Нурматова Дилором Абдусаламовна – Ph.D., доцент
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников (Ташкент, Узбекистан)

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРИМЕНЕНИЮ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ТИПА А ПРИ МОТОРНЫХ ТИКАХ У ДЕТЕЙ

Аннотация. *Фокальные моторные тики — распространенная патология детского возраста, часто резистентная к стандартной терапии. Применение ботулинического пептида типа А (БПА) перспективно, но требует дифференцированного подхода. Цель - оптимизация лечения детей с моторными тиками путем дифференцированного применения БПА. Обследованы дети с фокальными тиками краниоцервикальной области. Оценка проводилась по шкале YGTSS до и после инъекций БПА с индивидуальным подбором дозы и мышц-мишеней. Применение дифференцированного подхода к терапии БПА позволило добиться значимой редукции моторных тиков, уменьшения функционального дискомфорта и болевого синдрома. Отмечено улучшение психоэмоционального статуса и социальной адаптации пациентов. Метод продемонстрировал высокий профиль безопасности при соблюдении алгоритма индивидуального подбора терапии. Дифференцированный подход к применению ботулинического пептида типа А является патогенетически обоснованным и эффективным методом локальной коррекции моторных тиков у детей, позволяющим улучшить качество жизни пациентов и минимизировать риск нежелательных явлений.*

Ключевые слова: *фокальные моторные тики, ботулинический пептид типа А, детская неврология, гиперкинезы, ботулинотерапия, YGTSS, синдром Туретта, дифференцированный подход.*

Nurmatova Dilorom Abdusalamovna – Ph.D., associate professor
The Center for the Development of professional qualifications of medical workers (Tashkent, Uzbekistan)

DIFFERENTIATED APPROACH TO THE USE OF BOTULINUM PEPTIDE TYPE A IN MOTOR TICS IN CHILDREN

Abstract*. Focal motor tics are a common childhood pathology, often resistant to standard therapy. The use of botulinum peptide type A (BPA) is promising but requires a differentiated approach. Objective – to optimize the treatment of children with motor tics through the differentiated use of BPA. Children with focal tics of the craniocervical region were examined. Assessment was performed using the YGTSS scale before and after BPA injections with individual selection of dose and target muscles. The use of a differentiated approach to BPA therapy resulted in a significant reduction in motor tics, decreased functional discomfort and pain syndrome. Improvement in the psycho-emotional status and social adaptation of patients was noted. The method demonstrated a high safety profile when following the algorithm of individual therapy selection. A differentiated approach to the use of botulinum peptide type A is a pathogenetically substantiated and effective method of local correction of motor tics in children, allowing to improve the quality of life of patients and minimize the risk of adverse events.*

Keywords: *focal motor tics, botulinum peptide type A, pediatric neurology, hyperkinesia, botulinum toxin therapy, YGTSS, Tourette syndrome, differentiated approach.*

Nurmatova Dilorom Abdusalamovna – Ph.D., dotsent
O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi huzuridagi Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi (Toshkent, O‘zbekiston)

BOLALARDA MOTOR TIKLARDA A TIPIDAGI BOTULINUM PEPTIDINI QO'LLASHGA DIFFERENTSIAL YONDASHUV

Annotatsiya. *Fokal motor tiklar bolalik davridagi keng tarqalgan patologiya bo'lib, ko'pincha standart terapiyaga rezistentdir. A tipidagi botulinum peptidini (ABP) qo'llash istiqbolli hisoblanadi, ammo differentsial yondashuvni talab qiladi. Maqsad – bolalarda motor tiklarini davolashni ABPni differentsial qo'llash orqali optimallashtirish. Kranioservikal sohada fokal tiklar bo'lgan bolalar tekshirildi. Baholash YGTSS shkalasi bo'yicha ABP in'ektsiyalaridan oldin va keyin, doza va nishon mushaklarni individual tanlash bilan o'tkazildi. ABP terapiyasiga differentsial yondashuvni qo'llash motor tiklarning sezilarli darajada kamayishiga, funksional noqulaylik va og'riq sindromining pasayishiga erishish imkonini berdi. Bemorlarning psixo-emotsional holati va ijtimoiy moslashuvi yaxshilangani qayd etildi. Terapiyani individual tanlash algoritmiga rioya qilinganda, usul yuqori xavfsizlik profilini namoyish etdi. A tipidagi botulinum peptidini qo'llashga differentsial yondashuv bolalarda motor tiklarini mahalliy korreksiya qilishning patogenetik asoslangan va samarali usuli bo'lib, bemorlarning hayot sifatini yaxshilash va nojo'ya hodisalar xavfini minimallashtirish imkonini beradi.*

