

Н.А. Ермоленко¹, А.Ю. Ермаков³, Е.И. Захарова², И.А. Бучнева², Т.И. Каликина²

¹ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; ²БУЗ ВО Воронежская областная детская клиническая больница № 1, Воронеж;

³МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России, Москва

Коморбидность тиков и эпилепсии у детей и подростков

Тики относятся к числу наиболее распространенных форм гиперкинезов среди детей и подростков, этиология которых до конца не ясна. Исследование показало высокую коморбидность тиковых расстройств (ТР) и эпилепсии, что подтверждается данными видео-ЭЭГ-мониторинга. Эпилептиформная активность у пациентов с ТР даже при отсутствии эпилептических приступов является неблагоприятным прогностическим фактором и определяет потенциальный риск присоединения эпилепсии, особенно на фоне терапии препаратами с нейролептической активностью. Лекарствами выбора у данной категории больных являются антиэпилептические препараты.

Ключевые слова: дети, тики, эпилепсия, ЭЭГ, вальпроат.

Контакты: Наталья Александровна Ермоленко ermola@bk.ru

Comorbidity of tics and epilepsy in children and adolescents

N.A. Ermolenko¹, A.Yu. Ermakov³, E.I. Zakharova², I.A. Buchneva², T.I. Kalikina²

¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; ²Voronezh Regional Children's Clinical Hospital One, Voronezh; ³Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Ministry of Health of Russia, Moscow

Tics are the most common forms of hyperkineses among children and adolescents, the etiology of which is not fully clear. A study has shown a high comorbidity of tic disorders and epilepsy, as evidenced by video-EEG monitoring. In patients with tics even in the absence of epileptic seizures, epileptiform activity is an adverse predictor and a determinant of the potential risk of comorbid epilepsy especially during neuroleptic therapy. Antiepileptic drugs are the drugs of choice to treat this category of patients.

Key words: children, tics, epilepsy, EEG, valproate.

Contact: Natalia Aleksandrovna Ermolenko ermola@bk.ru

Тик — это внезапное, отрывистое, стереотипное движение в результате сокращения различных мышц, напоминающее произвольное, которое может распространяться на несколько мышечных групп; со стороны больного возможна имитация и самоконтроль гиперкинеза [1]. Тики относятся к числу наиболее распространенных форм гиперкинезов среди детей (от 0,85 до 6 случаев на 100 детей) [1, 2] при соотношении мальчиков и девочек 3:1 [1, 3]. Тики появляются у детей в возрасте от 2 до 18 лет [2]. Выраженность тиков обычно достигает максимума в препубертатном возрасте 7–11 лет (7–12 лет), когда они наиболее многообразны и динамичны [2, 4]. К 18 годам у 25–40% пациентов тики исчезают, у 30–50% значительно уменьшаются, у 25% выраженные тики сохраняются в течение всей жизни [2]. В любом возрасте моторные тики значительно преобладают над вокальными [4].

Этиология тиковых расстройств (ТР) до конца не ясна [4, 5]. Существуют две основные теории возникновения тиков — генетическая детерминированность и нейрогенный стресс на фоне резидуально-органического поражения различных структур экстрапирамидной системы [3, 6]. G.L. Hanna и соавт. (2002) идентифицировали хромосомный участок, ответственный за ранний дебют тиков [6]. Установлено, что в основе патогенеза ТР лежит дисрегуляция кортико-стриато-паллидо-таламо-фронтальных нейронных сетей и модулирующих их

активность восходящих моноаминергических систем, а также задержка созревания префронтальной коры [5, 7].

В 90-х годах прошлого века ТР были отнесены к нарушениям с пограничным состоянием, занимающим промежуточное положение между невротическими расстройствами и известными формами эпилепсии на основании отчетливых пароксизмальных эпилептиформных ЭЭГ-изменений и их сочетанием с клиническими проявлениями невротических расстройств. Эпилептогенез признавался центральным механизмом развития пограничных расстройств [8, 9]. А. Gedye (1991), указав на сходство феноменологии тиков и лобных эпилептических припадков, предположил, что в основе тиков лежат патологические разряды в премоторных зонах коры, часть из которых не улавливается при ЭЭГ [7]. На основании отчетливых эпилептиформных паттернов ЭЭГ и соотношения их с клиническими проявлениями у детей и подростков, страдающих тиками с затяжным неблагоприятным течением, К.Ю. Ретюнский (2003) сделал предположение, что центральным в развитии ТР с затяжным неблагоприятным течением является механизм, схожий с эпилептогенезом [8].

