УДК: 616.8-009.24-053

Нурматова Дилором Абдусаламовна – доцент, докторант
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан (Ташкент, Узбекистан)

ОПТИМИЗАЦИЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ ПРИ ЦЕРВИКАЛЬНЫХ ТИКАХ У ДЕТЕЙ: ВЫБОР МЫШЦ-МИШЕНЕЙ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

Аннотация. *Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А при цервикальных тиках у детей. В исследование включено 76 пациентов в возрасте от 7 до 16 лет с верифицированным диагнозом цервикальных тиков. Всем пациентам проводилась ботулинотерапия в соответствии с клиническими рекомендациями. Оценка эффективности осуществлялась с использованием шкалы YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale) до лечения и через один месяц после него. Статистическая обработка выполнена с применением критерия χ^2 Пирсона. Установлено достоверное преобладание мальчиков (76,3%; $p < 0,05$). Наиболее частой формой гиперкинезов являлись повороты головы (40,8%). Клинически значимое улучшение после ботулинотерапии зарегистрировано у 77,4% пациентов, умеренное улучшение — у 14,5%. Зафиксировано достоверное снижение суммарного балла по шкале YGTSS ($p < 0,05$). Нежелательные явления носили лёгкий транзиторный характер. Ботулинотерапия является эффективным и безопасным методом лечения фокальных цервикальных тиков у детей, обеспечивающим значимое снижение гиперкинетической активности и улучшение качества жизни пациентов.*

Ключевые слова: *цервикальные тики, дети, тикозные расстройства, коморбидность, этапы течения, Йельская шкала.*

Nurmatova Dilorom Abdusalamovna – dotsent, doktorant
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish Markazi (Toshkent, Uzbekistan)

BOLALARDA SERVIKAL TIKLARNI BOTULOTERAPIYA USULIDA DAVOLASHNI OPTIMALLASHTIRISH: MAQSADLI MUSHAKLARNI TANLASH VA DOZALASH REJIMLARI

Annotatsiya. *Tadqiqot maqsadi. Bolalarda servikal tiklar (bo‘yin sohasi tiklari)ni davolashda A tipidagi botulotoksin qo‘llanilishining samaradorligi va xavfsizligini baholash. Materiallar va usullar. Tadqiqotga 7 yoshdan 16 yoshgacha bo‘lgan, servikal tiklar tashxisi tasdiqlangan 76 nafar bola jalb qilindi. Barcha bemorlarga klinik tavsiyalarga muvofiq botuloterapiya o‘tkazildi. Samaradorlik YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale) shkalasi yordamida davolashdan oldin va bir oy o‘tgach baholandi. Statistik ma’lumotlar Pirsonning χ^2 mezoni yordamida qayta ishlandi. Natijalar. O‘g‘il bolalarning sezilarli darajada ustunligi aniqlandi (76,3%; $p < 0,05$). Giperkinezning eng keng tarqalgan shakli boshni burish harakatlari bo‘ldi (40,8%). Botuloterapiyadan so‘ng klinik jihatdan sezilarli yaxshilanish bemorlarning 77,4 foizida, o‘rtacha darajadagi yaxshilanish esa 14,5 foizida qayd etildi. YGTSS umumiy ballining ishonchli pasayishi ($p < 0,05$) kuzatildi. Nojo‘ya hodisalar yengil va o‘tkinchi xarakterga ega edi. Xulosa. Botuloterapiya bolalardagi fokal servikal tiklar uchun samarali va xavfsiz davolash usuli bo‘lib, giperkinetik faollikni sezilarli darajada kamaytiradi va bemorlarning hayot sifatini yaxshilaydi.*

Kalit so‘zlar: *servikal tiklar, bolalar, tik kasalliklari, komorbidlik, kechish bosqichlari, Yale shkalasi.*

Nurmatova Dilorom Abdusalamovna – associate professor, doctoral student
Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Uzbekistan)

OPTIMIZATION OF BOTULINUM TOXIN THERAPY FOR CERVICAL TICS IN CHILDREN: SELECTION OF TARGET MUSCLES AND DOSING REGIMENS

Abstract. *Objective. To evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of cervical tics in children. Materials and methods. The study enrolled 76 patients aged 7 to 16 years with a verified diagnosis of cervical tics. All patients received botulinum toxin therapy in accordance with clinical guidelines. Efficacy was assessed using the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) before treatment and one month after. Statistical analysis was performed using Pearson's χ^2 test. Results. A significant male predominance was established (76.3%; $p < 0.05$). The most common form of hyperkinesis was head turning (40.8%). Clinically significant improvement after botulinum*

toxin therapy was registered in 77.4% of patients, while moderate improvement was observed in 14.5%. A significant reduction in the total YGTSS score was documented (p < 0.05). Adverse events were mild and transient in nature.Conclusion. Botulinum toxin therapy is an effective and safe treatment modality for focal cervical tics in children, providing a significant reduction in hyperkinetic activity and improvement in patients' quality of life.

