Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, №5, с. 116-124
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 5, pp. 116-124
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116

Тики и синдром Туретта у детей

© В.П. ЗЫКОВ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме
Представлен обзор современной литературы, посвященный тикам и синдрому Туретта (СТ) у детей, описаны последние достижения в области нейрогенетики, нейроанатомии и нейромедиаторной гетерогенности патогенеза заболевания. Анализ литературы демонстрирует обоснованность трансформации тиков и СТ из психиатрической рубрики в неврологическую в МКБ-11 на основе современных данных о нейрофизиологии и функциональной нейроанатомии. Нейроанатомия моторного поведения представлена как сложнейшая нейросеть саморегулирования кортико-стриато-таламо-кортикальной петли, базальных ганглиев в комплексе с лимбической системой, инсулярной и поясной корой, участием гиппокампа, субталамической области и мозжечка. Оценены методы медикаментозного лечения с учетом детского возраста, включая национальный положительный опыт применения при тиках у детей гопантеновой кислоты, топирамата и нейропептидов препарата Кортексин.

***Ключевые слова**: тик, синдром Туретта, кортико-стриато-таламо-кортикальная петля.*

Информация об авторе:
Зыков В.П. — https://orcid.org/0000-0002-1401-5479

Как цитировать:
Зыков В.П. Тики и синдром Туретта у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(5):116–124.
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116

Tics and Tourette's syndrome in children

© V.P. ZYKOV

Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Abstract
The article represents a review of modern literature on tics and Tourette's syndrome in paediatric population and describes recent advances in neurogenetics, neuroanatomy and neurotransmitter heterogeneity of the disease pathogenesis. The analysis of the literature supports the plausibility of transformation of tics and Tourette's syndrome from psychiatric disorders into neurological disorders (according to ICD-11) based on recent data on neurophysiology and functional neuroanatomy. Neuroanatomy of motor behaviour is described as the most complex self-regulating neural network of thalamo-cortical loop, basal ganglia in combination with the limbic system, insular and cingulate cortex with involvement of hippocampus, subthalamic region and cerebellum. The evaluation of pharmaceutical treatment options has been carried out, including a review of successful local experience in treating tics in paediatric patients with hopantenic acid, topiramate and neuropeptides of cortexin.

***Keywords**: tic, Tourette's syndrome, cortical-striatum-thalamo-cortical loop.*

Information about author:
Zykov V.P. — https://orcid.org/0000-0002-1401-5479

To cite this article:
Zykov VP. Tics and Tourette's syndrome in children. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(5):116–124. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120051116

Тики и синдром Туретта (СТ) представляют актуальную проблему психоневрологии. Распространенность транзиторных тиков среди детей Московского региона составляет 6%, хронических форм заболевания — 1%, а СТ встречается с частотой 1 случай на 1000 детского населения [1]. В Южной Корее заболеваемость хронических тикозных

Автор, ответственный за переписку: Зыков Валерий Петрович — e-mail: zykov_vp@mail.ru

Corresponding author: Zykov V.P. — e-mail: zykov_vp@mail.ru

расстройств (ХТР) у населения в возрасте 2—19 лет составила 2,6 на 1000 в год, между 2009 и 2016 г. наблюдалось некоторое увеличение заболеваемости ХТР — с 1,9 до 2,9 на 1000 населения в год [2]. В Норвегии, по данным исследований 2008—2016 гг., распространенность СТ по стране варьировала от 0,15 до 1,23%, а в среднем к 12 годам диагноз СТ устанавливался у 0,43% детей, мальчики в 4 раза преобладают над девочками [3]. Вероятно, врачами используются неодинаковые критерии СТ, в результате хронические моторные и вокальные тики интерпретируются как СТ. ХТР остаются у 50% взрослых [4], а M. Bloch и соавт. [5], указывают, что 25% тиков сохраняется у взрослой популяции. У взрослых СТ встречается в 5—10 раз реже, чем у детей, по разным оценкам, от 50 до 659 случаев на 1 000 000 взрослого населения [6]. Таким образом, именно в детском возрасте наблюдается максимальная обращаемость к врачам больных тиками и СТ, и для таких пациентов отрабатываются индивидуальные подходы к медикаментозной, поведенческой терапии, алгоритмы наблюдения.

В основе заболевания лежит тикозный гиперкинез — быстрые стереотипные движения, напоминают произвольные, затрагивают мышцы лица, тела и конечностей, меняются по выраженности в течение дня, провоцируются волнением, умственной и физической нагрузкой, исчезают во сне. Основными коморбидными синдромами тиков и СТ являются синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКС), тревожность, перепады настроения, нарушения сна. По мнению D. Martino и соавт. [7], изолированные тики встречаются в 10—15% случаев. В Международной классификации болезней 11-го пересмотра (МКБ-11), которая заменит МКБ-10 с 2022 г., тики и СТ поместили в раздел заболеваний нервной системы, что соответствует действительности, так как обращаются к детскому неврологу в первую очередь родители с детьми, больными тиками [8].