Несмотря на то что первые исследования, касающиеся электроэнцефалографических изменений у пациентов с ТР и синдромом Туретта (СТ), проводились в 1958 г. [10], до

Таблица 1. *Распределение детей и подростков в соответствии с возрастом и полом на момент обращения в стационар*

Возраст детей, годы	мальчики	Число детей девочек	всего
1–3	4	1	5 (4,1)
4–7	27	8	35 (28,7)
8–11	38	16	54 (44,3)
12–15	22	3	25 (20,5)
16–18	1	2	3 (2,5)
Всего	92 (75,4)	30 (24,6)	122 (100)

Примечание. Здесь и в табл. 2: в скобках – показатели в процентах.

Таблица 2. *Распределение детей и подростков с ТР в соответствии с возрастом и полом на момент первого обращения за медицинской помощью*

Возраст детей, годы	мальчики	Число детей девочек	всего
1–3	13	5	18 (14,8)
4–7	52	19	71 (58,2)
8–11	23	5	28 (23,0)
12–15	4	–	4 (3,3)
16–18	–	1	1 (0,8)
Всего	92 (75,4)	30 (24,6)	122 (100)

Таблица 3. *Эпилептические синдромы у пациентов с ТР (n=18)*

Клинические варианты эпилепсии	Пациенты	
	абс.	%
Доброчастотная фокальная эпилепсия с центрально-темпоральными спайками (роландическая эпилепсия)	4	22
Юношеская миоклоническая эпилепсия (ЮМЭ)	2	11
Миоклонии век с абсансами (синдром Живонса)	3	17
Симптоматическая / вероятно симптоматическая фокальная эпилепсия	9	50
Всего	18	100

настоящего времени данные об отклонениях на ЭЭГ разнообразны. Эпилептиформная активность выявляется у детей и подростков с ТР с частотой от 13,3 до 60% [8, 9, 11]. Вместе с тем было обнаружено, что при отмене приема нейролептиков для лечения СТ частота изменений на ЭЭГ значительно снижается [12].

Традиционно при лечении ТР и СТ назначаются препараты с нейролептической активностью [13, 14], однако тяжесть побочных эффектов нейролептиков заставляет вести поиск других методов медикаментозной терапии ТР.

Цель настоящего исследования – определение частоты сочетания ТР и эпилепсии и/или эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей и подростков по данным видео-ЭЭГ-мониторинга и выбор рациональной терапии.

Пациенты и методы. Нами проведено проспективное обследование 130 пациентов, госпитализированных в специализированные психоневрологические отделения Воронежской областной детской клинической больницы № 1 в период с 2007 по 2012 г. с диагнозом «тикозное расстройство» при поступлении.

Критериями исключения были текущий церебральный процесс воспалительного и нейродегенеративного генеза, гиперкинетический синдром на фоне резидуального поражения головного мозга, осложнения лекарственной терапии, другие пароксизмальные двигательные расстройства у детей и подростков.

На основании разработанных критериев включения и исключения отобрано 122 пациента в возрасте от 2 до 17 лет (75,4% (n=92) мальчиков, 24,6% (n=30) девочек; соотношение 3:1). Средний возраст при обращении в стационар составил $9,2 \pm 0,6$ года. Данные представлены в табл. 1.

В исследование не вошло 7 (5,4%) пациентов, у которых при проведении обследования была верифицирована эпилепсия с текущими приступами, ранее ошибочно расценивавшимися как ТР (миоклонические приступы, миоклонии век с абсансами, фокальные моторные гемифациальные эпилептические приступы). Также был исключен 1 пациент с подозрением на синдром PANDAS на основании повышения титров антистрептококковых антител (АсТЛО), острого начала и положительной динамики с регрессом ТР на фоне гормональной терапии.

Клиническое обследование включало изучение неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование с помощью методик А.Р. Лурия, проб Тулуз–Пьерона, Векслера. Тяжесть тиков оценивалась по Йельской шкале выраженности тиков (YGSS). Всем пациентам проводился видео-ЭЭГ-мониторинг по стандартным методикам и во сне с продолжительностью непрерывной записи от 4 до 8 ч на компьютерном комплексе электроэнцефалограф-анализатор Энцефалан 9 («Медиком МТД», Таганрог) с использованием 19 каналов по международной системе «10–20» с дополнительным полиграфическим каналом ЭКГ. Нейрорадиологическое обследование выполнялось на маг-

нитно-резонансном томографе Siemens – 1,5 Тл. Статистическая обработка результатов проводилась на базе пакета программ STATGRAPHICS Plus для Windows.

