

О.А. Клочкова¹, А.Л. Куренков¹, Х.М. Каримова¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, А.М. Мамедьяров¹,
Л.М. Кузенкова¹, Б.И. Бурсагова¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва,
Российская Федерация

Опыт многоуровневых повторных инъекций ботулинического токсина типа А (Abobotulinum toxin A) при спастических формах детского церебрального паралича

Цель исследования: произвести анализ доз препарата ботулинического токсина типа А, применявшегося при клинически эффективных повторных многоуровневых инъекциях у детей со спастическими формами детского церебрального паралича (ДЦП), оценить стабильность используемых доз и интервалов между инъекциями. **Методы:** выполнен ретроспективный анализ 229 инъекционных сессий в мышцы верхних и нижних конечностей (359 и 361, соответственно) у 133 детей со спастическими формами ДЦП в возрасте от 2 до 18 лет, впервые проходивших ботулинотерапию с последующей комплексной реабилитацией и продемонстрировавших снижение тонуса и спастичности по модифицированной шкале Эшворта и/или по шкале Тардые без утраты функции и иных нежелательных явлений через 2–4 нед после инъекции. Распределение детей по уровням моторного развития: GMFCS I — 16 (12%), GMFCS II — 26 (19,6%), GMFCS III — 43 (32,3%), GMFCS IV — 30 (22,6%), GMFCS V — 18 (13,5%) человек. Повторные инъекции (до 5) ботулинического токсина типа А (БТА) проведены у 59 детей, максимальный срок наблюдения — 1 год 10 мес. Односторонние инъекции получили 40 (30,1%) пациентов с одно- и двусторонними формами ДЦП, двусторонние инъекции — 93 (69,9%), многоуровневые инъекции — 125 (94%). **Результаты:** рассчитаны минимальные и максимальные использованные дозы, интерквартильные диапазоны доз БТА для каждой мышцы, в т.ч. по off-label показаниям. Обоснован посегментный подход при расчете многоуровневых инъекций БТА при ДЦП. Показана стабильность интервалов между повторными инъекциями и относительное постоянство доз ботулинического токсина типа А в расчете на килограмм массы тела для конкретного пациента. Полученные результаты сопоставлены с существующими официальными инструкциями, отечественными и международными рекомендациями по применению препаратов БТА у детей. **Заключение:** указанные дозы носят рекомендательный характер и могут быть использованы в качестве ориентира при планировании многоуровневой ботулинотерапии у пациентов с ДЦП с учетом целей лечения, уровня спастичности, размеров мышц и степени функциональных нарушений.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, ботулинический токсин типа А, ботулинотерапия, спастичность, реабилитация, многоуровневые инъекции, расчет доз БТА.
(Вестник РАМН. 2014; 9–10: 57–63)

57

О.А. Klochkova¹, A.L. Kurenkov¹, H.M. Karimova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1,2,3}, A.M. Mamedyarov¹,
L.M. Kuzenkova¹, B.I. Bursagova¹

¹ Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow Medical State University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Scientific Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Clinical Experience of the Repeated Multilevel Injections of the Botulinum Toxin Type A (Abobotulinum toxin A) in the Spastic Forms of Cerebral Palsy