Этиология и патогенез

Значительную роль отводят нарушению обмена дофамина (ДА), а именно избыточному выбросу ДА в синапсах полосатого тела, что в свою очередь нарушает нейромедиаторный баланс в системе кора — стриатум — таламус — кора. На примере взрослых больных с СТ при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) не установлено признаков достоверного повышения ДА в ДА2-ДА3-рецепторах, а проведенный анализ изменений дофаминергической активности в области хвостатого ядра с учетом возраста больных не показал достоверных отличий от контрольной группы [9]. Генетические исследования ассоциации СТ с мутациями генов ДА-рецепторов (*DRA2, DRA4*), генов нейротрансмиттера ДА показали неоднозначные результаты. Так, например, в группе из 674 больных СТ обнаружены положительные связи с мутациями генов, а в других исследованиях у 343 больных СТ данные не подтвердились. С клинических позиций такие результаты позволяют объяснить отсутствие эффекта от нейролептиков у 40—60% больных СТ, вероятно, при мутациях генов ДА2-рецепторов нейролептики не оказывают блокирующего действия на избыточную ДА-активность. Мутацию гена *DAT1* — переносчика ДА — наблюдали у 574 больных СТ против 266 больных СТ, у которых эти данные не подтвердились [10]. Согласно модели СТ, предложенной V. Tiago и соавт. [11], взаимодействия ДА1- и ДА2-рецепторов, реализующих прямое и косвенное воздействие сигналов из «материнской нейросети» в произвольные движения, выбросы ДА носят фазический и тонический характер, выбросы могут иметь паузы, отсюда и концентрация медиатора не может быть постоянно повышена, что позволяет объяснить разноречивые данные исследования обмена ДА в базальных ганглиях при помощи ПЭТ. Не исключается роль в патогенезе СТ субталамического ядра, которое может тормозить импульсацию из орбито-фронатальной коры, дополнительной моторной коры на базальные ганглии, миндалины и прилежащие ядра. Остается неясным ключевой механизм выбора доминирующего стимула при постоянном взаимодействии сенсорных и моторных сигналов [12]. Вероятно, на уровне стриарной системы происходит ошибка счета информации, что ведет к непроизвольному движению, воспринимаемому в КСТКП как произвольное. В связи с этим предполагается возможность глубокой стимуляции мозга селективно воздействовать на подкорковые структуры и менять патологическую программу выбора доминирующего стимула. Дофаминергическая КСТКП находится в постоянном взаимодействии с тормозной функцией гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и серотонина. Роль серотонина в развитии тиков и СТ стала обсуждаться после того, как были обнаружены мутации генов рецепторов *5-HTTLPR, HTR2C* и полиморфизмы гена транспортера медиатора *SLC6A4* [13—15]. В наших исследованиях [16], посвященных нейромедиаторному обмену ДА, норадреналина и серотонина у больных СТ детского возраста, была показана связь серотонина с вокальными тиками, а ДА — с моторными, что позволяет проводить дифференцированную терапию в зависимости от выраженности вокальных и двигательных симптомов. Рассматривается патогенетическая роль мутации аденозин 2А — рецептора, играющего важную роль в регуляции глутамата и высвобождении ДА, который в свою очередь активизирует Д2-рецепторы [17]. Регулятором активности дофаминергических структур является гистамин, синтезируемый в туберомаммиллярном ядре. Восходящие проекции гистамина (сотни тысяч) направляются в нейрогипофиз, ДА-содержащие области вентральной покрышки среднего мозга и черной субстанции, базальную область переднего мозга (крупноклеточные ядра безымянной субстанции, содержащие ацетилхолин и ГАМК, стриатум, неокортекс, гиппокамп, миндалину и таламические ядра средней линии). Выведена порода мышей с тикоподобным поведением с мутацией гистидингидроксилазы, которая в норме обеспечивает синтез гистамина из гистидина. Авторы постулируют гистаминовую гипотезу патогенеза СТ, что не исключает разработку вариантов лечения на данной модели животных [18]. Особый интерес вызывает рецептор гистамина-3 (H3R) из-за клинических эффектов для лечения психоневрологических расстройств (нарушения сна, СТ, паркинсонизм, СДВГ, ОКС) и высокой экспрессии в головном мозге. Гистамин модулирует через гистаминовые рецепторы H3R высвобождение нейротрансмиттеров в области полосатого тела мозга. H3R классически описываются как связанные с G-белком рецепторы, хотя имеются данные, свидетельствующие о том, что H3R образует гетеромеры с ДА-рецепторами 1-го и 2-го типов в средних шиповидных нейронах, что изменяет сигнализацию в таламокортикальной петле. Впервые представлена подробная в зависимости от времени сигнализация в двух типах рецепторов ДА1 и ДА2 шиповидных нейронов среднего размера после активации H3R [19]. Гипотеза нарушений норадренергетических рецепторных систем при СТ проверялась в исследованиях [20, 21] на примере популяции 180 больных СТ и группы контроля

из 83 человек, достоверных различий полиморфизмов генов рецепторов норадреналина *ADRA2A* и *ADRA2C* выявлено не было, что является предпосылкой дальнейшего изучения норэпинефриновых комплексов в патогенезе заболевания. Дисфункция тормозной системы мозга рассматривается как одна из приоритетных гипотез патогенеза тиков и СТ. Рецепторы ГАМК составляют до 40% от всех нейромедиаторных рецепторов центральной нервной системы (ЦНС), включая тормозные интернейроны коры, полосатого тела, мозжечка и спинного мозга. Предпринято исследование для поиска доказательств концепции тормозной дисфункции, в результате получены данные о связи мутаций рецепторов ГАМК1, ГАМК4, ацетилхолинового рецептора (ACh) с тяжестью клинических проявлений СТ. Было предсказано, что нескольких генов, связанных с рецепторами ГАМК4 и ГАМК1 и никотиновым рецептором ACh CHRNA4, у больных СТ сплайсируются аномально по сравнению с контрольной группой [22]. Влияние цитокинов изучалось на мышах с определением экспрессии генов пути BDNF/NF-kB (мозговой нейротрофический фактор/нуклеарный фактор транскрипции); при снижении экспрессии BDNF в клетках микроглии полосатого тела снижались ДА и количество ДА2-рецепторов. Данные результаты позволили авторам предположить влияние цитокинов на ДА-активность в базальных ганглиях [23]. ДАергическая нейротрансмиссия тесно связана с эндогенной опиоидной системой. Так, на примере 170 пациентов при секвенировании экзома обнаружены редкие, возможно, патологические варианты 3041 генов, 54 из которых были преимущественно экспрессированы в базальных ганглиях. Сравнение вариантов частот выбранных генов-кандидатов показало избыток потенциально разрушающих вариантов в гене *OPRK1*, кодирующем опиоидный каппа-рецептор у пациентов с СТ [24]. Среди генов-кандидатов в развитии СТ рассматривается ген *SLITRK1* на хромосоме 13q31.1, кодирующий SLITRK1-трансмембранный белок, который регулирует рост нейритов, экспрессируется в эмбриональном и постнатальном мозге, включая кору больших полушарий, таламус и базальные ганглии, которые связаны с нейроанатомическими областями, наиболее часто вовлеченными в СТ [25]. Представляется важным обсудить мутации *de novo* при спорадических случаях тиков и СТ. Так, в работе [26] рассмотрен вариант мутаций полиморфизмов *RPTOR*, который кодирует часть клеточного роста регулирования сигнального пути и отвечает за питание клетки. *RPTOR* является эволюционно консервативным белком с несколькими ролями в MTOR-пути. *RPTOR* также играет важную роль в поддержании размера клеток и MTOR-экспрессии белка. Возможно, полиморфизмы *RPTOR* приводят к формированию нейронов с аномальной гипервозбудимостью на уровне соматосенсорной коры и полосатого тела. Обнаружена мутация гена *ASH1L*, отвечающая за экспрессию лизин-специфическую метилтрансферазы 2H, которая влияет на развитие мозга и повышает риск развития аутических расстройств, дефекты школьного обучения, социальной адаптации и СТ. Некоторые мутации гена *ASH1L*, связанные с заболеваниями аутистического спектра, изменяют один строительный блок (аминокислоту) в ферменте лизин-специфической метилтрансферазы 2H, другие удаляют генетический материал в последовательности гена *ASH1L* или приводят к аномально короткому ферменту. В результате этих мутаций фермент становится нефункциональным, а его отсутствие нарушает метилирование гистонов. Изменения в экспрессии генов, регулируемых лизин-специфической метилтрансферазой 2H, влияют на развитие мозга и повышают риск развития аутических расстройств. Обследованы 524 больных СТ, у которых обнаружены точковые мутации гена *ASH1L*, затем была создана трансгенная линия мышей, получена модель тикоподобного поведения, на которое лечебное действие оказал галоперидол [27]. Мутация гена *ASH1L* приводила к снижению активности фермента в дорсальной области полосатого тела и повышению высвобождения ДА [27]. Вероятно, на этапах онтогенеза формирования стриарной системы возникают нарушения роста и размеров нейронов, что приводит к аномальному строению таламо-стриарно-кортикальной петли в целом.