Результаты. Анализ семейного анамнеза показал, что патология нервной системы в семьях пациентов с ТР встречалась почти в половине всех случаев (42,7%, n=47). Наиболее часто выявлялись случаи ТР, эпилепсии и мигрени (у 16,7; 6,8 и 10% больных соответственно) у родственников больных.

Средний возраст дебюта ТР у пациентов составил 5,8±0,5 года (1–15 лет). Возраст первого обращения за медицинской помощью в среднем на 0,6±0,7 года (6–7 мес) отличался от возраста дебюта и составил 6,4±0,5 года (табл. 2). Развернутая клиническая картина ТР у пациентов, обратившихся в специализированный стационар, наблюдалась в возрасте 9,2±0,6 года, в среднем через 3,4±0,7 года после дебюта ТР (см. табл. 2). Среди поступающих в стационар преобладали пациенты с хроническим ремиттирующим течением ТР – в 68,9% (n=84) случаев. У 20,5% пациентов (n=25) отмечалось хроническое стационарное течение, значительно реже поступали больные с транзиторным и хроническим прогрессивным течением ТР (9% (n=11) и 2% (n=2) соответственно). В подавляющем большинстве случаев диагностировались распространенные тики – у 50% (n=61) пациентов и генерализованные тики – у 39% (n=48), рисунок которых был представлен простыми и сложными моторными тиками (морганием, отведением и вращением глазных яблок, подергиваниями мышц лица, головой, конечностями, животом, вздрагиваниями). Тики у больных с СТ наблюдались во всех группах мышц (лицо, шея, плечевой пояс, живот, конечности), чаще имели более сложный характер, всегда сочетались с вокальными феноменами. Значительно реже диагностировалась локальная форма ТР – у 13 (10,6%) пациентов.

У 18 (14,8%) пациентов с ТР были верифицированы эпилептические приступы, что в 4–5 раз превышает популяционную распространенность эпилепсии (данные авторов). Эпилептические синдромы, выявленные у пациентов, указаны в табл. 3. В 88,9% (n=16) случаев эпилептические приступы присоединились после дебюта ТР на фоне проводимого лечения. Средний возраст появления эпилептических приступов составил 8,3±2,7 года, что в среднем на 2,5 года позже дебюта ТР. В 2 случаях тиковые гиперкинезы дебютировали после начала эпилепсии.

Видео-ЭЭГ-мониторинг у пациентов с ТР (n=122) позволил выявить эпилептиформную активность в 49,2% случаев (n=60), в том числе у 18 (30%) пациентов были верифицированы эпилептические приступы и у 18% (n=11) – доброкачественные эпилептиформные разряды детского возраста (ДЭРД), что в 2,5–4 раза (9%) превышает популяционные значения [15]. У 4 пациентов с ДЭРД на ЭЭГ наблюдалась клиника роландической эпилепсии. У 50,8% (n=62) пациентов эпилептиформная активность на ЭЭГ не была зарегистрирована.

При сравнении клинических проявлений ТР у пациентов в двух группах (1-я группа – пациенты с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (n=60); 2-я группа – пациенты без эпилептиформной активности на ЭЭГ (n=62)) выявлены достоверные различия в степени тяжести и особенностях течения ТР.

Возраст дебюта тиков в двух группах достоверно не различался, однако пациенты 1-й группы обращались в стационар в достоверно (p<0,01) более раннем возрасте

(8,4±0,8 года), чем пациенты 2-й группы (9,9±0,8 года), что связано с появлением развернутой клинической картины у них достоверно раньше (7,9±0,6 года против 9,1±0,7 года; p<0,005).

При сравнении тяжести ТР в двух группах высчитывался средний балл по Йельской шкале. Достоверная разница в тяжести дебюта ТР между группами не выявлена, вместе с тем средний балл тяжести ТР при поступлении в стационар был достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й – 22,0±2,1 против 18,5±1,9 (p<0,01).

В 1-й группе достоверно чаще (p<0,05) диагностировалась сопутствующая патология: синдром дефицита внимания с гиперактивностью – у 25 (41,7%) пациентов против 16 (25,8%) во 2-й группе и когнитивные нарушения – у 15 (25%) пациентов против 10 (16,1%).

При нейровизуализации только у 10,7% пациентов (n=6) 1-й группы выявлялись потенциально эпилептогенные структурные изменения: субэпендимарная гетеротопия лобной доли, дисгенезия мозолистого тела, локальные глиозно-атрофические изменения височной доли, киста височной доли, посттравматическая киста теменной доли. Во 2-й группе потенциально эпилептогенные изменения были выявлены у 3,5% (n=2) больных: локальная корковая субатрофия лобных и височных долей и очаг энцефаломалиции лобной доли справа. Таким образом, вклад эпилептогенных структурных изменений в реализацию эпилепсии у больных с ТР не является значимым.

