.

Выявлена корреляционная связь между возрастом дебюта и возрастом поступления в стационар ( $R=0,39$ ,  $p<0,05$ ), в I группе –  $0,52$  ( $p<0,05$ ) и во II группе –  $0,28$  ( $p<0,05$ ).

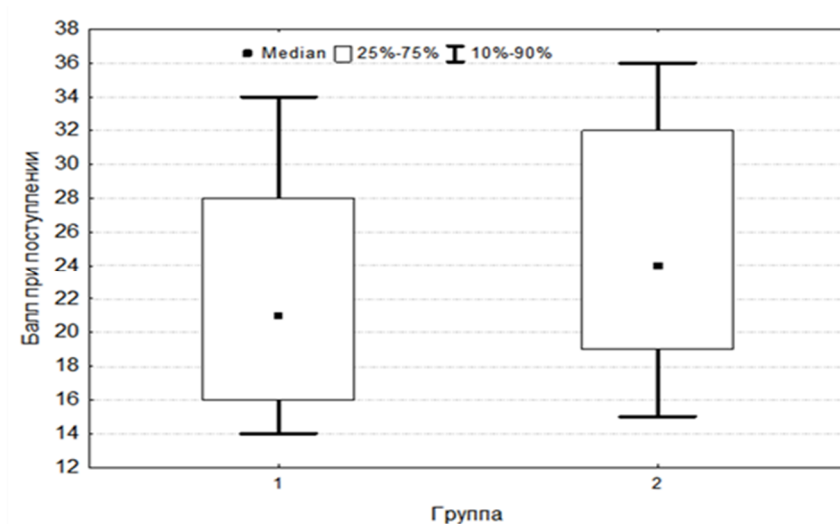
Проводилось сравнение тяжести тиков (по Йельской шкале) в двух группах.

Балл тяжести дебюта ТР в I группе в среднем составил  $11,0\pm 2,5$  балла (7-17 баллов), а во II группе –  $11,3\pm 3,5$  балла (6-21 балл), – без статистически значимых различий ( $p=0,96$ ). Распределение баллов в исследуемых группах представлено на рисунке 4.



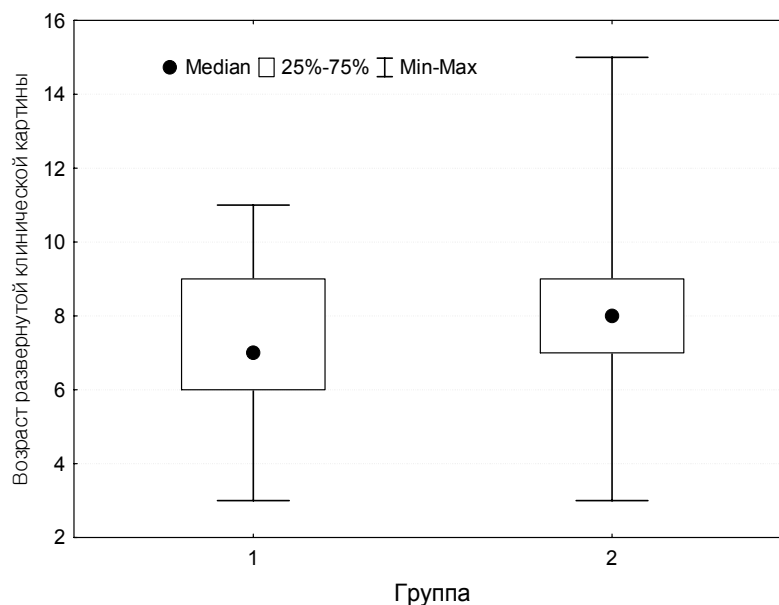
**Рисунок 4.** Распределение балла дебюта в двух группах сравнения

Средний балл тяжести по Йельской шкале при поступлении в стационар в I группе составил  $22,9\pm 8,0$  балла (9-39 баллов) с медианой 21 балл, а во II группе –  $24,6\pm 8,0$  балла (12-41 балл) с медианой 24 балла, что соответствует средней степени тяжести. Распределение баллов в исследуемых группах представлено на рисунке 5, статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,10$ ).



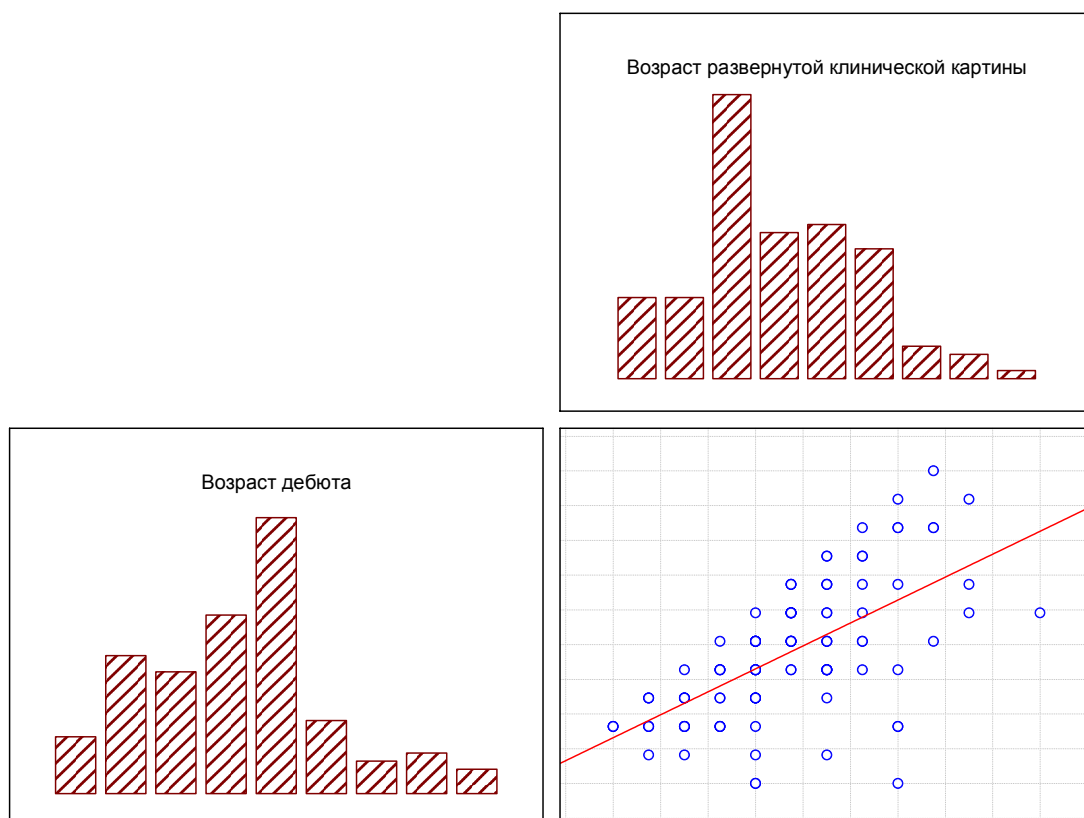
**Рисунок 5.** Распределение балла тяжести при поступлении в стационар в двух группах сравнения

Средний возраст развернутой клинической картины оценивался по данным анамнеза и достоверно отличался в двух группах ( $p=0,04$ ): в I группе он составил  $7,3 \pm 2,2$  (3-12) лет, во II группе –  $8,1 \pm 2,4$  (3-15) лет (рисунок 6).



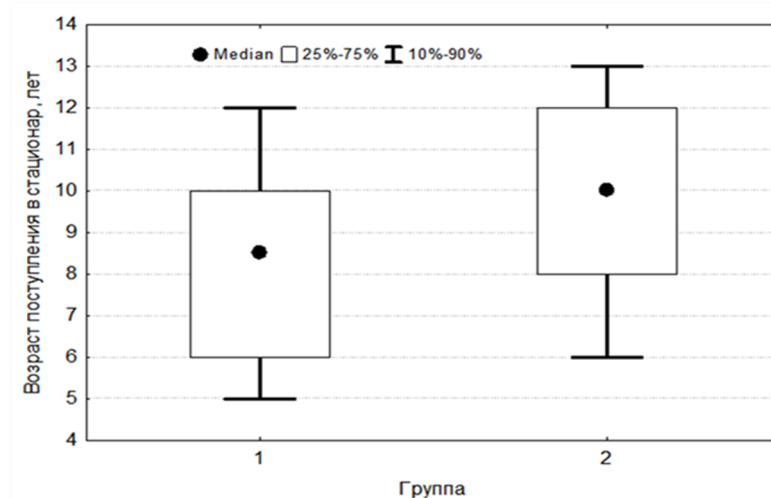
**Рисунок 6.** Медиана, верхний и нижний квартили возраста развернутой картины в двух группах сравнения

Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом дебюта и возрастом развернутой клинической картины ( $R=0,65$ ,  $p<0,05$ ). Данные представлены на рисунке 7.



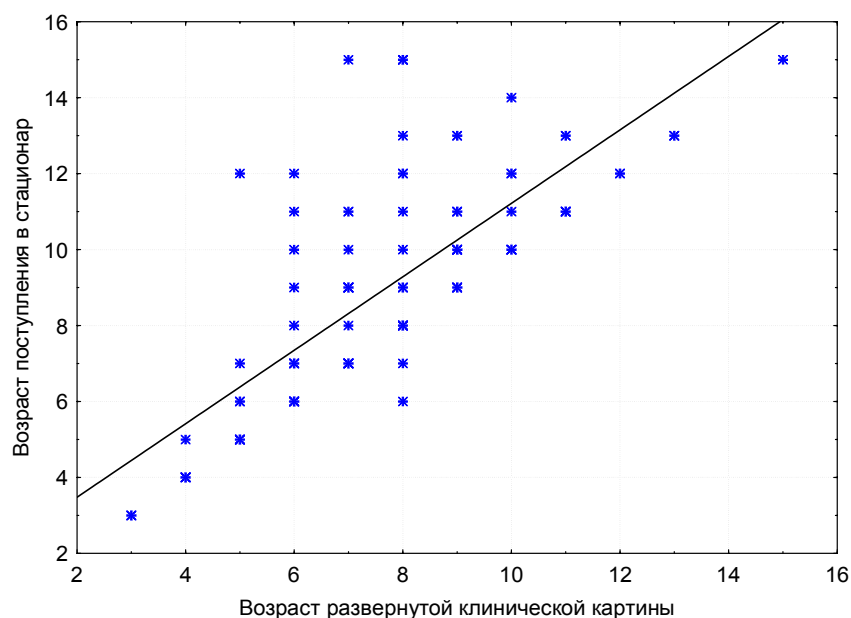
**Рисунок 7.** Совместное распределение возраста дебюта и возраста развернутой клинической картины

Средний возраст поступления в стационар составил  $8,3 \pm 2,8$  года в I группе и  $9,7 \pm 3,0$  лет – во II группе, проведенный дисперсионный анализ с использованием критерия Ньюмена-Кейса указывает на преобладание возраста поступления в стационар во II группе ( $p=0,02$ ), распределение представлено на рисунке 8.



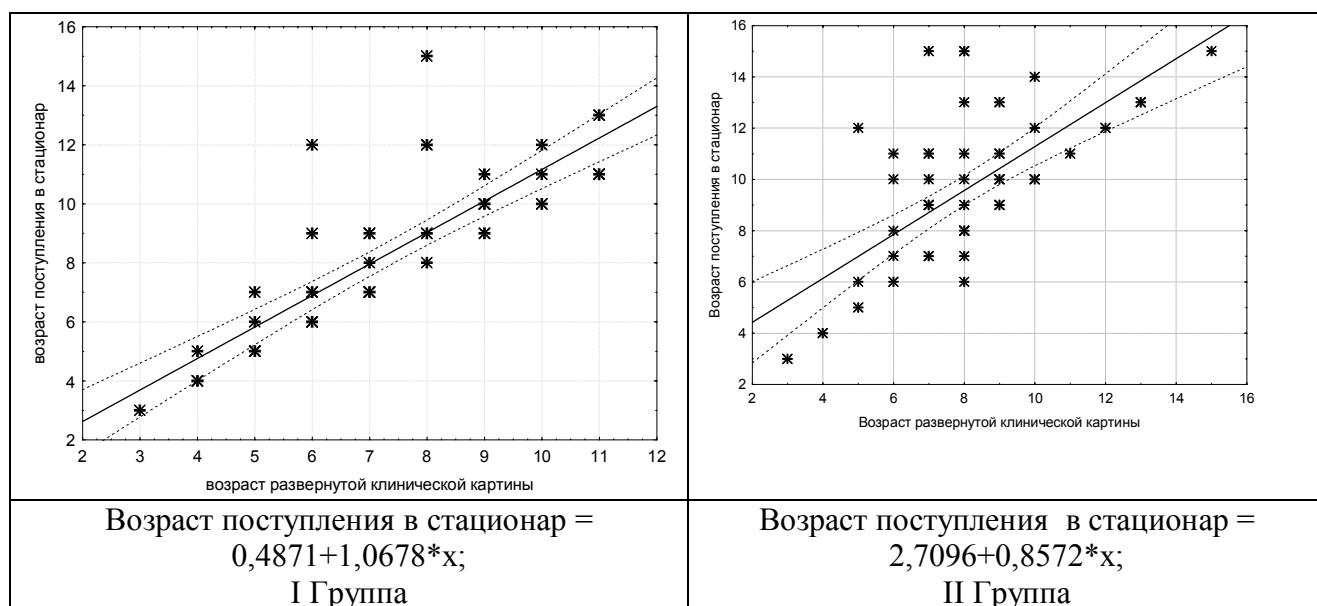
**Рисунок 8.** Распределение возраста поступления в стационар в двух группах

Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом развернутой клинической картины и возрастом поступления в стационар, ранговый коэффициент корреляции Спирмена составил 0,76 ( $p < 0,05$ ), диаграмма рассеивания представлена на рисунке 9.



**Рисунок 9.** Диаграмма рассеивания возраста клинической картины и возраста поступления в стационар (уравнение регрессии возраста поступления в стационар =  $1,5439 + 0,9673 \cdot x$ , где  $x$  – возраст развернутой клинической картины)

Уравнение регрессии возраста поступления в стационар ( $Y$ ) и возраста развернутой клинической картины ( $x$ ) ( $Y = 1,5439 + 0,9673 \cdot x$ ) свидетельствует о том, что дети и подростки поступали в стационар через 1,5 года позже от возраста начала развернутой клинической картины. В I группе корреляция возраста развернутой клинической картины и возраста поступления в стационар была выше ( $R = 0,87$ ,  $p < 0,05$ ), чем во II группе ( $R = 0,62$ ,  $p < 0,05$ ). Диаграмма рассеивания возраста развернутой клинической картины и возраста поступления в стационар для каждой группы представлена на рисунке 10.



**Рисунок 10.** Диаграмма рассеивания возраста развернутой клинической картины и возраста поступления в стационар для каждой группы

Анализ распространенности тиков в двух группах показал, что в I группе чаще отмечались распространенные тики (55,6%,  $n = 30$ ) против 43,5%,  $n = 27$  во II группе, однако без достоверной разницы ( $\chi^2 = 1,67$ ,  $p = 0,19$ ). Среди больных II группы преобладали пациенты с генерализованной формой тика (54,8%,  $n = 34$ ) против 37,0%,  $n = 20$  в I группе ( $\chi^2 = 3,68$ ,  $p = 0,05$ ). Данные представлены в таблице 16.

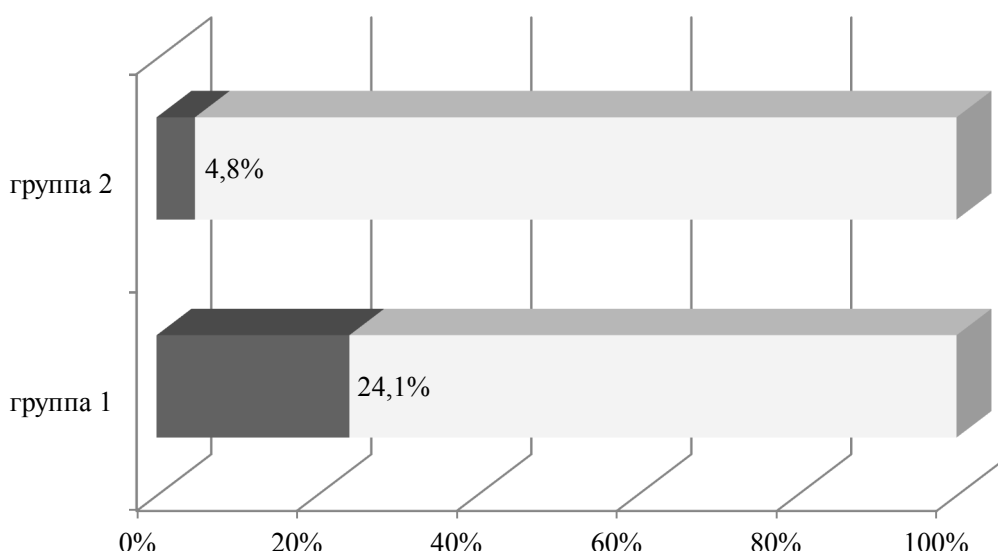
Таблица 16

**Распространенность тиков у детей и подростков в двух группах сравнения при поступлении в стационар**

| Распространенность тика | I группа<br>$n = 54$ |      | II группа<br>$n = 62$ |      |
|-------------------------|----------------------|------|-----------------------|------|
|                         | Абс.                 | %    | Абс.                  | %    |
| Локальный               | 4                    | 7,4  | 1                     | 1,6  |
| Распространенный        | 30                   | 55,6 | 27                    | 43,5 |
| Генерализованный        | 20                   | 37   | 34                    | 54,8 |

Рисунок распространенных тиков был представлен простыми и сложными моторными тиками (морганием, отведением и вращением глазных яблок, подергиваниями мышц лица, головой, конечностями, животом, вздрагиваниями).

Принимая во внимание проекцию лицевой мускулатуры в сенсомоторной и орбито-фронтальной коре головного мозга, которая участвует в генезе как тиковых расстройств, так и ирритативных процессов фокальных эпилептических приступов (гемифациальных, фарингооральных), учитывалось число пациентов с изолированной локализацией моторных тиков в области лица в виде морганий, зажмуриваний, вращений и отведений глазных яблок, подергиваний носа и рта. Число детей с моторными тиками в области лица составило 13,8% (n=16). Данные представлены на рисунке 11.



**Рисунок 11.** Частота встречаемости изолированных моторных тиков в области лица в двух группах сравнения

В I группе было выявлено 24,1% (n=13) детей и подростков с изолированными моторными тиками в области лица - достоверно больше ( $p=0,003$  по одностороннему точному критерию Фишера) в сравнении с 4,8% (n=3) детей II группы. У детей с тиками и эпилепсией (n=19) выявлено 36,8% (n=7) случаев с изолированными моторными тиками в области лица.

Ввиду корреляционной связи изолированных моторных тиков в области лица с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена равен  $r=-0,3$ ,  $p<0,05$ ), можно рассматривать моторные тики в области лица как фактор риска эпилептиформной активности у детей и подростков с ХТР.

Проводился анализ сопутствующей патологии в двух группах сравнения. Сопутствующая психоневрологическая патология была выявлена у 83,6% ( $n=97$ ) детей и подростков (таблица 17).

Таблица 17

**Сопутствующая психоневрологическая патология у детей с ХТР в двух группах сравнения ( $n=116$ )**

| Сопутствующая патология               |                            | Число детей $n=116$     |                     |
|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------|---------------------|
|                                       |                            | I группа<br>$n=54$      | II группа<br>$n=62$ |
| Головные боли                         |                            | 21 (38,9%)              | 29 (46,8%)          |
| Вегетативная дисрегуляция             |                            | 17 (31,5%)              | 23 (37,1%)          |
| Нарушения поведения                   | СДВГ                       | 22 (40,7%)              | 19 (30,6%)          |
|                                       | ОКР                        | 12 (22,2%)              | 15 (24,2%)          |
|                                       | Другие нарушения поведения | 11 (20,4%)              | 15 (24,2%)          |
| Заикание                              |                            | 4 (7,4%)                | 2 (3,2%)            |
| Энурез                                |                            | 8 (14,8%)               | 7 (11,3%)           |
| Эпилепсия                             |                            | 19 (35,2%)              | —                   |
| Диссомнии                             |                            | 13 (24,1%)              | 14 (22,6%)          |
| Когнитивные нарушения (более 1 балла) |                            | 14 (25,9%) <sup>1</sup> | 9 (14,5%)           |

<sup>1</sup> –  $p<0,05$  - статистически значимые различия в сравнении с показателями во второй группе

На втором месте ( $p<0,05$ ) среди сопутствующей патологии выявлены головные боли – в 43,1% ( $n=50$ ) случаев. Вегетативная дисрегуляция по смешанному типу выявлена у 34,5% ( $n=40$ ) детей и подростков, также без статистически значимых различий в группах.

Когнитивные нарушения ( $СБ>1$ ) зарегистрированы у 19,8% ( $n=23$ ) детей и подростков, достоверно чаще ( $p<0,05$ ) у пациентов I группы – в 25,9 % ( $n=14$ ) в сравнении с 14,5% ( $n=9$ ) пациентов II группы.

Диссомнии и парасомнии в виде нарушения засыпания, ночных страхов, бруксизма и сноговорений отмечались в 23,3% случаев без достоверной разницы в двух группах.

Среди детей и подростков I группы у 35,2% (n=19) отмечалось сочетание тиков и эпилепсии. Время от дебюта тиков до присоединения приступов в среднем составило  $37,1 \pm 17$  месяцев, средний возраст присоединения эпилептических приступов -  $8,3 \pm 2,7$  лет. Эпилептические приступы у 15 пациентов присоединились после начала тикового расстройства, а у 2 пациентов тики появились после дебюта эпилептических приступов; у 2 пациентов была выявлена эпилепсия без приступов (в случаях эпилепсии с электрическим статусом медленного сна без текущих эпилептических приступов). В I группе у 11,1% (n=6) пациентов, обратившихся в стационар по поводу тикового расстройства, был установлен диагноз эпилепсии в связи с зафиксированными во время проведения видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептическими приступами и/или характерной эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

В большинстве случаев (89,5%) у больных с ХТР отмечались фокальные формы эпилепсии (таблица 18).

Таблица 18

### Эпилептические синдромы у пациентов с ХТР (n=19)

| Формы эпилепсии                                                        | Абс. | %    |
|------------------------------------------------------------------------|------|------|
| Роландическая эпилепсия (РЭ)                                           | 6    | 31,6 |
| Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)                               | 2    | 10,5 |
| Продолженная эпилептиформная активность паттернов ДЭРД (без приступов) | 2    | 10,5 |
| Симптоматическая / вероятно симптоматическая фокальная эпилепсия (СФЭ) | 9    | 47,4 |
| Всего                                                                  | 19   | 100  |

У 31,6% (n=6) пациентов диагностирована доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста с центрально-темпоральными спайками (Роландическая эпилепсия (РЭ), у 10,5% (n=2) пациентов - юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ), у 47,4% (n=9) детей - симптоматическая/вероятно симптоматическая фокальная эпилепсия, у 10,5%

(n=2) детей выявлена продолженная эпилептиформная активность паттернов ДЭРД с усилением во время сна без приступов.

Проводилось нейропсихологическое обследование детей и подростков с ХТР в двух группах сравнения (таблица 19).

Таблица 19

### Результаты нейропсихологического обследования детей и подростков с ХТР

| Дисфункция                                | I группа<br>n=54           |                  |                  | II группа<br>n=62 |                  |                   |
|-------------------------------------------|----------------------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                                           | 3-6 лет<br>n=15            | 7-12 лет<br>n=36 | 13-15 лет<br>n=3 | 3-6 лет<br>n=10   | 7-12 лет<br>n=40 | 13-15 лет<br>n=12 |
| Нарушение внимания                        | 11<br>(73,3%) <sup>1</sup> | 25<br>(69,4%)    | 1<br>(33,3%)     | 5<br>(50,0%)      | 23<br>(57,6%)    | 6<br>(50,0%)      |
|                                           | 37 (68,5%) <sup>1</sup>    |                  |                  | 34 (54,8%)        |                  |                   |
| Нарушение кинестетической основы движений | 6<br>(40,0%)               | 10<br>(27,8%)    | 1<br>(33,3%)     | 4<br>(40,0%)      | 14<br>(35,0%)    | 1<br>(8,3%)       |
|                                           | 17 (31,5%)                 |                  |                  | 19 (30,6%)        |                  |                   |
| Нарушение динамического праксиса          | 6<br>(40,0%)               | 12<br>(33,3%)    | 1<br>(33,3%)     | 5<br>(50,0%)      | 15<br>(37,5%)    | 5<br>(41,7%)      |
|                                           | 19 (35,2%)                 |                  |                  | 25 (40,3%)        |                  |                   |
| Нарушение пространственного праксиса      | 10<br>(66,7%) <sup>1</sup> | 23<br>(63,9%)    | 1<br>(33,3%)     | 5<br>(50,0%)      | 22<br>(55,0%)    | 5<br>(41,7%)      |
|                                           | 34 (63,0%) <sup>1</sup>    |                  |                  | 32 (51,6%)        |                  |                   |
| Нарушение слухомоторной координации       | 5<br>(33,3%)               | 14<br>(38,9%)    | -                | 4<br>(40,0%)      | 16<br>(40,0%)    | 2<br>(16,7%)      |
|                                           | 19 (35,2%)                 |                  |                  | 22 (35,5%)        |                  |                   |
| Нарушение конструктивного праксиса        | 6<br>(40,0%)               | 12<br>(33,3%)    | -                | 4<br>(40,0%)      | 15<br>(37,5%)    | 4<br>(33,3%)      |
|                                           | 18 (33,3%)                 |                  |                  | 23 (37,1%)        |                  |                   |
| Нарушение речи                            | 4<br>(26,7%)               | 6<br>(16,7%)     | -                | 1<br>(10,0%)      | 7<br>(17,5%)     | 1<br>(8,3%)       |
|                                           | 10 (18,5%)                 |                  |                  | 9 (14,5%)         |                  |                   |
| Нарушение слухоречевой памяти             | 7<br>(46,7%) <sup>1</sup>  | 17<br>(47,2%)    | 1<br>(33,3%)     | 2<br>(20,0%)      | 13<br>(32,5%)    | 5<br>(41,7%)      |
|                                           | 25(53,2%) <sup>1</sup>     |                  |                  | 20(37,0%)         |                  |                   |
| Нарушение зрительной памяти               | 5<br>(33,3%)               | 10<br>(27,8%)    | -                | 2<br>(20,0%)      | 10<br>(25,0%)    | 1<br>(8,3%)       |
|                                           | 15 (27,8%)                 |                  |                  | 13 (20,1)         |                  |                   |
| Нарушение интеллектуальной деятельности   | 4<br>(26,7%)               | 5<br>(13,9%)     | -                | 2<br>(3,7%)       | 5<br>(12,5%)     | 2<br>(16,7%)      |
|                                           | 9 (16,7%)                  |                  |                  | 9 (14,5%)         |                  |                   |

<sup>1</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями во II группе

В I группе выявлено достоверно больше ( $p<0,05$ ) детей с нарушением внимания (68,5%,  $n=37$ ), пространственного праксиса (63,0%,  $n=34$ ) ( $p<0,05$ ), слухоречевой памяти (53,2%,  $n=25$ ) ( $p<0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет в сравнении со II группой, но тяжесть нарушений в двух группах не отличалась. Средний балл когнитивных нарушений при поступлении в стационар соответствовал легкой степени: в I группе  $0,68\pm0,8$  балла, во II группе  $0,57\pm0,7$  балла – без статистически значимых различий.

Выраженность ХТР и коморбидной патологии основывалась на совокупности признаков, наличие каждого из которых оценивалось в 1 балл, отсутствие – 0 баллов. При суммировании баллов вычислялся общий балл (ОБ), значение которого в диапазоне от 0 до 1 балла расценивалось как легко выраженная патология, от 2 до 3 баллов – умеренно выраженная, от 4 до 5 баллов – значительно выраженная (таблица 20).