Keywords: *cervical tics, children, tic disorders, comorbidity, stages, Yale Global Tic Severity Scale.*

Введение.

Цервикальные тики представляют собой одну из наиболее распространенных форм моторных тикозных расстройств в детском возрасте. Несмотря на относительно благоприятный прогноз у большинства пациентов, у значительной части детей тики приобретают хроническое течение, сопровождаются выраженным дискомфортом, социальной дезадаптацией и существенно снижают качество жизни. Стандартные подходы к терапии, включающие психофармакологические препараты и поведенческую терапию, не всегда позволяют достичь удовлетворительного контроля симптомов, особенно при тяжелых, резистентных к лечению формах [1-3].

В этой связи актуальным направлением является поиск альтернативных методов лечения, способных эффективно воздействовать на локальный мышечный гиперкинез. Ботулинотерапия, или применение ботулинического нейропротеина типа А (БНТА), хорошо зарекомендовала себя в лечении различных двигательных расстройств [4]. В частности, при цервикальной дистонии — состоянии, характеризующемся патологическими позами и непроизвольными движениями в шейно-плечевой области, — инъекции ботулотоксина признаны терапией первой линии с высочайшим уровнем доказательности (Level A). Многочисленные исследования и систематические обзоры, включая Кокрановский, подтверждают эффективность БНТА в снижении выраженности гиперкинезов, уменьшении боли и улучшении функциональных исходов у пациентов с цервикальной дистонией [5-7].

Учитывая сходство паттернов мышечного вовлечения при цервикальной дистонии и тяжелых резистентных цервикальных тиках, применение ботулинотерапии представляется патогенетически обоснованным подходом. Локальное введение препарата в гиперкинетичные мышцы позволяет избирательно блокировать нервно-мышечную передачу, вызывая обратимую денервацию и стойкое расслабление целевых мышц, что приводит к редукции непроизвольных движений. Кроме того, важным аспектом является способность ботулотоксина оказывать антиноцицептивное действие, подавляя высвобождение медиаторов боли и нейрогенного воспаления, что особенно значимо для пациентов, испытывающих болевой синдром вследствие мышечного спазма [8-12].

Однако, несмотря на многообещающие клинические наблюдения и высокую эффективность при дистонии, применение ботулинотерапии при тикозных расстройствах, в том числе цервикальных тиках, изучено недостаточно. Имеющиеся данные носят ограниченный характер, а уровень доказательности на сегодняшний день расценивается как неопределенный (U — undetermined) в связи с отсутствием крупных рандомизированных контролируемых исследований. Открытыми остаются вопросы оптимального выбора мышц-мишеней, дозирования препарата у детей, безопасности повторных инъекций и долгосрочных исходов [13-15].

Таким образом, необходимость обобщения имеющегося клинического опыта и уточнения практических аспектов применения ботулинотерапии у детей с цервикальными тиками определяет актуальность настоящего исследования. Целью данной работы явилось изучение эффективности и безопасности ботулинического нейропротеина типа А у пациентов детского возраста с цервикальными тиками, а также разработка рекомендаций по выбору мышц-мишеней и режима дозирования.

Цель исследования.

На основе анализа клинической эффективности и безопасности применения ботулинического нейропротеина типа А (БНТА) у детей с цервикальными тиками оптимизировать тактику выбора мышц-мишеней и режима дозирования для повышения качества терапии данной категории пациентов.

Материалы и методы.

В основу исследования вошли 76 пациентов детского возраста (7–16 лет) с цервикальными тиками, проходивших обследование в ГДКБ №1 г. Ташкента. Характеристика выборки по полу соответствует эпидемиологическим данным: мальчиков — 58 (76,3%), девочек — 18 (23,7%). Диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10 для гиперкинетических расстройств, подтвержденных данными клинико-неврологического осмотра.

С целью оценки эффективности планируемой терапии (ботулинотерапии) исходная тяжесть тиков и их динамика оценивались с помощью стандартизированной шкалы YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale). Шкала позволила зафиксировать исходные параметры: количество, частоту, интенсивность, сложность гиперкинезов и степень их влияния на жизнедеятельность. Ле-

чебные вмешательства осуществлялись в строгом соответствии с действующими клиническими рекомендациями и регламентированными стандартами оказания медицинской помощи. Инъекции препарата ботулинического токсина типа А проводились под визуальным и пальпаторным контролем для обеспечения селективности воздействия на мышцы-мишени, вовлеченные в патологический тикозный паттерн. Дозировка и выбор точек введения определялись индивидуально, исходя из клинической картины и тяжести гиперкинеза, что позволило персонализировать лечебный подход.

