https://doi.org/10.17116/jnevro20181184136-42

Коморбидность эпилепсии и хронических тикозных расстройств у детей и подростков с оценкой эффективности терапии

Н.А. ЕРМОЛЕНКО[1], В.П. ЗЫКОВ[2]*, Е.И. ЗАХАРОВА[1]

[1]БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж, Россия; [2]ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Установление особенностей коморбидности эпилепсии и хронических тикозных расстройств у детей и подростков с учетом данных видео-ЭЭГ-мониторинга и эффективности терапии. **Материал и методы**. Обследовали 116 пациентов с диагнозом «хроническое тикозное расстройство», 83 мальчика и 33 девочки в возрасте от 3 до 15 лет. На первом этапе больные обследовались клинически (с заполнением карт психоневрологического состояния), проводились также психологическое тестирование и видео-ЭЭГ-мониторинг. На втором этапе оценивалось влияние терапии. **Результаты и заключение**. Эпилептиформная активность на ЭЭГ была выявлена у 46,6% больных, а коморбидность тикозных расстройств с эпилепсией — в 16,4% случаев. Установлено, что наиболее эффективными как в отношении эпилептических приступов, так и тикозных расстройств являются противоэпилептические препараты, в частности вальпроаты пролонгированного действия (депакин хроносфера).

Ключевые слова: *тикозные расстройства, эпилепсия, видео-ЭЭГ-мониторинг, терапия, противоэпилептические препараты.*

Comorbidity of epilepsy and chronic disorders in children and adolescents with the assessment of the effectiveness of therapy

N.A. ERMOLENKO, V.P. ZYKOV, E.I. ZAKHAROVA

Voronez Regional Clinical Children's Hospital №1, Voronez, Russia; Russian Medical Academy for Continuing Education, Moscow, Russia

Objective. To determine the comorbidity of epilepsy and chronic tic disorders (HTR) in children and adolescents based on the results of video-EEG monitoring and treatment efficacy. **Material and methods**. One hundred and sixteen patients diagnosed with HTR, 83 boys and 33 girls, aged from 3 to 15 years, were studied. Clinical psychoneurological examination, psychological testing and video-EEG monitoring were performed at the first stage of the study. An effect of treatment was assessed at the second stage. **Results and conclusion**. The high prevalence of epileptiform activity was observed in 46.6% of patients with HTR, comorbidity of epilepsy and chronic tic disorders in 16.4%. Antiepileptic drugs, in particular extended release valproate (depakine chronosphere), are most effective for both epilepsy and tic disorders.

Keywords: *tic disorders, epilepsy, video-EEG monitoring, therapy, antiepileptic drugs.*

Одной из актуальных проблем педиатрической неврологии являются тикозные расстройства (ТР), 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 [1—3]. Известно, что от 30 до 50% ТР хронизируются и значительно снижают качество жизни [4—7].

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) [8, 9].

Наибольший интерес среди исследователей в последнее время вызывает изучение биоэлектрической активности головного мозга у больных с ТР. Описана их коморбидность с эпилепсией [10—15].

До настоящего времени традиционно и широко назначаемыми препаратами в лечении хронических ТР являются препараты, снижающие передачу дофамина (ПСПД), которые, как известно, должны применяться с осторожностью у пациентов с эпилепсией [16]. Отсутствие дифференцированной терапии хронических ТР является причиной возрастания числа пациентов с медикаментозно резистентными формами.

Рациональное использование видео-ЭЭГ-мониторинга с расширением показаний к его применению может существенно улучшить уровень диагностики коморбидных состояний при ТР, ассоциированных с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, а также позволит разработать дифференцированный подход к терапии ТР и значи-

© Коллектив авторов, 2018

*e-mail: zkov_vp@mail.ru

тельно улучшить исход заболевания с достижением ремиссии и уменьшением числа хронических форм.

Цель настоящего исследования — повышение эффективности диагностики и терапии ТР у детей и подростков с учетом данных видео-ЭЭГ-мониторинга.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты в возрасте от 3 до 15 лет с хроническими ТР с длительностью заболевания более 1 года.

Критериями исключения из исследования были: транзиторные ТР, текущий церебральный процесс, гиперкинетический синдром на фоне резидуального поражения головного мозга, осложнения лекарственной терапии, эпилептические приступы без хронических ТР.

В исследование вошли 116 пациентов с диагнозом «хроническое тикозное расстройство» — 83 (71,6%) мальчика и 33 (28,4%) девочки (соотношение 2,5:1) в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст 9,0±3,0 года). Все больные прошли обследование в специализированном неврологическом отделении Воронежской областной клинической больницы №1 в период с 2010 да 2014 г.