Нейробиологические и нейрофизиологические аспекты тиков и СТ

Функциональная активность соматосенсорной коры вызывает повышенный интерес неврологов, так как ее изучение открывает возможность психотерапевтического и волевого контроля над тиками. Исследование связей соматосенсорной коры и базальных ганглиев при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) привело к уникальным результатам: оказалось, что метаболическая активация левой соматосенсорной коры, задней области теменной коры, путамена и амигдалы достоверно выше и длительней у больных во время тиков, чем в контрольной группе лиц, которые воспроизводили аналогичные тикам произвольные движения [28]. Нейроанатомия патогенеза тиков соответствует гипотезам стрессовой провокации через лимбическую систему с гипер-ДА-активизацией сенсомоторной коры. Исследования при помощи фМРТ подтверждают участие в патофизиологии тиков дополнительной зоны сенсомоторной коры в тесной взаимосвязи с инсулярной областью при стрессовой ситуации (проба просмотра угрюмых лиц) с активизацией таламуса и путамен. Изучение связей базальных ганглиев и коры продемонстрировало стойкую и функциональную дезорганизацию нейрональных сетей у больных СТ [29]. По данным исследований с использованием фМРТ стало возможным уточнить нарушение связей в базальных ганглиях, таламусе и мозжечке у больных СТ. Наиболее заметные изменения обнаружены в базальных ганглиях (моторный контроль), островковой коре (жажда, обработка эмоций), прилежащем ядре (тики, вызванные эмоциональным дистрессом) и мозжечке (координация, точность, обучение). Полученные результаты отражают очень сложный процесс, ведущий к образованию тика: базальные ганглии — инсула — прилежащее ядро — мозжечок [30]. Дополнила данные по фМРТ следующая работа с выводами о том, что СТ характеризуется повышенной функциональной интеграцией нескольких базальных ганглиев-таламокортикальных цепей, что свидетельствует о преобладании возбуждающей нейротрансмиссии и недостаточном созревании мозга при снижении кортикально-церебеллярных связей. Сопоставление клинической синдромологии тиков и феноменов «предчувствия» гиперкинеза со стороны больного показало тесную связь инсулярной и соматосенсорной коры. У пациентов с ХТР с двигательной импульсивностью определены высокие функциональные связи лобно-височно-базальных ганглиев — мозжечкового пути, которые тормозились при назначении атипичных антипсихотических препаратов [31, 32]. У больных СТ с ОКС

расширена топография функциональных связей структур мозга. В недавней работе показана заинтересованность не только области инсулярной и сенсомоторной коры, но и супрамаргинальной, нижней лобной извилин, прекунеуса. Надо отметить, что выраженность ОКС соответствовала активации именно этих областей головного мозга [33, 34]. Тяжесть гиперкинеза в большей мере коррелировала с активностью в передних отделах поясной извилины [35]. Использование МРТ-спектроскопии с оценкой спектра ГАМК в соматосенсорной коре показало повышенное скопление этого медиатора, что было расценено как компенсаторная реакция тормозного характера в ответ на ДА-гиперактивацию [36]. Исследования с применением вызванных соматосенсорных потенциалов у больных СТ позволили установить связь гиперамплитудных сигналов в сенсомоторной коре с тяжестью тикозных гиперкинезов, такая находка рассматривается авторами как нейрофизиологический маркер тяжести течения и прогноза заболевания [37]. Таким образом, полученные данные отражают сложный процесс формирования гиперкинезов и психоэмоциональных реакций у больных СТ, при котором можно выделить основную (моторную) петлю: сенсомоторная кора — стриатум — таламус — сенсомоторная кора, дополнительную (эмоционально-стрессорную) петлю: сенсомоторная кора — поясная извилина — инсула — прилежащее ядро — мозжечок — сенсомоторная кора. При комбинации ОКС и СТ вовлекаются супрамаргинальная извилина и прекунеус теменной доли, нижняя лобная извилина.

Клинические симптомы, течение и исходы

Тики дебютируют у детей в возрасте от 3 до 7 лет, экспрессия симптомов наблюдается с 8 до 12 лет с максимальным обострением симптомов в 10—11 лет, именно в этот возрастной период происходит трансформация тиков в СТ.

СТ характеризуется ежедневными множественными моторными тиками с одним вокальным симптомом и более в течение 12 мес, не связан с приемом препаратов и заболеваниями ЦНС, проявляется до 18 лет, обусловлен нарушением развития ЦНС, по версии DSM-V [38]. На наш взгляд, критерии СТ в DSM-V упрощаются в сравнении с версиями DSM-III и IV, в которых диагноз СТ устанавливается в случаях генерализованных моторных гиперкинезов, подразумевая под генерализацией участие в гиперкинезах мышц нижних конечностей: подпрыгивания, скручивания пальцев стоп, движения тазом. Другим важным критерием диагностики СТ у взрослых пациентов в DSM-III было нарушение выполнения профессиональной деятельности в результате тиков, что у детей можно приравнять к обучению в школе или колледже. На основании многолетних исследований нами разработана классификация тиков по этиологическому и топическому принципам с указанием тяжести и стадийности процесса [39].

Классификация тикозных гиперкинезов

I. Этиология:
1. Первичные (наследственные).
2. Вторичные, симптоматические, лекарственные (психостимуляторы, вальпроаты).
3. Криптогенные (без установленной этиологии или спорадические).

II. Топико-клиническое проявление тиков:
1. Локальные — в одной мышечной группе.
2. Распространенные — более двух мышечных групп.
3. Генерализованные, вовлечение мышц нижних конечностей в сочетании с вокальными тиками. — СТ.
3.1. Инфантильная доброкачественная форма СТ.

III. Тяжесть (подсчет исследователем за 20 мин наблюдения):
1. Единичные — <10.
2. Серийные — >10<50.
3. Статусные — от >50 до 600—1200.

IV. Течение:
1. Транзиторное — полная обратимость гиперкинезов, наблюдение за больным в течение 3 лет.
2. Ремиттирующее — снижение до единичных тиков или полный регресс на недели и месяцы.
3. Стационарное — хронические гиперкинезы постоянно присутствуют.
4. Прогредиентное — нарастание симптомов, ремиссии отсутствуют, резистентность к препаратам.

V. Стадии:
1. Дебют (3 года — 7 лет).
2. Экспрессия симптомов (8—12 лет) — обострения заболевания в виде статусных моторно-вокальных гиперкинезов.
3. Резидуальная (13—15 лет) — регресс симптомов или полное их исчезновение.