Обработка результатов производилась методами непараметрической статистики. При сравнении распределений признаков использовался критерий χ^2 Пирсона. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Под наблюдением находилось 76 детей с клинически верифицированными цервикальными тиками в возрасте от 7 до 16 лет, средний возраст пациентов составил 10,8±2,4 года. Анализ гендерного распределения выявил статистически значимое преобладание лиц мужского пола: мальчики составили 58 человек (76,3%), тогда как девочки — лишь 18 (23,7%); критерий $\chi^2 = 21,4$ при $p < 0,05$ подтверждает достоверность различий и согласуется с известными эпидемиологическими данными о более высокой распространённости тикозных расстройств среди мальчиков.

Изучение возраста манифестации заболевания показало, что дебют тикозных гиперкинезов приходился преимущественно на младший школьный возраст: у 41,0% пациентов первые проявления отмечены в возрасте от 7 до 9 лет, у 32,9% — в возрасте 10–12 лет. Раннее начало (до 6 лет) зафиксировано в 18,4% случаев, тогда как поздний дебют после 13 лет являлся наименее характерным и выявлен лишь у 7,7% детей. Полученные данные подтверждают представление о том, что тики не возникают внезапно, а формируются постепенно на фоне функциональных изменений в центральной нервной системе, проходя ряд этапов закрепления патологического моторного стереотипа.

При анализе структуры моторных проявлений установлено, что доминирующей формой цервикальных гиперкинезов являлись изолированные или серийные повороты головы, диагностированные у 31 пациента (40,8%). Различные варианты наклонов головы (анте- и ретроколлис) наблюдались у 19 пациентов (25,0%), кратковременные клонические подергивания в шейном отделе зафиксированы у 16 детей (21,1%), тогда как тоническое напряжение мышц шеи — у 10 пациентов (13,1%). У 28,9% обследованных выявлены комбинированные формы тиков, характеризующиеся чередованием различных моторных паттернов (поворотов, подергиваний плечевого пояса и тонических напряжений) в клинической картине одного пациента. Для большинства пациентов (64,5%) было характерно волнообразное течение заболевания с закономерной сменой периодов усиления и ослабления симптоматики; относительно стабильное течение с умеренной выраженностью гиперкинезов отмечено у 21,1% детей, тогда как прогрессирующий тип течения, характеризующийся неуклонным нарастанием клинических проявлений, наблюдался у 14,4% пациентов.

Таблица 1.

Мышцы, наиболее часто вовлекаемые в акт цервикальных тиков и рекомендуемые дозы введения ботулинического пептида

Мышца (лат.)	Паттерн тика	Доза Або- (Диспорт), ЕД	Доза Она- (Ботокс), ЕД	Доза Инко- (Ксеомин), ЕД
M. sternocleidomastoideus	Тортиколлис (поворот головы в противоположную сторону), Антероколлис	75–300	15–80	10–30
M. trapezius (верхняя порция)	Ретроколлис, Подъем плеча, Латероколлис	150–500	20–150	10–80
M. splenius capitis	Тортиколлис (поворот головы в свою сторону), Ретроколлис	150–500	10–150	10–55
Mm. scaleni	Латероколлис (боковой наклон)	40–200	10–80	7.5–75
M. levator scapulae	Подъем плеча, Ротация шеи	40–240	15–80	10–30
M. semispinalis capitis	Ретроколлис (запрокидывание)	100–400	20–100	20–50
Подзатылочные мышцы (глубокие)	Мелкоамплитудные подергивания, "Нет-нет"	50–150	10–40	10–30

При анализе факторов, модулирующих выраженность тиков, установлена их тесная связь с психоэмоциональным состоянием: у подавляющего большинства пациентов (56,6%) выявлено достоверное усиление гиперкинезов на фоне стрессовых ситуаций или эмоционального напряжения, а у 38,2% детей учащение тиков провоцировалось физическим или умственным переутомлением, а также дефицитом сна.

Ключевым этапом работы явилась оценка эффективности проведённой ботулинотерапии. При контрольном обследовании через один месяц после лечения клинически значимое снижение выраженности тикозных проявлений, подтверждённое по результатам оценки по шкале Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), было зарегистрировано у 48 пациентов, что составило 77,4% от числа пролеченных. Умеренное улучшение, характеризующееся частичным регрессом симптоматики, отмечалось у 9 детей (14,5%), тогда как отсутствие существенной клинической динамики наблюдалось лишь у 5 пациентов (8,1%). Сравнительный анализ количественных показателей продемонстрировал достоверное снижение среднего суммарного балла по шкале YGTSS по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$), что подтверждает статистическую значимость полученных результатов и объективно свидетельствует об эффективности метода. Важно подчеркнуть, что наряду с объективным уменьшением частоты и амплитуды гиперкинетических движений у пациентов отмечалось снижение выраженности функциональных ограничений, улучшение социальной адаптации и уменьшение психоэмоционального дискомфорта, связанного с тикозными проявлениями.