Objective: Our aim was to analyze the dosages of Abobotulinum toxin A used for each muscle in the clinically effective and safe repeated multilevel injections in CP children, and the intervals between injections. **Methods:** Retrospective analysis of 229 injection sessions into 359 muscles of the upper and 361 muscles of the lower extremities in 133 children (2–18 years) with spastic CP. Analysis included only patients who were injected for the first time and demonstrated decrease of spasticity in injected muscles according to modified Ashworth and/or Tardieu scales without significant side effects 2–4 weeks after injections. Motor deficit according to GMFCS was: GMFCS I — 16 (12%) children, GMFCS II — 26 (19.6%), GMFCS III — 43 (32.3%), GMFCS IV — 30 (22.6%), GMFCS V — 18 (13.5%). Repeated injections (up to 5 sessions) were done in 59 children. Maximum follow-up period was 22 months. 40 patients (30.1%) had one-sided injections, 93 (69.9%) — two-sided, 125 (94%) — multilevel injections. **Results:** We presented minimal and maximal dosages, interquartile ranges for each injected muscle, also «off-label» and our proposition of per-segment calculation of dosages in multilevel injections in CP. We also demonstrated the stability of intervals between repeated injections and dosages per kg in a patient. These results are compared with the official Russian and international recommendations of BTX-A treatment for children. **Conclusion:** We presented our experience of BTX-A dosages calculation for the spastic CP treatment which could be used as a recommendation and guide for the multilevel injections treatment according to the aims of rehabilitation, spasticity level, muscle size and motor deficit of a concrete patient.

Key words: cerebral palsy, botulinum toxin A, Abobotulinum toxin A, botulinum toxin therapy, spasticity, rehabilitation, multilevel injections.
(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 57–63)

Обоснование

Спастичность представляет собой двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростью-зависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения [1]. На долю спастических форм детского церебрального паралича (ДЦП) приходится не менее 80% всех случаев данного заболевания [2]. Раннее проявление и выраженность патологического повышения мышечного тонуса у детей с ДЦП ведут к ограничению функциональных возможностей, формированию двигательного дефицита, нарушению овладения навыками передвижения, затруднению самообслуживания, появлению патологических установок, формированию контрактур, подвывихов и вывихов суставов и в итоге к прогрессированию инвалидизации пациентов при исходно непрогрессирующем поражении центральной нервной системы. В связи с этим преодоление спастичности является одним из ключевых факторов проведения реабилитации пациентов с ДЦП, повышающих эффективность других лечебных мероприятий [3, 4].

58

Роль методов коррекции спастичности в комплексной реабилитации пациентов с ДЦП наглядно отражена в последней редакции Европейского консенсуса по применению ботулинотерапии при ДЦП. Среди основных подходов к лечению ДЦП (методы функциональной терапии — ЛФК, массаж, аппаратная кинезиотерапия и др.; консервативное ортопедическое лечение — ортезирование, гипсование и др.; оральные антиспастические препараты; инъекции ботулинического токсина; интратекальное введение баклофена; ортопедическая хирургия) больше половины вмешательств так или иначе направлены на нормализацию мышечного тонуса [5]. Вместе с тем при проведении метаанализа рандомизированных контролируемых исследований по лечению спастичности у детей и взрослых с ДЦП среди всех медикаментозных методов только применение ботулинического токсина типа А (БТА) было признано эффективным средством снижения локальной спастичности в верхних и нижних конечностях (уровень доказательности «А»). Ботулинотерапия также была рекомендована экспертами Американской академии неврологии и Обществом детских неврологов США как «эффективный и в целом безопасный метод снижения локальной спастичности у детей с ДЦП». Однако признано, что данных о влиянии ботулинотерапии на улучшение моторных функций при ДЦП недостаточно [6]. Для достижения функциональных улучшений ботулинотерапия всегда должна дополняться дальнейшим проведением реабилитационных мероприятий [7, 8].

В России применение препаратов БТА для лечения двигательных расстройств у детей разрешено с 1999 г., а в 2004 г. ботулинотерапия была включена в отечественные стандарты лечения ДЦП. В настоящее время для применения в педиатрической практике в России зарегистрировано два препарата БТА: Aobotulinum toxin A (Диспорт) по показанию «динамическая деформация стопы, вызванная спастичностью при ДЦП у детей старше 2 лет» и Onabotulinum toxin A (Ботокс) по показанию «фокальная спастичность, ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» у детей в возрасте 2 лет и старше». Таким образом, ботулинотерапия при ДЦП в Российской Федерации, согласно официальным инструкциям к препаратам, может проводиться у пациентов старше 2 лет для коррекции эквинусной де-

формации стопы. К настоящему времени в мире накоплен более чем двадцатилетний успешный опыт использования БТА для снижения патологического тонуса большого числа скелетных мышц верхних и нижних конечностей у детей с ДЦП [7–9]. Это стало основанием для расширения официальных показаний к ботулинотерапии у детей в ряде стран и разумному увеличению общих доз БТА, отражающих концепцию многоуровневого подхода к инъекциям (одномоментного введения препарата в несколько функциональных сегментов верхних и нижних конечностей) [10–12].