В дебюте заболевания 90,2% (n=110) пациентов получали медикаментозное лечение, из них 96,4% (n=106) пациентов назначались ГАМК-эргические и седативные средства (пантогам, фенибут, валериана, глицин), на фоне которых улучшение наступило более чем у половины больных без достоверной разницы между двумя группами, ухудшение – у 5,6% (n=3) пациентов 1-й группы. В 2,7% (n=3) случаев в дебюте ТР назначались препараты с нейрореплетической активностью (метоклопрамид, сонапакс). В 9,8% (n=12) случаев лечение не проводилось.

Переход в развернутую стадию заболевания отмечался у 91,8% (n=112) больных – поровну в обеих группах. У 8% пациентов ТР сохранялись без ухудшения состояния. Все пациенты с ТР (n=122) поступили в психоневрологический стационар для специализированного лечения. Изучение фармакологического анамнеза показало, что на момент обращения в стационар больные прошли в среднем 3 курса лечения и более. Пациенты 1-й группы прошли достоверно меньше курсов лечения, чем пациенты 2-й группы (2,9±0,6 против 4,8±0,8 (p < 0,0001)), что связано с более ранним обращением в стационар в связи с более тяжелым состоянием больных 1-й группы. Кроме того, продолжительность периода до перехода в развернутую стадию болезни в 1-й группе была достоверно меньше, чем во 2-й (p=0,005) и составила 2,2±0,5 года против 3,3±0,7 года.

В развернутой стадии заболевания на фоне приема нейрореплетиков (метоклопрамид, сонапакс, тиоприд, терален, галоперидол) у всех пациентов 1-й группы (34% (n=21) пациентов) отмечалось ухудшение состояния, в том числе присоединение эпилептических приступов у 10 человек; у пациентов 2-й группы (45% (n=28) пациентов) наблюдалась выраженная положительная динамика с наступлением полной и неполной ремиссии в 90% случаев. Длительность приема нейрореплетиков составила в среднем 6 мес, что связано с

присоединением побочных эффектов в виде сонливости, снижения активности и увеличения массы тела.

В 1-й группе наиболее эффективными оказались антиэпилептические препараты (АЭП): вальпроаты 10–20 мг/кг/сут, леветирацетам 10 мг/кг/сут, топирамат 2 мг/кг/сут, на фоне приема которых полная ремиссия тиков регистрировалась у 46,4% (n=13) и неполная ремиссия – у 53,6% (n=15) пациентов. Ухудшение состояния больных на фоне лечения АЭП не наблюдалось. Средняя продолжительность лечения составила более 1,5 года, а длительность ремиссии – более 1 года, что обусловлено лучшей переносимостью АЭП при продолжительном приеме в сравнении с нейролептиками.

Обсуждение. Вклад наследственных факторов в реализацию ТР доказывается высокой частотой встречаемости тиков у родственников больных (16,7%, n=20). По данным литературы, полный СТ в семьях больных с ТР выявляется в 4–7,4% случаев, а тики – в 14,4–46% [3, 6, 16, 17], что превышает соответствующие популяционные показатели в 3–10 раз. Однако, помимо ТР, в семьях пациентов наблюдались эпилепсия и мигрени – в 6,8 и 10,0% случаев соответственно, что может свидетельствовать о тесной патогенетической связи между этими заболеваниями и предполагает высокую коморбидность.

Нами зарегистрирована эпилептиформная активность на ЭЭГ у 49,2% пациентов (n=60) с ТР, в том числе ДЭРД в 11 (9%) случаях, что в 3 раза превышает популяционные значения [15], и у 18 (14,5%) пациентов верифицированы эпилептические приступы, которые в 88,9% случаев присоединились после дебюта ТР на фоне лечения. По данным литературы [8, 9, 11, 12], частота эпилептиформных изменений на ЭЭГ у больных с тиками в 5–7 раз превышает популяционный уровень. N.P. Verma и соавт. (1986) показали, что значительный вклад в появление эпилептиформной активности на ЭЭГ у больных с СТ вносит терапия нейролептическими препаратами, отмена которых приводит к снижению частоты изменений на ЭЭГ [12]. В нашем исследовании были по-