Оценка безопасности проведённой терапии показала благоприятный профиль переносимости препарата: все зарегистрированные нежелательные явления носили лёгкий и транзиторный характер. В единичных случаях отмечались локальная болезненность в месте инъекции и кратковременная слабость инъецированной мышцы, которые самостоятельно регрессировали и не требовали дополнительной медикаментозной коррекции; серьёзных побочных эффектов или осложнений, потребовавших отмены лечения, в ходе наблюдения выявлено не было.

Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А при фокальных цервикальных тиках у детей. Достоверное снижение суммарных показателей по шкале YGTSS после лечения отражает значимое уменьшение гиперкинетической активности и связанных с ней функциональных нарушений, что позволяет рассматривать данный метод в качестве эффективного инструмента терапии в детской неврологической практике.

Заключение.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что проведённое исследование позволило подтвердить высокую клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности ботулинотерапии в лечении фокальных цервикальных тиков у детей. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что применение ботулинического токсина типа А обеспечивает достоверное снижение выраженности гиперкинетических проявлений, что объективизировано динамикой суммарных показателей по шкале YGTSS ($p < 0,05$). Установлено, что клинически значимый эффект достигается у подавляющего большинства пациентов (77,4%), при этом у 14,5% отмечается умеренное улучшение, и лишь незначительная часть детей (8,1%) демонстрирует резистентность к проводимой терапии. Важно подчеркнуть, что положительная динамика касается не только моторного компонента тикозного синдрома, но и распространяется на сферу социальной адаптации и психоэмоционального благополучия пациентов, что выражается в уменьшении функциональных ограничений и связанного с тиками дискомфорта. Анализ безопасности подтвердил транзиторный и лёгкий характер возможных нежелательных явлений, не требующих отмены лечения и не влияющих на общую положительную оценку метода. Представленные в работе данные о возрастных и гендерных особенностях манифестации, клинической структуре и характере течения цервикальных тиков у детей вносят вклад в понимание эпидемиологии данного расстройства и могут служить ориентиром для практикующих неврологов. Таким образом, ботулинотерапия может рассматриваться как патогенетически обоснованный, эффективный и безопасный метод лечения фокальных цервикальных тиков в детском возрасте, позволяющий не только редуцировать гиперкинезы, но и значимо улучшать качество жизни пациентов. Представляется обоснованным рекомендовать включение данного метода в клинические алгоритмы ведения детей с данной патологией при недостаточной эффективности или непереносимости других видов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leckman J.F., Bloch M.H., Scahill L., King R.A. Tourette syndrome: the self under siege. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(8):642–649.

2. Jankovic J. Tourette syndrome and other tic disorders. *Neurologic Clinics*. 2009;27(3):567–585.

3. Robertson M.M. A personal 35-year perspective on Gilles de la Tourette syndrome. *Movement Disorders*. 2015;30(10):1319–1323.

4. Singer H.S. Motor stereotypies and tic disorders. *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(2): 131–138.

5. Freeman R.D., Fast D.K., Burd L., Kerbeshian J., Robertson M.M., Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome. *Journal of Child Neurology*. 2007;22(5):626–631.

6. Mink J.W. Basal ganglia dysfunction in Tourette syndrome: a new hypothesis. *Pediatric Neurology*. 2001;25(3):190–198.

7. Cavanna A.E., Seri S. Tourette syndrome. *BMJ*. 2013;347:f4964.

8. 8 Bloch M.H., Leckman J.F. Clinical course of Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*. 2009;67(6):497–501.

9. Martino D., Pringsheim T.M. Tourette syndrome and other chronic tic disorders. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018;147:343–354.

10. McGuire J.F., Piacentini J., Brennan E.A., Lewin A.B., Murphy T.K., Storch E.A. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette syndrome. *Journal of Psychiatric Research*. 2014;50:106–112.

11. Eapen V., Cavanna A.E., Robertson M.M. Comorbidities, social impact, and quality of life in Tourette syndrome. *Frontiers in Psychiatry*. 2016; 7:97.

12. Pringsheim T., Holler-Managan Y., Okun M.S. et al. Practice guideline recommendations for treatment of tics. *Neurology*. 2019;92(19):896–906.

13. Ganos C., Martino D. Tics and Tourette syndrome. *Neurologic Clinics*. 2015;33(1):115–136.

14. Hirschtritt M.E., Lee P.C., Pauls D.L. et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(4):325–333.

15. Albin R.L., Mink J.W. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends in Neurosciences*. 2006;29(3):175–182.