В России применение ботулинотерапии для коррекции спастичности у пациентов с ДЦП по показаниям, не включенным в официальные инструкции к препаратам, осуществляется off-label по разрешению Локальных этических комитетов и при наличии информированного согласия официальных представителей пациентов. Опубликован ряд отечественных клинических наблюдений по использованию ботулинотерапии при ДЦП, в т.ч. и по off-label показаниям, а также рекомендации по расчету доз БТА для групп мышц [13–15]. Предложенные дозы учитывают международные рекомендации, в частности Европейского консенсуса по ботулинотерапии при ДЦП [5], но подробно не уточняют количество препарата для отдельных мышц, либо представляют минимум клинических наблюдений с небольшим числом повторных инъекций. Зарубежный опыт модификации исходных официальных рекомендаций по ботулинотерапии при ДЦП, создание национальных и общеевропейских консенсусов показывают, что важным аспектом данного процесса являются длительное проспективное наблюдение детей, получающих неоднократные инъекции БТА, оценка стабильности доз и интервалов между инъекциями. Потребность в создании обоснованных российских рекомендаций по расширению официальных показаний к ботулинотерапии при ДЦП диктует необходимость накопления и систематизации локального клинического опыта, оценки значимых выборок пациентов, находящихся под длительным наблюдением. Учитывая различия в единицах активности препаратов БТА, зарегистрированных для применения у детей с ДЦП в России, анализ доз и результатов инъекций должен проводиться отдельно для каждого из препаратов.

Целью исследования было проведение подробного анализа доз препарата ботулинического токсина типа А, применявшегося при клинически эффективных повторных многоуровневых инъекциях у детей со спастическими формами ДЦП, а также оценка стабильности используемых доз и интервалов между инъекциями.

Методы

План исследования

Мы представляем ретроспективный анализ 229 протоколов инъекций препарата ботулинического токсина типа А 133 пациентам со спастическими формами ДЦП, проходившим комплексное восстановительное лечение на базе круглосуточного и дневного стационара Научного центра здоровья детей (Москва).

Критерии соответствия

- Критериями включения протоколов в анализ были:
- наличие у пациентов спастической формы ДЦП, установленной согласно критериям МКБ-10;
 - возраст от 2 до 18 лет;

- отсутствие предшествующих инъекций препаратов БТА на момент включения в исследование;
- возможность контроля эффективности снижения мышечного тонуса и нежелательных явлений в течение ближайших 2–4 недель после инъекций;
- достижение ожидаемого уровня снижения спастичности в инъецированных мышцах в контрольные сроки наблюдения.

Из анализа и расчета рекомендованных доз БТА были исключены протоколы детей, у которых в течение 2 недель после инъекции БТА отмечалась избыточная слабость в инъецированных мышцах с клинически значимым ухудшением функции, либо отсутствовало клинически значимое снижение спастичности, а также протоколы детей, не явившихся на контрольный осмотр в течение первых 2–4 недель после процедуры ботулинотерапии.

Условия проведения

Исследование выполнено в Научном центре здоровья детей в период с апреля 2012 по март 2014 г.