Исследование состояло из 2 этапов: на первом этапе проводились клинико-лабораторное и нейрофизиологическое обследования, включавшие видео-ЭЭГ-мониторинг. Второй этап включал дифференцированную терапию с учетом данных видео-ЭЭГ-мониторинга и проспективное изучение клинического течения хронических ТР в течение 1—5 лет (медиана 2 года) и эффективности лечения производными ГАМК, противоэпилептическими препаратами и ПСПД.

Для определения тяжести тиков использовали Йельскую полную шкалу тяжести тиков (YGTSS) [17]. Оценивали отдельные признаки тиков (моторных и вокальных) по 5-балльной шкале: количество, частоту, интенсивность, сложность, интерференцию. Тяжесть ТР определяли после суммирования баллов: от 1 до 19 — легкая степень тяжести; от 20 до 29 — средняя степень тяжести; 30—39 — тяжелая степень; 40—50 — очень тяжелая степень.

Диагноз эпилепсии устанавливали в соответствии с классификацией эпилептических приступов и эпилептических синдромов Международной противоэпилептической лиги.

Видео-ЭЭГ-мониторирование проводили на базе компьютерного комплекса электроэнцефалографа-анализатора «Энцефалан 9», Медиком МТД (Таганрог, РФ), в состоянии бодрствования, а также дневного и/или ночного сна с использованием 19 накожных электродов, наложенных по стандартной схеме «10-20». Основные характеристики ЭЭГ пациентов с хроническими ТР сопоставлялись с контрольной группой, состоявшей из 30 человек.

На первом этапе обследования после проведения видео-ЭЭГ-мониторинга все 116 пациентов, включенных в исследование, были разделены на две группы сравнения в зависимости от наличия или отсутствия эпилептиформной активности на ЭЭГ: 1-я группа — 54 (46,6%) пациента с эпилептиформной активностью на ЭЭГ, 2-я группа — 62 (53,4%) пациента без эпилептиформной активности на ЭЭГ. Соотношение мальчиков и девочек в двух группах не отличалось и составило 2,5:1.

Оценку когнитивных функций у детей дошкольного возраста осуществляли с помощью клинико-психологической методики с использованием формализованных карт психоневрологического обследования и динамического наблюдения за крупной и мелкой моторикой, экспрессивной и импрессивной речью, полимодальным восприятием, интеллектуальным развитием, игровой деятельностью [18, 19]. У детей старше 5 лет проводили нейропсихологическое обследование [20]. Использовали проекционные техники, тест Люшера, визуально-аналоговые шкалы, адаптированный вариант методики Векслера, шкалу Свенсона SNAP-IV, шкалу Йеля—Брауна, психометрическую шкалу Корах, шкалу тревожности Спилбергера в модификации Ю.Л. Ханина.

Нейровизуализацию (МРТ головного мозга) проводили на магнитно-резонансном томографе Philips Intera 1,5 Тесла.

Терапия, проводившаяся у пациентов, представлена в **табл. 1**.

Оценка эффективности терапии детей и подростков основывалась на совокупности признаков, определяющих выраженность хронических ТР и коморбидной патологии. Вычисляли общий балл, значение которого было в диапазоне от 0 до 5 баллов. Хронические ТР и коморбидную патологию с общим баллом от 0 до 1 расценивали как нарушения легкой степени, 2—3 — умеренной степени и 4—5 — значительной степени.

Результаты и обсуждение

Большинство детей и подростков — 75 (64,7%) поступали в стационар со среднетяжелыми и тяжелыми формами хронических ТР. Средний возраст пациентов с развернутой клинической картиной составил 7,8±2,3 года.

По течению хронических ТР были выделены пациенты с ремиттирующим — 82 (70,7%), стационарным — 32 (27,6%) и прогредиентным — 2 (1,7%) течением. Хронический ремиттирующий тип течения ТР преобладал у детей

Таблица 1. **Фармакотерапия хронических ТР**

Препарат	Доза, (мг/кг/сут)		Прием в сутки	Наращивание дозы	Продолжительность лечения	
	начальная	терапевтическая			минимальная	максимальная
Гопантеновая кислота (пантокальцин)	500—750	750—2000	3 раза	7—12 дней	3 мес	6 мес
Метоклопрамид (церукал)	0,25—0,5	0,5—1,0	3 раза	0,25 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	3 мес	24 мес
Тиаприд	3,0	4,0—5,0	3 раза	3,0 мг/сут 1 раз в 5 дней	3 мес	24 мес
Вальпроевая кислота пролонгированная (депакин хроносфера)	10,0—15,0	20,0—25,0	2 раза	10 мг/кг/сут 1 раз в 7 дней	6 мес	36 мес

до 12 лет (p<0,05), а хронический стационарный — у подростков 13—15 лет (p<0,05).