Таблица 20

**Распределение детей и подростков в соответствии с общим баллом (ОБ) выраженности ХТР и коморбидных нарушений в двух группах сравнения**

| ОБ    | Число детей        |         |                            |                     |         |                            |
|-------|--------------------|---------|----------------------------|---------------------|---------|----------------------------|
|       | I группа<br>$n=54$ |         |                            | II группа<br>$n=62$ |         |                            |
|       | Мальчики           | Девочки | Всего                      | Мальчики            | Девочки | Всего                      |
| 1     | 0                  | 0       | 0                          | 14                  | 6       | 20<br>(32,3%)              |
| 2     | 6                  | 3       | 9<br>(16,7%)               | 23                  | 11      | 34<br>(53,1%) <sup>2</sup> |
| 3     | 21                 | 6       | 27<br>(50,0%) <sup>1</sup> | 8                   | 0       | 8<br>(12,9%)               |
| 4     | 9                  | 5       | 14<br>(25,9%)              | 0                   | 0       | 0                          |
| 5     | 2                  | 2       | 4<br>(7,4%)                | 0                   | 0       | 0                          |
| Всего | 38                 | 16      | 54<br>(100%)               | 45                  | 17      | 62<br>(100%)               |

<sup>1</sup> –  $p<0,05$  - статистически значимые различия в сравнении с показателями во второй группе

<sup>2</sup> –  $p<0,05$  - достоверность различий в сравнении с показателями в первой группе

В I группе преобладали дети и подростки с умеренной и значительно выраженной степенью ХТР и коморбидной патологии - ОБ тяжести от 2 до 5 баллов. Во II группе преобладали дети и подростки с легкой и умеренной степенью выраженности ХТР и коморбидных нарушений - ОБ тяжести от 1 до 3 баллов. Таким образом, степень выраженности ХТР и коморбидных нарушений отличалась в двух группах. Такая оценка использовалась для отражения динамики состояния больного в процессе лечения.

Нейровизуализация проводилась 107 пациентам (92,2%). Данные представлены в таблицах 21 и 22.

Таблица 21

**Общие результаты нейрорадиологических исследований  
в I группе больных (n=48)**

| Структурные изменения                                                        | Число детей (n=48) |      |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
|                                                                              | Абс.               | %    |
| Норма                                                                        | 25                 | 52,1 |
| Вентрикуломегалия                                                            | 8                  | 16,7 |
| Гидроцефалия                                                                 | 2                  | 4,2  |
| Резидуальные изменения перивентрикулярного белого вещества (дисмиелинизация) | 4                  | 8,3  |
| Нарушение развития коры (субэпендимарная гетеротопия)                        | 1                  | 2,1  |
| Дизгенезия мозолистого тела                                                  | 1                  | 2,1  |
| Аномалия Киари I                                                             | 3                  | 6,3  |
| Щелевидное сужение боковых желудочков                                        | 8                  | 16,7 |
| Атрофические изменения височной доли                                         | 3                  | 6,3  |
| Киста височной доли                                                          | 3                  | 6,3  |
| Киста базальных ядер левой гемисферы                                         | 1                  | 2,1  |
| Корковая субатрофия лобных долей                                             | 2                  | 4,2  |
| Корковая субатрофия теменных долей                                           | 1                  | 2,1  |
| Посттравматическая киста левой теменной доли                                 | 1                  | 2,1  |

В 52,1% (n=25) случаев у пациентов I группы структурной патологии головного мозга выявлено не было.

У большинства детей и подростков I группы на МРТ головного мозга отмечались неспецифические изменения резидуально-атрофического характера без потенциально эпилептогенных структурных очагов и региональной акцентуации: у 8,3% (n=4) отмечались изменения в виде дисмиелинизации белого вещества головного мозга; у 16,7% (n=8) больных отмечались изменения в виде реактивного расширения тел боковых желудочков (легкой вентрикуломегалии), гидроцефалии – у 4,2% (n=2) пациентов, а также косвенные признаки внутричерепной гипертензии в виде щелевидности боковых желудочков головного мозга у 16,7% (n=8) детей. У 6,3% (n=3) выявлена неспецифическая сопутствующая патология в виде Аномалии Киари I. Однако у 22,9% (n=11) детей и подростков выявлялись структурные изменения, потенциально являющиеся эпилептогенными: нарушение развития коры (субэпендимарная гетеротопия) - 2,1% (n=1); дизгенезия мозолистого тела - 2,1% (n=1); локальные атрофические изменения правой височной доли - 6,3% (n=3); локальная корковая субатрофия лобных долей - 4,2% (n=2); киста височной доли - 6,3% (n=3); посттравматическая киста теменной доли выявлена у одного ребенка (2,1%).

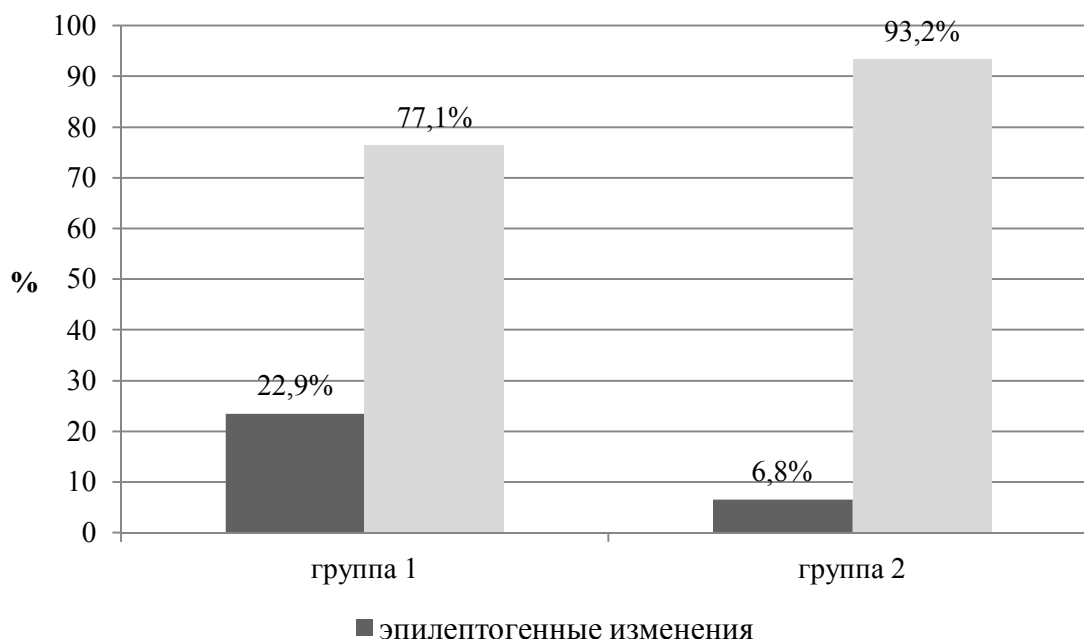
Во II группе детей и подростков с ХТР в 47,5% (n=28) случаев структурной патологии головного мозга выявлено не было. Потенциально эпилептогенные изменения на МРТ были выявлены у 6,8% (n=4) пациентов: локальная корковая субатрофия лобных и височных долей у 2 больных и мальформация правой лобной доли у 2 больных (таблица 22).

**Общие результаты нейрорадиологических исследований  
во II группе больных (n=59)**

| Структурные изменения                                                                                    | Число детей (n=59) |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------|
|                                                                                                          | Абс.               | %    |
| Норма                                                                                                    | 28                 | 47,5 |
| Вентрикуломегалия                                                                                        | 15                 | 25,4 |
| Гидроцефалия неокклюзионная                                                                              | 1                  | 1,7  |
| Резидуальные изменения перивентрикулярного белого вещества (дисмиелинизация) затылочных и теменных долей | 7                  | 11,9 |
| Нарушение развития коры (гетеротопия серого вещества перивентрикулярно левого бокового желудочка)        | 1                  | 1,7  |
| Аномалия Киари 1                                                                                         | 2                  | 3,4  |
| Косвенные признаки внутричерепной гипертензии                                                            | 6                  | 10,2 |
| Локальные глиозно-атрофические изменения затылочных долей                                                | 1                  | 1,7  |
| Полость прозрачной перегородки                                                                           | 2                  | 3,4  |
| Локальная корковая субатрофия лобных и височных долей                                                    | 2                  | 3,4  |
| Гипоплазия червя мозжечка                                                                                | 2                  | 3,4  |
| Мальформация правой лобной доли                                                                          | 2                  | 3,4  |

Таким образом, в I группе пациентов достоверно чаще ( $p=0,01$ ) выявлялись потенциально epileptогенные структурные изменения головного мозга, в 22,9% ( $n=11$ ) случаев в сравнении со II группой 6,8% ( $n=4$ ). Данные представлены на рисунке 12.

Ввиду корреляционной связи epileptогенных изменений на МРТ и epileptиформной активности на ЭЭГ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена равен  $r=-0,24$  ( $p<0,05$ ), можно рассматривать epileptогенные изменения на МРТ как фактор риска epileptиформной активности у детей и подростков с ХТР.



**Рисунок 12.** Частота встречаемости эпилептогенных структурных изменений головного мозга у детей и подростков с ХТР

Анализ клинического течения ХТР в двух группах сравнения показал, что ремиттирующее течение отмечено в большинстве случаев наблюдения, у 81,5% (44 детей) I группы и 61,3% (38 детей) II группы с достоверным преобладанием в I группе ( $\chi^2=4,74$ ,  $p=0,03$ ). Прогрессирующее течение наблюдалось редко - только во II группе (1,7%). Стационарное течение встречалось в 18,5% ( $n=10$ ) в I группе и 35,5% ( $n=22$ ) во II группе с достоверным преобладанием во II группе ( $\chi^2=4,16$ ,  $p=0,04$ ).

Для выявления связи эпилептиформной активности с различными факторами, выявленными при обследовании, был проведен корреляционный анализ по Спирмену.

Для I группы больных установлена связь признака «эпилептиформная активность на ЭЭГ» со следующими признаками: моторные тики в области лица ( $\chi^2= 8,98$ ,  $p=0,002$ ), эпилептогенные изменения на МРТ ( $\chi^2= 6,53$ ,  $p=0,01$ ), ремиттирующее течение ( $\chi^2=5,68$ ,  $p=0,02$ ), эпилептические приступы ( $\chi^2=26,09$ ,  $p=0,00$ ). При проведении корреляционного анализа также подтверждены значимые факторы риска эпилептиформной активности на ЭЭГ (таблица 23):

эпилептогенные изменения на МРТ головного мозга ( $p=0,01$ ), моторные тики в области лица ( $p=0,002$ ).

Таблица 23

**Данные корреляционного анализа связи эпилептиформной активности с другими факторами**

| Факторы                           | r             | t           | p           |
|-----------------------------------|---------------|-------------|-------------|
| Эмоциональный стресс              | $r=-0,014619$ | $t=-0,1561$ | $p=0,87623$ |
| Эпилепсия у родственников         | $r=-0,144385$ | $t=-1,558$  | $p=0,12202$ |
| Тики у родственников              | $r=-0,031553$ | $t=-0,3371$ | $p=0,73669$ |
| Эпиприступы                       | $r=-0,474231$ | $t=-5,751$  | $p=0,00000$ |
| Угроза невынашивания беременности | $r=-0,054041$ | $t=-0,5778$ | $p=0,56451$ |
| Гестозы                           | $r=0,0121002$ | $t=0,12920$ | $p=0,89742$ |
| Внутриутробная гипоксия           | $r=0,0330362$ | $t=0,35292$ | $p=0,72480$ |
| Слабость родовой деятельности     | $r=-0,069189$ | $t=-0,7405$ | $p=0,46051$ |
| Билирубиновая энцефалопатия       | $r=0,1639254$ | $t=1,7742$  | $p=0,07869$ |
| Недоношенность                    | $r=-0,051870$ | $t=-0,5546$ | $p=0,58028$ |
| Эпилептогенные изменения на МРТ   | $r=-0,241540$ | $t=-2,611$  | $p=0,01030$ |
| Моторные тики в области лица      | $r=-0,312490$ | $t=-3,093$  | $p=0,00249$ |

r – коэффициент ранговой корреляции Спирмена

t – t-статистика Стьюдента, вычисляемая в качестве критерия оценки

p – доверительная вероятность, если  $p < 0,05$  (принятый уровень значимости), то корреляция достоверно отличается от 0

Таким образом, получена связь между признаками у детей и подростков с ХТР в двух группах сравнения, которая может иметь диагностическое значение для выделения больных с высоким риском эпилептиформной активности на ЭЭГ и, соответственно, риском возникновения эпилептических приступов.

Для II группы пациентов установлена связь признака «отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ» со следующими признаками: генерализованный тик ( $\chi^2=3,67$ ,  $p=0,05$ ), стационарное течение ( $\chi^2=4,16$ ,  $p=0,04$ ).

### 3.2.2. Электроэнцефалографические особенности хронических тикозных расстройств у детей и подростков

Среди детей и подростков I группы при проведении ЭЭГ выявлено: сочетание эпилептиформной активности с эпилептическими приступами - 31,5% ( $n=17$ ), а также эпилептиформная активность без эпилептических приступов - 68,5% ( $n=37$ ), в том числе доброкачественные эпилептиформные разряды детства (ДЭРД) - 18,5 % ( $n=10$ ) (таблица 24).

Таблица 24

#### Распределение пациентов в группах

| Число пациентов ( $n=116$ ) |                          |                  |                  |
|-----------------------------|--------------------------|------------------|------------------|
| I группа                    |                          |                  | II группа        |
| 46,6% ( $n=54$ )            |                          |                  | 53,4% ( $n=62$ ) |
| Тики + ДЭРД                 | Тики + другая активность | Тики + эпилепсия |                  |
| 10(18,5%)                   | 25(46,3%)                | 19(35,2%)        |                  |

#### 3.2.2.1. Визуальный и спектральный анализ электроэнцефалограмм пациентов с ХТР

С учетом возрастных особенностей ЭЭГ, включавших частотные характеристики фоновой активности, индекс представленности и распределение альфа- и тета-ритмов, дети и подростки были разделены на 3 возрастные группы: 3-6 лет ( $n=25$ ), 7-12 лет ( $n=76$ ), 13-15 лет ( $n=15$ ).

На момент поступления в стационар 94% (n=109) детей и подростков не получали лечение по поводу ТР. Проводилась оценка изменений фоновой активности ЭЭГ пациентов, не получавших лечение по поводу ХТР, в двух группах сравнения в возрастном аспекте (таблица 25).

Таблица 25

**Особенности изменений фоновой активности ЭЭГ пациентов с ХТР в двух группах сравнения до лечения**

| Изменения фоновой активности на ЭЭГ                      | Число пациентов (n=109), возрастные группы |                              |                  |                           |                  |                   |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------|------------------|---------------------------|------------------|-------------------|
|                                                          | I группа (n=51)                            |                              |                  | II группа (n=58)          |                  |                   |
|                                                          | 3-6 лет<br>n=15                            | 7-12 лет<br>n=34             | 13-17 лет<br>n=2 | 3-6 лет<br>n=10           | 7-12 лет<br>n=37 | 13-17 лет<br>n=11 |
| Характеристики основного ритма, соответствующие возрасту | 46,7%<br>(n=7)                             | 64,7%<br>(n=22)              | 100%<br>(n=2)    | 40%<br>(n=4)              | 56,8%<br>(n=21)  | 81,8%<br>(n=9)    |
|                                                          | 60,8% (n=31) <sup>1</sup>                  |                              |                  | 58,6% (n=34) <sup>1</sup> |                  |                   |
| Доминирование высокоамплитудного бета-ритма              | -                                          | 2,9%<br>(n=1)                | -                | -                         | 2,8%<br>(n=1)    | -                 |
|                                                          | 2,9% (n=1)                                 |                              |                  | 2,8% (n=1)                |                  |                   |
| Повышение индекса медленноволновой активности            | 53,3% <sup>3</sup><br>(n=8)                | 32,4%<br>(n=11)              | -                | 60% <sup>3</sup><br>(n=6) | 40,5%<br>(n=15)  | 18,2%<br>(n=2)    |
|                                                          | 37,2% (n=19)                               |                              |                  | 39,7% (n=23)              |                  |                   |
| Эпилептиформная активность                               | 29,4%<br>(n=15)                            | 66,6% <sup>2</sup><br>(n=34) | 3,9%<br>(n=2)    | -                         | -                | -                 |

<sup>1</sup> – p<0,05– статистически значимые различия в сравнении с пациентами с дезорганизацией основного ритма

<sup>2</sup> – p<0,05 статистически значимые различия в сравнении с возрастной группой 3-6 лет

<sup>3</sup> – p<0,05– статистически значимые различия в сравнении с возрастной группой 7-12 лет

У детей и подростков, не получавших лечение, достоверно чаще (p<0,05) регистрировались частотные характеристики, соответствующие возрасту: в 60,8% (n=31) в I группе и в 58,6% (n=34) случаев во II группе пациентов без достоверной

разницы. У части больных зарегистрировано повышение индекса медленно-волновой активности тета-диапазона, преимущественно в лобно-центральных отделах (у 37,2% (n=19) пациентов I группы и у 39,7% (n=23) пациентов II группы) без достоверной разницы. В обеих группах выявлены статистически значимые различия в значениях индекса медленно-волновой активности ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет в сравнении с группой 7-12 лет: 53,3% (n=8) против 32,4% (n=11) пациентов I группы и 60% (n=6) против 40,5% (n=15) пациентов II группы соответственно. Доминирование высокоамплитудного низкочастотного бета-ритма при редукции альфа-ритма регистрировалось в единичных случаях, его амплитуда составляла от 23 до 60 мкВ, что является превышением нормы в 2–4 раза. Эпилептиформная активность зарегистрирована достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 7-12 лет (66,6%, n=34) в сравнении с младшей группой детей (29,4%, n=15) и группой подростков 13-15 лет (3,9%, n=2).

Таким образом, спектральный анализ ЭЭГ показал, что у детей и подростков контрольной группы основная активность в 100% случаев соответствовала возрастной норме. Распределение альфа-ритма в контрольной группе характеризуется преобладанием в задних отделах мозга. Асимметрия распределения альфа-ритма (не менее 30-40%) выявлена у 60% здоровых детей в возрастной подгруппе 3-6 лет. В 40% случаев выявлена асимметрия со смещением в правую теменно-затылочную область; у 20% детей выявлено смещение альфа-ритма в левые задние отделы мозга. В возрастной подгруппе 7-12 лет межполушарная асимметрия альфа-ритма выявлена у 40%, из них поровну (по 20%) выявлено смещение в правые и левые задние отделы мозга с межполушарной асимметрией от 30 до 65%. У пациентов 13-15 лет межполушарная асимметрия альфа-ритма выявлена в 40% случаев со смещением в правые теменно-затылочные отделы мозга; асимметрия не превышала 35%, что соответствует данным литературы о функциональной асимметрии с преобладанием альфа-ритма в задних отделах правого полушария у здоровых

детей, обусловленной большей функциональной связью диэнцефальных структур с правым полушарием (Болдырева Г.Н., 2004). С возрастом у здоровых детей и подростков отмечается сглаживание зональных различий и уменьшение межполушарной асимметрии, что обусловлено созреванием корково-подкорковых взаимоотношений.

Эпилептиформные изменения в фоновой ЭЭГ были представлены одиночными комплексами «спайк-волна» с низким индексом представленности и были выявлены у 1 (10 %) ребенка в возрасте 4 лет и у 1 (10 %) ребенка 7 лет. Эпилептиформные изменения определялись в правых теменно-центральных областях, у 1 ребенка 4 лет – в правой лобной области. Наличие описанных эпилептиформных изменений по данным литературы встречается до 4% популяции (Panayiotopoulos С.Р., 2005), что связано с особенностями развивающегося мозга.

Проводилось сравнение значений амплитуды основных ритмов ЭЭГ пациентов с ХТР, не получавших лечения, с показателями контрольной группы (таблицы 26-28).

В I группе у детей в возрастной группе 3-6 лет, не получавших лечение, выявлено статистически значимое повышение амплитуды тета-ритма в сравнении с контрольной группой ( $58,1 \pm 10,2$  мкВ против  $47,6 \pm 12,0$  мкВ); также выявлено статистически значимое повышение амплитуды альфа-ритма и тета-ритма в возрастной группе 7-12 лет ( $120,5 \pm 34,5$  мкВ против  $75,5 \pm 19,6$  мкВ и  $73,1 \pm 14,6$  мкВ против  $50,5 \pm 11,4$  мкВ соответственно), что связано с замедлением созревания тормозной (контролирующей) способности коры головного мозга у детей с тикозными расстройствами в группе с эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

Таблица 26

**Амплитуда (мкВ) ритмов ЭЭГ в I группе в сравнении с контрольной группой  
в трех возрастных группах**

| Контрольная группа (n=30) |          |           |           | I группа (n=25)             |           |           |                            |
|---------------------------|----------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|-----------|----------------------------|
| альфа                     | бета1    | бета2     | тета      | альфа                       | бета1     | бета2     | тета                       |
| (n=10)                    |          |           |           | 3-6 лет (n=8)               |           |           |                            |
| 72,2±25,4                 | 28,2±6,9 | 28,0±10,2 | 47,6±12,0 | 87,1±40,9                   | 32,1±9,4  | 28,8±9,8  | 58,1±10,2 <sup>1</sup>     |
| (n=10)                    |          |           |           | 7-12 лет (n=11)             |           |           |                            |
| 75,5±19,6                 | 31,1±6,8 | 21,1±3,9  | 50,5±11,4 | 120,5±34,5 <sup>1,2,4</sup> | 53,2±42,2 | 63,1±64,8 | 73,1±14,6 <sup>1,2,4</sup> |
| (n=10)                    |          |           |           | 3-15 лет (n=6)              |           |           |                            |
| 78,9±17,5                 | 35,8±9,7 | 22,9±3,8  | 45,0±10,8 | 74,4±23,8                   | 34,6±12,5 | 23,6±8,6  | 44,7±10,3                  |

<sup>1</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в контрольной группе; <sup>2</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 3-6 лет; <sup>3</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 7-12 лет; <sup>4</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 13-15 лет.

Таблица 27

**Амплитуда (мкВ) ритмов ЭЭГ во II группе в сравнении с контрольной группой в трех возрастных группах**

| Контрольная группа (n=30) |          |           |           | II группа (n=37)          |           |           |                          |
|---------------------------|----------|-----------|-----------|---------------------------|-----------|-----------|--------------------------|
| альфа                     | бета1    | бета2     | тета      | альфа                     | бета1     | бета2     | тета                     |
| (n=10)                    |          |           |           | 3-6 лет (n=8)             |           |           |                          |
| 72,2±25,4                 | 28,2±6,9 | 28,0±10,2 | 47,6±12,0 | 106,5±26,5 <sup>1,4</sup> | 33,0±14,5 | 23,0±4,2  | 80,5±25 <sup>1,3,4</sup> |
| (n=10)                    |          |           |           | 7-12 лет (n=20)           |           |           |                          |
| 75,5±19,6                 | 31,1±6,8 | 21,1±3,9  | 50,5±11,4 | 99,4±38,8                 | 48,6±32,7 | 48,3±37,1 | 54,7±12,8 <sup>2</sup>   |
| (n=10)                    |          |           |           | 13-15 лет (n=9)           |           |           |                          |
| 78,9±17,5                 | 35,8±9,7 | 22,9±3,8  | 45,0±10,8 | 76,0±11,6                 | 28,7±6,1  | 22,6±8,9  | 53,0±9,3                 |

<sup>1</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в контрольной группе  
<sup>2</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 3-6 лет  
<sup>3</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 7-12 лет  
<sup>4</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 13-15 лет

Во II группе в возрастной группе 3-6 лет амплитуда альфа-ритма и тета-ритма статистически значимо ( $p<0,05$ ) отличалась от показателей контрольной группы ( $106,5\pm 26,5$  мкВ против  $72,2\pm 25,4$  мкВ и  $80,5\pm 25$  мкВ против  $47,6\pm 12,0$  мкВ соответственно), что, вероятно, связано со снижением тормозящего влияния коры и активизирующих влияний ствола головного мозга на подкорковые структуры у детей с тикозными расстройствами в возрасте до 7 лет.

Во II группе пациентов в возрастной группе 7-12 лет статистически значимых отличий в амплитуде альфа-, бета- и тета-ритмов в сравнении с контрольной группой не выявлено.

Выявлены статистически значимые отличия амплитуды бета- и тета-ритмов в подгруппе «тики+эпилепсия» в сравнении с контрольной группой в возрасте 3-6 лет (бета-2 –  $37,7\pm 6,0$  мкВ против  $28,0\pm 10,2$  мкВ и тета –  $68,3\pm 21,3$  мкВ против  $47,6\pm 12,0$  мкВ). Данные представлены в таблице 28.

Таблица 28

**Амплитуда (мкВ) ритмов ЭЭГ в подгруппе «тики + эпилепсия» в сравнении с контрольной группой в трех возрастных группах**

| Контрольная группа (n=30) |               |                |                | Подгруппа «тики + эпилепсия» (n=19) |                |                 |                  |
|---------------------------|---------------|----------------|----------------|-------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|
| альфа                     | бета1         | бета2          | тета           | альфа                               | бета1          | бета2           | тета             |
| (n=10) 3-6 лет            |               |                |                | (n=6)                               |                |                 |                  |
| $72,2\pm 25,4$            | $28,2\pm 6,9$ | $28,0\pm 10,2$ | $47,6\pm 12,0$ | $91,7\pm 17,0$                      | $38,3\pm 11,9$ | $37,7\pm 6,0^1$ | $68,3\pm 21,3^1$ |
| (n=10) 7-12 лет           |               |                |                | (n=10)                              |                |                 |                  |
| $75,5\pm 19,6$            | $31,1\pm 6,8$ | $21,1\pm 3,9$  | $50,5\pm 11,4$ | $81,1\pm 20,9$                      | $33,4\pm 11,7$ | $26,1\pm 11,4$  | $55,2\pm 17,4$   |
| (n=10) 13-15 лет          |               |                |                | (n=3)                               |                |                 |                  |
| $78,9\pm 17,5$            | $35,8\pm 9,7$ | $22,9\pm 3,8$  | $45,0\pm 10,8$ | -                                   | -              | -               | -                |

<sup>1</sup> –  $p<0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с показателями в контрольной группе

Таким образом, выявлено сглаживание различий амплитуды ритмов ЭЭГ у детей и подростков с тикозными расстройствами с увеличением возраста, что соответствует данным литературы (Федосеева И.Ф., 2012) и, вероятно, обусловлено созреванием тормозных нейромедиаторных систем.

Проводился анализ индекса представленности ритмов, отражающий степень функциональной зрелости головного мозга.