Описание вмешательства

Расчет доз БТА проводили коллегиально, при участии не менее двух врачей-неврологов, сертифицированных к применению ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП, с использованием международных шкал оценки мышечного тонуса (модифицированная шкала Эшворта), спастичности (шкала Тардье) [16], уровня общего моторного развития (шкала GMFCS), в большинстве случаев — после предшествующей консультации врача-ортопеда. Инъекции БТА проводили как под контролем пальпаторно-анатомического метода (преимущественно у детей старшего возраста, для крупных мышц ног и сгибателей предплечья), так и с применением УЗИ-контроля (аппарат Accuvix V20 Prestige, Samsung Medison, Южная Корея) с линейным датчиком с частотой 10–12 МГц в режиме визуализации мышечно-костных и поверхностно расположенных мягкотканых структур (для детей младшего возраста, небольших и глубоко расположенных мышц — задней большеберцовой, мышц предплечья и кисти и т.д.).

Восстановление (разведение) ботулинического токсина типа А проводили 2,5 мл 0,9% раствора натрия хлорида на 500 Ед препарата, инъекции осуществляли иглами размером 25–27G, длиной 12–40 мм.

После проведения инъекций БТА пациенты в течение не менее 2 недель проходили ежедневное комплексное восстановительное лечение, включавшее физические и физиотерапевтические реабилитационные методы, за исключением локальных тепловых процедур (аппликаций парафина, озокерита на спастичные мышцы).

Повторные осмотры пациентов проводили через 1, 3, 4 и 6 месяцев после инъекции — в сроки, ранее показанные как наиболее информативные с точки зрения контроля уровня спастичности и двигательного развития у детей с ДЦП, получающих ботулинотерапию [13]. Повторные инъекции БТА выполняли при нарастании у пациента спастичности в инъецированных или новых мышцах более 1 балла по модифицированной шкале Эшворта и/или увеличении разницы в углах движения по шкале Тардье $\geq 15^\circ$, утрате ребенком ранее достигнутого двигательного навыка в связи с увеличением мышечного тонуса, но не ранее 3 месяцев с момента предыдущей инъекции.

Критерием клинической эффективности считали снижение тонуса в инъецированной мышце минимум на 1 балл по модифицированной шкале Эшворта и/

или уменьшение разницы в углах движения в смежных с инъецированной мышцей суставах $\geq 15^\circ$ при быстром и медленном тестировании (углы R1, R2 по шкале Тардье) без утраты функции, определяемые через 2–4 нед после инъекции.

Дозы БТА, которые применяли у наших пациентов, были проанализированы для всех наиболее часто инъецируемых мышц нижних и верхних конечностей, отдельно для первичных и повторных инъекций. Учитывая сходную функцию, близкое анатомическое расположение и диффузию препарата, дозы ботулинического токсина типа А были рассчитаны суммарно для двуглавой мышцы плеча и плечевой мышцы, для поверхностного и глубокого сгибателей пальцев (с введением препарата 1:1 в каждую из мышц), для полусухожильной и полуперепончатой мышц (из расчета 1:1 или 1:2 в пользу полусухожильной мышцы). Для икроножной мышцы количество БТА также рассчитывали для обеих головок мышцы одной конечности с введением равного объема препарата в обе головки, либо с перераспределением 1:2 в пользу медиального брюшка.

Учитывая ранее показанное отсутствие значимых различий между пациентами с одно- и двусторонними формами ДЦП в дозе БТА, вводимой в конкретную мышцу в расчете на 1 кг массы тела пациента [13], для пациентов с двусторонними формами ДЦП дозы БТА оценивали отдельно для каждой конечности.