В дебюте заболевания у большинства детей наблюдаются локальные моторные тики: моргание, зажмуривание, заведение взора, наклоны и повороты головы. Простые вокальные тики подкашливания и шмыганья носом до 20% случаев могут быть первыми симптомами, которые не воспринимаются родителями как навязчивые движения, и в ряде случаев месяцами дети проходят лечение у аллергологов и педиатров. У большинства больных вокальные тики присоединяются к моторным тикам в стадии экспрессии симптомов. К сложным вокальным тикам относятся копролалия, палилалия, эхолалия, в наших наблюдениях они отмечены в 6% случаев и характерны только для СТ. Тяжесть тиков определяется подсчетом гиперкинезов за 20 мин врачом на приеме или родителями в домашней обстановке, объективная картина складывается из 3 подсчетов за 1 нед. Тяжелые обострения мы охарактеризовали как тикозный статус, когда общее количество тиков достигает более 50, может достигать 600—1000 за 20 мин, они истощают ребенка, от частых движений головой появляются боли в шейной и затылочной областях [39]. В кинематике тиков можно выделить клонические (быстрые) и дистонические (медленные) гиперкинезы **(табл. 1)** [40].

Быстрые — клонические тики представлены морганиями, вздрагиваниями плечевого пояса, подергиваниями уголка рта и крыльев носа, сокращением мышц живота, подергиваниями кистей рук (9,3%). Медленные — дистонические тики проявлялись в виде зажмуривания, приподнимания плеч, поворотов головы в сторону, открывания рта с выдвижением вперед нижней челюсти, гримас, запрокидывания головы, движения в плечевом поясе — приведения плеч, выбрасывания руки в сторону, сгибания и разгибания кисти и пальцев. Трудно классифицировать ритуальные движения, особенно приседания (4,6%) и подпрыгивание (3,8%), которые наблюдаются только у больных СТ. При электромиографии накожными электродами с мышц лица и плечевого пояса записаны различные сигналы в зависимости от семиотики гиперкинезов: для клонических тиков характерны веретенообразные залпы длительностью 10—30 мс с амплитудой 500—2500 мкВ, а для

***Таблица 1*. Семиотика тикозных гиперкинезов**
***Table 1*. Semiotics of tic hyperkinesis**

Семиотика тиков	Моторные		Моторно-вокальные		СТ	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Клонические						
моргание	11	52,3	55	80,4	7	31,8
подергивания уголком рта	9	42,8	35	63,2	5	22,7
подергивания крыльев носа	6	28,5	40	45,9	9	40,9
подергивания головой	4	19	28	32,2	3	13,6
вздрагивания плечевого пояса	10	47,6	48	55,2	—	—
подергивания кистями рук	—	—	12	13,7	—	—
сокращение мышц живота					4	18,1
Дистонические						
зажмуривание глаз	5	23,8	44	50,6	3	13,6
открывание рта с выдвижением вперед нижней челюсти	6	28,5	48	55,2	9	40,9
гримасы в мимической мускулатуре	5	23,8	22	25,3	7	31,8
запрокидывание головы назад	4	19	35	40,2	11	50
повороты головы в сторону	7	33	57	65,5	16	72,7
движения в плечевом поясе	10	47,6	68	78,1	19	86,3
отведение руки в сторону, сгибание и разгибание кисти и пальцев	—	—	12	13,7	18	81,8

дистонических — ромбовидные залпы длительностью 100—1000 мс с амплитудой 1000—3000 мкВ [37].

Дистонические тики наблюдаются у 76% детей и взрослых с СТ и являются неблагоприятными прогностическими признаками хронического течения заболевания [40, 41]. В возрасте 10—11 лет у больных появляются жалобы на чувство дискомфорта, стягивания в определенной группе мышц, предчувствие тика, которое проходит после гиперкинеза на короткое время, затем предчувствие опять появляется в той же области вместе с желанием «сделать тик» [42]. Гипотетически этот факт можно объяснить избыточной импульсацией в сенсомоторной коре и локальным дефицитом тормозных влияний. Предполагается роль инсулярной коры в патофизиологии «предчувствия» тиков, произвольного подавления гиперкинезов, используемого в поведенческой терапии. Роль височной доли в патофизиологии тиков также важна. Так, было отмечено, что при упоминании вслух о тикозных расстройствах у больного появлялись симптомы заболевания [43]. Сложная феноменология тиков и стереотипий постоянно обогащается характеристиками новых вариантов, например наблюдаются тики, вызванные слуховыми стимулами в сочетании с мизофонией (нетерпимость к звукам жевания, шума, скрипа и т.д.) и стереотипиями, связанными с интенсивной образовательной активностью. Распознать тики и двигательные стереотипии можно по локализации и длительности двигательного акта. Стереотипии — медленные движения (открывание рта, облизывание губ, обкусывание ногтей и кутикул) — лучше контролируются ребенком, практически не возникают во время выполнения заданий и увлеченных действий. Исследования на животных и фМРТ головного мозга больных с СТ с выраженными стереотипиями подтверждают участие всех трех основных петель: сенсомоторной, ассоциативной и лимбической [44]. Сложным вопросом остается дифференциальная диагностика СТ и хронических моторных тиков при отсутствии вокализмов. Предложено учитывать тяжесть тиков, многообразную семиотику гиперкинезов, коморбидность с СДВГ и ОКС, копропраксию — они достоверно преобладали у детей с СТ [45]. Эти данные полезны в случаях отсутствия вокальных проявлений болезни для определения прогноза и решения вопроса о длительности терапии. Коморбидные синдромы у больных с тиками и СТ включают СДВГ, ОКР и тревожные расстройства [46]. В детской популяции СДВГ сочетается в 56% случаев, тревожные проявления — в 90%, у $^1/_2$ пациентов СДВГ сочетается с тревогой, причем выявлена прямая корреляция тяжести тикозных гиперкинезов и выраженности коморбидных симптомов [41]. В связи с этим мы выработали следующую терапевтическую стратегию: 1-й шаг — медикаментозная коррекция тиков; 2-й шаг — решение вопросов о лечении коморбидной патологии. Эмоциональная гипервозбудимость у больных тиками и СТ проявляется в ощущениях запахов и вкуса, были показаны различия в пищевой избирательности больных СТ относительно здоровых детей при выборе еды и фруктов [47].

По данным долгосрочных (от 25 до 32 лет от дебюта тиков) наблюдений больных СТ, исходы в целом положительные, наблюдаются в 82% случаев. В критерии оценки включили академическую успеваемость, оплачиваемую работу, брак и качество жизни, 20—40% больных имели легкий дискомфорт от гиперкинезов [48]. Предикторами хронического течения СТ у взрослых является раннее начало тиков, статусных гиперкинезов, наличие СДВГ, ОКР, эмоциональных нарушений [49]. Мы выделяем доброкачественную детскую форму СТ с регрессом тикозных расстройств после 15 лет по следующим критериям: 1) аутосомно-доминантный тип наследования моторных тиков по мужской линии; 2) высокий клинический эффект от применения нейролептиков; 3) отсутствие СДВГ, ОКР и когнитивных нарушений [39].