В I группе выявлено статистически значимое повышение индекса тета-ритма в возрасте 3-6 лет и 7-12 лет в сравнении с контрольной группой ( $44,8 \pm 13,6\%$  против  $37,8 \pm 13,4\%$  и  $38,7 \pm 9,7\%$  против  $27,4 \pm 8,1\%$  соответственно), что связано со снижением активизирующих влияний ствола головного мозга. Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29

**Индекс представленности ритмов ЭЭГ (%) в I группе в трех возрастных группах в сравнении с контрольной группой**

| Контрольная группа (n=30) |                |                |                      | I группа (n=25)   |                |                 |                       |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|-----------------|-----------------------|
| альфа                     | бета1          | бета2          | тета                 | альфа             | бета1          | бета2           | тета                  |
| (n=10) 3-6 лет            |                |                |                      | (n=8)             |                |                 |                       |
| $61,2 \pm 15,4$           | $33,4 \pm 8,6$ | $27,2 \pm 8,8$ | $37,8 \pm 13,4$      | $60,4 \pm 10,6^4$ | $36,9 \pm 6,2$ | $34,3 \pm 8,1$  | $44,8 \pm 13,6^{1,4}$ |
| (n=10) 7-12 лет           |                |                |                      | (n=11)            |                |                 |                       |
| $69,2 \pm 9,1$            | $32,1 \pm 5,5$ | $20,1 \pm 5,0$ | $27,4 \pm 8,1$       | $69,4 \pm 8,3$    | $31,6 \pm 7,0$ | $28,8 \pm 16,4$ | $38,7 \pm 9,7^1$      |
| (n=10) 13-15 лет          |                |                |                      | (n=6)             |                |                 |                       |
| $73,8 \pm 7,9$            | $33,4 \pm 3,1$ | $24,4 \pm 6,8$ | $17,3 \pm 3,8^{2,3}$ | $74,4 \pm 6,5$    | $24,3 \pm 5,3$ | $18,8 \pm 6,9$  | $22,7 \pm 4,4^{2,3}$  |

<sup>1</sup> –  $p < 0,01$  – статистически значимые различия в сравнении с показателями в контрольной группе

<sup>2</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 3-6 лет

<sup>3</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 7-12 лет

<sup>4</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 13-15 лет

Во II группе выявлены достоверные различия ( $p < 0,01$ ) индекса представленности тета-ритма в возрасте 3-6 лет в сравнении с контрольной группой ( $61,3 \pm 11,2\%$  против  $37,8 \pm 13,4\%$ ), что, скорее всего, связано с замедлением созревания основной активности у детей с хроническими тиками (таблица 30).

**Индекс представленности ритмов ЭЭГ (%) во II группе в трех возрастных группах в сравнении с контрольной группой**

| Контрольная группа (n=30) |          |          |                         | II группа (n=37)      |           |           |                            |
|---------------------------|----------|----------|-------------------------|-----------------------|-----------|-----------|----------------------------|
| альфа                     | бета1    | бета2    | тета                    | альфа                 | бета1     | бета2     | тета                       |
| (n=10)                    |          |          |                         | 3-6 лет (n=8)         |           |           |                            |
| 61,2±15,4                 | 33,4±8,6 | 27,2±8,8 | 37,8±13,4               | 59,3±8,8 <sup>3</sup> | 28,3±12,7 | 26,3±9,74 | 61,3±11,2 <sup>1,3,4</sup> |
| (n=10)                    |          |          |                         | 7-12 лет (n=20)       |           |           |                            |
| 69,2±9,1                  | 32,1±5,5 | 20,1±5,0 | 27,4±8,1                | 66,8±7,4              | 36,1±5,3  | 24,9±5,3  | 31,8±5,7                   |
| (n=10)                    |          |          |                         | 13-15 лет (n=9)       |           |           |                            |
| 73,8±7,9                  | 33,4±3,1 | 24,4±6,8 | 17,3±3,8 <sup>2,3</sup> | 75,0±6,1              | 28,6±5,6  | 17,8±6,5  | 22,0±4,7 <sup>2,3</sup>    |

<sup>1</sup> – p<0,01 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в контрольной группе

<sup>2</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 3-6 лет

<sup>3</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 7-12 лет

<sup>4</sup> – p<0,05 – статистически значимые различия в сравнении с показателями в возрастной подгруппе 13-15 лет

Таким образом, индекс альфа-ритма у детей и подростков с тикозными расстройствами соответствует норме и не отличается от показателей контрольной группы. Индекс бета-ритма также не имеет достоверных отличий от показателей контрольной группы. Выявлено повышение индекса тета-ритма в возрасте 3-12 лет, что связано со снижением активизирующих влияний ствола головного мозга. Выявлено снижение индекса тета-активности по мере увеличения возраста пациентов, что связано с созреванием нейрофизиологических процессов.

В подгруппе «тики + эпилепсия» выявлено статистически значимое повышение индекса тета-ритма в возрастной группе 3-6 лет в сравнении с контрольной группой (50,7±13,2% против 37,8±13,4% соответственно), а также в возрастной группе 7-12 лет (47,0±7,3% против 27,4±8,1% соответственно). Данные представлены в таблице 31.

Таблица 31

**Индекс представленности ритмов ЭЭГ (%) в подгруппе «тики + эпилепсия»  
в трех возрастных группах в сравнении с контрольной группой**

| Контрольная группа (n=30) |          |          |           | Подгруппа «тики + эпилепсия» (n=19) |          |          |                        |
|---------------------------|----------|----------|-----------|-------------------------------------|----------|----------|------------------------|
| альфа                     | бета1    | бета2    | тета      | альфа                               | бета1    | бета2    | тета                   |
| (n=10)                    |          |          |           | 3-6 лет (n=6)                       |          |          |                        |
| 61,2±15,4                 | 33,4±8,6 | 27,2±8,8 | 37,8±13,4 | 67,7±3,2                            | 38,7±2,7 | 31,0±8,7 | 50,7±13,2 <sup>1</sup> |
| (n=10)                    |          |          |           | 7-12 лет (n=10)                     |          |          |                        |
| 69,2±9,1                  | 32,1±5,5 | 20,1±5,0 | 27,4±8,1  | 69,8±7,9                            | 36,4±8,2 | 26,2±8,9 | 47,0±7,3 <sup>1</sup>  |
| (n=10)                    |          |          |           | 13-15 лет (n=3)                     |          |          |                        |
| 73,8±7,9                  | 33,4±3,1 | 24,4±6,8 | 17,3±3,8  | 72,5±4,7                            | 23,1±4,3 | 18,9±5,8 | 19,7±5,9               |

<sup>1</sup> –  $p < 0,01$  – статистически значимые различия в сравнении с показателями контрольной группы

Сравнивались показатели спектра ЭЭГ в двух группах сравнения в возрастной группе 7-12 лет. Проводилось сравнение относительного значения мощностей (ОЗМ) альфа, бета и тета-ритмов в I и II группах детей и подростков, не получавших лечение (таблица 32).

Таблица 32

**Относительное значение мощностей альфа (ОЗМ), бета и тета-ритмов  
в I и II группах до лечения (%) в возрастной группе 7-12 лет**

| ритм  | Локализация ритма, число детей |          |          |                       |                  |          |                       |                      |
|-------|--------------------------------|----------|----------|-----------------------|------------------|----------|-----------------------|----------------------|
|       | I группа (n=16)                |          |          |                       | II группа (n=19) |          |                       |                      |
|       | O2-P4                          | O1-P3    | C3-F3    | C4-F4                 | O2-P4            | O1-P3    | C3-F3                 | C4-F4                |
| Альфа | 51,3±8,5                       | 51,7±9,7 | 43,9±7,1 | 38,8±5,5              | 52,3±5,7         | 52,3±8,2 | 32,3±7,0 <sup>1</sup> | 38,9±7,3             |
|       | F4-Fp2                         | F3-Fp1   | O2-P4    | O1-P3                 | F4-Fp2           | F3-Fp1   | O2-P4                 | O1-P3                |
| Бета1 | 10,8±2,1                       | 11,1±2,8 | 6,9±2,2  | 5,8±1,6               | 10,5±3,2         | 9,6±3,0  | 7,4±1,5               | 8,3±2,1 <sup>1</sup> |
| Бета2 | 3,6±1,3                        | 3,4±0,6  | 1,2±0,4  | 1,3±0,4               | 5,2±2,0          | 4,8±1,6  | 1,8±0,7               | 1,5±0,4              |
| Тета  | 23,8±3,2                       | 24,5±5,4 | 20,2±5,2 | 19,4±6,5 <sup>1</sup> | 20,2±3,6         | 20,1±3,7 | 17,2±3,2              | 13,8±2,6             |

<sup>1</sup> –  $p < 0,05$  – статистически значимые различия между показателями I и II групп

Выявлены статистически значимые различия между показателями ОЗМ в I и II группах до лечения: ОЗМ альфа-ритма в левых лобно-центральных отведениях ниже ( $p < 0,05$ ) во II группе в сравнении с I группой (32,3±7,0% против 43,9±7,1%).

ОЗМ бета-1 ритма выше во II группе в левых теменно-затылочных отведениях в сравнении с показателями I группы ( $8,3 \pm 2,1\%$  против  $5,8 \pm 1,6\%$ ). ОЗМ тета-ритма выше в I группе в левых теменно-затылочных отведениях в сравнении со II группой ( $19,4 \pm 6,5\%$  против  $13,8 \pm 2,6\%$ ).

Проводилось исследование значений доминирующих частот (ЗДЧ). Данные представлены в таблице 33.

Таблица 33

**Значение доминирующих частот (ЗДЧ) альфа, бета и тета-ритмов  
в I и II группах до лечения (Гц) в возрастной группе 7-12 лет**

| ритм  | Локализация ритма, число детей |                |                |                |                  |                |                |                |
|-------|--------------------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|----------------|----------------|
|       | I группа (n=16)                |                |                |                | II группа (n=19) |                |                |                |
|       | O2-P4                          | O1-P3          | C3-F3          | C4-F4          | O2-P4            | O1-P3          | C3-F3          | C4-F4          |
| Альфа | $9,2 \pm 0,4$                  | $9,3 \pm 0,4$  | $9,9 \pm 0,5$  | $9,9 \pm 0,6$  | $9,6 \pm 0,5$    | $9,8 \pm 0,5$  | $9,8 \pm 0,5$  | $9,6 \pm 0,8$  |
|       | F4-Fp2                         | F3-Fp1         | O2-P4          | O1-P3          | F4-Fp2           | F3-Fp1         | O2-P4          | O1-P3          |
| Бета1 | $16,2 \pm 1,9$                 | $15,1 \pm 1,1$ | $15,6 \pm 1,3$ | $15,8 \pm 1,0$ | $17,8 \pm 1,6$   | $16,0 \pm 1,4$ | $15,6 \pm 1,4$ | $15,6 \pm 1,2$ |
| Бета2 | $26,7 \pm 1,6$                 | $27,8 \pm 1,6$ | $27,5 \pm 1,6$ | $27,1 \pm 1,7$ | $27,5 \pm 1,8$   | $26,9 \pm 1,4$ | $27,2 \pm 1,5$ | $27,3 \pm 1,3$ |
| Тета  | $5,3 \pm 0,6$                  | $5,2 \pm 0,6$  | $5,1 \pm 0,6$  | $6,0 \pm 0,7$  | $4,9 \pm 0,6$    | $4,8 \pm 0,5$  | $5,6 \pm 0,5$  | $7,0 \pm 2,2$  |

При исследовании ЗДЧ в двух группах до лечения статистически значимых различий не выявлено.

### 3.2.2.2. Эпилептиформные изменения на ЭЭГ детей и подростков с ХТР

Эпилептиформные изменения на ЭЭГ регистрировались у всех пациентов I группы. Эпилептиформная активность была представлена различными паттернами: «доброкачественные эпилептиформные разряды детства (ДЭРД)» с морфологической картиной трехфазного диполя, усиливающиеся во сне (Tassinari С.А., 2006), «спайк-волна», «острая-медленная волна», «полиспайк-медленная волна» (таблица 34).

### Эпилептиформные изменения на ЭЭГ детей и подростков с ХТР

| Активность                 |                                     |                                     | Число детей и подростков (n=51) в<br>возрастных группах |                         |             |
|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------|-------------|
|                            |                                     |                                     | 3-6 (n=15)                                              | 7-12 (n=34)             | 13-15 (n=2) |
| Эпилептиформная активность | Регионарная<br>(мультирегиональная) | Единичная                           | 6 (40%)                                                 | 20 (58,8%) <sup>2</sup> | 2 (100%)    |
|                            |                                     |                                     | 28 (54,9%) <sup>1</sup>                                 |                         |             |
|                            |                                     | Продолженная                        | 8 (53,3%) <sup>3</sup>                                  | 13 (38,2%)              | -           |
|                            |                                     |                                     | 21 (41,2%)                                              |                         |             |
|                            |                                     | Всего<br>региональной               | 14 (93,3%)                                              | 33 (97,1%)              | 2 (100%)    |
|                            |                                     |                                     | 49 (96,1%)                                              |                         |             |
|                            |                                     | Билатерально-<br>синхронизированная | 6 (40%) <sup>3</sup>                                    | 6 (17,7%)               | 1 (50%)     |
|                            |                                     |                                     | 13 (25,5%)                                              |                         |             |
|                            |                                     | Региональное<br>замедление          | 1 (6,7%)                                                | 8 (23,5%)               | 2 (100%)    |
|                            |                                     |                                     | 11 (21,6%)                                              |                         |             |
|                            | Генерализованная                    | 1 (6,7%)                            | 1 (2,9%)                                                | -                       |             |
|                            |                                     | 2 (3,9 %)                           |                                                         |                         |             |
|                            | Паттерны                            | ОМВ                                 | 1 (6,7%)                                                | 7 (20,6%)               | 1 (50%)     |
|                            |                                     |                                     | 9 (17,7%)                                               |                         |             |
|                            |                                     | Спайк-волна                         | 9 (60%) <sup>3</sup>                                    | 15 (44,1%)              | 2 (100%)    |
|                            |                                     |                                     | 26 (51%) <sup>4,5</sup>                                 |                         |             |
|                            |                                     | Полиспайк-волна                     | 1 (6,7%)                                                | 1 (2,9%)                | -           |
|                            |                                     |                                     | 2 (3,9%)                                                |                         |             |
|                            |                                     | ДЭРД                                | 8 (53,3%) <sup>3</sup>                                  | 7 (20,6%)               | -           |
|                            |                                     |                                     | 15 (29,4%)                                              |                         |             |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении группой пациентов с регионарной продолженной эпилептиформной активностью

<sup>2</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении с показателями в возрастной группе 3-6 лет

<sup>3</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении с показателями в возрастной группе 7-12 лет

<sup>4</sup> – статистически значимые различия (p<0,005) в сравнении с группой пациентов с зарегистрированным паттерном «ОМВ»

<sup>5</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении с группой пациентов с зарегистрированным паттерном «ДЭРД»

Наиболее часто ( $p < 0,005$ ) - в 51% ( $n=26$ ) случаев - регистрировался паттерн «спайк-волна» со статистически значимым преобладанием ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет (60% ( $n=9$ )) в сравнении с возрастной группой 7-12 лет (44,1% ( $n=15$ )). Паттерн «острая-медленная волна» регистрировался с частотой 17,7% ( $n=9$ ). Паттерн «полиспайк-волна» регистрировался у 2 пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) - в 1,7% случаев от общего числа пациентов. Паттерны ДЭРД регистрировались у 29,4% пациентов I группы ( $n=15$ ) и в 12,9% от общего числа пациентов, что превышает общепопуляционные значения в 4-6 раз. Во всех случаях паттерны ДЭРД чаще регистрировались в возрасте от 4 до 12 лет, что совпадает со временем когнитивного развития ребенка (Tassinari C.A., 2006), но достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) – в возрасте 3-6 лет (53,3%,  $n=8$ ).

При поступлении в стационар у детей и подростков с ХТР в большинстве случаев регистрировалась региональная эпилептиформная активность – в 44,8% ( $n=52$ ) от общего числа больных ( $n=116$ ), и только в 1,7% ( $n=2$ ) – генерализованная эпилептиформная активность.

Среди детей и подростков I группы, не получавших лечение ( $n=51$ ), региональная эпилептиформная активность регистрировалась в 96,1% ( $n=49$ ) случаев. Достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировалась региональная (мультирегиональная) эпилептиформная активность единичных эпилептиформных комплексов (54,9%,  $n=28$ ) с преобладанием ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 7-12 лет (58,8%,  $n=20$ ). Региональная (мультирегиональная) продолженная эпилептиформная активность регистрировалась в 41,2%,  $n=21$ ) случаев, достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет (53,3%,  $n=8$ ); из них 52,4% ( $n=11$ ) составили пациенты с паттернами «доброкачественные эпилептиформные разряды детства» (ДЭРД) с индексом представленности от 20 до 85%. Во всех возрастных группах преобладал низкий индекс представленности эпилептиформной активности (до 30%), ( $p < 0,05$ ). Высокий индекс (до 85% во сне) был зарегистрирован у 1 пациента (10%) с продолженной эпилептиформной

активностью во сне без приступов, не получавшего лечение. До 33% пациентов имели усиление эпилептиформной активности паттернов ДЭРД во время сна в виде увеличения индекса представленности до 50 – 85%.

Генерализованная эпилептиформная активность в виде генерализованных разрядов «полиспайк-волна» регистрировалась у двух пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией.

Феномен вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) был зарегистрирован у 25,5% детей и подростков ( $n=13$ ) со статистически значимым преобладанием ( $p<0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет (40%,  $n=6$ ). Регионарное замедление тета- и дельта-диапазона в I группе регистрировалось у 21,6% ( $n=11$ ) детей и подростков в лобно-височных и теменно-затылочных областях обоих полушарий мозга ( $p<0,05$ ) без статистически значимой разницы во всех возрастных группах.

При проведении функциональных проб с ритмической фотостимуляцией на 3-25 Гц усиление эпилептиформной активности по представленности и амплитуде отмечалось у 29,4% ( $n=15$ ) детей и подростков, при проведении пробы с гипервентиляцией – у 5,9% ( $n=3$ ) пациентов.

Достоверно чаще ( $p<0,05$ ) выявлялась лобно-теменно-центральная региональная акцентуация эпилептиформной активности без достоверной разницы между полушариями головного мозга. Акцент эпилептиформной активности находился в лобной области справа в 43,1% ( $n=22$ ) случаев и слева в 45,1% ( $n=23$ ) случаев; в центральной области справа – в 54,9% ( $n=28$ ) случаев, слева – в 47,1% ( $n=24$ ) случаев; в теменной области справа - у 51% ( $n=26$ ) и слева – у 27,5% ( $n=14$ ) детей и подростков. Данные представлены в таблице 35.

### Регионы эпилептиформной активности на ЭЭГ пациентов с ХТР

| Локализация<br>эпилептиформной активности |   |   | Число пациентов (n=51), возрастные группы |             |             |
|-------------------------------------------|---|---|-------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                           |   |   | 3-6 (n=15)                                | 7-12 (n=34) | 13-15 (n=2) |
| регион                                    | D | O | 3 (20%)                                   | 7 (20,6%)   | 1 (50%)     |
|                                           |   |   | 11 (21,6%)                                |             |             |
|                                           |   | P | 7 (46,7%)                                 | 17 (50%)    | 2 (50%)     |
|                                           |   |   | 26 (51%) <sup>1,2,5</sup>                 |             |             |
|                                           |   | C | 6 (40%)                                   | 18 (52,9%)  | 2 (50%)     |
|                                           |   |   | 28 (54,9%) <sup>1,2</sup>                 |             |             |
|                                           |   | F | 7 (46,7%)                                 | 14 (41,2%)  | 1 (50%)     |
|                                           |   |   | 22 (43,1%) <sup>1,2</sup>                 |             |             |
|                                           |   | T | 2 (13,3%)                                 | 11 (32,4%)  | 1 (50%)     |
|                                           |   |   | 14 (27,5%)                                |             |             |
|                                           | S | O | 3 (20%)                                   | 4 (11,8%)   |             |
|                                           |   |   | 7 (13,7%)                                 |             |             |
|                                           |   | P | 5 (33,3%)                                 | 9 (26,5%)   |             |
|                                           |   |   | 14 (27,5%)                                |             |             |
|                                           |   | C | 7 (46,7%)                                 | 17 (50%)    |             |
|                                           |   |   | 24 (47,1%) <sup>1,2,4</sup>               |             |             |
|                                           |   | F | 9 (60%)                                   | 13 (38,2%)  | 1 (50%)     |
|                                           |   |   | 23 (45,1%) <sup>1,2</sup>                 |             |             |
|                                           |   | T | 5 (33,3%)                                 | 12 (35,3%)  |             |
|                                           |   |   | 17 (33,3%)                                |             |             |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении O (затылочное отведение)

<sup>2</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении T (височное отведение)

<sup>3</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении F (лобное отведение)

<sup>4</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении P (теменное отведение)

<sup>5</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в левом полушарии

Таким образом, у детей до 12 лет преобладал ремиттирующий тип течения ХТР ( $p < 0,05$ ), а у подростков 13-15 лет – хронический стационарный тип течения ХТР ( $p < 0,05$ ). Две трети всех поступивших в стационар пациентов были в возрасте 7-12 лет, в этой возрастной группе преобладали дети со среднетяжелыми формами ХТР. В возрасте от 3-х до 6 лет чаще регистрировались легкие и среднетяжелые

формы ХТР, а в пубертатном периоде преобладали пациенты со средней тяжестью и тяжелым течением.

Коморбидная патология была зарегистрирована у 83,6% больных с ХТР. При проведении видео-ЭЭГ мониторинга было установлено, что у детей и подростков с ХТР эпилептиформная активность встречается в 46,6% случаев, что позволило выделить две группы пациентов с ХТР – группа с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (I группа) и группа без эпилептиформной активности на ЭЭГ (II группа). Коморбидность тиков и эпилепсии составила 16,4% (n=19) от всех пациентов с ХТР, из них впервые выявленные эпилептические приступы зарегистрированы у 6 детей (31,6%), обратившихся по поводу тикового расстройства, при проведении видео-ЭЭГ мониторинга в рамках данного исследования. В большинстве случаев (89,5%) у больных с ХТР отмечались фокальные формы эпилепсии, из них ДЭРД ассоциированные эпилепсии - в 42,1% (n=8) случаев и симптоматические фокальные эпилепсии - в 47,4% (n=9) случаев. Эпилептические приступы в подавляющем большинстве случаев 79,0% (n=15) присоединились после начала тикового расстройства. Когнитивные нарушения зарегистрированы у 19,8% (n=23), причем достоверно чаще ( $p<0,05$ ) у пациентов I группы – в 25,9 % (n=14) в сравнении с 14,5% (n=9) пациентов II группы.

Установлена связь между признаками у детей и подростков в двух группах сравнения, на основании которой можно выделить больных с высоким риском возникновения эпилептических приступов. Эпилептиформная активность на ЭЭГ имеет корреляционную связь с моторными тиками в области лица ( $\chi^2=8,98$ ,  $p=0,002$ ), эпилептогенными изменениями на МРТ ( $\chi^2=6,53$ ,  $p=0,01$ ), ремиттирующим течением ( $\chi^2=5,68$ ,  $p=0,02$ ) и эпилептическими приступами ( $\chi^2=26,09$ ,  $p=0,00$ ). Для пациентов без эпилептиформной активности на ЭЭГ установлена связь со следующими признаками: генерализованный тик ( $\chi^2=3,67$ ,  $p=0,05$ ), стационарное течение ( $\chi^2=4,16$ ,  $p=0,04$ ).

Визуальный анализ ЭЭГ детей и подростков до назначения лечения (n=109) ХТР показал, что в большинстве случаев - 60,8% (n=31) в I группе и 58,6% (n=34)

во II группе - регистрировались частотные характеристики, соответствующие возрасту, без достоверной разницы в группах. У 37,2% (n=19) детей I группы и 39,7% (n=23) детей II группы зарегистрировано повышение индекса медленноволновой активности тета-диапазона, преимущественно в лобно-центральных отделах с преобладанием ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет. Доминирование высокоамплитудного низкочастотного бета-ритма при редукции альфа-ритма регистрировалось в единичных случаях.

Среди всех пациентов (n=116) отмечено преобладание региональной эпилептиформной активности (44,8%) над генерализованной эпилептиформной активностью (1,7%) с лобно-теменно-центральной региональной акцентуацией ( $p < 0,05$ ). В 12,9% (n=15) случаев среди всех пациентов были выявлены доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭРД), что в 2,5-4 раза превышает популяционные значения.

Спектральный анализ ЭЭГ показал повышение индекса тета-ритма в возрасте 3-12 лет у больных с ХТР, что, вероятно, связано со снижением активизирующих влияний ствола головного мозга. Выявлено снижение индекса тета-активности по мере увеличения возраста пациентов, что связано с созреванием нейрофизиологических процессов. В I группе зарегистрировано статистически значимое преобладание амплитуды альфа-, бета и тета-ритмов в возрасте 7-12 лет в сравнении с возрастными группами 3-6 лет и 13-15 лет, что может быть связано с наиболее выраженным растормаживанием коры в данном возрасте в группе пациентов с эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме и совпадает с возрастом развернутой клинической картины тикозных расстройств.

## ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ТИКОЗНОГО РАССТРОЙСТВА

### 4.1. Фармакологический анамнез пациентов с ХТР

Средняя продолжительность амбулаторного лечения и/или наблюдения до поступления в стационар в I группе составила  $23,9 \pm 22,0$  месяцев, и была в среднем на 1 год меньше ( $p=0,002$ ), чем во II группе ( $38,7 \pm 31,4$  месяцев), что обусловлено более ранним ( $p=0,02$ ) обращением в стационар пациентов I группы.

Данные о проведенной терапии у пациентов с ХТР за время амбулаторного наблюдения до поступления в стационар представлены в таблице 36.

Таблица 36

#### Препараты, применявшиеся для лечения ХТР на амбулаторном этапе в двух группах сравнения

| Препараты                        | Число детей (n=116) |                         |
|----------------------------------|---------------------|-------------------------|
|                                  | I группа<br>n=54    | II группа<br>n=62       |
| Производные ГАМК<br>и седативные | 47 (87,0%)          | 52 (83,9%)              |
| Нейролептики                     | 11 (20,4%)          | 22 (35,5%) <sup>1</sup> |
| Антиэпилептические<br>препараты  | 6 (11,1%)           | 4 (6,5%)                |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в первой группе

На амбулаторном этапе наиболее часто назначались производные ГАМК (аминофенилмасляная кислота, гопантенвая кислота), без разницы в двух группах, что связано с традиционно считающимся наиболее безопасным подходом к терапии ТР у детей. Нейролептики (метоклопрамид, тиаприд гидрохлорид, сульпирид, галоперидол, алимемазина тартрат, тиоридазин, рисперидон) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) назначались детям II группы (35,5%,  $n=22$ ), чем пациентам I группы (20,4%,  $n=11$ ), что связано с преобладанием генерализованных тиков во II группе по сравнению с I группой.

Антиэпилептические препараты (карбамазепин, окскарбазепин, клоназепам, топирамат, ливетирацетам) назначались в единичных случаях без достоверной разницы в двух группах, однако назначение их в I группе (11,1%, n=6) было обусловлено текущими эпилептическими приступами, а во II группе - отсутствием эффекта от терапии нейролептиками (6,5%, n=4).

#### **4.2. Клиническая эффективность терапии ХТР**

Проводилось проспективное исследование в течение 1-5 (медиана - 2) лет детей и подростков с ХТР в двух группах сравнения с изучением особенностей клинического течения и биоэлектрической активности мозга по данным видео-ЭЭГ на фоне антиэпилептической терапии.

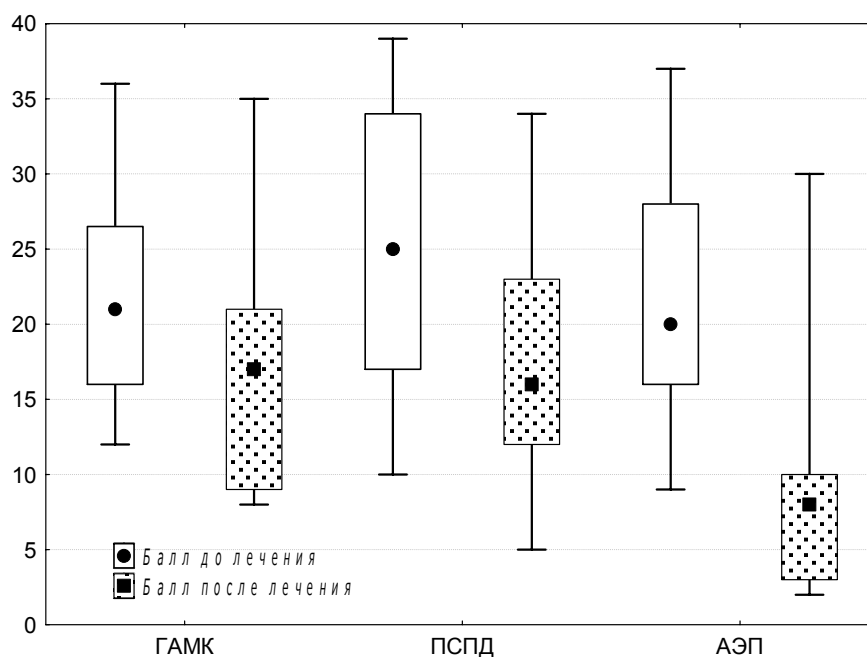
Пациенты двух групп сравнения (I группа – n=54; II группа – n=62) получали препараты с тремя разными механизмами действия: 1) производные ГАМК (I группа – n=24 и II группа – n=31); 2) ПСПД (I группа – n=21 и II группа – n=31); 3) АЭП (I группа – n=27 и II группа – n=8).