Этическая экспертиза

На использование препаратов БТА по off-label показаниям было получено согласие Локального этического комитета Научного центра здоровья детей и добровольное информированное согласие законных представителей пациентов.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием программы STATISTICA v. 6.1 (Statsoft Inc., США). Размер оцениваемой выборки предварительно не рассчитывался. Для описания центральной тенденции в выборке количественных данных использовали значение медианы (Me), для описания мер рассеяния — минимальное (min) и максимальное (max) значение, интерквартильный размах (25%; 75%). Дозы препарата представлены в виде диапазонов min-max, а также медиан и интерквартильных размахов, отражающих, на наш взгляд, оптимальный разброс доз для каждой из представленных мышц. При сравнении двух зависимых групп по одному количественному признаку использовали критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости p при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Участники исследования

В отобранных для анализа протоколах ботулинический токсин типа А был введен 133 пациентам со спастическими формами ДЦП в 359 мышц верхних и 361 мышцу нижних конечностей. В описываемой группе было 83 (62,4%) мальчика и 50 (37,6%) девочек. Большая часть детей ($n = 107$, 80,5%) получила первую инъекцию БТА в возрасте до 5 лет. Распределение по уровню общего моторного развития: GMFCS I — 16 (12%), GMFCS II — 26 (19,6%), GMFCS III — 43 (32,3%), GMFCS IV — 30 (22,6%), GMFCS V — 18 (13,5%) человек.

Таблица 1. Интервал между повторными инъекциями ботулинического токсина типа А

Препарат БТА	I–II	II–III	III–IV	IV–V
	Ме (min; max) (дней)			
Abobotulinum toxin A	204 (98; 616)	182 (68; 401)	145 (123; 260)	165 (145; 186)

Таблица 2. Суммарные дозы препарата ботулинического токсина типа А, полученные пациентами при первичных и повторных инъекциях

Порядковый номер инъекции	Суммарная доза, Ед	Суммарная доза, Ед/кг
	Ме (min; max)	
I	360 (40; 870)	22,2 (1,0; 35,1)
II	390 (70; 1000)	22,7 (3,7; 38,7)
III	460 (100; 960)	24,0 (2,2; 38,2)
IV	500 (150; 740)	30,0 (6,5; 35,8)
V	565 (550; 580)	36,0 (34,1; 37,9)

Таблица 3. Дозы препарата ботулинического токсина типа А

Мышцы	Ме, дозы Ед (Ед/кг)	Min-max Ед (Ед/кг)	25–75% Ед (Ед/кг)
<i>M. pronator teres</i>	30 (2,1)	15–75 (0,6–4,3)	30–40 (1,7–2,5)
<i>M. biceps brachii + m. brachialis</i>	50 (3,1)	20–250 (1,3–7,7)	40–75 (2,4–3,9)
<i>M. brachioradialis</i>	25 (1,2)	20–30 (0,8–1,9)	20–30 (0,8–1,3)
<i>M. triceps brachii</i>	30 (2,5)	20–70 (1,3–5,2)	30–40 (1,7–2,9)
<i>M. flexor carpi ulnaris</i>	20 (0,8)	15–60 (0,5–1,8)	25–50 (1,0–1,5)
<i>M. flexor carpi radialis</i>	20 (0,7)	15–50 (0,5–2,0)	20–40 (0,6–1,4)
<i>M. flexor digitorum superficialis et profundus</i>	80 (2,6)	30–140 (1,5–4,1)	30–100 (2,2–2,7)
<i>M. adductor pollicis brevis</i>	10 (0,4)	5–20 (0,2–0,6)	10–15 (0,3–0,5)
<i>M. flexor pollicis brevis et longus</i>	15 (0,4)	5–20 (0,2–0,5)	5–15 (0,3–0,5)
<i>M. pectoralis major</i>	50 (3,3)	20–130 (1,2–5,4)	40–70 (2,6–3,9)
<i>M. adductor longus, magnus et brevis</i>	80 (5,3)	40–240 (0,4–10,1)	60–90 (4,0–6,8)
<i>M. semitendinosus + m. semimembranosus</i>	80 (4,9)	30–160 (0,1–10,4)	60–110 (4,2–5,5)
<i>M. gastrocnemius</i>	100 (6,2)	40–350 (2,1–17,7)	80–150 (4,9–8,5)
<i>M. soleus</i>	50 (2,9)	30–150 (2,1–5,0)	50–80 (2,4–3,5)
<i>M. tibialis posterior</i>	55 (2,9)	30–70 (1,3–4,1)	40–60 (1,9–3,4)
<i>M. gracilis</i>	60 (3,3)	25–100 (1,9–7,3)	40–80 (2,6–4,5)
<i>M. rectus femoris</i>	50 (3,1)	25–100 (1,7–6,4)	40–70 (2,5–4,1)