Лечение

Целью терапии является получение ребенком с тиками и СТ образования, в связи с чем учитель должен создать комфортную среду вокруг ребенка; медикаментозная терапия в настоящее время не способна полностью избавить больных от гиперкинезов. Поведенческая тера-

пия — это лечение первой линии. Поведенческая терапия находит применение у подростков, когда у ребенка имеется опыт предчувствовать тики. Наиболее распространенной методикой поведенческого вмешательства, направленной на снижение тиков, является тренировка с изменением привычек, основанная на концепции, согласно которой пациенты учатся воспринимать предчувствие тика и применять антагонистическую, конкурирующую мышечную активность (движение или напряжение) для подавления или противодействия возникновению гиперкинеза. В работе V. Petruo и соавт. [58] доказаны эффективность снижения тяжести тиков по этой методике, а также повышение уровня внимания до показателей контрольной группы. Примечательно, что в исследованиях C. Hall и соавт. [59] доказана возможность проведения поведенческой терапии на удалении с аналогичным эффектом, как при очных занятиях. Задача врача — подготовить родителей к длительному пути адаптации ребенка с тиками к учебе и выполнению школьных заданий. Врач подбирает схему медикаментозного лечения, чтобы уменьшить тяжесть и частоту моторных и вокальных гиперкинезов. Актуальна терапия коморбидных синдромов, таких как СДВГ, ОКС, тревожность, расстройства настроения, деструктивное поведение, шизотипические черты, суицидальное поведение, личностное расстройство, антиобщественные действия и нарушения сна, которые могут быть важнее, чем моторные и вокальные симптомы [50]. Модель регуляции моторного поведения предусматривает два пути: прямой и непрямой. Оба пути оказывают противоположный эффект на самопроизвольно запускающие таламокортикальные нейроны и гиперкинетическую активность, т.е. активация прямого пути облегчает двигательную активность посредством дезингибирования таламокортикальных нейронов, тогда как активация непрямого пути снижает двигательную активность за счет увеличения торможения таламокортикальных нейронов [51]. Сложность нарушений моторного поведения проявляется многоуровневой системой регуляции движений, включая сенсомоторную кору, таламус, субталамическое ядро, прилежащее ядро, амигдалярный комплекс. В **табл. 2** представлены препараты, как имеющие давний опыт применения в терапии тиков и СТ, так и нового поколения [51].

Наш опыт показывает, что баклофен наиболее эффективен при моторных фациальных тиках, топирамат — при статусных гиперкинезах, включая моргание, блефароспазм, вздрагивания, повороты головы [52]. Галоперидол снижает в большей степени моторные симптомы болезни у больных СТ, а рисполепт — вокальные тики и обсессивно-компульсивные симптомы [53]. У детей в возрасте 5—8 лет начальную терапию целесообразно начинать с гопантеновой кислоты 50 мг/кг/сут в двукратном приеме курсом 4—6 мес; после 1 мес приема наряду с регрессом тиков наблюдается снижение уровня тревожности и тяжести проявлений СДВГ. В ряде случаев эффективен тиаприд в дозах 100—300 мг/сут [54]. С учетом патогенетической концепции тиков и СТ как результата нарушений неврологического развития представляет большой интерес исследование Л.С. Чутко и соавт. [55], посвященное использованию курсов введения Кортексина в возрастных дозировках у больных тикозными гиперкинезами. Исследование выполнено в двух группах, в 1-й группе были пациенты с моторными тиками, которым назначали фенибут, а во 2-й группе, сопоставимой по возрасту и тяжести гиперкинезов, к фенибуту присоединили Кортексин. При оценке результатов в 1-й группе был отмечен эффект в 60% случаев, а во 2-й группе — в 83%. Вероятно, пептиды препарата, взаимодействуя с молекулярными партнерами мозга (тубулин β5, белок 14-3-3 α/β, актин, креатинкиназа типа B)[56] — оказывают влияние на нейропластичность и нейромедиаторный обмен. Наши данные многоцентрового исследования оценки эффективности Кортексина в лечении когнитивных дисфункций позволяют использовать препарат в случаях коморбидности тикозных расстройств и синдрома дефицита вниманиях [57]. Перспективным методом, по мнению K. Dyke и соавт. [60], является транскраниальная магнитная стимуляция. На примере пациентов в возрасте 16—33 лет с СТ получены результаты, в которых после однократной стимуляции дополнительной моторной коры определено снижение тяжести гиперкинезов без возбудимости первичной моторной коры. Значительную роль играют режимные мероприятия, достаточный сон и физическая нагрузка. Физическая активность позволяет снизить вокальные феномены, повысить социальную адаптацию; нагрузка должна быть не менее 12 000 шагов в день [61]. Для понимания волевого контроля тиков и совершенствования поведенческой терапии необходимы дальнейшие исследования в этой области, особенно важным является выделение формы «добровольного» волевого контроля и «предчувствия» гиперкинеза [62]. В этом отношении интерес представляют данные об использовании релаксирующей терапии, особенно у пациентов с обострением заболевания после стрессовой ситуации, однако сравнительный анализ с другими методиками показал, что релаксирующая терапия является наименее эффективным вмешательством, так как снижает количество тиков на 32% по сравнению с 44% при самоконтроле и 55% с изменением привычки [63]. Дентальные шины, которые применяются при лечении патологии височно-челюстного сустава и бруксизме, могут быть полезными в снижении тяжести звуковых и моторных лицевых тиков. Эффект объясняют дополнительным сенсорным воздействием на инсулярную кору и феноменом плацебо. Так, снижение тяжести гиперкинезов продемонстрировали 72% участников общей группы наблюдения (средний возраст 17 лет) [64].

В литературе активно обсуждаются возможности ботулинотерапии в лечении больных хроническими моторными тиками и СТ. В Кохрановском обзоре 2020 г. по этому вопросу имеется следующее заключение: уровень доказательств C, рекомендованы дополнительные исследования. В то же время врачи могут использовать ботулинотерапию при тяжелых локальных инвалидизирующих тиках у взрослых и пациентов юношеского возраста, но больной должен быть предупрежден, что эффект временный и вероятны побочные эффекты, такие как слабость и дисфония [65].

Таким образом, по данным современной литературы, посвященной тикозным гиперкинезам и СТ, отмечается прогресс в проведении исследований: поиск мутаций рецепторов нейромедиаторов, использование методов функциональной нейровизуализации. Конечной целью исследований является обоснование медикаментозного воздействия на рецепторы-мишени нейромедиаторов. ПЭТ-исследования дофаминовой медиации в полосатом теле головного мозга не показали достоверных различий с контрольной группой, в то же время спектр ГАМК

Таблица 2. **Фармакологические препараты и рецепторы-мишени в лечении тиков и СТ [51]**

Table 2. **Pharmacological preparations and target receptors in the treatment of tics and Tourette's syndrome [51]**

Препарат	Рецептор-мишень							
	DA	Glut	GABA	Hist	5-HT	Ach	Opioid Rs	CBRs
Pimozid	D2							
Haloperidol*	D2							
Fluphenazine	D1/D2							
Ecopipan	D1							
Aripiprazole	D2/D3			H3R3	5-HT/23			
Risperidone*	D2				5-HT/21			
Olanzapine	D1-D4			H1R1	5-HT/21	M2/31		
Ziprasidone	D2				5-HT/21			
Quetiaprine	D2		A11	H1R1	5-HT/21			
d-Serin		NMDA2						
Riluzole		NMDA1						
Baclofen*			GABA2					
Clonazepam*			GABA2					
Topiromat*			GABAA2					
Levetiracetam*			GABAA2/A22					
Clonidin			GABAA1/A22					
Physostigmine						nAChR2		
Mecamylamine						nAChR1		
Naloxone							Mu, Delta, Kappa2	
Cannabidiol								CB1/CB21

Примечание. * — препараты, зарегистрированные в России для применения в детском возрасте. Рецепторы: DA — дофаминовый, Glut — глутаматный, GABA — гамма-аминомасляной кислоты, Hist — гистаминовый, 5-HT — серотониновый, Ach — ацетилхолиновый, Opiod Rs — опиоидный, CB Rs — каннабиоидный.
Note. * — drugs approved for use in Russia in children. Receptors: DA — dopamine, Glut — glutamate, GABA — gamma-aminobutyric acid, Hist — histamine, 5-HT — serotonin, Ach — acetylcholine, Opiod Rs — opioid, CB Rs — cannabiboid.