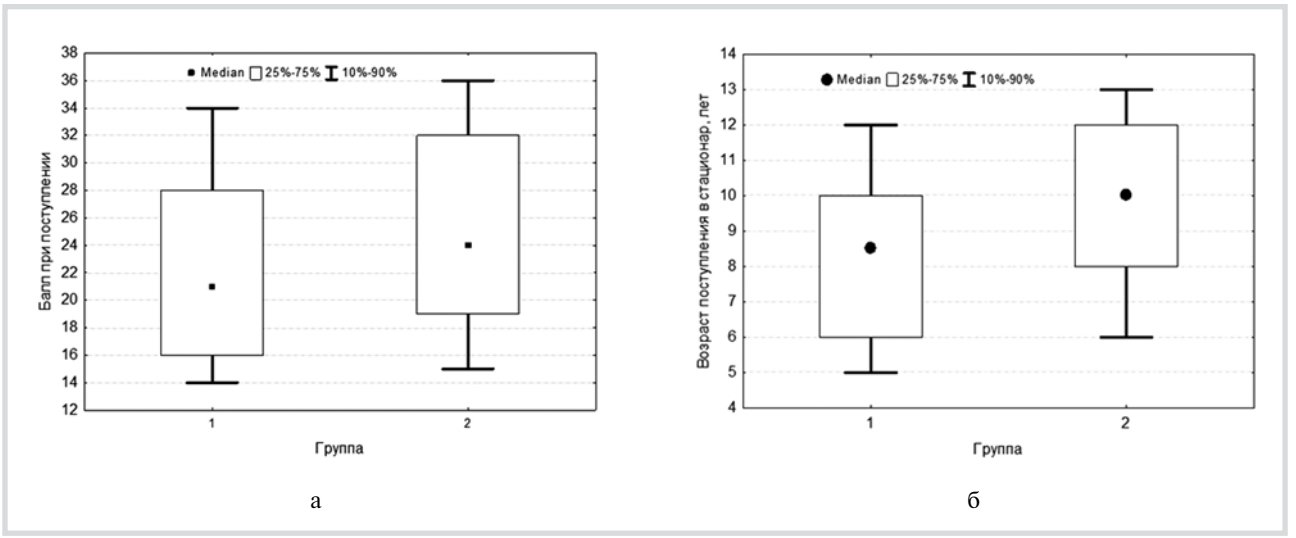
Данные анамнеза позволили выявить у 42 (36,2%) пациентов с хроническими ТР наследственную отягощенность по психоневрологической патологии. Наиболее часто у родственников первой степени родства выявлялись ТР (17,2%) и эпилепсия (8,6%).

Средний возраст дебюта ТР был 5,5±2,3 года и не отличался в двух группах сравнения, однако у пациентов 1-й группы отмечен более ранний возраст в период развернутой клинической картины (p=0,02) по сравнению с пациентами 2-й группы, в связи с чем пациенты 1-й группы обращались в стационар на 1,5 года раньше **(рис. 1, б)**, чем пациенты 2-й группы (в возрасте 7,3±2,2 года против 8,1±2,4 года).

Выявлена прямая корреляционная связь между возрастом больных в период развернутой клинической картины болезни и возрастом пациентов к периоду поступления в стационар в двух группах сравнения (R=0,76, p<0,05). Уравнение регрессии возраста поступления в стационар (Y) и возраста развернутой клинической картины (x) имеет вид Y=1,5439+0,9673*x **(рис. 2)**.

Средний балл тяжести по YGTSS при поступлении в стационар в 1-й группе составил 22,9±8,0 балла (9—39 баллов) с медианой 21 балл, во 2-й группе — 24,6±8,0 балла (12—41 балл) с медианой 24 балла **(см. рис. 1, а)**, что соответствует средней степени тяжести без статистически значимых различий в двух группах.

Ремиттирующее течение хронических ТР отмечено достоверно чаще (p=0,03) в 1-й группе — в 44 (81,5%) слу-



а б

Рис. 1. **Сравнение исследуемых групп при поступлении в стационар.**
а — распределение балла тяжести тиков; б — распределение по возрасту.