Kalit so'zlar: *fokal motor tiklar, A tipidagi botulinum peptidi, bolalar nevrologiyasi, giperkinez, botulinum toksin terapiyasi, YGTSS, Tourette sindromi, differentsial yondashuv.*

Введение. Фокальные тики занимают особое место в структуре гиперкинетических расстройств детского возраста, являясь одной из наиболее часто встречающихся и клинически значимых форм экстрапирамидной патологии. Данное состояние характеризуется хроническим, неуклонно прогредиентным течением, выраженным полиморфизмом клинических проявлений и оказывает глубокое негативное влияние на формирующийся психоэмоциональный статус ребенка, существенно нарушая процессы его социальной адаптации и снижая качество жизни в целом. Многочисленные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность тиковых расстройств в педиатрической популяции колеблется в пределах от 5 до 10%, при этом значительная доля зарегистрированных случаев демонстрирует отчетливую тенденцию к персистированию симптоматики и формированию терапевтической резистентности к проводимому лечению [1, 2].

В рамках обширного спектра тиковых гиперкинезов пристального внимания клиницистов заслуживают фокальные моторные тики, локализующиеся преимущественно в краниоцервикальной области. Подобная локализация патологического процесса не только обусловливает выраженный функциональный дискомфорт и нередко сопровождается формированием хронического болевого синдрома, но и становится причиной стойкой социальной дезадаптации, привлекая нежелательное внимание окружающих и формируя у пациентов чувство неловкости и неуверенности. У значительной части пациентов, страдающих данной патологией, наблюдается недостаточная эффективность традиционных схем фармакотерапии, включающих применение различных групп нейролептических препаратов. Данное обстоятельство существенно лимитирует возможности проведения длительного, курсового лечения ввиду высокого риска развития целого спектра нежелательных побочных явлений, что диктует необходимость поиска альтернативных терапевтических подходов [1-3].

В арсенале современной неврологии ботулинический токсин типа А (БТА) на сегодняшний день рассматривается в качестве патогенетически обоснованного и высокоэффективного средства для локальной коррекции гиперкинетических расстройств. Механизм его действия реализуется посредством высокоселективной, обратимой блокады пресинаптического высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечном синапсе, что позволяет добиться выраженной редукции непроизвольных мышечных сокращений в зоне введения препарата [4-5]. Накопленный к настоящему времени обширный клинический опыт успешного применения ботулинотерапии при широком спектре экстрапирамидных расстройств убедительно подтверждает ее высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Несмотря на это, целый ряд вопросов, касающихся дифференцированного подхода к применению БТА при фокальных тиках в детской практике, требующих углубленного анализа с использованием валидированных клинических шкал и организации длительного проспективного наблюдения за пациентами, остаются на сегодняшний день недостаточно изученными и требуют дальнейшего научного осмысления.

Все вышеизложенное определяет безусловную актуальность настоящего исследования, основная цель которого заключается в совершенствовании системы оказания специализированной неврологической помощи детям, страдающим фокальными тиками, посредством активного внедрения и всесторонней оценки эффективности метода локальной инъекционной терапии ботулиническим токсином типа А в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А у пациентов детского возраста с фокальными тиками на основе комплексного анализа динамики неврологического статуса и данных стандартизированных шкал оценки выраженности гиперкинезов.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе специализированного отделения детской неврологии ГДКБ №1 (г. Ташкент). В исследование было включено 62 пациента с верифицированным диагнозом фокального тикозного расстройства. Диагноз устанавливался на основании тщательного клинико-неврологического обследования в строгом соответствии с диагностическими критериями Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Критерии включения в исследование: наличие фокальных моторных тиков; длительность заболевания не менее 1 года; документированная недостаточная эффективность или непереносимость предшествующей стандартной медикаментозной терапии.