был достоверно повышен в сенсомоторной коре, в которой имеется гиперактивация и локальный избыток тормозного медиатора является компенсаторной реакцией. Важным этапом является доказательство участия в патогенезе тиков инсулярной коры, прилежащего ядра, ответственных за психоэмоциональную сферу, что позволило объяснить значимую роль стрессовых факторов в дебюте и обострении заболевания. Изучены нейромедиаторы — участники кортико-таламо-стриатум-базальные ганглии-кортикальных связей, такие как ДА, глутамат, ГАМК, норэпинефрин, серотонин, гистамин, ацетилхолин, эндогенные опиоиды и каннабиноиды. Исследования выполнены по конкретным нейромедиаторам, однако никогда не изучались взаимосвязи всей панели нейромедиации, хотя гипотетически понятно, что изменение торможения и гиперактивации в одном звене приводит к десинхронизации всей сети. Вероятно, необходимо создать программу обработки научной информации по изучению СТ на основе искусственного интеллекта. В практическом плане важным этапом была разработка компьютерного анализа накожной электромиографии, которая позволяет классифицировать клонические и дистонические тики. В терапии сформулирована концепция базисной поведенческой терапии с возможностью медикаментозной коррекции тяжелых гиперкинезов. В то же время методы поведенческой терапии могут использоваться у подростков, а тики дебютируют с 3 лет и достигают максимального пика к 10—11 годам. Методы ботулинотерапии рекомендуются только в юношеском возрасте, но имеют низкий уровень доказательности к настоящему времени. Прогресс в терапии СТ представлен каннабиноидами и блокаторами везикулярного транспорта ДА, которые не зарегистрированы для применения в детском возрасте. По мере накопления данных на стыке нейрогенетики, нейромедиации и функциональной нейровизуализации с учетом неврологии развития появятся новые подходы для лечения тиков и СТ у детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Назарова Е.К. *Клинико-генетическая характеристика тиков у детей:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2003.
Nazarova EK. *Clinical and genetic characteristics of ticks in children:* Dis. ... kand. med. nauk. M. 2003. (In Russ.).
2. Choi S, Lee H, Song DH, Cheon KA. Population-Based Epidemiology of Pediatric Patients with Treated Tic Disorders from Real-World Evidence in Korea. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2019;29(10):764-772. https://doi.org/10.1089/cap.2019.0050
3. Surén P, Bakken IJ, Skurtveit S, Handal M, Reichborn-Kjennerud T, Stoltenberg C, Nøstvik LI, Weidle B. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2019;139(17). https://doi.org/10.4045/tidsskr.19.0411
4. Levine JLS, Szejko N, Bloch MH. Meta-analysis: Adulthood prevalence of Tourette syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;95:109675. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109675
5. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otka J, Katsovich L, Zhang H, Leckman JF. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160(1):65-69. https://doi.org/10.1001/archpedi.160.1.65
6. Bloch MH, Leckman JF. Clinical course of Tourette syndrome. *J Psychosom Res.* 2009;67:497-501. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.09.002
7. Martino D, Ganos C, Pringsheim TM. Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders: The Clinical Spectrum Beyond Tics. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1461-1490. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.006
8. Woods DW, Thomsen PH. Tourette and tic disorders in ICD-11: standing at the diagnostic crossroads. *Braz J Psychiatry.* 2014;36(suppl 1):51-58. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2013-1274
9. Hienert M, Gryglewski G, Stamenkovic M, Kasper S, Lanzenberger R. Striatal dopaminergic alterations in Tourette's syndrome: a meta-analysis based on 16 PET and SPECT neuroimaging studies. *Transl Psychiatry.* 2018;8:143. https://doi.org/10.1038/s41398-018-0202-y
10. Yanjie Qi, Yi Zheng, Zhanjiang Li, Lan Xiong. Progress in Genetic Studies of Tourette's Syndrome. *Brain Sci.* 2017;7:134. https://doi.org/10.3390/brainsci7100134
11. Tiago V, Frank M, Frank MJ. *From Reinforcement Learning Models to Psychiatric and Neurological Disorders Nat Neurosci.* 2011;14(2):154-162. https://doi.org/10.1038/nn.2723
12. Farhan A, Singer HS. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2019;8:595. https://doi.org/10.7916/D8H14JTX
13. Cavallini MC, Di Bella D, Catalano M, Bellodi L. An association study between 5-HTTLPR polymorphism, COMT polymorphism, and Tourette's syndrome. *Psychiatry Res.* 2000;97:93-100. https://doi.org/10.1016/s0165-1781(00)00220-1
14. Dehning S, Müller N, Matz J, Bender A, Kerle I, Benninghoff J, Musil R, Spellmann I, Bondy B, Möller H-J, et al. A genetic variant of HTR2C may play a role in the manifestation of Tourette syndrome. *Psychiatr Genet.* 2010;20:35-38. https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32833511ce
15. Moya PR, Wendland JR, Rubenstein LM, Timpano KR, Heiman GA, Tischfield JA, King RA, Andrews AM, Ramamoorthy S, McMahon FJ, et al. Common and rare alleles of the serotonin transporter gene, SLC6A4, associated with Tourette disorder. *Mov Disord.* 2013;28:1263-1270. https://doi.org/10.1002/mds.25460
16. Бондаренко Е.С., Зыков В.П., Острейко Т.Я. Особенности нейромедиаторного обмена при синдроме Туретта. *Альманах «Исцеление».* 1997;3:178-179.
Bondarenko ES, Zykov VP, Ostreyko TYa. Features of neurotransmitter metabolism in Tourette's syndrome. *Almanac «Healing».* 1997;3:178-179. (In Russ.).
17. Janik P, Berdyński M, Safranow K, Żekanowski C. Association of ADORA1 rs2228079 and ADORA2A rs5751876 Polymorphisms with Gilles de la Tourette Syndrome in the Polish Population. *PLoS ONE.* 2015;10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0136754
18. Karagiannidis I, Dehning S, Sandor P, Tarnok Z, Rizzo R, Wolanczyk T, Madruga-Garrido M, Hebebrand J, Nöthen MM, Lehmkuhl G, et al. Support of the histaminergic hypothesis in Tourette Syndrome: Association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families. *J Med Genet.* 2013;50:760-764. https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101637
19. Rapanelli M. The magnificent two: histamine and the H3 receptor as key modulators of striatal circuitry. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;73:36-40. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.10.002
20. Chou I-C, Tsai C-H, Wan L, Hsu Y-A, Tsai F-J. Association study between Tourette's syndrome and polymorphisms of noradrenergic genes (ADRA2A, ADRA2C). *Psychiatr Genet.* 2007;17:359. https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e3281ac2358
21. Xu C, Ozbay F, Wigg K, Shulman R, Tahir E, Yazgan Y, Sandor P, Barr CL. Evaluation of the genes for the adrenergic receptors α2A and α1C and Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Med Genet.* 2003;119B:54-59. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20001
22. Tian Y, Gunther JR, Liao IH, Liu D, Ander BP, Stamova BS, Lit L, Jickling GC, Xu H, Zhan X, Sharp FR. GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study. *Brain Res.* 2011;1381:228-236. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.026
23. Long H, Ruan J, Zhang M, Wang C, Huang Y. Rhynchophylline Attenuates Tourette Syndrome via BDNF/NF-κB Pathway In Vivo and In Vitro. *Neurotox Res.* 2019;36(4):756-763. https://doi.org/10.1007/s12640-019-00079-x
24. Depienne C, Ciura S, Trouillard O, Bouteiller D, Leitã O E, Nava C, Keren B, Marie Y, Guegan J, Forlani S, Brice A, Anheim M, Agid Y, Krack P, Damier P, Viallet F, Houeto JL, Durif F, Vidailhet M1, Worbe Y1, Roze E, Kabashi E, Hartmann A Association of Rare Genetic Variants in Opioid Receptors with Tourette Syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2019;9. https://doi.org/10.7916/tohm.v0.693
25. Karagiannidis I, Rizzo R, Tarnok Z, Wolanczyk T, Hebebrand J, Nöthen MM, Lehmkuhl G, Farkas L, Nagy P, Barta C, et al. Replication of association between a SLITRK1 haplotype and Tourette Syndrome in a large sample of families. *Mol Psychiatry.* 2012;17:665-668. https://doi.org/10.1038/mp.2011.151
26. Eriguchi Y, Kuwabara H, Inai A, Kawakubo Y, Nishimura F4, Kakiuchi C, Tochigi M, Ohashi J, Aoki N, Kato K, Ishiura H, Mitsui J8, Tsuji S, Doi K, Yoshimura J, Morishita S, Shimada T, Furukawa M, Umekage T, Sasaki T, Kasai K, Kano MD PhD Y. Identification of candidate genes involved in the etiology of sporadic Tourette syndrome by exome sequencing. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174(7):712-723. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32559
27. Liu S, Tian M, He F, Li J, Xie H, Liu W, Zhang Y, Zhang R Yi M, Che F, Ma X, Zheng Y, Deng H, Wang G, Chen L, Sun X, Xu Y, Wang J, Zang Y, Han M, Wang X, Guan H, Ge Y, Wu C, Wang H, Liang H, Li H, Ran N, Yang Z, Huang H, Wei Y, Zheng X, Sun X, Feng X, Zheng L, Zhu T, Luo W, Chen Q, Yan Y, Huang Z, Jing Z, Guo Y, Zhang X, Schaaf CP, Xing J, Wang C, Yu F, Guan JS. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome. *Mol Psychiatry.* 2020;25(2):476-490. https://doi.org/10.1038/s41380-019-0560-8
28. Van Z, Maia TV, Marsh R, Colibazzi T, Gerber in, Peterson BS. Neural circuits that generate tics in Tourette syndrome. *Am J Psychiatry.* 2011;168(12):1326-1337. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.09111692
29. Ramkiran S, Heidemeyer L, Gaebler A, Shah NJ, Neuner I. Alterations in basal ganglia-cerebello-thalamo-cortical connectivity and whole brain functional network topology in Tourette's syndrome. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101998. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101998
30. Martino D, Ganos C, Worbe Y. Neuroimaging Applications in Tourette's Syndrome. *Int Rev Neurobiol.* 2018;143:65-108. https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.09.008
31. Atkinson-Clement C, Porte CA, de Liege A, Wattiez N, Klein Y, Beranger B, Valabregue R, Sofia F, Hartmann A, Pouget P, Worbe Y. Cortex. *Neural correlates and role of medication in reactive motor impulsivity in Tourette disorder.* 2019;125:60-72. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.12.007
32. Schüller T, Fischer AG, Gruendler TOJ, Baldermann JC, Huys D, Ullsperger M, Kuhn J. Decreased transfer of value to action in Tourette syndrome. *Cortex.* 2020;126:39-48. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.12.027
33. Rae CL, Polyanska L, Gould van Praag CD, Parkinson J, Bouyagoub S, Nagai Y, Seth AK, Harrison NA, Garfinkel SN, Critchley HD. Face perception enhances insula and motor network reactivity in Tourette syndrome. *Brain.* 2018;141(11):3249-3261. https://doi.org/10.1093/brain/awy254