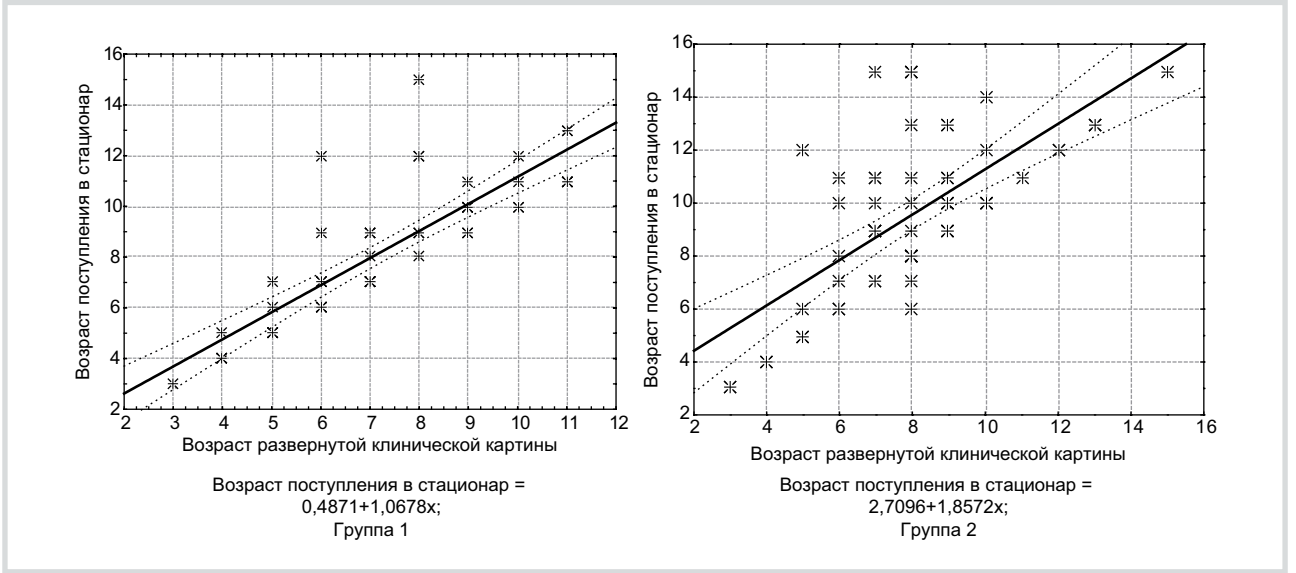


Рис. 2. **Диаграмма рассеивания возраста развернутой клинической картины и возраста поступления в стационар для каждой группы.**
x — возраст развернутой клинической картины.

чаях, по сравнению с 38 (61,3%) случаями во 2-й группе. Стационарное течение достоверно чаще (p=0,04) регистрировали у пациентов 2-й группы — 22 (35,5%) по сравнению с 10 (18,5%) пациентами 1-й группы. Прогредиентное течение наблюдали только у пациентов 2-й группы — в 2 (1,7%) случаях.

У детей с хроническими ТР и эпилептиформной активностью на ЭЭГ (1-я группа) достоверно чаще (p=0,003) отмечены изолированные моторные тики в области лица — 13 (24,1%) больных в сравнении с 3 (4,8%) пациентами 2-й группы. Во 2-й группе достоверно чаще наблюдали генерализованные тики — 34 (54,8%) случая против 20 (37,0%) в 1-й группе (p=0,05).

Коморбидная патология была зарегистрирована у 97 (83,6%) больных с хроническими ТР. Эпилепсия зарегистрирована у 19 (16,4%) пациентов с такими расстройствами, из них в 6 (31,6%) случаях эпилептические приступы были впервые диагностированы при проведении видео-ЭЭГ-мониторинга в рамках данного исследования. В подавляющем большинстве (89,5% случаев) отмечались фокальные формы эпилепсии, в том числе в 42,1% случаях формы, ассоциированные с доброкачественными фокальными разрядами детского возраста, и в 47,4% случаев — симптоматические фокальные эпилепсии. Генерализованные формы эпилепсии диагностированы лишь у 2 (10,5%) пациентов, которым был поставлен диагноз юношеской миоклонической эпилепсии.

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

Противотикозная терапия проводилась на втором этапе исследования. Пациенты двух групп сравнения (1-я группа — n=54; 2-я группа — n=62) получали лечение препаратами с тремя различными механизмами действия **(см. табл. 1)**. Сравнение эффективности терапии хронических ТР у детей в двух группах сравнения проводили по YGTSS **(рис. 3)**.

У 24 пациентов 1-й группы, получавших лечение производными ГАМК, установлены статистически значимые изменения баллов (p=0,0004) с 21,4±6,2 (медиана 21) до 17,3±6,7 балла (медиана 17), однако перехода в более легкую степень тяжести с изменением более чем на 10 баллов на фоне лечения не зарегистрировано. Статистически значимое улучшение (p<0,05) клинической картины тиков отмечалось в 8 (33,3%) случаях без существенного влияния на эпилептиформную активность на ЭЭГ, клиническое течение эпилепсии и нарушения поведения.