Производные ГАМК применялись для лечения ХТР легкой степени тяжести, а также у детей с ХТР со средней степенью тяжести, ранее не получавших лечение (средний балл  $21,4 \pm 6,2$ ). ПСПД назначались пациентам со средней и тяжелой степенью ХТР (средний балл  $25,0 \pm 7,7$ ). АЭП назначался детям и подросткам с ХТР с зарегистрированными на видео-ЭЭГ эпилептиформными изменениями и/или эпилептическими приступами, а также пациентам, у которых отсутствовал положительный эффект при лечении ПСПД (средний балл  $23,2 \pm 7,7$ ). Исследуемые пациенты за время наблюдения (1-5 лет) получали лечение препаратами как одной группы, так и препаратами разных групп.

На момент поступления в стационар 94% (n=109) пациентов не получали лечение по поводу ТР, 6% (n=7) получали терапию ПСПД в течение 6 месяцев и более, назначенную амбулаторно.

Оценивалась эффективность и продолжительность лечения различными группами препаратов в двух группах сравнения.

Проводилось сравнение распределения баллов тяжести тиков по Йельской шкале до и после лечения у пациентов с ХТР в I группе. Данные представлены на рисунке 13.



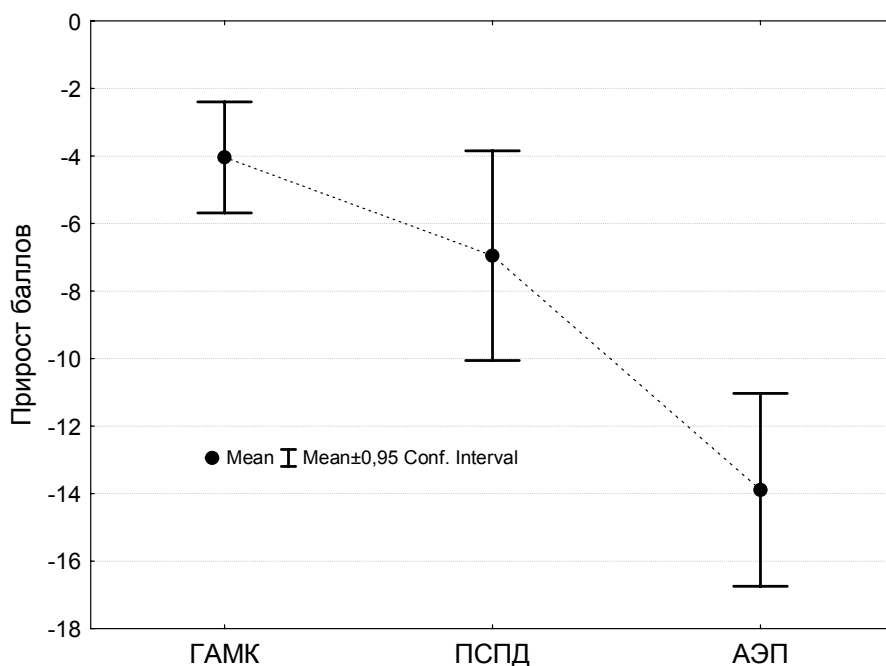
**Рисунок 13.** Распределение баллов тяжести тиков по Йельской шкале до и после лечения препаратами 3-х групп в I группе (медиана, верхний и нижний квартили, максимальное и минимальное баллов тяжести тиков)

Распределение баллов по Йельской шкале тяжести тиков у пациентов в I группе, получавших производные ГАМК ( $n=24$ ), показало статистически значимые изменения баллов ( $Z=3,5$ ,  $p=0,0004$ ) с  $21,4 \pm 6,2$  баллов (12; 36; медиана 21) до лечения до  $17,3 \pm 6,7$  баллов (8; 35; медиана 17) после лечения. Однако перехода в более легкую степень тяжести с изменением балла тяжести более чем на 10 баллов не зарегистрировано. Аналогичные статистически значимые изменения ( $Z=3,2$ ,  $p=0,0014$ ) в баллах до и после лечения зафиксированы у пациентов, получавших ПСПД ( $n=21$ ). Средний балл изменился с  $25,0 \pm 2,0$  баллов (10; 39; медиана 25) до  $17,4 \pm 1,9$  баллов (5; 34; медиана 16), однако перехода в более легкую степень тяжести с изменением среднего значения балла на 10 и более не зарегистрировано.

На фоне назначения АЭП ( $n=27$ ) пациентам I группы выявлено статистически значимое изменение баллов тяжести тиков ( $Z=4,5$ ,  $p<0,0001$ ): среднее значение

изменилось с  $21,7 \pm 7,7$  (9;37; медиана 20) до  $7,9 \pm 5,6$  баллов (2;30; медиана 8) с изменением тяжести тиков более чем на 10 баллов.

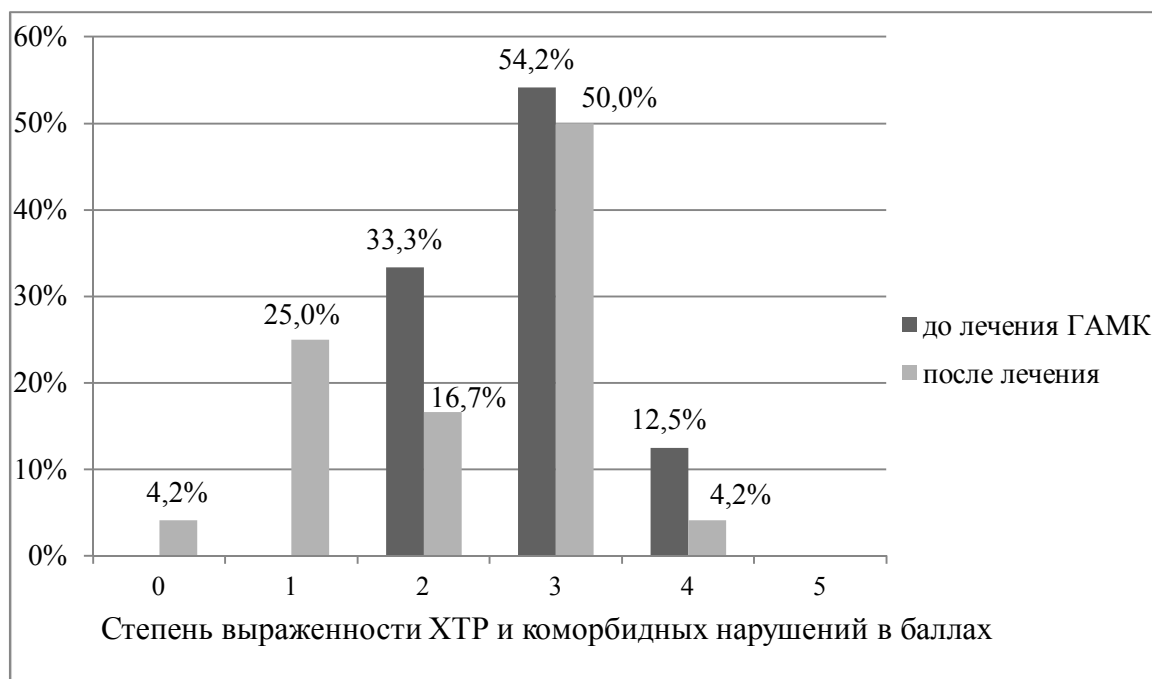
Динамика изменений баллов тяжести тиков на фоне лечения препаратами трех групп в I группе представлена на рисунке 14.



**Рисунок 14.** Среднее значение и его 95% доверительный интервал прироста (динамики) баллов на фоне лечения препаратами трех групп в I группе

Прирост баллов определялся как разница в баллах до и после лечения разными группами препаратами по каждому больному. Как видно из представленных данных, наибольший прирост баллов в I группе наблюдался на фоне лечения АЭП – среднее значение  $-13,9 \pm 7,2$  баллов, а наименьший прирост – на фоне терапии производными ГАМК  $-4,0 \pm 3,9$  баллов. Значения медианы прироста баллов на фоне лечения АЭП составило 14, на фоне лечения ПСПД -8, и на фоне терапии производными ГАМК всего -4.

Проводился анализ изменения степени выраженности ХТР и коморбидной патологии на фоне лечения тремя группами препаратов в I группе. Данные о сравнении распределений степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений у детей и подростков I группы на фоне терапии производными ГАМК (n=24) представлены на рисунке 15.



**Рисунок 15.** Частота встречаемости степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений в I группе до и после лечения производными ГАМК

До лечения производными ГАМК в I группе доля детей с умеренной степенью выраженности ХТР и коморбидных нарушений составила 87,5% (n=21), а с выраженной степенью - 12,5% (n=3). В результате лечения статистически значимого изменения в распределении степеней тяжести не отмечалось: легкая степень нарушений зарегистрирована у 29,2% (n=7) детей, умеренная степень – у 66,7% (n=16), выраженная степень - у одного больного (4,2%). Улучшение в клинической картине тиков отмечалось у 33,3% (n=8) детей и подростков в I группе без влияния на эпилептиформную активность, эпилептические приступы, нарушения поведения и когнитивные нарушения (таблица 37).

Таблица 37

**Результаты лечения ХТР и коморбидных нарушений производными ГАМК  
в I группе**

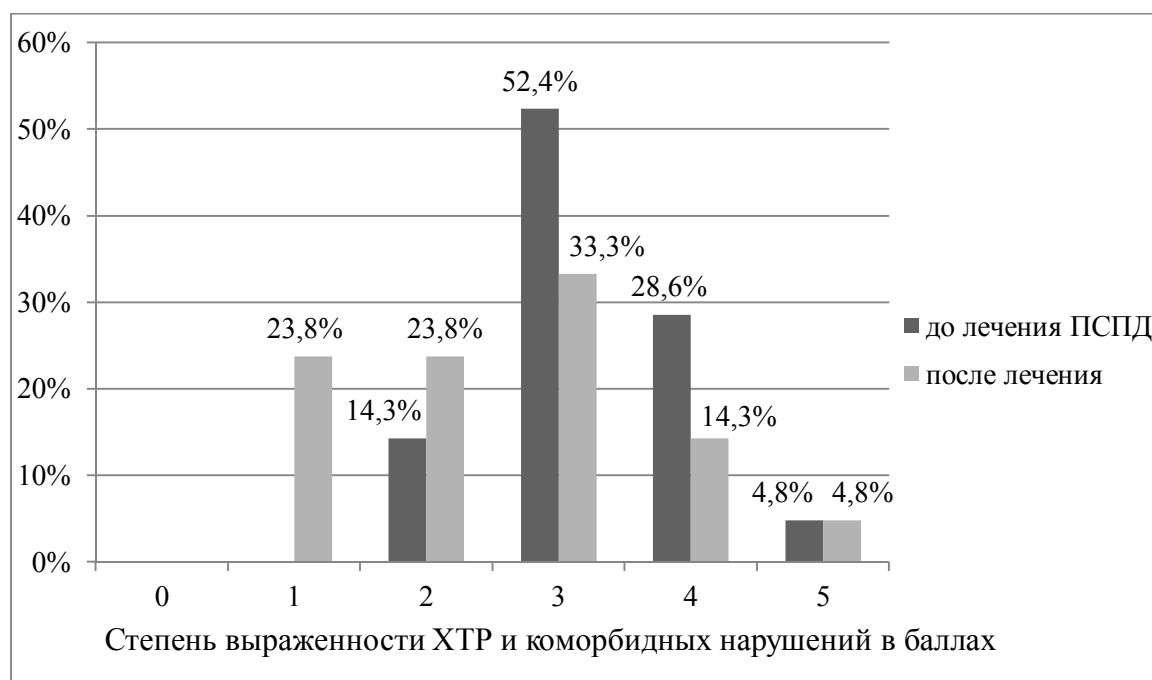
| Признаки выраженности ХТР и коморбидных нарушений | До лечения |     | После лечения |                   |
|---------------------------------------------------|------------|-----|---------------|-------------------|
|                                                   | Абс.       | %   | Абс.          | %                 |
| Тики                                              | 24         | 100 | 16            | 66,7 <sup>1</sup> |
| Эпилептиформная активность                        | 24         | 100 | 11            | 91,7              |
| Эпилептические приступы                           | 0          | 0   | 0             | 0                 |

Продолжение таблицы 37

|                       |    |      |    |      |
|-----------------------|----|------|----|------|
| Нарушения поведения   | 16 | 66,7 | 14 | 58,3 |
| Когнитивные нарушения | 3  | 12,5 | 2  | 8,3  |

<sup>1</sup> - статистически значимые различия по критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ )

На фоне терапии ПСПД в I группе распределение степени выраженности ХТР и коморбидной патологии также статистически значимо не изменилось: до лечения средняя степень регистрировалась у 66,7% ( $n=14$ ) пациентов, выраженная степень - у 33,4% ( $n=7$ ) детей; после лечения легкая степень зарегистрирована в 23,8 % ( $n=5$ ) случаев, средняя степень – в 57,1% ( $n=12$ ) случаев и выраженная степень – в 19,1% ( $n=4$ ) случаев. Данные о частоте встречаемости степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений в результате лечения ПСПД в I группе представлены на рисунке 16.



**Рисунок 16.** Частота встречаемости степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений в I группе до и после лечения ПСПД

На фоне терапии ПСПД в I группе улучшение в клинической картине тиков отмечалось у 57,1% ( $n=12$ ) детей и подростков, а из 15 детей с нарушением поведения улучшение отмечалось только в 20% ( $n=3$ ) случаев (таблица 38).

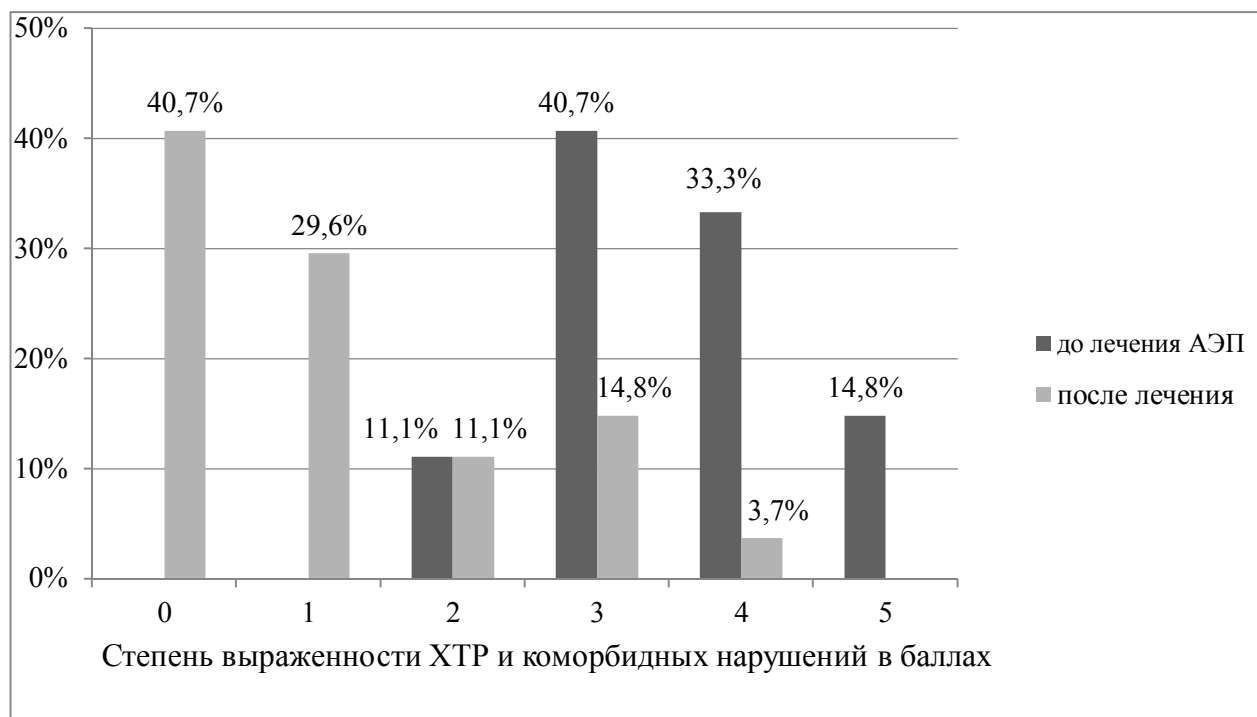
**Результаты лечения ХТР и коморбидных нарушений ПСПД в I группе**

| Признаки выраженности ХТР и коморбидных нарушений | До лечения |      | После лечения |                   |
|---------------------------------------------------|------------|------|---------------|-------------------|
|                                                   | Абс.       | %    | Абс.          | %                 |
| Тики                                              | 21         | 100  | 9             | 42,9 <sup>1</sup> |
| Эпилептиформная активность                        | 21         | 100  | 21            | 100               |
| Эпилептические приступы                           | 5          | 23,8 | 5             | 23,8              |
| Нарушения поведения                               | 15         | 71,4 | 12            | 57,1              |
| Когнитивные нарушения                             | 6          | 28,6 | 6             | 28,6              |

<sup>1</sup> - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по критерию Вилкоксона

Снижения представленности эпилептиформных изменений на электроэнцефалограмме не отмечалось ни у одного больного, а ухудшение в виде усиления эпилептиформной активности на ЭЭГ с выявлением феномена вторичной билатеральной синхронизации отмечалось в 42,9% ( $n=9$ ) случаев.

Статистически значимое снижение общего балла выраженности ХТР и коморбидной патологии (ОБ) у пациентов I группы было отмечено на фоне лечения АЭП ( $Z=4,5$ ,  $p < 0,001$ ). Разница степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений до и после лечения в группе пациентов, получавших АЭП, составила 2 балла, на фоне терапии производными ГАМК и ПСПД – 0 баллов. До назначения терапии АЭП легкая степень нарушений не была зарегистрирована ни у одного больного, а средняя и выраженная степень зарегистрирована у 52,9% ( $n=14$ ) и 48,1% ( $n=13$ ) пациентов соответственно. После лечения легкая степень нарушений регистрировалась у 70,4% ( $n=19$ ) больных, умеренная степень – у 25,9% ( $n=7$ ) детей, а выраженная степень нарушений после лечения АЭП сохранялась только у одного больного (3,7%). Данные представлены на рисунке 17.



**Рисунок 17.** Частота встречаемости степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений в I группе до и после лечения АЭП

Лечение АЭП оказалось наиболее эффективным в I группе как в отношении тиков (81,5%, n=22), эпилептиформной активности на ЭЭГ, так и в отношении нарушений поведения. В течение первых 3-6 месяцев терапии снижение индекса представленности и амплитуды эпилептиформной активности на ЭЭГ отмечалось у 77,8% (n=21) детей. Среди детей и подростков с сочетанием ХТР и эпилептических приступов, получавших лечение АЭП (n=14), снижение частоты приступов отмечалось у 92,6% (n=13) детей и подростков. Среди детей и подростков с ХТР и нарушениями поведения, получавших терапию АЭП (n=16), улучшение в виде редукции нарушений поведения отмечалось у 50% (n=8) детей. Среди детей с когнитивными нарушениями, получавшими терапию АЭП, достоверной разницы между числом пациентов до лечения и после лечения АЭП не выявлено. Данные о результатах лечения АЭП в I группе представлены в таблице 39.

### Результаты лечения ХТР и коморбидных нарушений АЭП в I группе

| Признаки выраженности ХТР и коморбидных нарушений | До лечения |      | После лечения |                   |
|---------------------------------------------------|------------|------|---------------|-------------------|
|                                                   | Абс.       | %    | Абс.          | %                 |
| Тики                                              | 27         | 100  | 5             | 18,5 <sup>1</sup> |
| Эпилептиформная активность                        | 27         | 100  | 6             | 22,2 <sup>1</sup> |
| Эпилептические приступы                           | 14         | 51,9 | 1             | 3,7 <sup>1</sup>  |
| Нарушения поведения                               | 16         | 59,3 | 8             | 29,6 <sup>1</sup> |
| Когнитивные нарушения                             | 11         | 40,7 | 10            | 37,0              |

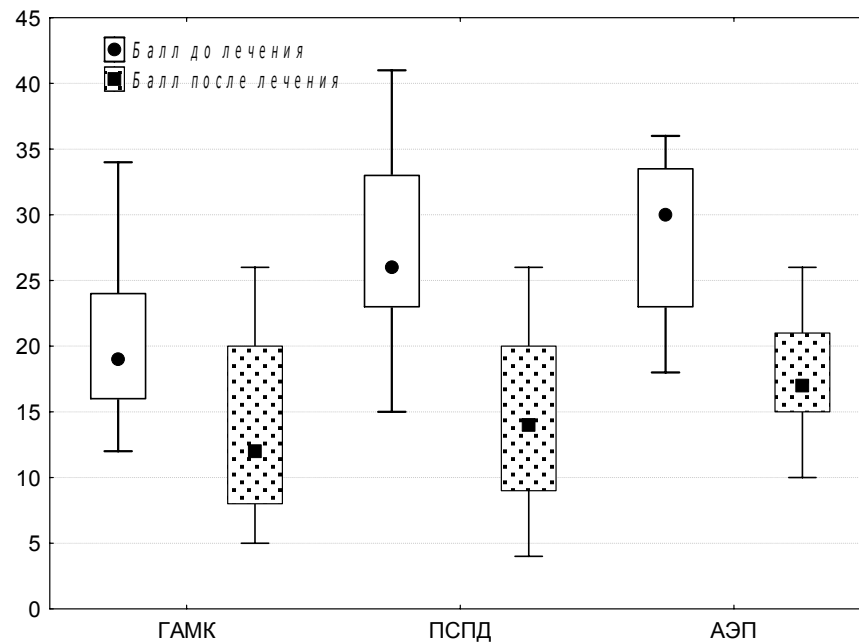
<sup>1</sup> - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) по критерию Вилкоксона

В I группе ( $n=54$ ) у 34% ( $n=17$ ) пациентов возникли эпилептические приступы, из них (по данным анамнеза) у 58,8% ( $n=10$ ) на фоне проведения медикаментозной терапии - в 17,6% случаев ( $n=3$ ) на нейролептиках и в 41,2% случаев ( $n=7$ ) - на фоне приема производных ГАМК. Выявлено, что среди детей и подростков, получавших лечение нейролептиками более двух лет (38,1% ( $n=8$ )) присоединение эпилептических приступов на фоне лечения ПСПД отмечалось в 37,5% ( $n=3$ ) случаев, что составило 14,3% от числа больных, получавших терапию ПСПД в I группе ( $n=21$ ). Спонтанное возникновение приступов без лечения отмечалось у 41,2% ( $n=7$ ) больных. У 68,9% пациентов ( $n=37$ ) I группы эпилептических приступов за все время наблюдения зарегистрировано не было, из них 32,4% ( $n=12$ ) пациентов получали АЭП.

Детям и подросткам, у которых регистрировались эпилептические приступы ( $n=17$ ), были назначены АЭП в 82,4% ( $n=14$ ) случаев. В 3-х случаях антиэпилептические препараты не назначались по причине отказа родителей. На фоне терапии АЭП полная ремиссия приступов зарегистрирована у 85,7% ( $n=12$ ) пациентов, число респондеров (уменьшение частоты приступов на 50%) составило 14,3% ( $n=2$ ) при длительности ретенции (удержания на терапии) 2-3 года.

Таким образом, длительное назначение ПСПД у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ должно проводиться с осторожностью из-за риска развития эпилептических приступов не менее чем в 14,3% случаев.

Проведено сравнение распределения баллов тяжести тиков по Йельской шкале до и после лечения у детей и подростков с ХТР во II группе (рис. 18).



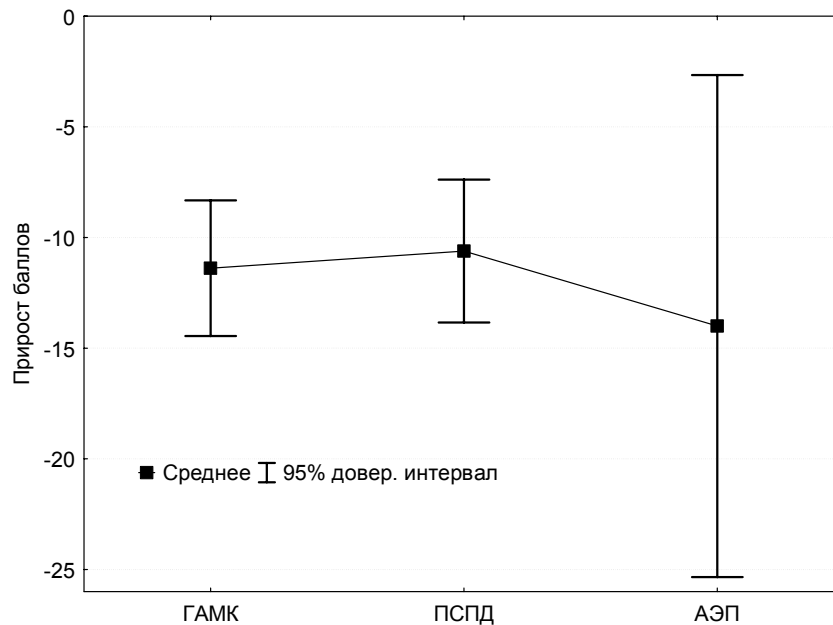
**Рисунок 18.** Распределение баллов тяжести тиков по Йельской шкале до и после лечения препаратами 3-х групп во II группе (медиана, верхний и нижний квартили, максимальное и минимальное баллов тяжести тиков)

Распределение баллов тяжести тиков у пациентов во II группе на фоне терапии производными ГАМК ( $n=31$ ) показало статистически значимое снижение баллов ( $Z=4,6$ ,  $p<0,001$ ) с  $19,8\pm6,0$  (12;34; медиана 19) до  $13,4\pm6,4$  баллов (5;26; медиана 12), однако снижения среднего значения на 10 не отмечалось.

На фоне терапии ПСПД во II группе ( $n=31$ ) зарегистрировано статистически значимое снижение среднего значения балла ( $Z=4,8$ ,  $p<0,001$ ) с  $27,1\pm6,7$  (15;41; медиана 26) до  $13,9\pm5,9$  (4;26; медиана 14) с переходом в более легкую степень тяжести тиков со средним значением балла более 10.

На фоне лечения АЭП ( $n=8$ ) также отмечалось статистически значимое снижение среднего балла ( $Z=2,5$ ,  $p<0,011$ ) с  $28,4\pm6,7$  (18;36; медиана 30) до лечения до  $17,8\pm4,9$  баллов (10;26; медиана 17) после лечения с переходом в более легкую степень тяжести тиков со средним значением балла более 10.

Динамика изменений балла тяжести тиков на фоне лечения препаратами трех групп во II группе представлена на рисунке 19.