34. Ramkiran S, Heidemeyer L, Gaebler A, Shah NJ, Neuner I. Alterations in basal ganglia-cerebello-thalamo-cortical connectivity and whole brain functional network topology in Tourette's syndrome. *Neuroimage Clin*. 2019;24:101998. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101998

35. Bhikram T, Crawley A, Arnold P, Abi-Jaoude E, Sandor P. Examining the functional activity of different obsessive-compulsive symptom dimensions in Tourette syndrome. *Neuroimage Clin*. 2020 Jan 25;26:102198. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101998

36. Draper A, Stephenson MC, Jackson GM, Pepes S, Morgan PS, Morris PG, Jackson SR Increased GABA contributes to enhanced control over motor excitability in Tourette syndrome. *Curr Biol.* 2014(19):2343-2347. https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.08.038

37. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Методы объективного контроля эффективности терапии у детей с тиками. *Неврологический вестник*. XLVIII:2:35-42.
Zykov VP, Kashirina EA, Nugolnyh YuV. Methods of objective monitoring of the effectiveness of therapy in children with tics. *Neurological Bulletin*. XLVIII;2:35-42. (In Russ.).

38. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed.; DSM Library; American Psychiatric Association: Lake St. Louis, MO, USA, 2013.

39. Зыков В.П. *Тики детского возраста*. М.: АОЗТ «Антидор»; 2002.
Zykov VP. *Tiki childhood*. M.: AOZT «Antidor»; 2002. (In Russ.).

40. Szejko N, Jakubczyk A, Dunalska A, Janik P. *Neurol Neurochir Pol. Dystonic tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome.* 2019;53(5):335-340. https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2019.0046

41. Каширина Э.С. *Клинико-электромиографическая диагностика тикозных гиперкинезов у детей:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2019.
Kashirina ES. *Clinical and electromyographic diagnosis of tic hyperkinesis in children:* Dis. ... kand. med. nauk. M. 2019. (In Russ.).