Основные результаты исследования

Повторные инъекции БТА получили 59 детей. Из них 59 детей — двукратно, 25 — трехкратно, 10 — четырехкратно, 2 — пятикратно. Максимальный срок наблюдения от момента первой инъекции БТА составил 1 год 10 месяцев (пациент, получивший 5 инъекций БТА). Средний интервал между повторными инъекциями представлен в табл. 1. Статистически значимых различий в интервалах между повторными инъекциями обнаружено не было.

Односторонние инъекции (в мышцы только правых или только левых конечностей) получили 40 (30,1%) пациентов с одно- и двусторонними формами ДЦП, двусторонние инъекции — 93 (69,9%) пациента. Многоуровневые инъекции (в мышцы нескольких анатомических сегментов нижних и/или верхних конечностей, например в мышцы голени и бедра, мышцы бедра и предплечья, плеча и предплечья и т.д.) получили 125 (94%) детей. Инъекции в аналогичные мышцы правой и левой конечности расценивали как инъекции на одном анатомическом уровне.

Суммарные дозы ботулинического токсина типа А, введенные при первичных и повторных инъекциях, представлены в табл. 2. Для каждого пациента, получившего более одной инъекции БТА, не было установлено статистически значимого изменения суммарных доз БТА на всю инъекционную сессию и на каждую мышцу, рассчитанных на массу тела.

Учитывая стабильность количества препарата ботулинического токсина типа А на массу тела для конкретного пациента, мы приводим диапазоны доз, введенных только при первичной инъекционной сессии (табл. 3).

Обсуждение

На репрезентативной выборке пациентов с ДЦП впервые в отечественной литературе был проведен подробный анализ как суммарных доз препарата ботулинического токсина типа А, вводимых при первичных и повторных инъекциях, так и доз, использованных для отдельных мышц верхних и нижних конечностей. Приведены минимальные и максимальные из использованных доз, медианы и интерквартильные размахи, отражающие, на наш взгляд, оптимальный диапазон вводимого в каждую мышцу препарата. При выборе доз мы руководствовались и официальными рекомендациями к препарату, зарегистрированным для применения у детей с ДЦП на территории Российской Федерации, и рекомендациями Европейского консенсуса по ботулинотерапии при ДЦП и ранее опубликованными отечественными рекомендациями по использованию БТА у детей off-label.

Согласно официальной российской инструкции к препарату Диспорт, начальная рекомендованная доза для введения в обе икроножные мышцы составляет

20 Ед/кг массы тела (по 10 Ед/кг в икроножные мышцы каждой ноги), общая доза не должна превышать 1000 Ед. Кроме икроножной мышцы, возможно введение препарата в камбаловидную и заднюю большеберцовую мышцу.

Диапазон рекомендованных Европейским консенсусом доз ботулинического токсина типа А у детей с ДЦП составляет 1–20 Ед/кг массы тела, а в ряде случаев достигает 25 Ед/кг массы тела [5]. При этом максимальная общая доза препарата не должна превышать 1000 Ед. Для лечения спастического эквинуса и спастичности мышц бедра рекомендуется общая доза 15–30 Ед/кг массы тела.

Наиболее известные отечественные рекомендации по расчету доз БТА при ДЦП были сформулированы с учетом международных рекомендаций и опыта применения препарата у детей off-label [3]. Согласно этим рекомендациям, максимальная доза ботулинического токсина типа А при введении в крупную мышцу составляет 10–15 Ед/кг, в небольшую — 2–5 Ед/кг массы тела. Общая доза не должна превышать 30 Ед/кг на массу тела ребенка, не более 1000 Ед.