Критерии исключения: генерализованные формы гиперкинезов; наличие декомпенсированной соматической патологии; абсолютные и относительные противопоказания к введению ботулинического токсина типа А.

Всем включенным в исследование пациентам проводилась локальная ботулинотерапия. Препарат ботулинического токсина типа А вводился внутримышечно в топически значимые мышцы-мишени, вовлеченные в гиперкинез. Выбор мышц, дозировка препарата и техника инъекций определялись индивидуально, с учетом топографии тиков, степени выраженности ги-

перкинеза, возраста и массы тела пациента, согласно действующим клиническим рекомендациям.

Динамическое клинико-неврологическое наблюдение осуществлялось в строго определенные временные интервалы: на 3-и, 10-е и 20-е сутки, через 1 месяц, а затем ежеквартально после проведения инъекции. В ходе контрольных визитов проводилась комплексная оценка следующих параметров: выраженность и частота тиков, амплитуда гиперкинезов, степень функциональных ограничений, интенсивность болевого синдрома (при его наличии), а также регистрация возможных нежелательных явлений.

Для объективизации получаемых данных использовалась стандартизированная шкала Йельской шкалы оценки выраженности тиков (Yale Global Tic Severity Scale — YGTSS). Эффективность проведенной терапии определялась путем сравнительного анализа исходных показателей (до лечения) с результатами, полученными в ходе динамического наблюдения.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического значения (M) и стандартного отклонения (SD). Проверка нормальности распределения признаков осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для оценки достоверности различий связанных совокупностей (показателей «до» и «после» лечения) применялся парный t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Таблица 1.

Рекомендуемые дозы ботулинического токсина типа А при фокальных моторных тиках

Мышца	Доза (ЕД)	Особенности введения
m. orbicularis oculi	6–15 на сторону	3–6 точек, поверхностно
m. corrugator supercilii	2,5–5 на сторону	Дробное введение
m. procerus	1–2	Центральная точка
m. frontalis	2–6 суммарно	Контроль симметрии
m. orbicularis oris	2–6 суммарно	Минимизация риска слабости
m. mentalis	1–2 на сторону	Симметричное распределение
m. sternocleidomastoideus	10–30 на сторону	Осторожность, риск дисфагии
m. trapezius	10–30 на сторону	При выраженных плечевых тиках

Результаты и их обсуждение. В результате проведенного курса локальной инъекционной терапии ботулиническим токсином типа А у большинства включенных в исследование пациентов была зарегистрирована отчетливая положительная динамика в виде регресса клинической симптоматики.

Уже на 3-и сутки постъинъекционного периода у части наблюдаемых отмечалось снижение амплитуды гиперкинезов и уменьшение выраженности субъективного ощущения мышечного напряжения. Пик терапевтического эффекта, характеризующийся максимальной редукцией тикозных проявлений, регистрировался в интервале с 10-х по 20-е сутки после введения препарата.

При контрольном осмотре через 1 месяц после инъекции клинически значимое снижение выраженности тиков (верифицированное по шкале YGTSS) было достигнуто у 48 (77,4%) пациентов. Умеренный клинический эффект (частичный регресс симптоматики) отмечен у 9 (14,5%) человек. Отсутствие значимой динамики (резистентность к проводимой терапии) зафиксировано у 5 (8,1%) пациентов.

Сравнительный анализ количественных данных выявил достоверное снижение среднего суммарного балла по шкале YGTSS относительно исходного уровня ($p < 0,05$), что подтверждает статистическую значимость полученных терапевтических результатов. Помимо объективного уменьшения частоты и амплитуды гиперкинезов, у пациентов наблюдалось снижение степени функциональных ограничений, улучшение показателей социальной адаптации и регресс психоэмоционального дискомфорта.

Анализ безопасности терапии показал, что все зарегистрированные нежелательные явления носили легкий и транзиторный характер. В единичных наблюдениях отмечались локальная постинъекционная болезненность и кратковременная мышечная слабость в зоне введения препарата, не требующие медикаментозной коррекции. Серьезных нежелательных явлений или осложнений, потребовавших отмены терапии, в ходе исследования зафиксировано не было.