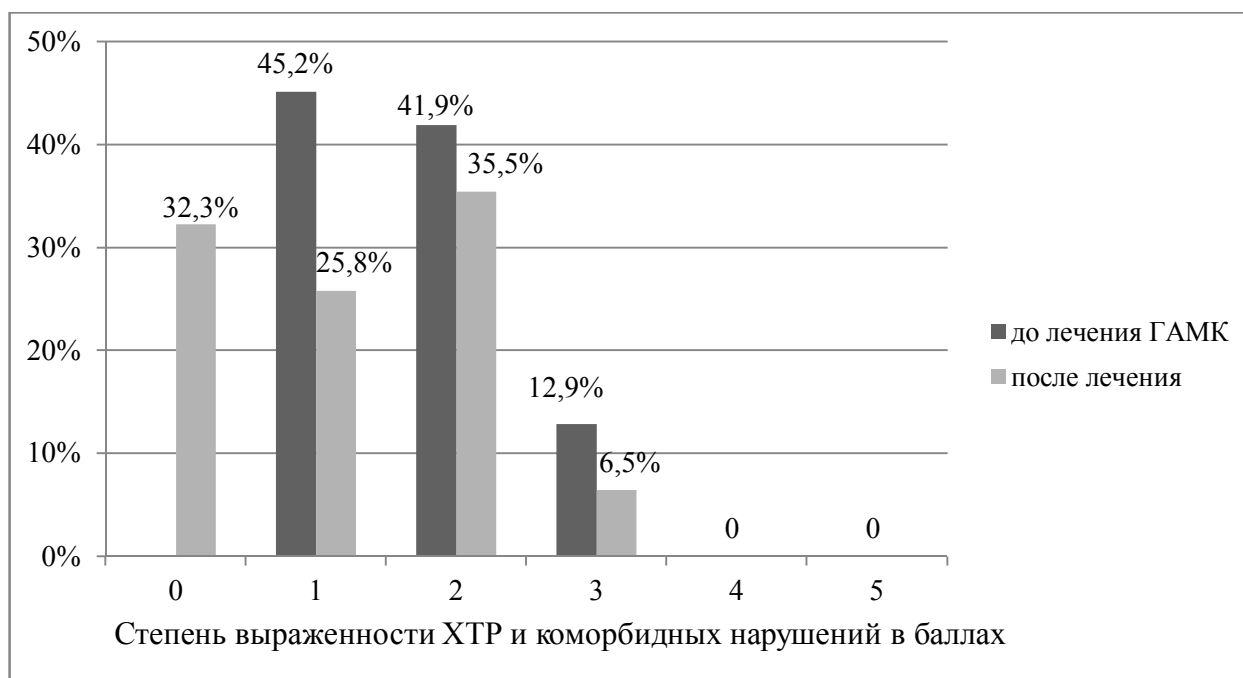
**Рисунок 19.** Динамика изменений баллов тяжести тиков (среднее значение и его 95% доверительный интервал прироста баллов) на фоне лечения тремя группами препаратов во II группе

На фоне лечения производными ГАМК во II группе прирост баллов варьировал от -26 до +1 балла, у большинства детей - 93,5% (n=29) – он был отрицательный, что свидетельствует о положительной динамике и медиана составляла -12 баллов.

На фоне лечения ПСПД прирост баллов во II группе варьировал от -26 до +4 балла, у 87,1% (n=27) наблюдалась положительная динамика и медиана составляла -9 баллов.

На фоне лечения АЭП прирост баллов во II группе варьировал от -26 до +18 балла, у 87,5% (n=7) прирост был отрицательный и только у 1 ребенка – положительный, медиана составляла -17 баллов.

Анализ распределения степени тяжести тикозного расстройства на фоне терапии группой производных ГАМК во II группе не показал статистически значимых изменений степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений (рисунок 20).



**Рисунок 20.** Частота встречаемости степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений во II группе до и после лечения производными ГАМК

До лечения производными ГАМК во II группе легкая степень выраженности ХТР и коморбидных нарушений была выявлена у 45,2% (n=14) детей, а после лечения – в 58,1% (n=18) случаев; умеренная степень выраженности регистрировалась у 54,8% (n=17) детей до лечения и у 42,0% (n=13) - после лечения. Улучшение в клинической картине тиков отмечалось в у 48,4% (n=15) детей и подростков, а редукция нарушений поведения - только у одного ребенка. Когнитивные нарушения регистрировались у 12,9% (n=4) детей до лечения и у 6,5% детей - после лечения производными ГАМК без статистически значимых различий (таблица 40).

Таблица 40

#### Результаты лечения производными ГАМК во II группе

| Признаки выраженности ХТР и коморбидных нарушений | До лечения |      | После лечения |                   |
|---------------------------------------------------|------------|------|---------------|-------------------|
|                                                   | Абс.       | %    | Абс.          | %                 |
| Тики                                              | 31         | 100  | 16            | 51,6 <sup>1</sup> |
| Эпилептиформная активность                        | 0          | 0    | 0             | 0                 |
| Эпилептические приступы                           | 0          | 0    | 0             | 0                 |
| Нарушения поведения                               | 17         | 54,8 | 16            | 51,6              |
| Когнитивные нарушения                             | 4          | 12,9 | 2             | 6,5               |

<sup>1</sup> - статистически значимые различия по критерию Вилкоксона (p<0,05)

На фоне лечения ПСПД (n=31) легкая степень выраженности ХТР и коморбидных нарушений отмечалась у 16,2% (n=5) детей до лечения и у 64,5% (n=20) - после лечения; умеренная степень выраженности ХТР и коморбидных нарушений регистрировалась у 83,9% (n=26) детей до лечения и у 35,5% (n=11) - после лечения. Частота встречаемости степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений во II группе до и после лечения ПСПД представлена на рисунке 21.



**Рисунок 21.** Частота встречаемости степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений во II группе до лечения и после лечения группой ПСПД

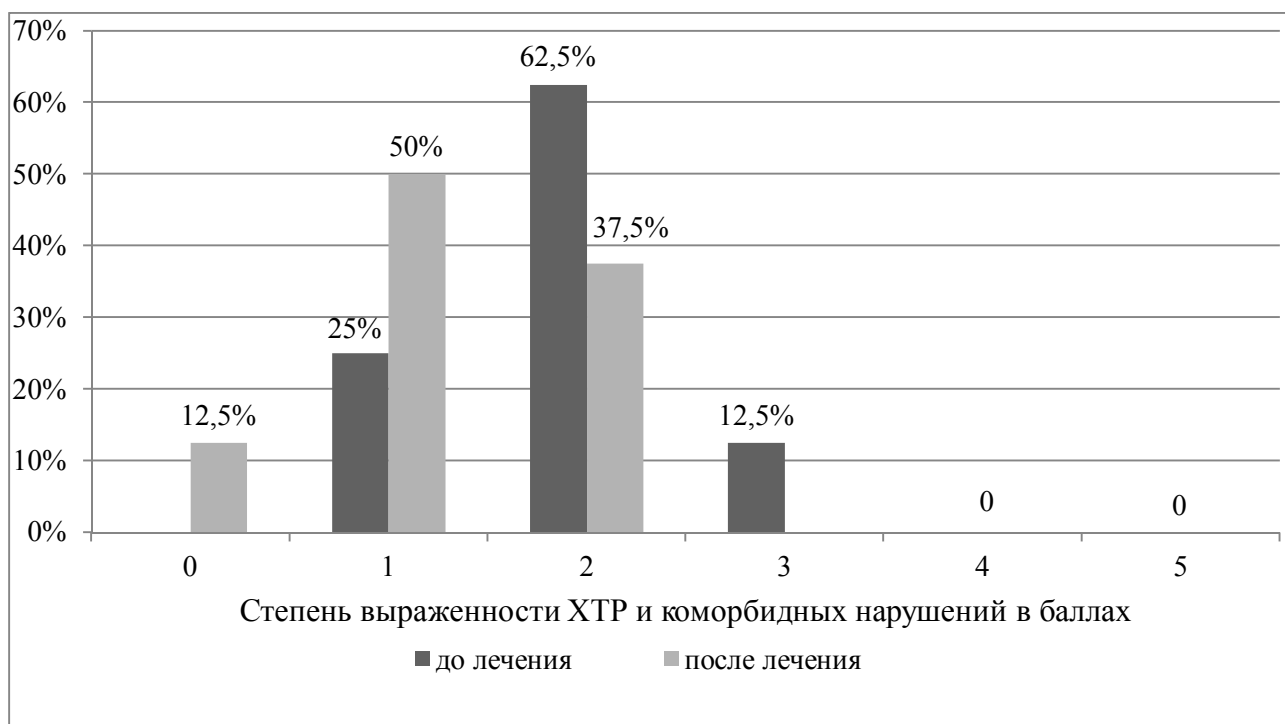
Во II группе у 77,4% (n=24) пациентов в ходе лечения ПСПД отмечалось статистически значимое ( $p < 0,05$ ) улучшение клинической картины тиков; число детей с нарушениями поведения статистически значимо ( $p < 0,05$ ) уменьшилось с 80,6% (n=25) до лечения до 32,3% (n=10) после лечения – из 25 детей и подростков с нарушениями поведения улучшение отмечалось у 60% (n=15) больных. Динамики когнитивных нарушений не отмечалось (таблица 41).

**Результаты лечения ХТР и коморбидных нарушений ПСПД во II группе**

| Признаки выраженности ХТР и коморбидных нарушений | До лечения |      | После лечения |                   |
|---------------------------------------------------|------------|------|---------------|-------------------|
|                                                   | Абс.       | %    | Абс.          | %                 |
| Тики                                              | 31         | 100  | 7             | 22,6 <sup>1</sup> |
| Эпилептиформная активность                        | 0          | 0    | 0             | 0                 |
| Эпилептические приступы                           | 0          | 0    | 0             | 0                 |
| Нарушения поведения <sup>1</sup>                  | 25         | 80,6 | 10            | 32,3 <sup>1</sup> |
| Когнитивные нарушения                             | 5          | 16,1 | 5             | 16,1              |

<sup>1</sup> - статистически значимые различия по критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ )

Анализ распределения степени тяжести ХТР и коморбидных нарушений на фоне терапии АЭП ( $n=8$ ) во II группе показал, что до лечения легкая степень выраженности ХТР и коморбидных нарушений отмечалась у 25% ( $n=2$ ) детей и подростков, а умеренная степень – у 75,0% ( $n=6$ ) больных; после лечения легкая степень нарушений регистрировалась у 72,5% ( $n=5$ ) пациентов, а умеренная степень – у троих детей (37,5%) - рисунок 22.



**Рисунок 22.** Частота встречаемости степени тяжести во II группе на фоне лечения АЭП

Статистически значимое ( $p<0,05$ ) улучшение в клинической картине тиков отмечалось в 62,5% ( $n=5$ ) случаев, из 6 детей с нарушением поведения улучшение отмечалось только у одного ребенка (16,7%) (таблица 42).

Таблица 42

### Результаты лечения ХТР и коморбидных нарушений АЭП во II группе

| Признаки выраженности ХТР и коморбидных нарушений | До лечения |      | После лечения |                   |
|---------------------------------------------------|------------|------|---------------|-------------------|
|                                                   | Абс.       | %    | Абс.          | %                 |
| Тики                                              | 8          | 100  | 3             | 37,5 <sup>1</sup> |
| Эпилептиформная активность                        | 0          | 0    | 0             | 0                 |
| Эпилептические приступы                           | 0          | 0    | 0             | 0                 |
| Нарушения поведения                               | 6          | 75,0 | 6             | 75,0              |
| Когнитивные нарушения                             | 1          | 12,5 | 1             | 12,5              |

<sup>1</sup>указаны статистически значимые различия по критерию Вилкоксона ( $p<0,05$ )

Таким образом, в группе пациентов без эпилептиформной активности на ЭЭГ наиболее эффективными являются ПСПД со статистически значимым улучшением в клинической картине тиков и нарушений поведения.

### 4.3. Переносимость препаратов

Переносимость препаратов оценивалась по объективным лабораторным, физикальным и клиническим симптомам. Нежелательные явления (НЯ) на фоне лечения были зарегистрированы у 27,6% ( $n=32$ ) пациентов: достоверно чаще ( $p<0,001$ ) – на фоне терапии ПСПД (44,2% ( $n=23$ )) в сравнении с числом пациентов, получавших АЭП (20% ( $n=7$ )) и производные ГАМК (3,6% ( $n=2$ )).

На фоне лечения препаратами группы ПСПД в 28,9% ( $n=15$ ) случаях отмечалась сонливость; в 26,9% ( $n=14$ ) – утомляемость; у 23,1% ( $n=12$ ) больных была выявлена прибавка массы тела, которая составила в среднем  $3,1 \pm 1,6$  кг к 6 месяцу терапии; в 5,8% случаев ( $n=3$ ) была выявлена гиперпролактинемия и гинекомастия; у 15,4% ( $n=8$ ) больных – ажитация и раздражительность; у 23,1%

(n=12) – снижение памяти и внимания; гиперсаливация зарегистрирована у 7,7% (n=4) детей (таблица 43).

Таблица 43

**Наиболее частые нежелательные явления (более 5%) на фоне терапии тремя группами препаратов**

| Нежелательные явления              | Группы препаратов, число детей |                |                                |
|------------------------------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|
|                                    | АЭП<br>(n=35)                  | ПСПД<br>(n=52) | Производ-ные<br>ГАМК<br>(n=55) |
| Сонливость                         | 8,6% (n=3)                     | 28,9% (n=15)   | 3,6% (n=2)                     |
| Утомляемость                       | 8,6% (n=3)                     | 26,9% (n=14)   | -                              |
| Увеличение массы тела              | 14,3% (n=5)                    | 23,1% (n=12)   | -                              |
| Гиперпролактинемия<br>гинекомастия | -                              | 5,8% (n=3)     | -                              |
| Ажитация и<br>раздражительность    | -                              | 15,4% (n=8)    | -                              |
| Когнитивные нарушения              | 11,4% (n=4)                    | 23,1% (n=12)   | -                              |
| Гиперсаливация                     | -                              | 7,7% (n=4)     | -                              |
| Ранняя и поздняя дискинезия        | -                              | 5,8% (n=3)     | -                              |

На фоне терапии ПСПД в случае применения метоклопрамида более 12 месяцев у 5,8% (n=3) детей регистрировалась дискинезия. В двух случаях отмечалась классическая поздняя (оро-букко-лингвальная) дискинезия с ритмичными движениями, захватывающими нижнюю челюсть, круговую мышцу рта и языка, с перекачиванием и непроизвольным высывыванием языка, и в одном случае - ранняя дискинезия в виде спазма лицевой мускулатуры и спастической кривошеи. Нежелательный эффект в виде дискинезии потребовал отмены препаратов у всех пациентов (n=3).

На фоне терапии АЭП отмечались сонливость в 8,6% (n=3) случаев; утомляемость – в 8,6% (n=3) случаев; прибавка массы тела - у 14,3% (n=5) больных, которая составила в среднем  $2,9 \pm 1,6$  кг к 6 месяцу терапии. На фоне терапии АЭП у двоих пациентов потребовалась отмена препарата спустя 1 месяц

после начала лечения из-за увеличения массы тела, сонливости и снижения памяти; у остальных больных побочные эффекты носили временный характер и не требовали отмены препарата.

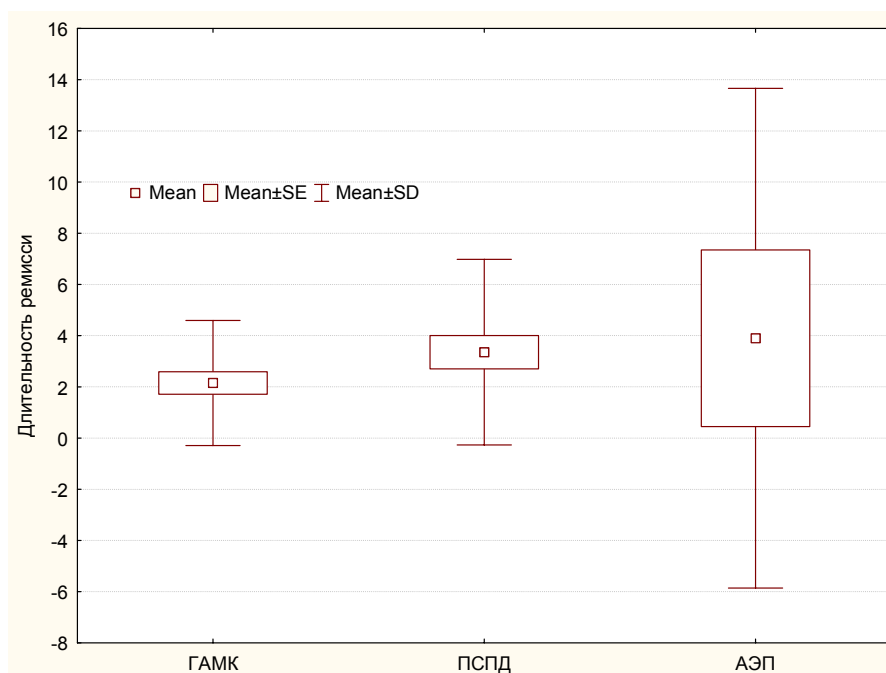
На фоне терапии ПСПД в связи с НЯ отмена препарата потребовалась у 13,5% (n=7) пациентов в связи с ажитацией и гиперсаливацией (n=1), поздней дискинезией (n=3) и возникновением эпилептических приступов (n=3). На фоне терапии производными ГАМК была зарегистрирована сонливость у 7,3% (n=2) детей. Гематологические, гепатобилиарные нарушения и изменения на ЭКГ на фоне лечения различными группами препаратов не были зарегистрированы.

Таким образом, назначение нейролептиков в течение длительного периода (более 6 месяцев) может приводить к развитию побочных эффектов у 44,2% пациентов, что ограничивает их длительное и непрерывное применение в терапии ХТР.

Проведенный анализ показал наличие статистически значимых различий в продолжительности лечения тремя видами препаратов ( $p=0,00001$ ) в I группе. Продолжительность лечения АЭП в I группе составила  $19,8 \pm 10,7$  месяцев, что больше в сравнении с ПСПД ( $15,1 \pm 16,3$  месяцев) и производными ГАМК ( $3,0 \pm 0,9$  месяцев). Возможность длительной терапии АЭП обусловлена лучшей переносимостью в сравнении с ПСПД.

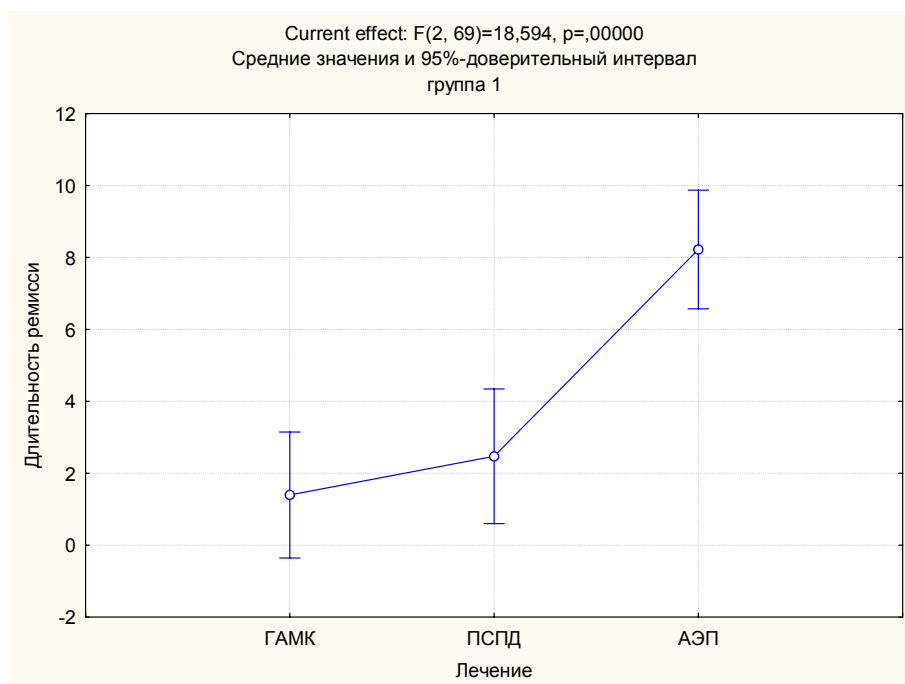
Во II группе также выявлены статистически значимые различия в длительности лечения тремя исследуемыми группами препаратов ( $p=0,00001$ ). Длительность терапии АЭП во II группе составила на фоне терапии  $8,8 \pm 8,1$  месяцев, ПСПД -  $9,0 \pm 7,1$  месяцев, производными ГАМК –  $3,5 \pm 1,0$  месяцев, что значительно меньше в сравнении с продолжительностью лечения ПСПД и АЭП.

Длительность ремиссии ХТР на фоне терапии различными препаратами имела статистически значимые различия только в I группе ( $p=0,00001$ ). Данные представлены на рисунке 23.



**Рисунок 23.** Длительность ремиссии на фоне терапии производными ГМК, ПСПД и АЭП в I группе (среднее значение, стандартная ошибка и стандартное отклонение)

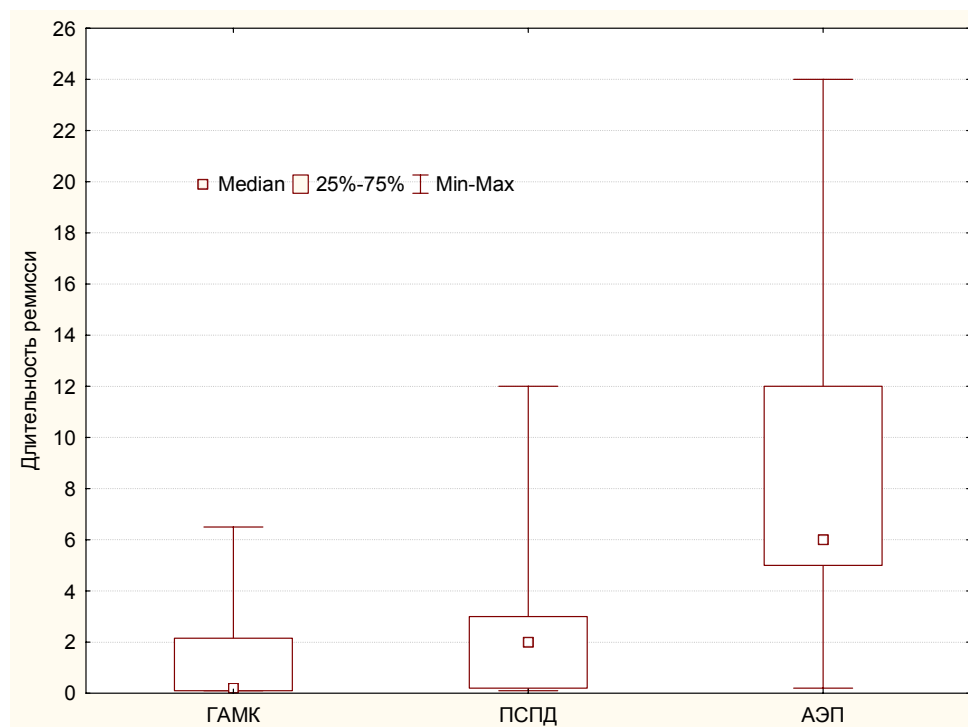
Выявлены различия в длительности ремиссии на фоне терапии производными ГМК и АЭП ( $p < 0,0001$ ), а также на фоне лечения ПСПД и АЭП ( $p = 0,0001$ ) в I группе (рисунок 24).



**Рисунок 24.** Длительность ремиссии на фоне терапии производными ГМК, ПСПД и АЭП в I группе (среднее значение и его 95% доверительный интервал)

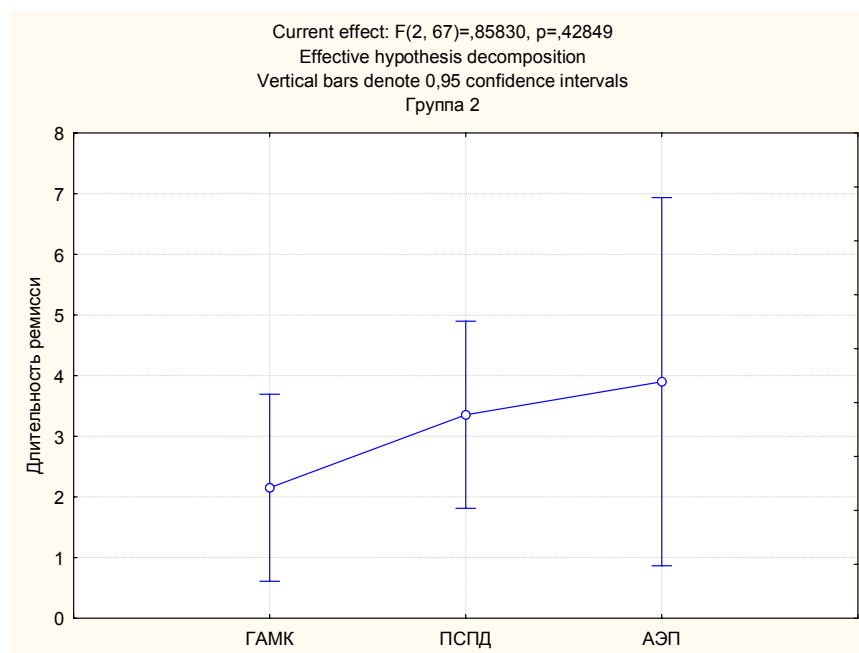
На фоне терапии АЭП в I группе длительность ремиссии составила  $8,2 \pm 6,2$  месяцев и достоверно отличалась ( $p=0,0001$ ) от длительности ремиссии на фоне терапии ПСПД ( $2,5 \pm 3,0$  месяцев) и на фоне терапии производными ГАМК ( $1,4 \pm 2,2$  месяцев). Длительность ремиссии ТР более 6 месяцев на фоне терапии АЭП зарегистрирована у 66,7 % ( $n=18$ ) детей и подростков.

Длительность ремиссии во II группе на фоне терапии производными ГАМК, ПСПД и АЭП достоверно не отличалась ( $p=0,17$ ) и составила  $2,0 \pm 2,5$  месяцев на фоне терапии производными ГАМК,  $3,4 \pm 3,6$  месяцев – на фоне терапии ПСПД и  $3,9 \pm 9,8$  месяцев – на фоне терапии АЭП (рисунок 25). Длительность ремиссии более 6 месяцев на фоне терапии ПСПД регистрировалась у 41,9% ( $n=13$ ) детей II группы.



**Рисунок 25.** Длительность ремиссии на фоне терапии производными ГАМК, ПСПД и АЭП во II группе (медиана, верхний и нижний квартили)

Среднее значение и его 95% доверительный интервал длительности ремиссии на фоне терапии производными ГАМК, ПСПД и АЭП во II группе представлены на рисунке 26.



**Рисунок 26.** Длительность ремиссии на фоне терапии производными ГАМК, ПСПД и АЭП во II группе (среднее значение и его 95% доверительный интервал)

#### 4.5. Визуальный анализ электроэнцефалограмм на фоне терапии ХТР

В I группе пациентов частотные характеристики фоновой активности, соответствующие возрасту, достоверно чаще выявлялись у пациентов ( $p<0,01$ ) на фоне терапии производными ГАМК (в 75,0%,  $n=18$ ) в сравнении с пациентами, не получавшими лечение (58,8%,  $n=30$ ), принимавшими ПСПД (52,4%,  $n=11$ ) и антиконвульсанты (59,3%,  $n=16$ ), - достоверно чаще ( $p<0,05$ ) в возрасте 7-12 лет (80,0%,  $n=12$ ) в сравнении возрастной группой 3-6 лет (таблица 44). Доминирование высокоамплитудного низкочастотного бета-ритма выявлено у двоих пациентов (1,7%) до лечения и на фоне терапии производными ГАМК одинаково часто в двух группах. Эпилептиформные изменения на ЭЭГ в I группе до лечения достоверно чаще регистрировались в возрастной группе 7-12 лет (66,6%,  $n=34$ ). Во II группе пациентов достоверных отличий в представленности частотных характеристик фоновой активности, соответствующих возрасту, не зарегистрировано (таблица 45).