42. Leckman JF, Bloch MH, Scahill L, King RA. Tourette syndrome: the self under siege. *J Child Neurol.* 2006;21(8):642-649. https://doi.org/10.1177/08830738060210081001

43. Jackson SR, Loayza J, Crighton M, Sigurdsson HP, Dyke K, Jackson GM. The role of the insula in the generation of motor tics and the experience of the premonitory urge-to-tic in Tourette syndrome. *Cortex.* 2020;126:119-133. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.12.021

44. Martino D, Hedderly T. Tics and stereotypies: A comparative clinical review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;1353-8020(19)30036-7. https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.005

45. Müller-Vahl KR, Sambrani T. Tic disorders revisited: introduction of the term «tic spectrum disorders». Jakubovski E3. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019. https://doi.org/10.1007/s00787-018-01272-7

46. Gill CE, Kompoliti K. Clinical Features of Tourette Syndrome. *J Child Neurol.* 2020;35(2):166-174.

47. Smith B, Rogers SL, Blissett J, Ludlow AK. The role of sensory sensitivity in predicting food selectivity and food preferences in children with Tourette syndrome. *Appetite.* 2019;135:131-136. https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.01.003

48. Lowe TL, Capriotti MR, McBurnett K. Long-Term Follow-up of Patients with Tourette's Syndrome. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;6(1):40-45. https://doi.org/10.1002/mdc3.12696

49. Groth C, Skov L, Lange T, Debes NM. Predictors of the Clinical Course of Tourette Syndrome: A Longitudinal Study. *J Child Neurol.* 2019;34(14):913-921.

50. Singer HS. Tics and Tourette Syndrome. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(4):936-958. https://doi.org/10.1177/0883073819867245

51. Augustine F, Singer HS. Merging the Pathophysiology and Pharmacotherapy of Tics. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*. 2019;8:595. https://doi.org/10.7916/D89C8F3C

52. Zykov VP, Kashirina EA, Naugol'nykh YuV. Possibilities of Topiromat in the treatment of tic in children. *EC Paediatrics.* 2019;8(12):01-10.

53. Зыков В.П., Кабанова С.А. Клинико-энцефалографические критерии эффективности терапии рисполептом у детей с синдромом Туретта. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2010;1:2:46-48.
Zykov VP, Kabanova SA. Clinical and encephalographic criteria for the effectiveness of rispolept therapy in children with Tourette syndrome. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2010;1:2:46-48 (In Russ.).

54. Зыков В.П., Каширина Э.А., Наугольных Ю.В. Комарова И.Б., Новикова Е.Б. Современные подходы в диагностике и лечении тикозных расстройств у детей. *РМЖ. Педиатрия.* 2019;3:39-45.
Zykov VP, Kashirina EA, Nugolnyh YuV, Komarova IB, Novikova EB. Modern approaches to the diagnosis and treatment of tic disorders in children. *Pediatrics.* 2019;3:39-45. (In Russ.).

55. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Яковенко Е.А., Анисимова Т.И., Дидур М.Д., Чекалова С.А. Когнитивные нарушения у детей с хроническими тиками и их лечение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;8:137-144.
Chutko LS, Surushkina SYu, Yakovenko EA, Anisimova TI, Didur MD, Chekalova SA. Cognitive impairment in children with chronic tics and their treatment. *Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakova.* 2019;8:137-144. (In Russ.).

56. Яковлев А.А. Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры кортексина в мозге. *Нейрохимия.* 2017;33:1:91-96.
Yakovlev AA, Gulyaeva NV. Cortexin's molecular partners in the brain. *Nejrohimiya.* 2017;33:1:91-96. (In Russ.).

57. Зыков В.П., Серебренникова Е.В., Панченко Т.Н., Сычева Ю.В., Преснякова С.Н., Мазур Е.Л., Салова М.Н., Голубева Е.С., Хромова С.К., Результаты многоцентрового исследования эффективности кортексина в лечении когнитивных нарушений у тетей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018; 118(3): 91-96.
Zykov VP, Serebrennikova EB, Panchenko TN, Sycheva YB, Presnyakova SN, Mazur EL, Salova MN, Golubeva ES, Khromova SK. Results of a multicenter study on the efficacy of cortexin in treatment of cognitive dysfunction in children. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova.* 2018;118(3):27-31. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20181183127-31

58. Petruo V, Bodmer B, Bluschke A, Münchau A, Roessner V, Beste C. Comprehensive Behavioral Intervention for Tics reduces perception-action binding during inhibitory control in Gilles de la Tourette syndrome. *Sci Rep.* 2020;10(1):1174. https://doi.org/10.1038/s41598-020-58269-z

59. Hall CL, Davies EB, Andrén P, Murphy T, Bennett S, Brown BJ, Brown S, Chamberlain L, Craven MP, Evans A, Glazebrook C, Heyman, Hunter R, Jones R, Kilgariff J, Marston L, Mataix-Cols D, Murray E, Sanderson C, Serlachius E, Hollis C. Investigating a therapist-guided, parent-assisted remote digital behavioural intervention for tics in children and adolescents-'Online Remote Behavioural Intervention for Tics' (ORBIT) trial: protocol of an internal pilot study and single-blind randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019;9(1). https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027583

60. Dyke K, Jackson GM, Nixon E, Jackson SR. Effects of single-session cathodal transcranial direct current stimulation on tic symptoms in Tourette's syndrome. *Exp Brain Res.* 2019;237(11):2853-2863. https://doi.org/10.1007/s00221-019-05637-5

61. Doja A, Bookwala A, Pohl D Rossi-Ricci A, Barrowman N, Chan J, Longmuir PE. Relationship Between Physical Activity, Tic Severity and Quality of Life in Children with Tourette Syndrome. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2018;27(4):222-227. PMC6254264. PMID: 30487937.

62. Ganos C, Rothwell J, Haggard P. Voluntary inhibitory motor control over involuntary tic movements. *Mov Disord.* 2018;33(6):937-946. https://doi.org/10.1002/mds.27346

63. Tilling F, Cavanna AE. Relaxation therapy as a treatment for tics in patients with Tourette syndrome: a systematic literature review. *Neurol Sci.* 2019. https://doi.org/10.1007/s10072-019-04207-5

64. Jumpei Murakami, Yoshihisa Tachibana, Shigehisa Akiyama, Takafumi Kato Aya Taniguchi, DDS, Yoshiaki Nakajima, Mao Shimoda, Hiroaki Wake, Yukiko Kano, Masahiko Takada, Atsushi Nambu, Atsushi Yoshida.Oral splint ameliorates tic symptoms in patients with tourette syndrome. *Mov Disord.* 2019;34(10):1577-1578. https://doi.org/10.1002/mds.27819

65. Moretti A. Is botulinum toxin effective and safe for motor and phonic tics in patients affected by Tourette syndrome? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol.* 2020;62(3):274-276. https://doi.org/10.1111/dmcn.14472

Поступила 02.04.20
Received 02.04.20
Принята к печати 03.04.20
Accepted 03.04.20