Указанные рекомендации преимущественно учитывают размеры целевых мышц для ботулинотерапии и вес ребенка. Вместе с тем в отечественной научной литературе отсутствуют рекомендации по выбору доз БТА при проведении многоуровневых инъекций. В зарубежных наблюдениях данный аспект ботулинотерапии привлекает все большее внимание, однако лишь крупные центры, занимающиеся ботулинотерапией и комплексным лечением ДЦП, имеют репрезентативный опыт длительного наблюдения за пациентами, получающими многоуровневые высокодозовые инъекции БТА за пределами официальных показаний. Так, в работах G. Molenaers и соавт. [11, 16], K. Desloovere и соавт. [17] показано, что проведение инъекций БТА на нескольких анатомических уровнях при двусторонних формах ДЦП требует обоснованного повышения суммарной дозы препарата, что нередко влечет за собой снижение количества БТА, вводимого в отдельную мышцу. В то же время наличие у пациента тяжелых двигательных нарушений (IV–V уровни по GMFCS), сопутствующих проблем с глотанием и дыханием подразумевает снижение суммарной дозы БТА и ее перераспределение в наиболее значимые с клинической точки зрения мышцы. Таким образом, задача расчета доз БТА выходит за пределы простого математического суммирования доз для отдельных мышц и требует учета не только уровня спастичности и размеров целевых мышц, но и общего двигательного дефицита, сопутствующих заболеваний пациента, а также числа анатомических «уровней», на которых выполняются инъекции БТА.

Одним из решений данной задачи, на наш взгляд, может стать оценка спастичности в группах мышц, сходных по своей функции (участвующих в едином паттерне спастичности), и учет общей дозы ботулинического токсина типа А, вводимого во все мышцы данной группы — расчет доз на паттерн спастичности [18]. В связи с этим при оценке результатов повторных инъекций БТА пациентам с ДЦП и выделении диапазонов доз препаратов расчет проводился как на отдельные мышцы, оказывающие максимальный вклад в паттерн спастичности (например, *m. pronator teres* — в пронаторной установке предплечья), так и для комбинаций мышц, как правило, инъекцируемых совместно при ДЦП (например, *m. semitendinosus* и *m. semimembranosus*).

Максимальная суммарная доза препарата ботулинического токсина типа А в нашем наблюдении достигала 38,7 Ед/кг, что превышает рекомендации

консенсуса и ранее описанные максимальные дозы (до 34,7 Ед/кг [19]). Потребность в использовании столь высоких доз была обусловлена наличием у пациентов выраженных двигательных нарушений (III–IV уровень моторного развития по системе классификации GMFCS), многоуровневой спастичности и необходимости инъекций в мышцы обеих нижних и верхних конечностей. Во всех случаях применения доз, превышавших 34 Ед/кг, пациенты находились на стационарном лечении под круглосуточным наблюдением. Ни в одном из случаев не было отмечено тяжелых нежелательных явлений.