У 31 пациента 2-й группы на фоне терапии производными ГАМК улучшение в клинической картине тиков отмечалось у 15 (48,4%) детей. Зарегистрировано достоверное снижение баллов (p<0,001) с 19,8±6,0 [12; 34; медиана 19] до 13,4±6,4 [5; 26; медиана 12] после проведенного лечения без перехода в более легкую степень тяжести. Не было также зарегистрировано влияния на сопутствующую патологию.

На фоне терапии 21 больного ПСПД у пациентов 1-й группы отмечено достоверное (p=0,0014) улучшение в 57,1% случаев. Зафиксированы статистически значимые изменения (p=0,0014) в баллах до и после лечения — с 25,0±2,0 [10; 39; медиана 25] до 17,4±1,9 балла [5; 34; медиана 16] без перехода в более легкую степень тяжести (на 10 баллов и более). Улучшение поведения отмечалось в 20% случаев. Лечение препаратами группы ПСПД более двух лет в 8 (38,1%) случаях сопровождалось у 37,5% пациентов присоединением эпилептических приступов, что составило 14,3% от числа больных, получавших ПСПД в 1-й группе (n=21), в 42,9% случаях — появлением феномена вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ.

На фоне лечения ПСПД у 31 пациента 2-й группы зарегистрировано статистически значимое (p<0,05) улучшение клинической картины тиков у 24 (77,4%) пациентов. Также отмечено снижение среднего значения балла тяжести ТР (p<0,001) с 27,1±6,7 [15; 41; медиана 26] до 13,9±5,9 [4; 26; медиана 14], что соответствует критерию перехода в более легкую степень тяжести (изменение более чем на 10 баллов). Число детей с нарушениями поведения достоверно (p<0,05) уменьшилось с 25 (80,6%) до лечения до 10 (32,3%) после лечения. Динамики когнитивных функций не отмечалось.

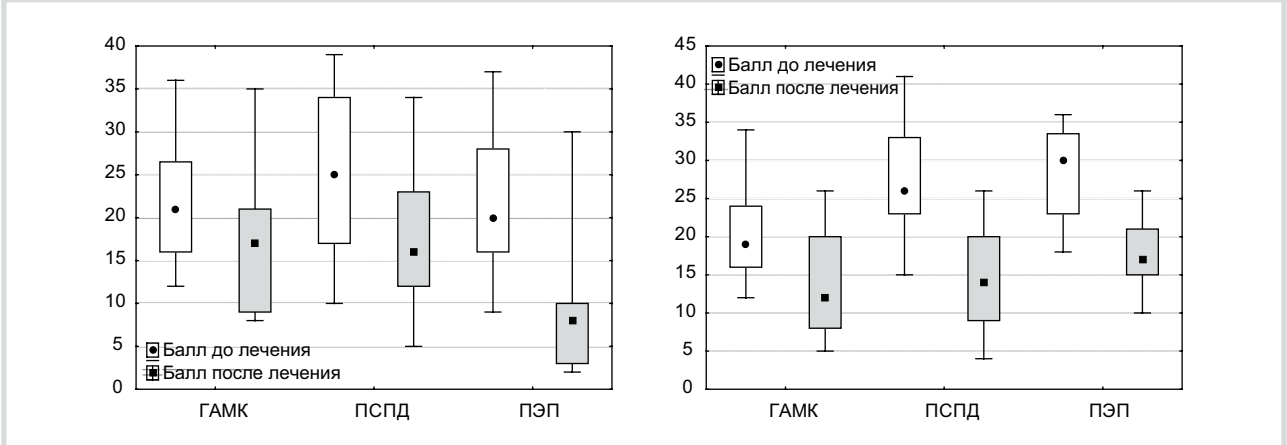


Рис. 3. **Распределение баллов тяжести тиков по Йельской шкале до лечения и после лечения у детей и подростков с хроническими ТР.**
а — 1-я группа; б — 2-я группа. Медиана, верхний и нижний квартили, максимальные и минимальные баллы тяжести тиков.

Таблица 2. **Наиболее частые НЯ (>5%) на фоне терапии тремя группами препаратов**

НЯ	Группы препаратов					
	ПЭП (n=35)		ПСПД (n=52)		производные ГАМК (n=55)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Сонливость	3	8,6	15	28,9	2	3,6
Утомляемость	3	8,6	14	26,9	0	—
Увеличение массы тела	5	14,3	12	23,1	0	—
Гиперпролактинемия и гинекомастия	0	—	3	5,8	0	—
Ажитация и раздражительность	0	—	8	15,4	0	—
Когнитивные нарушения	4	11,4	12	23,1	0	—
Гиперсаливация	0	—	4	7,7	0	—
Ранняя и поздняя дискинезия	0	—	3	5,8	0	—
Эпилептические приступы	0	—	3	5,8	0	—

На фоне назначения ПЭП детям 1-й группы выявлено улучшение клинического проявления тиков (p<0,0001) с переходом в более легкую степень тяжести у 81,5% пациентов. Отмечено изменение баллов тяжести тиков (p<0,0001) с 21,7±7,7 балла до лечения [9; 37; медиана 20] до 7,9±5,6 балла [2; 30; медиана 8] после лечения, что соответствует критерию изменения степени тяжести. Отмечено достоверное (p<0,001) улучшение клинического течения коморбидной патологии, в том числе эпилепсии. Ремиссия эпилептических приступов более 12 мес 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 мес от начала лечения зарегистрировано у 77,8% пациентов и полное ее купирование в течение 2—3 лет — у 51,9% детей.