### Характеристика фона ЭЭГ пациентов I группы на фоне терапии

| Число больных (n=54), возрастные группы |                                                   |                             |                              |               |                               |                            |              |                           |              |              |                             |               |              |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|-------------------------------|----------------------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|-----------------------------|---------------|--------------|
| Изменения фоновой активности на ЭЭГ     |                                                   | Без лечения<br>n=51         |                              |               | Производные ГАМК<br>n=24      |                            |              | ПСПД<br>n=21              |              |              | АЭП<br>(n=27)               |               |              |
|                                         |                                                   | 3-6<br>n=15                 | 7-12<br>n=34                 | 13-15<br>n=2  | 3-6<br>n=8                    | 7-12<br>n=15               | 13-15<br>n=1 | 3-6<br>n=4                | 7-12<br>n=13 | 13-15<br>n=4 | 3-6<br>n=7                  | 7-12<br>n=16  | 13-15<br>n=4 |
| Фон                                     | Частота основного ритма, соответствующая возрасту | 7<br>(46,7%)                | 21<br>(61,8%) <sup>5</sup>   | 2<br>(100%)   | 5<br>(62,5%)                  | 12<br>(80,0%) <sup>5</sup> | 1<br>(100%)  | -                         | 9<br>(69,2%) | 2<br>(50%)   | 3<br>(42,9%)                | 10<br>(62,5%) | 3<br>(75%)   |
|                                         |                                                   | 58,8% (n=30) <sup>1</sup>   |                              |               | 75,0% (n=18) <sup>2,3,4</sup> |                            |              | 11 (52,4%)                |              |              | 16 (59,3%)                  |               |              |
|                                         | Доминирование высокоамплитудного бета-ритма       | -                           | 1<br>(2,9%)                  | -             | -                             | 1<br>(2,9%)                | -            | -                         | -            | -            | -                           | -             | -            |
|                                         |                                                   | 2,0% (n=1)                  |                              |               | 4,2% (n=1)                    |                            |              |                           |              |              |                             |               |              |
|                                         | Повышение индекса медленноволновой активности     | 53,3% <sup>6</sup><br>(n=8) | 35,3%<br>(n=12)              | -             | 3<br>(37,5%)                  | 2<br>(13,3%)               | -            | 4<br>(100%)               | 4<br>(30,8%) | 2<br>(50%)   | 4<br>(57,1%) <sup>6</sup>   | 6<br>(37,5%)  | 1<br>(25%)   |
|                                         |                                                   | 39,2% (n=20)                |                              |               | 20,8% (n=5)                   |                            |              | 47,6% (n=10) <sup>1</sup> |              |              | 40,7% (n=11) <sup>1,4</sup> |               |              |
|                                         | Эпилептиформная активность                        | 29,4%<br>(n=15)             | 66,6% <sup>5</sup><br>(n=34) | 3,9%<br>(n=2) | -                             | -                          | -            | -                         | -            | -            | -                           | -             | -            |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении группой пациентов, получавших производные ГАМК

<sup>2</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении группой пациентов, получавших нейролептики

<sup>3</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении группой пациентов, получавших антиконвульсанты

<sup>4</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении группой пациентов, не получавших лечение

<sup>5</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении с показателями в возрастной группе 3-6 лет

<sup>6</sup> – статистически значимые различия (p<0,05) в сравнении с показателями в возрастной группе 7-12 лет

### Характеристика фона ЭЭГ пациентов II группы на фоне терапии

| Число больных (n=62), возрастные группы |                                                   |                           |                 |                |                             |                 |              |                |                 |               |               |              |               |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|----------------|-----------------------------|-----------------|--------------|----------------|-----------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| Изменения фоновой активности на ЭЭГ     |                                                   | Без лечения<br>n=58       |                 |                | Производные ГАМК<br>n=31    |                 |              | ПСПД<br>n=31   |                 |               | АЭП<br>n=8    |              |               |
|                                         |                                                   | 3-6<br>n=10               | 7-12<br>n=37    | 13-15<br>n=11  | 3-6<br>n=9                  | 7-12<br>n=17    | 13-15<br>n=4 | 3-6<br>n=4     | 7-12<br>n=24    | 13-15<br>n=3  | 3-6<br>n=1    | 7-12<br>n=4  | 13-15<br>n=3  |
| Фон                                     | Частота основного ритма, соответствующая возрасту | 40%<br>(n=4)              | 56,8%<br>(n=21) | 81,8%<br>(n=9) | 33,3%<br>(n=3)              | 76,5%<br>(n=13) | 75,0%<br>n=3 | 75,0%<br>(n=3) | 50,0%<br>(n=12) | 100%<br>(n=3) |               | 75%<br>(n=3) | 100%<br>(n=3) |
|                                         |                                                   | 58,6% (n=34)              |                 |                | 67,8% (n=21)                |                 |              | 58,1% (n=18)   |                 |               | 75% (n=6)     |              |               |
|                                         | Доминирование высокоамплитудного бета-ритма       | -                         | 2,8%<br>(n=1)   | -              | -                           | 5,9%<br>(n=1)   | -            | -              | -               | -             | -             | -            | -             |
|                                         |                                                   | 1,7% (n=1)                |                 |                | 3,2% (n=1)                  |                 |              | -              |                 |               | -             |              |               |
|                                         | Повышение индекса медленноволновой активности     | 60% <sup>6</sup><br>(n=6) | 40,5%<br>(n=15) | 18,2%<br>(n=2) | 66,6% <sup>6</sup><br>(n=6) | 17,7%<br>(n=3)  | 25%<br>(n=1) | 25,0%<br>(n=1) | 50,0%<br>(n=12) | -             | 100%<br>(n=1) | 25%<br>(n=1) | -             |
|                                         |                                                   | 39,7% (n=23)              |                 |                | 29% (n=9)                   |                 |              | 41,9% (n=13)   |                 |               | 25% (n=2)     |              |               |

### *Эпилептиформные изменения на ЭЭГ пациентов с ХТР*

У детей I группы регистрировалась региональная (мультирегиональная) эпилептиформная активность, как единичных эпилептиформных комплексов «спайк-волна», «острая-медленная волна», так и собранных в группы с индексом, достигающим на некоторых эпохах записи до 50-85%, - достоверно реже на фоне приема антиэпилептических препаратов ( $p < 0,001$ ) – в 74,1% ( $n=20$ ) случаев по сравнению с пациентами, не получавшими лечение – в 96,1% случаев ( $n=49$ ), на фоне приема производных ГАМК – у 83,3% ( $n=20$ ) пациентов и на фоне лечения нейролептиками – у 95,2% ( $n=20$ ).

Наиболее часто ( $p < 0,005$ ) регистрировался паттерн «спайк-волна»: достоверно чаще – в 76,2% ( $n=16$ ) случаев у детей, получавших лечение ПСПД ( $p < 0,005$ ), в сравнении с пациентами, не получавшими лечение (51% ( $n=26$ ), получавших производные ГАМК (33,3%,  $n=8$ ), и АЭП (40,7%,  $n=11$ ). У пациентов, не получавших лечение, паттерн «спайк-волна» регистрировался достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет (60%,  $n=9$ ) в сравнении с возрастной группой 7-12 лет (44,1%,  $n=15$ ). Паттерн «острая-медленная волна» регистрировался с частотой от 11,1% ( $n=3$ ) на фоне лечения АЭП до 23,8% ( $n=5$ ) у пациентов, получавших ПСПД. Паттерн «полиспайк-волна» регистрировался у 2 пациентов с юношеской миоклонической эпилепсией (ЮМЭ) в 1,7% случаев от общего числа пациентов: в 2 случаях без лечения (3,9%) и у 1 пациента (4,2%) на фоне терапии производными ГАМК. Паттерны ДЭРД были зарегистрированы у 1/3 пациентов с эпилептиформной активностью: в 35,3% ( $n=18$ ) случаев у пациентов, не получавших лечение; в 41,7% ( $n=10$ ) случаев у пациентов, получавших производные ГАМК (достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в возрасте 3-6 лет (62,5%,  $n=5$ ); в 19% ( $n=4$ ) – у пациентов, получавших ПСПД, и в 37% ( $n=10$ ) – у пациентов, получавших АЭП. Во всех случаях паттерны ДЭРД чаще регистрировались в возрасте от 4 до 12 лет.

Данные представлены в таблице 46.

Таблица 46

### Эпилептиформные изменения на ЭЭГ пациентов с ХТР на фоне терапии

| Число больных (n=54), возрастные группы |                                   |                       |                            |                            |              |                          |               |              |                                |               |              |                                |              |              |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|---------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------|
| активность                              |                                   |                       | Без лечения<br>n=51        |                            |              | Производные ГАМК<br>n=24 |               |              | ПСПД<br>n=21                   |               |              | АЭП<br>n=27                    |              |              |
|                                         |                                   |                       | 3-6<br>n=15                | 7-12<br>n=34               | 13-15<br>n=2 | 3-6<br>n=8               | 7-12<br>n=15  | 13-15<br>n=1 | 3-6<br>n=4                     | 7-12<br>n=13  | 13-15<br>n=4 | 3-6<br>n=7                     | 7-12<br>n=16 | 13-15<br>n=4 |
| Эпилептиформная активность              | Региональная (мультирегиональная) | Единичные             | 6<br>(40%)                 | 20<br>(58,8%) <sup>5</sup> | 2<br>(100%)  | 2<br>(25%)               | 9<br>(60%)    | 1<br>(100%)  | 2<br>(50%)                     | 10<br>(76,9%) | 3<br>(75%)   | 3<br>(42,9%)                   | 12<br>(75%)  | 2<br>(50%)   |
|                                         |                                   |                       | 28<br>(54,9%) <sup>3</sup> |                            |              | 12<br>(50,0%)            |               |              | 15<br>(71,4%) <sup>1,4</sup>   |               |              | 17<br>(63,0%) <sup>1,4</sup>   |              |              |
|                                         |                                   | Продолжи-<br>тельные  | 8<br>(53,3%) <sup>6</sup>  | 13<br>(38,2%)              | -            | 6<br>(75%) <sup>6</sup>  | 2<br>(13,3%)  | —            | 2<br>(50%)                     | 3<br>(23,1%)  | -            | 1<br>(14,3%)                   | 1<br>(6,3%)  | 1<br>(25%)   |
|                                         |                                   |                       | 21<br>(41,2%)              |                            |              | 8<br>(33,3%)             |               |              | 5<br>(23,8%)                   |               |              | 3<br>(11,1%)                   |              |              |
|                                         |                                   | Всего<br>регион.      | 14<br>(93,3%)              | 33<br>(97,1%)              | 2<br>(100%)  | 8<br>(100%)              | 11<br>(73,3%) | 1<br>(100%)  | 4<br>(100%)                    | 13<br>(100%)  | 3<br>(75%)   | 4<br>(57,1%)                   | 12<br>(75%)  | 3<br>(75%)   |
|                                         |                                   |                       | 49<br>(96,1%)              |                            |              | 20<br>(83,3%)            |               |              | 20<br>(95,2%)                  |               |              | 20<br>(74,1%) <sup>1,2,4</sup> |              |              |
|                                         |                                   | БЛС                   | 6<br>(40%) <sup>6</sup>    | 6<br>(17,7%)               | 1<br>(50%)   | 4<br>(50%)               | 1<br>(6,7%)   | -            | 3<br>(75%) <sup>1</sup>        | 5<br>(38,5%)  | 1<br>(25%)   | -                              | 1<br>(6,3%)  | 1<br>(25%)   |
|                                         |                                   |                       | 13<br>(25,5%)              |                            |              | 4<br>(16,7%)             |               |              | 9<br>(42,9%) <sup>1,3,4</sup>  |               |              | 2<br>(7,4%)                    |              |              |
|                                         |                                   | Регион.<br>замедление | 1<br>(6,7%)                | 8<br>(23,5%)               | 2<br>(100%)  | -                        | 3<br>(20%)    | -            | 1<br>(25%)                     | 8<br>(61,5%)  | 1<br>(25%)   | -                              | 1<br>(6,3%)  | 2<br>(50%)   |
|                                         |                                   |                       | 11<br>(21,6%)              |                            |              | 3<br>(12,5%)             |               |              | 10<br>(47,6%) <sup>1,3,4</sup> |               |              | 3<br>(11,1%)                   |              |              |
|                                         | Генерализован-<br>ные             |                       | 1<br>(6,7%)                | 1<br>(2,9%)                | -            | -                        | 1<br>(6,7%)   | -            | -                              | -             | -            | -                              | -            | -            |
|                                         |                                   |                       | 2<br>(3,9 %)               |                            |              | 1<br>(4,2%)              |               |              | -                              |               |              | -                              |              |              |

Продолжение таблицы 49

|          |                     |                            |               |             |                            |              |             |                                    |               |             |                            |              |            |
|----------|---------------------|----------------------------|---------------|-------------|----------------------------|--------------|-------------|------------------------------------|---------------|-------------|----------------------------|--------------|------------|
| паттерны | ОМВ                 | 1<br>(6,7%)                | 7<br>(20,6%)  | 1<br>(50%)  | -                          | -            | -           | -                                  | 4<br>(30,8%)  | 1<br>(25%)  | -                          | 2<br>(12,6%) | 1<br>(25%) |
|          |                     | 9<br>(17,7%)               |               |             | -                          |              |             | 5<br>(23,8%)                       |               |             | 3<br>(11,1%)               |              |            |
|          | Спайк-<br>волна     | 9<br>(60%) <sup>6</sup>    | 15<br>(44,1%) | 2<br>(100%) | 3<br>(37,5%)               | 5<br>(33,3%) | -           | 2<br>(50%)                         | 10<br>(76,9%) | 4<br>(100%) | 2<br>(28,6%)               | 7<br>(43,8%) | 2<br>(50%) |
|          |                     | 26<br>(51%) <sup>8,9</sup> |               |             | 8<br>(33,3%)               |              |             | 16<br>(76,2%) <sup>1,3,4,8,9</sup> |               |             | 11<br>(40,7%) <sup>8</sup> |              |            |
|          | Полиспайк-<br>волна | 1<br>(6,7%)                | 1<br>(2,9%)   | -           | -                          | 1<br>(6,7%)  | -           | -                                  | -             | -           | -                          | -            | -          |
|          |                     | 2<br>(3,9%)                |               |             | 1<br>(4,2%)                |              |             | -                                  |               |             | -                          |              |            |
|          | ДЭРД                | 8<br>(53,3%) <sup>6</sup>  | 10<br>(29,4%) |             | 5<br>(62,5%) <sup>6</sup>  | 4<br>(26,7%) | 1<br>(100%) | 2<br>(50%)                         | 2<br>(15,4%)  |             | 4<br>(57,1%)               | 6<br>(37,5%) |            |
|          |                     | 18<br>(35,3%)              |               |             | 10<br>(41,7%) <sup>2</sup> |              |             | 4<br>(19,1%)                       |               |             | 10<br>(37,0%)              |              |            |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших производные ГАМК

<sup>2</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших нейролептики

<sup>3</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших антиконвульсанты

<sup>4</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, не получавших лечение

<sup>5</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в возрастной группе 3-6 лет

<sup>6</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в возрастной группе 7-12 лет

<sup>7</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в возрастной группе 13-15 лет

<sup>8</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой пациентов с зарегистрированным паттерном «ОМВ»

<sup>9</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой пациентов с зарегистрированным паттерном «ДЭРД»

У детей I группы преобладала региональная (мультирегиональная) эпилептиформная активность единичных эпилептиформных комплексов ( $p < 0,05$ ) и регистрировалась у 54,9% ( $n=28$ ) пациентов, не получавших лечение, у 50,0% ( $n=12$ ) пациентов, получавших производные ГАМК, у 71,4% ( $n=15$ ) пациентов, получавших ПСПД, и у 66,7% ( $n=18$ ), получавших антиконвульсанты. Региональная (мультирегиональная) продолженная эпилептиформная активность регистрировалась в 33,3% ( $n=8$ ) случаев на фоне лечения производными ГАМК, в 23,8% ( $n=5$ ) случаев – на фоне терапии ПСПД и только у 3 пациентов (11,1%), получавших АЭП, - достоверно реже ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой пациентов, не получавших лечение (41,2%, ( $n=21$ )). Во всех возрастных группах преобладал низкий индекс представленности эпилептиформной активности (до 30%), ( $p < 0,05$ ). В подгруппе пациентов с паттернами «ДЭРД» низкий индекс представленности региональной (мультирегиональной) продолженной эпилептиформной активности паттернов «ДЭРД» (до 30%) достоверно преобладал у пациентов, не получавших лечение (60%,  $n=6$ ), а также на фоне терапии производными ГАМК (70%,  $n=7$ ) и антиконвульсантами (90%,  $n=9$ ); достоверно чаще – на фоне терапии АЭП ( $p < 0,05$ ). У пациентов, получавших ПСПД, одинаково часто (в 50%,  $n=2$ ) регистрировался как низкий, так и средний индекс (от 30 до 50%) представленности продолженной эпилептиформной активности паттернов «ДЭРД». Высокий индекс (до 85% во сне) был зарегистрирован у 1 пациента (10%) с продолженной эпилептиформной активностью во сне без приступов, не получавшего лечение. До 20,8% пациентов имели усиление эпилептиформной активности паттернов ДЭРД во время сна в виде увеличения индекса представленности до 50 – 85% без достоверной разницы у пациентов, не получавших лечение, а также принимавших производные ГАМК и ПСПД. Усиление эпилептиформной активности паттернов ДЭРД во сне выявлялось только у 1 пациента (3,7%) на фоне приема АЭП в течение 12 месяцев.

Генерализованная эпилептиформная активность в виде генерализованных разрядов «полиспайк-волна» регистрировалась у 2 пациентов с юношеской

миоклонической эпилепсией: у двух пациентов (3,9%), не получавших АЭП, и у одного пациента на фоне приема производных ГАМК (4,2%). Генерализованная эпилептиформная активность была купирована во всех случаях после назначения АЭП.

Феномен вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) был зарегистрирован у 18 пациентов (1/3 пациентов I группы), из них 55,6% (n=10) у пациентов с эпилепсией, и достоверно чаще ( $p<0,05$ ) встречался у больных, принимавших ПСПД (42,9%, n=9), с преобладанием ( $p<0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет (75%, n=3), в сравнении с пациентами, не получавшими лечение (25,5%, n=13), получавшими производные ГАМК (16,7%, n=4) и АЭП (7,4%, n=2). Регионарное замедление тета и дельта диапазона в I группе достоверно чаще ( $p<0,05$ ) преобладало у пациентов, получавших ПСПД (47,6%, n=10) в сравнении с пациентами, не получавшими лечение (21,6%, n=11), получавшими производные ГАМК (12,5%, n=3) и АЭП (11,1%, n=3), и в сравнении с пациентами II группы (до 10,3%), и преобладало в лобно-височных и теменно-затылочных областях ( $p<0,05$ ) без достоверной разницы во всех возрастных группах.

При проведении функциональных проб с ритмической фотостимуляцией (3-25 Гц) усиление эпилептиформной активности по представленности и амплитуде отмечалось у 26,7% (n=8) пациентов, не получавших лечение; в 33,3% (n=7) случаев - у пациентов, получавших ПСПД; в 8,3% (n=2) случаев - у пациентов, получавших лечение производными ГАМК, и у 11,1% пациентов (n=3) - на фоне терапии АЭП, без достоверной разницы в подгруппах. Усиление эпилептиформной активности при проведении пробы с гипервентиляцией отмечалось от 7,2% (n=2) пациентов, получавших АЭП, а также - до 23,8% (n=5) случаев у пациентов, получавших лечение ПСПД, без достоверной разницы в подгруппах.

Достоверно чаще ( $p<0,05$ ) регистрировалась лобно-теменно-центральная региональная акцентуация эпилептиформной активности с достоверным уменьшением акцентуации на фоне лечения антиконвульсантами ( $p<0,05$ ) (продолжительность лечения от 6 месяцев до 3 лет). Данные представлены в таблице 47.

Таблица 47

**Регион акцентуации эпилептиформной активности на ЭЭГ пациентов с ХТР на фоне терапии**

| Число больных (n=54), возрастные группы |   |               |                               |               |              |                                     |              |              |                                         |               |              |                          |              |              |
|-----------------------------------------|---|---------------|-------------------------------|---------------|--------------|-------------------------------------|--------------|--------------|-----------------------------------------|---------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|
| Терапия                                 |   |               | Без лечения<br>n=51           |               |              | Производные ГАМК<br>n=24            |              |              | ПСПД<br>n=21                            |               |              | Антиконвульсанты<br>n=27 |              |              |
| Возраст                                 |   |               | 3-6<br>n=15                   | 7-12<br>n=34  | 13-15<br>n=2 | 3-6<br>n=8                          | 7-12<br>n=15 | 13-15<br>n=1 | 3-6<br>n=4                              | 7-12<br>n=13  | 13-15<br>n=4 | 3-6<br>n=7               | 7-12<br>n=16 | 13-15<br>n=4 |
| Регион                                  | D | O             | 3<br>(20%)                    | 7<br>(20,6%)  | 1<br>(50%)   | 1<br>(12,5%)                        | 3<br>(20%)   | 1<br>(100%)  | 1<br>(25%)                              | 3<br>(23,1%)  | 1<br>(25%)   | 1<br>(14,3%)             | 4<br>(25%)   | 1<br>(25%)   |
|                                         |   |               | 11<br>(21,6%)                 |               |              | 5<br>(20,8%)                        |              |              | 5<br>(23,8%)                            |               |              | 6<br>(22,2%)             |              |              |
|                                         |   | P             | 7<br>(46,7%)                  | 17<br>(50%)   | 2<br>(50%)   | 3<br>(37,5%)                        | 6<br>(40%)   | 1<br>(100%)  | 4<br>(100%)                             | 8<br>(61,5%)  | 2<br>(50%)   | 1<br>(14,3%)             | 5<br>(31,3%) | 1<br>(25%)   |
|                                         |   |               | 26<br>(51%) <sup>5,6,12</sup> |               |              | 10<br>(41,7%) <sup>3,5,6,7,12</sup> |              |              | 14<br>(66,7%) <sup>1,3,4,5,6,7,12</sup> |               |              | 7<br>(25,9%)             |              |              |
|                                         |   | C             | 6<br>(40%)                    | 18<br>(52,9%) | 2<br>(50%)   | 5<br>(62,5%) <sup>10</sup>          | 5<br>(33,3%) | 1<br>(100%)  | 2<br>(50%)                              | 10<br>(76,9%) | 1<br>(25%)   | 2<br>(28,6%)             | 3<br>(18,8%) | -            |
|                                         |   |               | 28<br>(54,9%) <sup>5,6</sup>  |               |              | 11<br>(45,8%) <sup>3,5,6,7,12</sup> |              |              | 13<br>(61,9%) <sup>1,3,5,6,7,12</sup>   |               |              | 5<br>(18,5%)             |              |              |
|                                         |   | F             | 7<br>(46,7%)                  | 14<br>(41,2%) | 1<br>(50%)   | 3<br>(37,5%)                        | 2<br>(13,3)  | -            | 1<br>(25%)                              | 4<br>(30,8%)  | -            | 3<br>(42,9%)             | 4<br>(25%)   | -            |
|                                         |   |               | 22<br>(43,1%) <sup>5,6</sup>  |               |              | 5<br>(20,8%)                        |              |              | 5<br>(23,8%)                            |               |              | 7<br>(25,9%)             |              |              |
|                                         | T | 2<br>(13,3%)  | 11<br>(32,4%)                 | 1<br>(50%)    | 1<br>(12,5%) | 5<br>(33,3%)                        | -            | -            | 7<br>(53,9%)                            | 1<br>(25%)    | 1<br>(14,3%) | 7<br>(43,8%)             | -            |              |
|                                         |   | 14<br>(27,5%) |                               |               | 6<br>(25,0%) |                                     |              | 8<br>(38,1%) |                                         |               | 8<br>(29,6%) |                          |              |              |
| S                                       | O | 3<br>(20%)    | 4<br>(11,8%)                  | -             | 1<br>(12,5%) | -                                   | -            | 1<br>(25%)   | 4<br>(30,8%)                            | -             | 1<br>(14,3%) | 1<br>(6,3%)              | 1<br>(25%)   |              |
|                                         |   | 7<br>(13,7%)  |                               |               | 1<br>(4,2%)  |                                     |              | 5<br>(23,8%) |                                         |               | 3<br>(11,1%) |                          |              |              |

Продолжение таблицы 49

|  |  |          |                                |               |            |              |              |   |                                      |              |            |              |              |            |
|--|--|----------|--------------------------------|---------------|------------|--------------|--------------|---|--------------------------------------|--------------|------------|--------------|--------------|------------|
|  |  | <b>P</b> | 5<br>(33,3%)                   | 9<br>(26,5%)  | -          | 2<br>(25%)   | 2<br>(13,3%) | - | 2<br>(50%)                           | 8<br>(61,5%) | 1<br>(25%) | 1<br>(14,3%) | 1<br>(6,3%)  | 1<br>(25%) |
|  |  |          | 14<br>(27,5%)                  |               |            | 4<br>(16,7%) |              |   | 11<br>(52,4%) <sup>1,3,4,5,6,7</sup> |              |            | 3<br>(11,1%) |              |            |
|  |  | <b>C</b> | 7<br>(46,7%)                   | 17<br>(50%)   | -          | 4<br>(50%)   | 2<br>(13,3%) | - | 1<br>(25%)                           | 6<br>(46,2%) | 1<br>(25%) | 2<br>(28,6%) | 1<br>(6,3%)  | 2<br>(50%) |
|  |  |          | 24<br>(47,1%) <sup>5,6,8</sup> |               |            | 6<br>(25,0%) |              |   | 8<br>(38,1%) <sup>5,6</sup>          |              |            | 5<br>(18,5%) |              |            |
|  |  | <b>F</b> | 9<br>(60%) <sup>10</sup>       | 13<br>(38,2%) | 1<br>(50%) | 3<br>(37,5%) | -            | - | -                                    | 4<br>(30,8%) | -          | 2<br>(28,6%) | 2<br>(12,6%) | 2<br>(50%) |
|  |  |          | 23<br>(45,1%) <sup>5,6</sup>   |               |            | 3<br>(12,5%) |              |   | 4<br>(19,1%)                         |              |            | 6<br>(22,2%) |              |            |
|  |  | <b>T</b> | 5<br>(33,3%)                   | 12<br>(35,3%) | -          | 2<br>(25%)   | 3<br>(20%)   | - | -                                    | 4<br>(30,8%) | 1<br>(25%) | 2<br>(28,6%) | 2<br>(12,6%) | 1<br>(25%) |
|  |  |          | 17<br>(33,3%)                  |               |            | 5<br>(20,8%) |              |   | 5<br>(23,8%)                         |              |            | 5<br>(18,5%) |              |            |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших производные ГАМК

<sup>2</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших нейролептики

<sup>3</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших антиконвульсанты

<sup>4</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, не получавших лечение

<sup>5</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении О (затылочное отведение)

<sup>6</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении Т (височное отведение)

<sup>7</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении F (лобное отведение)

<sup>8</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в отведении Р (теменное отведение)

<sup>9</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в возрастной группе 3-6 лет

<sup>10</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в возрастной группе 7-12 лет

<sup>11</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в возрастной группе 13-15 лет

<sup>12</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями в левом полушарии

Наблюдалось перемещение (шифт) эпилептиформной активности из одного полушария в другое при последующих записях ЭЭГ в 5 (9,3%) случаях, что объясняется функциональной природой расстройств, т.к. очаговые изменения на ЭЭГ при органических поражениях головного мозга чаще всего не меняют локализацию.

Принимая во внимание роль дисфункции лобной коры в патогенезе тикозных гиперкинезов, а также её потенциальную эпилептогенность, мы обратили внимание на возраст пациентов, имевших акцент эпилептиформной активности в передних отделах мозга. Средний возраст пациентов с акцентом эпилептиформной активности в правом лобном отведении составил  $8,2 \pm 1,6$  лет, в левом –  $7,5 \pm 1,5$  года, без достоверной разницы, что соответствует возрасту начала развернутой клинической картины тикозного расстройства и, вероятно, может иметь связь с реализацией эпилепсии у пациентов с ХТР.