казаны низкая эффективность препаратов с нейролептической активностью, а также высокий риск присоединения эпилепсии у пациентов с ТР и эпилептиформной активностью на ЭЭГ в развернутой стадии заболевания. Наиболее эффективными у данной категории больных были АЭП (вальпроаты, леветирацетам, топирамат). Эффективность вальпроатов в комплексной терапии тиков с затяжным неблагоприятным течением подтверждена в работах [8, 9, 11]. Механизм противосудорожного действия вальпроатов связан с повышением уровня тормозного медиатора ГАМК за счет ингибирования ферментов, метаболизирующих ГАМК. Кроме того, вальпроаты увеличивают захват ГАМК клетками миндалины, таламуса, моста, стриатума, снижают ток калиевых каналов путем увеличения порога потенциала действия и предотвращения избыточной деполяризации [15, 18]. Расширение представлений о патогенезе ТР и коморбидных им нарушений, имеющих схожие с эпилепсией механизмы возникновения, позволило с высокой терапевтической эффективностью применить различные антиконвульсанты при лечении ТР [8, 9, 11, 19], которые, по данным литературы, рекомендовано использовать на протяжении 2,5–3 лет.

Таким образом, исследование показало высокую коморбидность ТР и эпилепсии, что необходимо учитывать при назначении терапии. Проведение видео-ЭЭГ-мониторинга позволяет выявлять эпилептиформную активность у пациентов с ТР, которая даже при отсутствии эпилептических приступов влияет на течение и прогноз заболевания и определяет потенциальный риск присоединения эпилепсии, особенно на фоне провоцирующих факторов, к которым относятся препараты с нейролептической активностью. Необходимость дифференцированного лечения пациентов с ТР обусловлена различной эффективностью препаратов из разных фармакологических групп у пациентов в зависимости от эпилептиформной активности на ЭЭГ, при наличии которой препаратами выбора в лечении пациентов с ТР являются АЭП (вальпроаты, леветирацетам, топирамат).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зыков В.П. Тики детского возраста. М.: научно-медицинская фирма МБН 2002;54:176.
2. Fernandez-Alvarez E., Arzimanoglou A., Toloza E. Prevalence of paediatric movement disorders. *Paediatric Movement Disorders* 2005;1–17.
3. Назарова Е.К. Клинико-генетическая характеристика тиков у детей. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004;88–99 с.
4. Kuperman S., MD. Tic Disorders in the Adolescent. *Eur J Neurol* 2007;14 (Suppl 1). Abstracts of the 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Brussels, Belgium:66.
5. Evidente VG. Differential diagnosis and etiology of tics. *Adv Neurol* 2001;85:15–29.
6. Hanna G.L., Veenstra-VanderWeele J., Cox N.J. Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* 2002;114(5):541–52.
7. Gedye A. Tourette's syndrome attributed to frontal lobe dysfunction: numerous etiologies involved. *J Clin Psychol* 1991;47:233–52.
8. Ретюнский К.Ю. Системные расстройства детского и подросткового возраста с затяжным неблагоприятным течением (клиника, патогенез, терапия). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск, 2003;387 с.
9. Шевельчинский С.И. Поведенческие расстройства у детей, связанные с эпилептиформной активностью на ЭЭГ (клинико-электроэнцефалографическое исследование). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004;110 с.
10. Dolmierski R., Klossowna M. (1958 and 1962). On the disease of Gilles de la Tourette. *Neurol Neurochir Psychiatry* pol, 8, 639.
11. Карелина И.В. Тиковое расстройство с затяжным течением у детей и подростков (клиника, патогенез, терапия). Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург, 2005;229 с.
12. Verma N.P., Syrigon-Papmsiloon A., Lewih P.A. Electroencephalograph findings in unmedicated, neurologically and intellectually intact Tourette syndrome patients *Electroencephalography. Clin Neurophysiol* 1986;64(1):12–20.
13. Huys D., Hardenacke K., Poppe P. et al. Update on the role of antipsychotics in the treatment of Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:95–104.
14. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009;8:844–56.
15. Panayiotopoulos C.P. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*, 2005;223–69.
16. Pauls D.L., Cohen D.J., Heimbuch R. et al. Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple ticks. *Arch Gen Psychiat* 1981;38:1091–3.
17. Swain J.E., Scahill L., Lombroso P.J. et al. Tourette syndrome and tic disorders: a decade of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007;46(8):947–68.
18. Зенков Л.П. Лечение эпилепсии (справочное руководство для врачей). М.: Ремедиум, 2001;228 с.
19. Awaad Y.M. Long-term follow-up use of levetiracetam to treat tics in children and adolescents with Tourette syndrome. *Eur J Neurol* Volum 2007;14 (Suppl 1). Abstracts of the 11th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Brussels, Belgium: 66.