При лечении 8 пациентов 2-й группы ПЭП отмечалось снижение среднего балла тяжести тиков (p<0,011) с 28,4±6,7 [18; 36; медиана 30] до 17,8±4,9 [10; 26; медиана 17] после лечения с переходом в более легкую степень тяжести. Статистически значимое улучшение (p<0,05) отмечалось только в клинической картине тиков у 5 (62,5%) пациентов без достоверного влияния на сопутствующую патологию.

Нежелательные явления (НЯ) на фоне лечения были зарегистрированы у 32 (27,6%) пациентов: достоверно чаще (p<0,001) на фоне терапии ПСПД — 23 (44,2%) в сравнении с числом пациентов, получавших ПЭП — 7 (20%) и производные ГАМК — 2 (3,6%). Значимые гематологические, гепатобилиарные нарушения и изменения на ЭКГ на фоне лечения различными группами препаратов зарегистрированы не были **(табл. 2)**.

На фоне лечения препаратами группы ПСПД в 15 (28,9%) случаях наблюдалась сонливость; в 14 (26,9%) — утомляемость; в 12 (23,1%) — увеличение массы тела, (3,1±1,6 кг после 6 мес терапии); в 3 (5,8%) — гиперпролактинемия и гинекомастия; в 8 (15,4%) — ажитация и раздражительность; в 12 (23,1%) — снижение памяти и внимания; в 4 (7,7%) — гиперсаливация; в 3 (5,8%) — поздняя дискинезия (в случае применения более 12 мес); в 3 (5,8%) — эпилептические приступы (впервые возникшие на фоне лечения). Отмена препарата в связи с НЯ потребовалась у 7 (13,5%) пациентов.

При терапии ПЭП были зарегистрированы следующие НЯ: сонливость — 3 (8,6%) случая; утомляемость — 3 (8,6%) случая; увеличение массы тела — 5 (14,3%) случаев (2,9±1,6 кг к 6-му месяцу терапии). Отмена терапии ПЭП в связи с НЯ потребовалась у 2 (5,5%) пациентов.

На фоне терапии производными ГАМК была зарегистрирована сонливость у 2 (7,3%) пациентов.

Таким образом, по нашим данным, высокая распространенность эпилептиформной активности у пациентов с хроническими ТР (46,6%) требует включения ЭЭГ/видео-ЭЭГ в стандарты обследования детей и подростков с ТР. Дифференцированный подход к противотикозной терапии с учетом данных ЭЭГ позволит повысить эффективность терапии и уменьшить число резистентных форм.

Терапия ПЭП (депакин хроносфера) наиболее эффективна и безопасна у пациентов с хроническими ТР 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. Лечение ПСПД эффективно в отношении тиков с улучшением у 77,4% пациентов, однако при длительности приема более 6 мес повышается риск присоединения эпилептических приступов у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

Работ, посвященных коморбидности ТР и эпилепсии, в современной литературе пока недостаточно [21—24]. Представлены единичные публикации об использовании метода видео-ЭЭГ-мониторинга для дифференциальной диагностики тиков и эпилептических приступов [25, 26].

Несмотря на то что первые исследования по выявлению эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных с тиками относятся к 60-м годам прошлого столетия [27], до настоящего времени данные о частоте эпилептиформных изменений очень противоречивы и составляют от 13,3 до 60% случаев [28—30], а данные о коморбидности тиков и эпилепсии в литературе не представлены.

В настоящем исследовании больных с хроническими ТР с использованием метода видео-ЭЭГ-мониторинга эпилептиформная активность на ЭЭГ зарегистрирована у 46,6% пациентов, а коморбидность с эпилепсией установлена в 16,4% случаев.

В литературе обсуждается вопрос о возрастании числа пациентов с медикаментозно-резистентными формами хронических ТР в связи с широко распространенной недифференцированной терапией ПСПД [31, 32]. В то же время в работах отечественных и зарубежных авторов до-

казана высокая эффективность ПЭП в лечении ТР [33—35].