Проводилось исследование динамики эпилептиформных изменений на ЭЭГ на фоне терапии ХТР (таблица 48).

Таблица 48

**Динамика эпилептиформных изменений на ЭЭГ на фоне терапии ХТР в I группе**

| Динамика ЭЭГ                                              | Группы препаратов, число больных |                         |                           |
|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|
|                                                           | Произв. ГАМК<br>n=24             | ПСПД<br>n=21            | АЭП<br>n=27               |
| Улучшение в первые 3-6 месяцев терапии                    | 2 (8,3%)                         | -                       | 21 (77,8%) <sup>1</sup>   |
| Отсутствие динамики в первые 3-6 месяцев терапии          | 12 (50,0%) <sup>3</sup>          | 7 (33,3%)               | 6 (22,2%)                 |
| Ухудшение                                                 | 5 (20,8%)                        | 10 (47,6%) <sup>1</sup> | –                         |
| Устранение эпилептиформной активности через 6-12 месяцев  | 3 (12,5%)                        | 1 (4,8%)                | 7 (25,2%)                 |
| Устранение эпилептиформной активности через 24-36 месяцев | 7 (29,2%)                        | 4 (19,1%)               | 14 (51,9%) <sup>1,2</sup> |

<sup>1</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших производные ГАМК

<sup>2</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших ПСПД

<sup>3</sup> – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в сравнении группой пациентов, получавших антиконвульсанты

На фоне медикаментозной терапии ХТР у пациентов I группы улучшение на ЭЭГ через 3-6 месяцев от начала лечения в виде снижения представленности эпилептиформной активности достоверно чаще ( $p<0,05$ ) отмечалось на фоне лечения АЭП (77,8%,  $n=21$ ) в сравнении с пациентами, получавшими производные ГАМК (8,3% ( $n=2$ )). На фоне терапии ПСПД (от 3 месяцев до 3 лет), в 47,6% ( $n=10$ ) случаев отмечалось ухудшение ( $p<0,05$ ) при последующих записях ЭЭГ в виде усиления медленноволновой активности (47,6%,  $n=10$ ) и высокоамплитудной низкочастотной бета-активности в передних отделах мозга (14,3%,  $n=3$ ), появления феномена ВБС (42,9%,  $n=9$ ).

На фоне лечения в течение 2-3 лет эпилептиформная активность купировалась у 51,9 % ( $n=14$ ) пациентов, принимавших антиконвульсанты, что достоверно больше ( $p<0,01$ ) в сравнении с результатом лечения производными ГАМК (29,2%, ( $n=7$ )) и ПСПД (19,1% ( $n=4$ )).

Таким образом, наиболее эффективными препаратами в лечении ХТР у пациентов I группы являются АЭП – отмечалось статистически значимое снижение общего балла (ОБ) выраженности ХТР и коморбидной патологии ( $p<0,001$ ). Лечение АЭП оказалось наиболее эффективным в I группе как в отношении тиков (81,5%,  $n=22$ ), так и в отношении снижения амплитуды и индекса представленности эпилептиформной активности на ЭЭГ у 77,8% ( $n=21$ ) детей в течение 3-6 месяцев терапии. Среди детей и подростков с сочетанием ХТР и эпилептических приступов, получавших лечение АЭП ( $n=14$ ), снижение частоты приступов отмечалось у 92,6% ( $n=13$ ) детей и подростков, а полная ремиссия приступов – у 85,7% ( $n=12$ ) пациентов на фоне терапии не менее 2-х лет. Редукция нарушений поведения отмечалась у 50% ( $n=8$ ) детей с поведенческими нарушениями, получавших терапию АЭП ( $n=16$ ).

Среди пациентов I группы, получавших терапию ПСПД более двух лет (38,1% ( $n=8$ )), в 37,5% ( $n=3$ ) случаев на фоне лечения присоединились эпилептические приступы, что составило 14,3% от всех числа больных I группы, получавших ПСПД ( $n=21$ ). Таким образом, длительное назначение ПСПД у

пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ должно проводиться с осторожностью из-за риска развития эпилептических приступов не менее чем в 14,3% случаев.

У детей с ТР и эпилептиформной активностью на ЭЭГ на фоне терапии ГАМК и ПСПД, возникновение приступов отмечалось достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще, чем у пациентов, не получавших лечение. Препараты, снижающие передачу дофамина (нейролептики), усиливают эпилептиформную активность у пациентов с ХТР, что подтверждается выявлением на ЭЭГ феномена вторичной билатеральной синхронизации в 42,9% случаев.

Улучшения в отношении эпилептических приступов, эпилептиформной активности, статистически значимого улучшения нарушений поведения и когнитивных функций на фоне терапии ПСПД и ГАМК в I группе больных не выявлено, что позволяет сделать вывод о низкой эффективности этих препаратов в I группе.

Оценка эффективности терапии во II группе показала, что наиболее выраженные изменения степени тяжести в баллах по Йельской шкале наблюдались на фоне терапии группой ПСПД ( $p < 0,001$ ) в сравнении с производными ГАМК. На фоне лечения АЭП также отмечалось статистически значимое снижение среднего балла тяжести тиков ( $p < 0,011$ ).

Проведенный анализ показал наличие статистически значимых различий в продолжительности лечения тремя видами препаратов ( $p = 0,00001$ ) в I группе. Возможность длительной терапии АЭП обусловлена лучшей переносимостью в сравнении с ПСПД.

Длительность ремиссии ХТР на фоне терапии различными препаратами имела статистически значимые различия только в I группе ( $p = 0,00001$ ). На фоне терапии АЭП в I группе длительность ремиссии составила  $8,2 \pm 6,2$  месяцев и достоверно отличалась ( $p = 0,0001$ ) от длительности ремиссии на фоне терапии ПСПД ( $2,5 \pm 3,0$  месяцев) и производными ГАМК ( $1,4 \pm 2,2$  месяцев). Ремиссия ТР более 6 месяцев зарегистрирована у 66,7 % ( $n = 18$ ) детей и подростков, получавших АЭП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тикозные расстройства являются актуальной проблемой педиатрии и неврологии в связи с высокой распространенностью (до 20% детей школьного возраста), а также социальной значимостью, так как ухудшают качество жизни (Зыков В.П., 2008; Scharf J.M. et al., 2012).

Для всех тиков характерен единый патогенетический механизм – функциональная или органическая дисфункция подкорковых образований и их многочисленных связей, объединяющих анатомические структуры различной локализации с помощью нейромедиаторов (глутамат, аспартат, гамма-аминомасляная кислота, дофамин, серотонин, норадреналин) (Harris K. et al., 2006; Leckman J.F. et al., 2006).

Обсуждается дизонтогенетическая гипотеза синдрома ХТР (Eichele H. et al., 2013), в пользу которой свидетельствует сам факт развития заболевания в период динамического становления мозговых функций и последующее его стационарное или регрессирующее течение.

Известно, что ТР часто сопровождаются коморбидными нарушениями: обсессивно-компульсивными расстройствами, синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, различными когнитивными нарушениями, эпилепсией (Фесенко Ю.А., 2005; Чутко Л.С. и соавт., 2008; Айтбеков К.А., 2011; Freeman R.G. et al., 2007; Cavanna A.E. et al., 2009; Wright A. et al., 2012).

В настоящее время работ, посвященных коморбидности ТР и эпилепсии, в современной литературе недостаточно, несмотря на то, что первые данные литературы о выявлении эпилептиформных изменений у больных с тиками относятся к 60-м годам прошлого столетия (Dolmierski R., Klossowna M., 1958). Схожесть клинических проявлений моторных тиков и некоторых эпилептических приступов с фокальными моторными феноменами создает трудности в дифференциальной диагностике этих состояний, однако в современной литературе представлены единичные публикации об использовании метода видео-ЭЭГ мониторинга для дифференциальной диагностики тиков и эпилептических

приступов (Айвазян С.О., 2009; Зыков В.П. и соавт., 2012).

Не разработаны подходы рациональной дифференцированной терапии ТР, что является причиной возрастания числа пациентов с медикаментозно резистентными формами (Джанумова Г. М. и соавт., 2013; Cohen S.C., 2013).

Остается актуальной проблема адекватных подходов к диагностике и лечению ТР с учетом epileptiformной активности на ЭЭГ, диагностических и прогностических критериев.

Учитывая изложенное, следует считать актуальной задачей педиатрии и детской неврологии поиск новых диагностических подходов к изучению ТР. Рациональное использование видео-ЭЭГ мониторинга с расширением показаний к его применению может существенно улучшить уровень диагностики коморбидных состояний при ТР, ассоциированных с epileptiformной активностью на ЭЭГ, а также позволит разработать дифференцированный подход к терапии ТР и значительно улучшить исход заболевания с достижением ремиссии и уменьшением числа хронических форм.

В соответствии с целями и задачами проведено комплексное обследование и 1-5-летний мониторинг клинико-электроэнцефалографических особенностей 116-ти детей и подростков в возрасте от 3 до 15 лет с хроническими тикозными расстройствами. На основании критериев включения и исключения в исследование вошли пациенты, проходившие обследование в специализированном психоневрологическом отделении БУЗ ВО «ВОДКБ№1» в период с 2007 по 2013 годы.

Исследование проводилось в два этапа: первый этап включал клинико-лабораторное обследование и проведение видео-ЭЭГ мониторинга у больных с ХТР; на втором этапе проводилась дифференцированная терапия с изучением эффективности лечения ХТР антиэpileptическими препаратами, препаратами, снижающими передачу дофамина, и производными гамма-аминомасляной кислоты в двух группах сравнения на основании клинико-электроэнцефалографических особенностей течения ТР (проспективное исследование 1-5 лет) по данным видео-ЭЭГ мониторинга.

При обращении в стационар самой многочисленной возрастной группой были дети от 7 до 12 лет – 65,5% (n=76), что обусловлено максимальной выраженностью ХТР в этом возрасте (Зыков В.П., 2009; Leckman J.F., 2006; Plessen K.J. et al., 2013). У всех пациентов отмечалось хроническое течение ТР, однако 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-ти лет ( $p<0,05$ ), а хронический стационарный – у подростков 13-15 лет ( $p<0,05$ ).

Анализ анамнестических данных показал, что средний возраст обращения в стационар ( $9,0\pm 3,0$  лет) наступает в среднем на  $3,4\pm 2,7$  лет позже дебюта ТР ( $5,5\pm 2,3$  лет), что отражает длительность периода от начала заболевания до развернутой клинической картины.

Средний возраст развернутой клинической картины составил  $7,8\pm 2,3$  лет, что соответствует данным литературы (Fernandez-Alvarez E., 2009).

При поступлении в стационар средний балл тяжести тикозного расстройства по Йельской шкале тяжести тиков составил  $24,0\pm 7,9$  балла, что соответствует средней степени тяжести. Средний балл тяжести ТР в дебюте и при поступлении в стационар отличался в разных возрастных группах и был достоверно тяжелее ( $p<0,05$ ) в возрастной группе 7-12 лет ( $12,6\pm 3,4$  балла в дебюте и  $24,2\pm 7,8$  балла при поступлении в стационар), что соответствует данным литературы о максимальной выраженности клинической картины в возрасте от 8 до 12 лет (Зыков В.П., 2009).

Данные анамнеза позволили выявить у 36,2% (n=42) пациентов наследственную отягощенность по психоневрологической патологии. Тикозные расстройства в семьях пациентов с ХТР у родственников I степени родства встречались в 17,2% случаев, что соответствует данным литературы (Khalifa N., 2005). В исследовании Е.К. Назаровой (2004) частота тиков среди родственников первой степени родства составила 34,1%. На втором месте по частоте встречаемости в семьях пациентов с ТХР была эпилепсия, которая выявлялась у родственников в 8,6% случаев, что превышает популяционные значения в 3 – 10 раз (Panayiotopoulos C.P., 2005).

Отмечен существенный вклад перинатального поражения ЦНС у пациентов с ТР. Основной нозологической патологией ( $p < 0,05$ ) в перинатальном периоде было гипоксическое поражение центральной нервной системы – у 43,1% ( $n=54$ ) пациентов, что подтверждает важную роль хронической внутриутробной гипоксии плода в возникновении тиковых расстройств (Зыков В.П. и соавт., 2009; Bos-Veneman et al., 2010; Chao T.K. et al., 2014). Преобладали гипоксические повреждения ЦНС легкой и средней тяжести, тяжелые формы повреждения центральной нервной системы были редкими (2,6%). Дисметаболическое и травматическое поражение ЦНС встречалось значительно реже (в 9,5% и 2,6% случаев соответственно). Частота внутриутробной инфекции 6% ( $n=7$ ) не превышала популяционных значений – 10% по данным различных авторов (Корнева М. Ю. и соавт., 2005).

Среди сопутствующей соматической патологии больных с ХТР выявлено преобладание ( $p < 0,05$ ) и высокая распространенность хронической ЛОР-патологии – у 24,1 % ( $n=28$ ) пациентов, что, по данным литературы, обусловлено ролью нейроиммунных механизмов в возникновении и хронизации тиков (Новикова Е.Б., 2005; Martino D. et al., 2009; Hornig M. et al., 2013).

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) – у 67,2% ( $n=78$ ) пациентов ( $p < 0,05$ ), что соответствует данным литературы (Зыков В.П., 2008). Значительно реже ТР провоцировались бытовыми факторами (компьютерные игры, просмотр телевизора), вирусными заболеваниями и умственным напряжением (13,8%, 13,8% и 12,1% случаев соответственно). У 25,9% пациентов не было установлено связи проявления симптомов заболевания с каким-либо провоцирующим фактором.

На первом этапе обследования после проведения видео-ЭЭГ мониторинга все дети, включенные в исследование ( $n=116$ ) были разделены на 2 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% ( $n=62$ ). По

данным литературы эпилептиформные изменения на ЭЭГ у больных с тиками в 5-7 раз превышают популяционные значения (Ретюнский К.Ю., 2003; Шевельчинский С.И., 2004; Карелина И. В., 2005). Соотношение мальчиков и девочек в двух группах не отличалось и составило 2,5:1.

Статистически значимых различий в частоте встречаемости отдельных нозологических форм психоневрологической патологии у членов семьи не выявлено, однако общее число случаев психоневрологической патологии (тики, эпилепсия, заикание, энурез, неврозы) у родственников пробандов было достоверно ( $p<0,05$ ) больше в I группе, чем во II группе.

Среднее значение возраста дебюта ТР в обеих группах достоверно не отличалось и составило  $5,5\pm 2,3$  года (медиана в I группе - 5 лет, во II группе – 6 лет), что соответствует данным литературы (Зыков В.П., 2009; Fernandez-Alvarez E. et al., 2009).

Балл тяжести дебюта в I группе в среднем составил  $11,0\pm 2,5$  балла, во II группе –  $11,3\pm 3,5$  балла без статистически значимых различий.

Пациенты I группы обратились в стационар в среднем на 1,5 года раньше, чем пациенты II группы, что связано с более ранним возрастом развернутой клинической картины ( $p=0,02$ ) в I группе ( $7,3\pm 2,2$  лет) по сравнению со II группой ( $8,1\pm 2,4$  лет). Средний возраст детей и подростков при поступлении в стационар составил  $8,3\pm 2,8$  года в I группе и  $9,7\pm 3,0$  лет во II группе.

Выявлена прямая корреляционной связь между возрастом дебюта и возрастом развернутой клинической картины ( $R=0,65$  ( $p<0,05$ )).

В I группе больных преобладали пациенты с распространенными тиками - 55,6% ( $n=30$ ) против 43,5% ( $n=27$ ) во II группе без достоверной разницы ( $p=0,19$ ), а среди больных II группы – пациенты с генерализованными тиками - 54,8% ( $n=34$ ) против 37,0% ( $n=20$ ) в I группе ( $p=0,05$ ).

Принимая во внимание проекцию лицевой мускулатуры в сенсо-моторной и орбито-фронтальной коре головного мозга, которая участвует в генезе как тиковых расстройств (Bohlhalter S. et al., 2006; Sowell E.R. et al., 2008), так и ирритативных процессов фокальных эпилептических приступов

(гемифациальных, фарингооральных), учитывалось число пациентов с изолированной локализацией моторных тиков в области лица (13,8%, n=16). В I группе было достоверно больше ( $p<0,05$ ) детей и подростков с моторными тиками в области лица (24,1%, n=13) 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%, n=3). В подгруппе с тиками и эпилепсией (n=19) выявлено 36,8% (n=7) случаев изолированных моторных тиков в области лица. Выявленная связь моторных тиков в области лица с эпилептиформными изменениями на ЭЭГ дает возможность предположить наличие общих патогенетических механизмов этих состояний, связанных с ирритативными процессами в моторной коре, контролирующей мускулатуру лица.

Ремиттирующее течение ХТР отмечено в большинстве случаев - у 81,5% детей I группы и у 61,3% пациентов II группы с достоверным преобладанием в I группе ( $p=0,03$ ). Прогрессирующее течение наблюдалось редко - только во II группе (1,7%). Стационарное течение отмечено у 18,5% пациентов в I группы и у 35,5% во II группе с достоверным преобладанием во II группе ( $p=0,04$ ).

Коморбидная патология была зарегистрирована у 83,6% больных с ХТР. Среди сопутствующей психоневрологической патологии наиболее часто ( $p<0,05$ ) в 62,9% (n=73) случаев выявлялись нарушения поведения и их сочетания. Среди всех нарушений поведения на первом месте встречался СДВГ – в 35,3% случаев (n=41) без достоверной разницы в двух группах.

На втором месте ( $p<0,05$ ) среди сопутствующей патологии выявлены головные боли – в 43,1% (n=50) случаев. Вегетативная дисрегуляция по смешанному типу выявлена у 34,5% (n=40) детей и подростков, также без статистически значимых различий в группах.

Обсессивно-компульсивное расстройство и диссомнии регистрировались в 25,0% (n=29) и 23,3% (n=27) случаев соответственно без достоверной разницы в двух группах.

Частота встречаемости СДВГ и ОКР, выявленная в нашем исследовании, соответствует данным литературы (Leckman J.F. et al., 1997; Cohen S.C. et al.,

2013). Когнитивные нарушения регистрировались у 19,8% (n=23) детей и подростков, причем достоверно чаще ( $p<0,05$ ) у пациентов I группы – в 25,9% (n=14) в сравнении с 14,5% (n=9) случаев во II группе и соответствовали легкой степени тяжести.

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

Среди клинических вариантов эпилепсии в большинстве случаев (89,5%) у больных с ХТР отмечались фокальные формы эпилепсии: ДЭРД ассоциированные эпилепсии (Доброкачественная фокальная эпилепсия детского возраста с центрально-темпоральными спайками, эпилепсия с электрическим эпилептическим статусом во сне) – в 42,1% (n=8) случаев и симптоматические фокальные эпилепсии - в 47,4% (n=9) случаев. Генерализованные эпилепсии (ЮМЭ) диагностированы лишь у 2 пациентов (10,5%). Эпилептические приступы в подавляющем большинстве случаев (79,0%, n=15) присоединились после начала тикозного расстройства. Средний возраст присоединения эпилептических приступов составил  $8,3\pm 2,7$  лет. Только у 10,5% (n=2) детей тики появились после манифестации эпилептических приступов.

При проведении нейровизуализации в I группе детей и подростков с ХТР достоверно чаще ( $p<0,05$ ) выявлялись потенциально эпилептогенные структурные изменения головного мозга (22,9%, n=11) в сравнении со II группой (6,8%, n=4).

Визуальный анализ ЭЭГ детей и подростков до назначения лечения (n=109) ХТР показал, что в большинстве случаев - 60,8% (n=31) в I группе и 58,6% (n=34) во II группе - регистрировались частотные характеристики, соответствующие возрасту, без достоверной разницы в группах. У 37,2% (n=19) пациентов I группы и у 39,7% (n=23) пациентов II группы зарегистрировано повышение индекса медленно-волновой активности тета-диапазона преимущественно в лобно-центральных отделах, с преобладанием ( $p<0,05$ ) в возрастной группе 3-6 лет, что отражает незрелость тормозных нейромедиаторных систем. Доминирование

высокоамплитудного низкочастотного бета-ритма при редукции альфа-ритма регистрировалось в единичных случаях.

Спектральный анализ ЭЭГ показал отсутствие отклонений индекса альфа-ритма и бета-ритма у больных с ХТР от показателей здоровых детей (контрольная группа ( $n=30$ )). Выявлено повышение индекса тета-ритма в возрасте 3-12 лет у больных с ХТР, что вероятно связано со снижением активизирующих влияний ствола головного мозга. Выявлено снижение индекса тета-активности по мере увеличения возраста пациентов, что связано с созреванием нейрофизиологических процессов. В I группе зарегистрировано достоверное повышение амплитуды альфа-, бета и тета-ритмов в возрасте 7-12 лет в сравнении с возрастными группами 3-6 лет и 13-15 лет, что может быть связано с наиболее выраженным растормаживанием коры в данном возрасте в данной группе пациентов и совпадает с возрастом развернутой клинической картины тикозных расстройств.

Визуальный анализ эпилептиформной активности показал преобладание региональной эпилептиформной активности (44,8% от общего числа больных) над генерализованной эпилептиформной активностью (1,7%), в том числе в 12,9% ( $n=15$ ) случаев были выявлены региональные и мультифокальные паттерны спайк-волна, идентичные по морфологии доброкачественным эпилептиформным разрядам детского возраста (ДЭРД), что в 2,5 - 4 раза превышает популяционные значения. Паттерны ДЭРД чаще регистрировались в возрасте от 4 до 12 лет, что совпадает со временем когнитивного развития ребенка (Tassinari C.A., 2006).

Достоверно чаще ( $p<0,05$ ) регистрировалась лобно-теменно-центральная региональная акцентуация эпилептиформной активности.

Для I группы пациентов установлена корреляционная связь (по Спирмену) признака «эпилептиформная активность на ЭЭГ» со следующими признаками: моторные тики в области лица ( $p=0,002$ ), эпилептогенные изменения на МРТ ( $p=0,01$ ), ремитирующее течение ( $p=0,02$ ) ТР, эпилептические приступы ( $p=0,00$ ), что может иметь диагностическое значение для выявления больных с высоким

риском эпилептиформной активности на ЭЭГ и, соответственно, риском возникновения эпилептических приступов.

Для II группы пациентов установлена связь признака «отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ» со следующими признаками: генерализованный тик ( $p=0,05$ ), стационарное течение ( $p=0,04$ ) ТР.

Антитикозная терапия в двух группах сравнения проводилась на втором этапе исследования в соответствии с дизайном с оценкой клинико-энцефалографических особенностей течения заболевания в динамике (каждые 6 месяцев). Изучалась эффективность, переносимость и продолжительность лечения лекарственными препаратами, наиболее часто назначаемыми при лечении ХТР (Зыков В.П., 2009; М.Н. Bloch et al., 2009; Jankovic J., 2010): производными гамма-аминомасляной кислоты, препаратами, снижающими передачу дофамина, и антиэпилептическими препаратами.

В I группе пациентов, получавших производные ГАМК ( $n=24$ ), выявлено статистически значимое улучшение ( $p<0,05$ ) в клинической картине тиков у 33,3% детей и подростков, однако статистически значимого улучшения степени выраженности ХТР и коморбидной патологии не выявлено, что позволяет сделать вывод о низкой эффективности производных ГАМК в I группе.

Среди пациентов I группы, получавших терапию группой ПСПД ( $n=21$ ), отмечалось достоверное ( $p=0,0014$ ) улучшение клинической картины тиков у 57,1% детей и подростков с ХТР, но без перехода в более легкую степень тяжести. Также отмечалось улучшение поведения в 20% случаев. На фоне терапии ПСПД в I группе распределение степени выраженности ХТР и коморбидной патологии статистически значимо не изменилось. Лечение препаратами группы ПСПД более двух лет (38,1%,  $n=8$ ) в 37,5% случаев сопровождалось присоединением эпилептических приступов, что составило 14,3% от числа больных, получавших ПСПД в I группе ( $n=21$ ), и появлением феномена вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме у 42,9% пациентов. Таким образом, длительное назначение ПСПД (более 6 месяцев) пациентам с ХТР, ассоциированным с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, должно проводиться

с осторожностью из-за риска развития эпилептических приступов не менее чем в 14,3% случаев.

На фоне назначения АЭП пациентам I группы выявлено статистически значимое ( $p < 0,0001$ ) улучшение клинической картины тиков с переходом в более легкую степень тяжести у 81,5% пациентов (по критерию изменением тяжести тиков по Йельской шкале более чем на 10 баллов). Также отмечалось достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение клинического течения коморбидной патологии, в том числе эпилепсии. Ремиссия эпилептических приступов более 12 месяцев зарегистрирована у 85,7% пациентов при длительности удержания на препарате в течение 2-3 лет. Снижение индекса представленности эпилептиформной активности на ЭЭГ через 3-6 месяцев от начала лечения зарегистрировано у 77,8% пациентов, и полное её купирование в течение 2-3 лет – у 51,9% детей.

Таким образом, в терапии ХТР в сочетании с эпилептическими приступами и/или эпилептиформными изменениями на ЭЭГ наиболее эффективными являются антиэпилептические препараты.

Анализ эффективности терапии ТР производными ГАМК ( $n=31$ ) во II группе не показал статистически значимых изменений степени выраженности ХТР и коморбидных нарушений. Достоверное ( $p < 0,001$ ) улучшение клинической картины тиков отмечалось у 48,4% детей и подростков без влияния на нарушения поведения и когнитивные функции.

На фоне терапии ПСПД детей и подростков II группы ( $n=31$ ) зарегистрировано статистически значимое улучшение ( $p < 0,001$ ) клинического течения и тяжести тиков с переходом в более легкую степень (по критерию изменением тяжести тиков по Йельской более чем на 10 баллов) у 77,4% пациентов, достоверное ( $p < 0,05$ ) улучшение поведения отмечалось у 60% детей и подростков.

На фоне лечения АЭП детей II группы ( $n=8$ ) отмечалось статистически значимое ( $p < 0,011$ ) улучшение в клинической картине тиков у 62,5% ( $n=5$ ) детей и подростков с переходом в более легкую степень тяжести, однако достоверного влияния на расстройства поведения у больных не зарегистрировано.

Таким образом, высокая распространенность эпилептиформной активности у детей и подростков с ХТР (46,6%) требует проведения исследования биоэлектрической активности головного мозга всем детям с ХТР, что позволит повысить эффективность терапии ХТР и уменьшить число резистентных форм при дифференцированном подходе в лечении с назначением наиболее эффективных групп препаратов. Применение видео-ЭЭГ мониторинга является высокоэффективным методом диагностики, проведение которого показано детям и подросткам с ХТР с высоким риском эпилептических приступов.

## ВЫВОДЫ

1. Эпилептиформная активность на электроэнцефалограмме у детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами регистрируется в 46,6% случаев и у 16,4% пациентов сопровождается текущими эпилептическими приступами.
2. Факторами риска возникновения эпилепсии, коррелирующими с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, являются: изолированные тики в области лица ( $p=0,002$ ), эпилептогенные изменения на МРТ ( $p=0,01$ ), ремитирующее течение ( $p=0,02$ ), ранний возраст развернутой клинической картины тикозного расстройства ( $p=0,02$ ).
3. Сопутствующая патология у детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами встречается в 83,6% случаев. Наиболее часто хронические тикозные расстройства сочетаются с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (34,5%), обсессивно-компульсивным расстройством (25,0%), диссомниями (27%), хронической ЛОР-патологией (24,1%), когнитивными нарушениями (19,8%) и эпилепсией (16,4%).
4. Терапия антиэпилептическими препаратами эффективна и безопасна у детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами 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 с улучшением у 77,4% пациентов, однако при длительности приема более 6 месяцев 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 хронических тикозных расстройств являются производные гамма-аминомасляной кислоты.