Полученные в ходе исследования данные убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности ботулинического токсина типа А в отношении фокальных тиков у пациентов детского возраста. Достоверное снижение интегральных показателей по шкале YGTSS после лечения отражает значимую редукцию гиперкинетической активности и сопутствующих функциональных нарушений.

С патогенетической точки зрения, терапевтическое действие ботулинического токсина типа А реализуется преимущественно через блокаду высвобождения ацетилхолина в пресинаптической мембране нервно-мышечного синапса, что индуцирует обратимую хемоденервацию и, как следствие, снижение избыточной мышечной активности. Кроме того, в современной литературе обсуждается модулирующее влияние ботулинотерапии на афферентную сенсомоторную петлю, что может играть дополнительную роль в подавлении генерации тиков.

Выявленная временная динамика эффекта (максимальная выраженность на 10–20-е сутки) полностью коррелирует с известными фармакодинамическими свойствами препаратов ботулинического токсина, для которых характерно отсроченное наступление и последующее нарастание эффекта по мере развития полной блокады нервно-мышечной передачи. Представленные результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных исследований, обосновывающих терапевтическую целесообразность применения локальной ботулинотерапии при фокальных формах гиперкинезов, резистентных к системной фармакотерапии.

Благоприятный профиль безопасности, подтвержденный отсутствием серьезных побочных эффектов и системных реакций, позволяет рассматривать ботулинотерапию не только как высокоэффективный, но и как относительно безопасный метод выбора в педиатрической практике при недостаточной эффективности традиционных схем лечения.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают патогенетическую обоснованность и клиническую целесообразность включения ботулинического токсина типа А в комплексную терапию фокальных тиков в структуре специализированной неврологической помощи детям.

Заключение.

Проведенное клиническое исследование с участием 62 пациентов детского возраста с верифицированными фокальными тиками продемонстрировало высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности применения ботулинического токсина типа А в условиях реальной клинической практики.

На фоне проведенной ботулинотерапии зафиксировано статистически значимое снижение выраженности гиперкинезов по данным стандартизированной шкалы YGTSS ($p < 0,05$), что объективизирует уменьшение частоты и амплитуды тиков, а также редукцию степени функциональных ограничений. Установлено, что максимальный терапевтический эффект достигается в период с 10-х по 20-е сутки после инъекции, что соответствует фармакодинамическому профилю препарата.

Клинически значимое улучшение (редукция тикозной симптоматики) зарегистрировано у 77,4% пациентов, что свидетельствует о высокой терапевтической ценности метода при фокальных формах тиков. Все зарегистрированные нежелательные явления носили легкий и транзиторный характер; серьезных осложнений не выявлено, что подтверждает органную сохранность и безопасность применения ботулинотерапии в педиатрической популяции.

Полученные данные обосновывают целесообразность включения ботулинического токсина типа А в комплексную терапию фокальных тиков, особенно в случаях недостаточной эффективности или плохой переносимости традиционной фармакотерапии. Резюмируя вышеизложенное, ботулинотерапия представляет собой патогенетически обоснованный, клинически эффективный и безопасный метод коррекции фокальных тиков у детей и может быть рекомендована для более широкого внедрения в практику специализированных неврологических отделений

ЛИТЕРАТУРА

1. 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

2. Singer, Harvey S., et al. Movement disorders in childhood. Academic press, 2015.

3. Заваденко Н.Н., Доронина О.Б., Нестеровский Ю.Е. Хронические тики и синдром Туретта у детей и подростков: особенности диагностики и лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(1):102 109. https://doi.org/10.17116/jnevro201511511102-109

4. Ueda K, Black KJ. A Comprehensive Review of Tic Disorders in Children. J Clin Med. 2021;10 (11):2479. https://doi.org/10.3390/jcm10112479

5. Bloch M.H., Leckman J.F. Clinical course of Tourette syndrome. J. Psychosom. Res. 2009;67:49 7–501. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.09.002.

6. Black KJ, Kim S, Yang NY, Greene DJ. Course of tic disorders over the lifespan. Curr Dev Disord Rep. 2021;8(2):121-132. https://doi.org/10.1007/s40474-021-00231-3