В настоящем исследовании изучалась эффективность, переносимость и продолжительность лечения лекарственными препаратами, наиболее часто назначаемыми при лечении хронических ТР: производными ГАМК, ПСПД и ПЭП.

Установлено, в терапии хронических ТР в сочетании с эпилептическими приступами и/или эпилептиформными изменениями на ЭЭГ наиболее эффективными являются ПЭП (вальпроаты пролонгированного действия) как в отношении тяжести тиков, так и в отношении сопутствующей патологии — эпилептических приступов и эпилептиформных изменений на ЭЭГ. Терапия ПЭП эффективна в отношении тиков, однако при длительности приема более 6 мес повышается риск присоединения эпилептических приступов у пациентов с эпилептиформной активностью на ЭЭГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. СПб. 2005. [Fesenko YuA. *Researching of residual neurological syndromes of children (new methods to the diagnosis and treatment of stuttering, hyperactivity, tics, and enuresis):* Dis. ... d-ra med. nauk. SPb. 2005. (In Russ.)].
2. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Никишена И.С., Яковенко Е.А., Лапшина О.В., Анисимова Т.И. Лечение синдрома дефицита внимания с коморбидными тикозными гиперкинезами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2008;2:45-48. [Chutko LS, Surushkina SYu, Nikishena IS, Yakovenko EA, Lapshina OV, Anisimova TI. Treatment of ADHD with comorbid TIC hyperkinesias. *Journal of neurology and psychiatry by S.S. Korsakov.* 2008;2:45-48. (In Russ.)].
3. Айтбеков К.А. *Клинико-психофизиологическая характеристика детей с различными тиками:* Дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2011. [Itabekov KA. *Clinical and psychophysiological characteristics of children with various ticks:* Dis. ... kand. med. nauk. SPb. 2011. (In Russ.)].
4. Freeman RD. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007;16:1:15-23.
5. Cavanna AF, Eddy C, Rickards HE. Cognitive functioning in Tourette syndrome. *Discov Med.* 2009;8:43:191-195.
6. Wright A. Impulse-control disorders in Gilles de la tourette syndrome. J Neuropsychiatry *Clin Neurosc.* 2012;24:1:16-27.
7. Зыков В.П. *Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей.* Руководство для врачей. М.: Триада-Х; 2008. [Zikov VP. *Diagnosis and treatment of hereditary diseases of the nervous system of children.* A guide for doctors. M.: Triad-X; 2008. (In Russ.)].
8. Swain JE. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46:8:947-968.
9. Scharf JM. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51:2:192-201.
10. Robertson MM. The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. *J Psychosom Res.* 2009;67:475-483.
11. Fernández-Alvarez E. Movement disorders in children: recent advances in management. *Indian J Pediatr.* 2009;76:5:531-536.
12. Lewin AB. A phenomenological investigation of women with Tourette or other chronic tic disorders. *Compr Psychiatry.* 2012;53:5:525-534.
13. Plessen KJ. Tic disorders and Tourette's syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2013;22(suppl 1):55-60.
14. *Справочник Видаль 2012.* Лекарственные препараты в России Vidal 2012. Справочник лекарственных средств. М.: АстраФармСервис; 2012. [*Vidal guidebook 2012.* Drugs in Russia Vidal 2012. Guidebook of drugs. M.: AstraFarmService, 2012. (In Russ.)].
15. Leckman JF. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1989;28:4:566-573.
16. Скворцов И.А. *Неврология развития.* Практическое руководство. М.: Литтер; 2008. [Skvorcov IA. *Neuroscience development.* A practical guide. M.: Litter; 2008. (In Russ.)].
17. Ермоленко Н.А. *Варианты психоневрологического развития в норме и патологии у детей:* Дис. ... д-ра мед. наук. Воронеж. 2006. [Yermolenko NA. *Variants of psychoneurological development in norm and pathology of children:* Dis. ... d-ra med. nauk. Voronezh. 2006. (In Russ.)].
18. Ахутина Т.В., Пылаева Н.М. *Нейропсихологическое тестирование: обзор современных тенденций.* К 110-летию со дня рождения А.Р. Лурия. Клиническая и специальная психология. 2012;2. Портал психологических изданий PsyJournals.ru [Электронный ресурс]. [Achutina TV, Pilaeva NM. *Neuropsychological testing: review of current trends.* The 110th anniversary of the birth of A.P. Luria. Clinical and special psychology. 2012;2. (In Russ.)]. Режим доступа http://psyjournals.ru/psyclin/2012/n2/52599_full.shtml
19. Шевельчинский С.И. *Поведенческие расстройства у детей, связанные с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (клинико-электроэнцефалографическое исследование):* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2004. [Shevelnichinski SI. *Behavioral disorders of children associated with epileptiform activity on EEG (clinical and electroencephalographic researching):* Dis. ... kand. med. nauk. M. 2004. (In Russ.)].
20. Карелина И.В. *Тикозное расстройство с затяжным течением у детей и подростков (клиника, патогенез, терапия):* Дис. ... канд. мед. наук. Оренбург. 2005. [Karelina IV. *Tic disorder with a protracted course of children and adolescents (clinical features, pathogenesis, therapy):* Dis. ... kand. med. nauk. Orenburg. 2005. (In Russ.)].
21. Ноговицин В.Ю. *Клинико-электроэнцефалографический полиморфизм доброкачественных эпилептиформных нарушений детства:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2006. [Novogicin VYu. *Clinical and electroencephalographic polymorphism of benign epileptiform disorders of childhood:* Dis.. ... kand. med. nauk. M. 2006. (In Russ.)].
22. Томенко Т.Р. *Клинико-электроэнцефалографические и нейропсихологические характеристики детей с доброкачественными эпилептиформными паттернами детства:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2008. [Tomenko TP. *Clinico-electroencephalographic and neuropsychological characteristics of children with benign epileptiform patterns of childhood:* dis. ... kand. med. nauk. M. 2008. (In Russ.)].
23. Айвазян С.О. Дифференциальный диагноз эпилептического и неэпилептического миоклонуса у детей. *Российский Вестник перинатологии и педиатрии.* 2009;1:28-36. [Ivazan SO. The differential diagnosis of epileptic and non-epileptic myoclonus of children. *The Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2009;1:28-36. (In Russ.)].
24. Зыков В.П., Айвазян С.О., Ширяев Ю.С. Дифференциальная диагностика гиперкинезов с эпилептическими приступами у детей. *Русский медицинский журнал «Педиатрия».* 2012;2:41-46. [Zikov VP, Ivazan SO, Shiraev Yu.S. Differential diagnosis of hyperkinesis with epileptic attacks of children. *Russian medical journal «Pediatrics».* 2012;2:41-46. (In Russ.)].
25. Dolmierski R, Klossowna M. On the disease of Gilles de la Tourette. *Neurological Neurochir Psychiatrypol.* 1958;8:639.
26. Ретюнский К.Ю. *Системные расстройства детского и подросткового возраста с затяжным неблагоприятным течением (клиника, патогенез, терапия):* Дис. ... д-ра мед. наук. Томск. 2003. [Retunski KYu. *Systemic disorders of childhood and adolescence with prolonged unfavorable course (clinical picture, pathogenesis, therapy):* Dis. ... d-ra med. nauk. Tomsk. 2003. (In Russ.)].