5. У детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами без эпилептиформной активности на ЭЭГ с сопутствующими нарушениями поведения средствами выбора являются препараты, снижающие передачу дофамина, в случаях сочетания хронического тикозного расстройства с эпилептическими приступами/или эпилептиформной активностью на ЭЭГ средствами выбора являются антиэпилептические препараты.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Группу высокого риска возникновения эпилептических приступов среди пациентов с хроническими тикозными расстройствами составляют дети с хроническим ремитирующим течением тикозных расстройств, с ранним развитием развернутой клинической картины, изолированными моторными тиками в области лица.
2. Для выявления пациентов группы риска по возникновению эпилептических приступов среди детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами необходимо проведение видео-ЭЭГ мониторинга.
3. У детей с хроническими тикозными расстройствами и эпилепсией и/или эпилептиформной активностью на электроэнцефалограмме рекомендована терапия антиэпилептическими препаратами (вальпроевая кислота). В терапии хронических тикозных расстройств, не сопровождающихся эпилептиформной активностью на ЭЭГ и сочетающихся с нарушениями поведения, рекомендуется применять препараты, снижающие передачу дофамина. Терапия антиэпилептическими препаратами у детей и подростков с хроническими тикозными расстройствами без эпилептиформной активности на ЭЭГ может рассматриваться как альтернатива препаратам, снижающим передачу дофамина, в качестве стартовой терапии при хронических тикозных расстройствах в случаях отсутствия выраженных нарушений поведения с учетом лучшей переносимости антиэпилептических препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян С.О. Дифференциальный диагноз эпилептического и неэпилептического миоклонуса у детей / С.О. Айвазян // Российский Вестник перинатологии и педиатрии. – № 1. – 2009. – С. 28-36.
2. Айтбеков К.А. Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.А. Айтбеков. – Санкт-Петербург, 2011. – 126 с.
3. Ахутина Т.В. Методология нейропсихологического сопровождения детей с неравномерностью развития психических функций / Т.В.Ахутина, Н.М. Пылаева // Школа здоровья. – 2002. – №4. – С. 3 – 14.
4. Бегашева О.И. Когнитивные нарушения у больных тикозными гиперкинезами и синдромом Туретта детского возраста: дис. ... канд. мед. наук / О.И. Бегашева. – Москва, 2003. – 120 с.
5. Безруких М.М. Возрастная физиология (физиология развития ребенка) / М.М. Безруких, В.Д. Сонькин, Д.А. Фарбер. – Москва: Академия, 2009. – 416 С.
6. Благосклонова Н.К. Клиническая электроэнцефалография / Н.К. Благосклонова // Эпилептология детского возраста /под ред. А.С. Петрухина. – М.: Медицина, 2000. – Гл.6. – С.309 – 407.
7. Бобылова М.Ю. Полиморфизм тиков: дифференциальная диагностика с дебютами прогрессирующих заболеваний нервной системы: дис. ... канд. мед. наук / М.Ю.Бобылова. – Москва, 2006. – 132 с.
8. Болдырева Г.Н. Участие структур лимбико-диэнцефального комплекса в формировании межполушарной асимметрии ЭЭГ человека / Г.Н. Болдырева // Функциональная межполушарная асимметрия: хрестоматии / под ред. Н.Н.Боголепова, В.Ф. Фокина. – Гл. 25. – Москва: Научный мир, 2004. – С.558-577.
9. Будкевич А.В. Нейрофизиологические методы коррекции тикозных гиперкинезов у детей: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Будкевич. – Москва, 2007. – 153 с.
10. Видео-ЭЭГ мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии / Г.Н. Авакян [и др.]. – Москва: Медицина, 2006. – 40 с.
11. Дадаева Х.Х. Возрастные особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей, подростков и юношей в условиях нормоксии и гипоксии: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Х.Х. Дадаева. – Майкоп, 2013. – 140 с.
12. Джанумова Г. М. Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей / Г.М.

- Джанумова, А.В. Будкевич, Г.С. Пилина // Лечащий врач. – 2013. – № 9. – С. 111.
13. Ермоленко Н.А. Варианты психоневрологического развития в норме и патологии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н.А. Ермоленко. – Воронеж, 2006. – 47 с.
  14. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л.Р. Зенков. – Таганрог: ТРТУ, 1996. – 358 с.
  15. Зенков Л.Р. Вальпроевая кислота в ретроспективе и перспективе / Л.Р. Зенков // Неврологический журнал. – 2005. – Т.10, № 6. – С. 28 – 34.
  16. Зенков Л.Р. Непароксизмальные эпилептические расстройства / Л.Р. Зенков. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 277 с.
  17. Зенков, Л.Р. Нейропатифизиология эпилептических энцефалопатий и непароксизмальных эпилептических расстройств и принципы их лечения Текст. / Л.Р. Зенков // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 2. С. 26-33.
  18. Зенков Л.Р. Функциональная диагностика нервных болезней : руководство для врачей / Л.Р.Зенков, М.А.Ронкин. – 5е изд. – Москва: МЕДпрессинформ, 2013. – 488 с.
  19. Зыков В.П. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: руководство для врачей / В.П.Зыков / под ред. В.П. Зыкова. – Москва: Триада-Х, 2008. – С.187-212.
  20. Зыков В.П. Дифференциальная диагностика гиперкинезов с эпилептическими приступами у детей / В.П. Зыков, С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев // Русский медицинский журнал «Педиатрия». – 2012. – №2. – С. 41-46.
  21. Зыков В.П. Ламиктал в лечении синдрома Туретта у детей / В.П. Зыков, О.И. Бегашева // Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2005. – С. 390.
  22. Зыков В.П. Нейроиммунные аспекты патогенеза синдрома Туретта / В.П. Зыков, А.Ю. Щербина, Е.Б. Новикова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2008. – № 8. – С. 10-13.
  23. Зыков В.П. Тик и синдром Туретта у детей / В.П. Зыков. // Журнал Лечебное дело. Ч. 2. – Изд-во «Атмосфера», 2009. – №1. – С.13-18.
  24. Зыков В.П. Клинико-электроэнцефалографические критерии эффективности терапии рисполептом у детей с синдромом Туретта / В.П. Зыков, С.А. Кабанова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2010. – № 2. – С. 46-49.

25. Кабанова С.А. Клинико-электроэнцефалографические критерии эффективности терапии у больных тикозными гиперкинезами: дис. ... канд. мед. наук / С.А. Кабанова. – Москва, 2005. – 171 с.
26. Карелина И.В. Тикозное расстройство с затяжным течением у детей и подростков (клиника, патогенез, терапия): дис. ... канд. мед. наук / И.В. Карелина. – Оренбург, 2005. – 229 с.
27. Карлов В.А. Эпилептический статус бессудорожных припадков / В.А.Карлов // Журн. Неврологии и психиатрии. – 2008. – №5. – С. 37 – 41.
28. Колчанова М.И. Клинико-электрофизиологическая и нейропсихологическая характеристика детей с тикозными гиперкинезами, методы комплексной терапии: дис. ... канд. мед. наук / М.И.Колчанова. – Пермь, 2008. – 159 с.
29. Корнева М.Ю. Критерии диагностики врожденной инфекции и состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей: дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Корнева. – Москва, 2005. – 139 с.
30. Лечение синдрома дефицита внимания с коморбидными тикозными гиперкинезами / Л.С. Чутко[ и др.] // Журнал неврологии психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2008. – № 2. – С. 45-48.
31. Лис А. Дж. Тики. : пер. с англ. / А. Дж. Лис. – Москва: Медицина, 1989. – 336 с.
32. Лурия Ф.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга / Ф.Р. Лурия. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504 с.
33. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств / Д.И. Малин. – Москва: Вузовская книга, 2000. – 208 с.
34. Малинина Е.В. Эффективность клоназепама в комплексной терапии резидуально-органических тиков у детей и подростков / Е.В. Малинина, Н.Б. Хотяновская, Н.В. Русанова, Н.А. Гобец // Материалы XIII съезда психиатров России. – Москва, 2000. – 186 с.
35. Мухин К.Ю. Эпилепсия. Атлас электро-клинической диагностики / К.Ю. Мухин, А.С. Петрухин, Л.Ю. Глухова. – М.: Альварес паблишинг, 2004. – 440с.
36. Назарова Е.К. Клинико-генетическая характеристика тиков у детей: дис. ...канд. мед. наук / Е.К. Назарова. – Москва, 2004. – 114 с.
37. Ноговицин В.Ю. Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства: дис. ...канд. мед. наук / В.Ю.Ноговицин. – Москва, 2006. – 114 с.
38. Новикова Е.Б. Нейроиммунные аспекты патогенеза тикозных гиперкинезов у детей: дис. ... канд. мед. наук / Е.Б. Новикова. – Москва, 2005. – 102 с.

39. Петренко Т. С. Гиперкинетическое расстройство в детском возрасте (клиника, модель патогенеза, комплексная терапия) : дис. ... канд. мед. наук / Т.С. Петренко. – Санкт-Петербург, 2011. – 242 с.
40. Петрухин А.С. Клиническая детская неврология: руководство для врачей / А.С. Петрухин / под ред. А.С. Петрухина. – Москва: ОАО «Издательство Медицина», 2008. – С.162-170.
41. Портал психологических изданий PsyJournals.ru [Электронный ресурс]. Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций. К 110-летию со дня рождения А. Р. Лурия // Клиническая и специальная психология. / Т.В. Ахутина, З.А. Меликян. – 2012. – №2.  
Режим доступа [http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599\\_full.shtml](http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599_full.shtml)
42. Психиатрия / Под ред. Р. Шейдера. Пер. с англ. - Москва: Практика, 1998. – 485 с.
43. Ретюнский К.Ю. Системные расстройства детского и подросткового возраста с затяжным неблагоприятным течением (клиника, патогенез, терапия): дис. ... д-ра мед. наук / К.Ю. Ретюнский. – Томск, 2003. – 387 с.
44. Сидельников В.Я. Применение депакина при лечении поведенческих расстройств резидуально-органического генеза у детей и подростков / В.Я. Сидельников, О.Ю. Уваровская // Материалы XIII съезда психиатров России. – Москва, 2000. – С. 143.
45. Скворцов И.А. Неврология развития: практическое руководство / И.А. Скворцов И.А. – Москва: Литтер, 2008. – 544 с.
46. Смирнов А.Ю. О применении метоклопрамида (церукала) при синдроме Туретта / А.Ю. Смирнов // Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1989. – Том 89, №8. – С. 105-108.
47. Справочник Видаль 2012. Лекарственные препараты в России Vidal 2012 // Справочник лекарственных средств. – Москва: АстраФармСервис, 2012.
48. Томенко Т.Р. Клинико-электроэнцефалографические и нейропсихологические характеристики детей с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства: дис. ... канд. мед. наук / Т.Р. Томенко. – Москва, 2008. – 147 с.
49. Трепилец С. В. Диагностика эпилепсии в детской амбулаторной практике: дис. ... канд. мед. наук / С.В. Трепилец. – Москва, 2009. – 110 с.
50. Федосеева И.Ф. Патогенетическое обоснование повышения эффективности диагностики и терапии тикозных гиперкинезов у детей: дис. ... канд. мед. наук / И.Ф. Федосеева. – Кемерово, 2012. – 146 с.
51. Фесенко Ю.А. Исследование резидуально-неврологических синдромов у детей (новые подходы к диагностике и лечению заикания, гиперактивности,

- тиков и энуреза): дис. ... д-ра мед. наук / Ю.А. Фесенко. – Санкт-Петербург, 2005. – 210 с.
52. Формирование психоневрологических функций у здоровых детей дошкольного возраста: учебно-методическое пособие / А.Ф. Неретина [и др.] – Воронеж: изд. ВГМА, 2007. – 93 с.
  53. Шевельчинский С.И. Поведенческие расстройства у детей, связанные с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (клинико-электроэнцефалографическое исследование): дис. ... канд. мед. наук / С.И.Шевельчинский. – Москва, 2004. – 110 с.
  54. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению / под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – Москва: МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
  55. A National Profile of Tourette Syndrome, 2011-2012 / R.H. Bitsko [et al.] // J. Dev. Behav. Pediatr. – 2014. – Vol. 35, N 5. – P. 317-322.
  56. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Metoclopramide for the Treatment of Tourette's Disorder / R. Nicolson [et al.] // Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry/ – 2005. – Vol.44, N 7. – P. 640-646.
  57. Acosta M.T. Use of the "inverse neuroleptic" metoclopramide in Tourette syndrome: an open case series / M.T. Acosta // Journal of child & adolescent psychopharmacology. – 2004. – Vol.14, N1. – P. 123-128.
  58. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents / M. Wolraich [et al.] // Pediatrics.–2011. –Vol. 128, N 5. – P. 1007–1022.
  59. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome / M.H. Bloch [et al.] // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. –2006. –Vol. 160, N 1. – P. 65-69.
  60. Altered fronto-striato-thalamic connectivity in children with Tourette syndrome assessed with diffusion tensor MRI and probabilistic fiber tracking / M.I. Makki [et al.] // Child Neurol.– 2009. –Vol. 24, N 6. – P.669-678.
  61. Antiepileptic drugs and Tourette syndrome / A.F. Cavanna [et al.] // Int. Rev. Neurobiol.– 2013. –Vol. 112. – P. 373-89.
  62. Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder / L.K. Mell [et al.] // Tourette's syndrome, and tic disorder. Pediatrics.– 2005. – Vol. 116, N 1. –P. 56-60.
  63. Catecholamine-related gene expression in blood correlates with tic severity in tourette syndrome / J.I. Gunther [et al.] // Psychiatry Res.– 2012 . –Vol. 200, N 2-3. –P. 593-601.

64. Cascino G.D. Epilepsy: use of routine and video electroencephalography / G.D. Cascino // *Neurol. Clin.* – 2001. – Vol.19, N2. – P. 271–287.
65. Characteristics of Executive Functioning in a Small Sample of Children With Tourette Syndrome / D.M. Schwam [et al.] // *Appl Neuropsychol. Child.* – 2014. – Dec. 12. –P. 1-12.
66. Clinic of tics / J. Jankovic [et al.] // *Adv. Neurol.* . – 2001. –Vol. 85. – P. 15-29.
67. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders / S.C. Cohen [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2013. –Vol. 37, N 6. –P. 997-1007.
68. Cognitive functioning in Tourette syndrome / A.E. Cavanna [et al.] // *Discov. Med.* – 2009. – Vol.8, N43. –P. 191-195.
69. de Vries F.E. Limbic and motor circuits involved in symmetry behavior in Tourette's syndrome/F.F. de Vries // *CNS Spectr.* – 2013. –Vol.18, N 1. – P. 34-42.
70. Definition and classification of hyperkinetic movements in childhood/ T.D. Sanger [et al.] // *Mov. Disord.* –2010. – Vol. 25, N 11. –P. 1538-1549.
71. Diler R.S. Tc-99m-ECD SPECT brain imaging in children with Tourette's syndrome / R.S. Diler // *Yonsei. Med. J.* – 2002. –Vol. 43, N 4. –P. 403-10.
72. Dolmierski, R. On the disease of Gilles de la Tourette / R. Dolmierski, M.Klossowna // *Neurological Neurochir. Psychiatry pol.* – 1958. –N 8. –P. 639.
73. Eichele H. Neural plasticity in functional and anatomical MRI studies of children with Tourette syndrome / H. Eichele // *Behav. Neurol.* –2013. –Vol.27, N 1. –P. 33-45.
74. Electrical status epilepticus in sleep / K. Nickels [et al.] // *Semin Pediatr. Neurol.* – 2008. –Vol. 15, N 2. –P. 50-60.
75. Electroencephalograph findings in unmedicated, neurologically and intellectually intact Tourette syndrome patients / N.P. Verma [et al.] // *Electroencephalography, Clin Neurophysiol.* – 1986. – Vol. 64, N 1. – P. 12-20.
76. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment / C.Verdellen [et al.] // *European child & adolescent psychiatry.* – 2011. –Vol 20. –P. 173-196.
77. Felling R.J. Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation/ R.J. Felling // *J. Neurosci.* – 2011. – Vol.31, N 35. – P. 387-395.
78. Fernández-Alvarez E., Movement disorders in children: recent advances in management / E. Fernandez- Alvarez // *Indian J. Pediatr.* –2009. –Vol. 76, N 5. – P. 531-536.
79. Freeman R.D. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome / R.D. Freeman // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2007. –Vol. 16, N 1. –P. 15-23.

80. Freeman R.D. Coprophenomena in Tourette syndrome / R.D. Freeman // *Dev. Med. Child Neurol.*—2009. —Vol. 51, N 3. —P. 218-227.
81. Functional MRI-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation over supplementary motor area in chronic tic disorders / S.W. Wu [et al.] // *J. Brain Stimul.* — 2014. — Vol.7, N 2. P.212-218.
82. Functional imaging of dopaminergic neurotransmission in Tourette syndrome / B.Segura [et al.] // *Int. Rev. Neurobiol.*—2013. —Vol.112. —P. 73-93.
83. Functional neuroanatomy of tics / I. Neuner [et al.] // *Int. Rev. Neurobiol.*— 2013. —Vol. 112. —P. 35-71.
84. Gibson C. L. Benefits of histone deacetylase inhibitors for acute brain injury: a systematic review of animal studies / C.L. Gibson // *J. Neurochem.*—2010. — Vol. 115, N 4. —P. 806-813.
85. Gilles de la Tourette Syndrome / A.K. Shapiro [et al.]— New York, NY: Raven Press, 1988. P. 127–93.
86. Hedderick E. F. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome / E.F. Hedderick // *Pediatr. Neurol.* — 2009 . —Vol. 40, N 6. —P. 420-425.
87. Hornig M. Immune-mediated animal models of Tourette syndrome / M. Hornig, W.I. Lipkin // *Neurosci Biobehav. Rev.* — 2013. Vol. 37, N 6. —P. 1120-1138.
88. Hounie A.G. Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome / A.G. Hounie // *Adv. Neurol.* —2006. —Vol. 99. —P. 22–38.
89. Involvement of immunologic and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette's syndrome / Y.E. Landau [et al.] // *J. Neural. Transm.* —2012. —Vol. 119, N 5. —P. 621-626.
90. Is Tourette's syndrome an autoimmune disease? / P.J. Hoekstra [et al.] // *Mol. Psychiatry.* — 2002. —Vol. 7, N 5. —P. 437-445.
91. Jankovic J. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome / J. Jankovic // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010. —Vol. 81, N 1. —P. 70-73.
92. Knight T., Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis / T. Knight // *Pediatr. Neurol.* — 2012. —Vol. 47, N 2. —P. 77-90.
93. Kuperman S. Tic disorders in the adolescent / S. Kuperman // *Adolesc. Med.*— 2002. — Vol. 13, N 3. —P. 537-551.
94. Kurlan R. Tourette Syndrome Study Group Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study / R. Kurlan // *Pediatrics.*— 2008. —Vol. 121, N 6. —P. 1188-1197.

95. Lebowitz E. R. Tourette syndrome in youth with and without obsessive compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder / E.R. Lebowitz // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2012. –Vol. 21, N 8. –P. 451-457.
96. Leckman J. F. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders / J.F. Leckman // *Adv. Neurol.* –2006. –Vol. 99. –P. 1-16.
97. Leckman J.F. Course of Tic Severity in Tourette Syndrome: The First Two Decades / J.F. Leckman // *Pediatr Nurs.* – 2002. –Vol. 28, N 3. –P. 243–246.
98. Leckman J.F. Streptococcal upper respiratory tract infections and exacerbations of tic and obsessive-compulsive symptoms: a prospective longitudinal study / J.F. Leckman // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2011. –Vol. 50, N 2. –P. 108-118.
99. Leckman J.F. Tic disorders / J.F. Leckman // *Psychiatry Clin. North Am.* – 1997. –Vol. 20. –P. 839-861.
100. Leckman J.F. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity / J.F. Leckman // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 1989. –Vol. 28. N 4. –P. 566-73.
101. Lewin A. B. A phenomenological investigation of women with Tourette or other chronic tic disorders / A.B. Lewin // *Compr. Psychiatry.* –2012. –Vol.53, N 5. –P. 525-534.
102. Lei Lv. Valproic acid improves outcome after rodent spinal cord injury: potential roles of histone deacetylase inhibition / L. Lv // *Brain Res.* – 2011. –Vol. 1396. –P. 60-68.
103. Levetiracetam as an alternative therapy for Tourette syndrome / M.A. Martínez-Granero // *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* – 2010. –Vol. 6 –P. 309–316.
104. Long-term of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome / Y.M. Awaad. [et al.] // *J Pediatr Neurol.* – 2007. – N 5 P. –209-214.
105. Macerollo A. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS): an evolving concept / A. Macerollo // *Tremor Other Hyperkinet Mov.* – 2013; N 3. –P. 1-13.
106. Marsh R. A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome / R. Marsh // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. –Vol. 164, N 6. –P. 955-966.
107. Martínez-Granero M.A. Levetiracetam as an alternative therapy for Tourette syndrome / M.A. Martinez- Granero // *Neuropsychiatr Dis. Treat.* –2010. –N 6. –P. 309–316.
108. Martino D. Prevalence and phenomenology of eye tics in Gilles de la Tourette syndrome / D. Martino // *J. Neurol.* – 2012. –Vol. 259, N 10. –P. 2137-2140.
109. Martino D. Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: A critical review / D. Martino // *Mov Disord.* – 2009. –Vol. 24. –P. 1267-1279.

110. McGuire J.F. Evidence-based assessment of compulsive skin picking, chronic tic disorders and trichotillomania in children / J.F. Mc Guire // *Child Psychiatry Hum. Dev.*– 2012. –Vol. 43, N 6. –P. 855-883.
111. Mechanisms of Dopaminergic and Serotonergic Neurotransmission in Tourette Syndrome: Clues from an In Vivo Neurochemistry Study with PET / D.F. Wong [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. –Vol. 33, N 6. –P. 1239-1251.
112. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders / M.H. Bloch [et al.] // *J. Am. Acad Child Adolesc. Psychiatry*.– 2009. –Vol. 48, N 9. –P. 884-893.
113. Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome / B.S. Peterson [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64, N 11. –P. 1281-1291.
114. Movement disorders in childhood / F. Cardoso [et al.] // *Parkinsonism Relat. Disord.* –2014. –Vol. 20, Suppl. 1. –P. 13-16.
115. Myoclonic epilepsy masquerading as a tic disorder / N.K. Sethi [et al.] // *Clin. Neurol. Neurosurg.* –2007. –Vol. 109, N 6. –P. 509-511.
116. Neuroendocrine aspects of Tourette syndrome / D. Martino [et al.] // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2013. –Vol. 112. –P. 239-279.
117. Neurophysiology of Tourette's syndrome: pathophysiological considerations / M. Segawa [et al.] // *Brain Dev.* –2003. –Vol. 25, Suppl. 1. –P. 62-69.
118. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes / C.P. Panayiotopoulos // *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. – 2005. – P. 223 – 269.
119. Paschou P. The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome / P. Paschou // *Neurosc. Biobehav. Rev.* –2013. –Vol. 37, N 6. –P. 1026-1039.
120. PET Neuroimaging: Insights on Dystonia and Tourette Syndrome and Potential Applications / P. Alongi [et al.] // *Front Neurol.*– 2014. – Sep 23, N 5. –P. 183.
121. Piacentini J. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial / J. Piacentini // *JAMA*. –2010. –Vol. 303, N 19. –P. 1929–1937.
122. Plessen K.J. Tic disorders and Tourette's syndrome / K.J. Plessen // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*.– 2013. –Vol. 22, Suppl. 1. –P. 55–60.
123. Pliszka S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder / S. Pliszka // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*.– 2007. –Vol. 46, N 7. –P. 894-921.
124. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of first 50 cases / S.E. Swedo [et al.] //–*Am. J. Psychiatry*. – 1998.– Vol. 155.– P. 264–271.
125. Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: a systematic review/ T.K. Chao [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*.– 2014. –Vol. 14. –P. 53.

126. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort / J.M. Scharf [et al.] // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. – 2012. –Vol. 51, N 2. –P. 192-201.
127. Prontera P.I. DPP6 gene disruption in a family with Gilles de la Tourette syndrome / P.I. Prontera // Neurogenetics.– 2014. –Vol.15, N 4. –P. 237-242.
128. Role of Perinatal Adversities on Tic Severity and Symptoms of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children and Adolescents With a Tic Disorder/ G.P. Bos-Veneman [et al.] // Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. – 2010. –Vol.31, N 2. – P. 100-106.
129. Sodium valproate: an old drug with new roles / N.N. Nalivaeva [et al.] // Trends Pharmacol. Sci. –2009. –Vol. 30, N 10. –P. 509-514.
130. Sowell E.R. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome / E.R. Sowell // Nat. Neurosc. – 2008. –N 11. –P. 637-639.
131. Steeves T.D. Extrastriatal dopaminergic dysfunction in tourette syndrome / T.D. Steeves // Ann. Neurol. – 2010. –Vol. 67, N 2. –P. 170-181.
132. Stillman A.A., Developmentally regulated and evolutionarily conserved expression of SLITRK1 in brain circuits implicated in Tourette syndrome / A.A. Stillman // J Comp Neurol. – 2009. –Vol. 513. –P. 21–37.
133. Sukhodolsky D.G. Adaptive, emotional, and family functioning of children with obsessive-compulsive disorder and comorbid attention deficit hyperactivity disorder / D.G. Sukhodolsky //Am. J. Psychiatry. – 2005. –Vol. 162, N 6. –P. 1125–1132.
134. Swain J.E. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress / J.E. Swain // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. – 2007. –Vol. 46, N 8. –P. 947-968.
135. Tassinari C.A.Cognition and paroxysmal EEG activities: from a single spike to electrical status epilepticus during sleep / C.A. Tassinari // Epilepsia. –2006. Vol. 47, Suppl. 2. –P. 40-43.
136. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective / M.M. Robertson [et al.] //J. Psychosom. Res. – 2009. –Vol. 67. –P. 475-483.
137. The Prevalence of Tic Disorders and Clinical Characteristics in Children / L. Scahill[ et al.] // J. Obsessive Compuls Relat. Disord.– 2014. –Vol. 3, N 4. –P. 394-400.
138. Tic Disorders: Neural Circuits, Neurochemistry, and Neuroimmunology/ K. Harris [et al.] // J. Child Neurology. – 2006. –Vol. 21. –P. 678-689.
139. Tic Suppression: The Medical Model / S.W. Wu [et al.] // Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology. – 2010. – Vol. 20, N 4. –P. 263-276
140. Tononi G. Sleep and synaptic homeostasis / G. Tononi, C.Cireli // Sleep Medicine Reviews. – 2006. –Vol.10. – P. 49-62.

141. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background/ N. Khalifa [et al.] // *Acta Paediatr.* –2005. – Vol. 94, N 11. –P. 1608-1614.
142. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome / C.M. Eddy, [et al.] // *Ther Adv Neurol Disord.* – 2011. –Vol. 4, N 1–P. 25-45.
143. Udvardi P.T. Nondopaminergic neurotransmission in the pathophysiology of Tourette syndrome/ P.T. Udvardi // *Int. Rev. Neurobiol.*– 2013. –Vol. 112. –P. 95-130.
144. Weisman H. Systematic review: Pharmacological treatment of tic disorders - Efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents/ H. Weisman // *Neurosc. Biobehav. Rev.* –2013. –Vol. 37, N 6. P. 1162-1171.
145. Wittfoth M. Lateral frontal cortex volume reduction in Tourette syndrome revealed by VBM/ M. Wittfoth // *BMC Neuroscience.* – 2012. –Vol. 14, N 2. – P. 13-17.
146. Wright A. Impulse-control disorders in Gilles de la tourette syndrome /A. Wright // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosc.*– 2012. –Vol. 24, N 1. –P. 16-27.
147. Wyatt K.D. Predictors of recording an event during prolonged inpatient video electroencephalogram monitoring in children/ // *Pediatr. Neurol.* –2014. –Vol. 50, N 5. –P. 458-63.
148. Yoon D.Y. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: A postmortem analysis/ D.Y. Yoon // *J. Neurol. Sci.*– 2007. – Vol.255, N 1-2. –P. 50-56.