27. Кабанова С.А. *Клинико-электроэнцефалографические критерии эффективности терапии у больных тикозными гиперкинезами:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2005. [Kabanova SA. *Clinical and electroencephalographic criteria of effectiveness of therapy of patients with Tic hyperkinesias:* dis. ... kand. med. nauk. M. 2005. (In Russ.)].

28. Федосеева И.Ф. *Патогенетическое обоснование повышения эффективности диагностики и терапии тикозных гиперкинезов у детей:* Дис. ... канд. мед. наук. Кемерово. 2012. [Fedoseeva IPh. *Pathogenetic substantiation of increase of efficiency of diagnostics and therapy of TIC hyperkinesis of children:* dis. ... kand. med. nauk. Kemerovo. 2012. (In Russ.)].

29. Джанумова Г.М., Будкевич А.В., Пилина Г.С. Терапия тикозных гиперкинезов с коморбидным синдромом гиперактивности с дефицитом внимания у детей. *Лечащий врач.* 2013;9:111. [Janumova GM, Budukevich AV, Pilina GS. Therapy of the Tic hyperkinesias with comorbid syndrome of hyperactivity with deficiency of attention of children. *Doctor.* 2013;9:111. (In Russ.)].

30. Cohen SC, Leckman JF, Bloch MH. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:6:997-1007.

31. Зыков В.П., Бегашева О.И. *Ламиктал в лечении синдрома Туретта у детей.* Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М. 2005;390. [Zykov VP, Begasheva OI. *Lamictal in treatment of Tourette syndrome at children*. Theses of reports of XII Russian national congress «the Person and a medicine». M. 2005;390. (In Russ.)].

32. Hedderick EF, Morris CM, Singer HS. Double-blind, crossover study of clonidine and levetiracetam in Tourette syndrome. *Pediatr Neurol.* 2009;40:6:420-425.

33. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1:70-73.

34. Martínez-Granero MA, García-Pérez A, Montañes F. Levetiracetam as an alternative therapy for Tourette syndrome. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2010;6:309-316.

35. Cavanna A.F., Nani A. Antiepileptic drugs and Tourette syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 2013;112:373-389.