Максимальный срок наблюдения за пациентом, получавшим повторные инъекции БТА, в нашем случае составил 1 год 10 месяцев (пациент получил 5 инъекций БТА). Сопоставимое число повторных инъекций ботулинического токсина типа А в отечественной литературе нами найдено лишь в работе В.А. Змановской [14]. В этой же работе автором был использован фиксированный интервал между повторными инъекциями (24 нед), к концу которого у пациентов наблюдали восстановление спастичности в инъецированных мышцах. В нашем наблюдении при проведении повторных инъекций исходили не из заранее заданных временных промежутков между инъекциями, а из объективной клинической оценки уровня спастичности и двигательного развития пациентов, что, на наш взгляд, позволяет индивидуализировать ботулинотерапию и избежать формирования фиксированных контрактур у наиболее тяжелого контингента больных. Было показано, что интервалы между повторными инъекциями остаются стабильными для каждого конкретного пациента, что согласуется с ранее опубликованными данными [19]. Вместе с тем из табл. 1 видно, что в общей выборке пациентов медиана интервалов между инъекциями составляет 204 сут (около 6,5 мес) — срок, эмпирически использованный и в работе В.А. Змановской [14], тогда как по мере дальнейшего наблюдения интервалы между инъекциями в группе имеют тенденцию к укорочению (145–165 сут). Это связано с тем, что за указанный период наблюдения в группы детей, получивших наибольшее число инъекций (4–5), вошли пациенты с наиболее выраженной спастичностью, требующие более частого проведения ботулинотерапии. Таким образом, относительная стабильность интервалов между повторными инъекциями БТА, тем не менее, требует от врача тщательного определения этого интервала для каждого конкретного пациента.

На обследованной группе пациентов с ДЦП нами также была установлена стабильность доз препарата БТА, вводимого отдельному пациенту в расчете на массу тела. Наблюдаемая в табл. 2 тенденция к росту суммарной дозы препарата при последующих инъекциях также обусловлена тем, что большее число инъекций за описываемый период наблюдения в первую очередь получали наиболее тяжелые пациенты, требующие введения БТА на нескольких анатомо-функциональных уровнях.

В нашем наблюдении средние дозы ботулинического токсина типа А, вводимые в икроножные мышцы, были несколько ниже, чем рекомендованные официальной инструкцией (интерквартильный размах 4,9–8,5 Ед/кг, медиана для икроножных мышц — 6,2 Ед/кг). Это было связано с преобладанием спастичности в других функциональных группах мышц, а также с тенденцией к снижению дозы в икроножные мышцы на фоне проведения инъекций в анатомически близкие и сходные по функции камбаловидные мышцы, а также задние большеберцовые мышцы. Во всех описываемых нами случаях удалось достичь необходимого снижения спастичности в икроножных мышцах, следовательно, выбор доз ниже рекомендован-

ных инструкцией был допустим при тщательной оценке уровня спастичности, двигательного стереотипа ребенка и суммарной дозы препарата БТА на весь сегмент конечности, что адресует к вышеописанному подходу расчета доз БТА на паттерн спастичности.

Развитие ботулинотерапии при ДЦП и расширение набора целевых мышц для инъекций БТА подразумевает накопление собственного опыта использования различных доз и препаратов БТА в каждом учреждении, где наблюдается большое число пациентов с данной патологией. Учитывая существующее в России и за рубежом широкое применение БТА у детей по off-label показаниям, следующим этапом является создание национальных рекомендаций по ботулинотерапии при ДЦП. Нами представлен собственный опыт пятикратных повторных многоуровневых инъекций ботулинического токсина типа А. Возможным ориентиром для расчета оптимальных диапазонов доз БТА могут быть выбраны интерквартильные размахи доз, позволивших достичь клинически значимого снижения спастичности без развития нежелательной слабости. Преимуществом предлагаемого диапазона доз БТА перед описанными ранее служит более дифференцированный подход к выбору объема препарата, вводимого в каждую мышцу, что отличает его от стандартного деления на «крупные» и «мелкие» мышцы, с большим диапазоном доз для каждой из этих групп. Это позволяет в целом снизить общую дозу вводимого препарата БТА, что критично при проведении многоуровневых инъекций маленьким детям с ДЦП. Указанные дозы БТА носят рекомендательный характер и должны быть тщательно адаптированы для каждого пациента с учетом целей лечения, уровня спастичности, размеров мышц и степени функциональных нарушений.

К ограничениям исследования можно отнести преобладание в анализируемой выборке детей с выраженными двигательными нарушениями и многоуровневой

спастичностью (GMFCS III–V уровня — 68,4% детей), требовавшей применения высоких суммарных доз БТА. При проведении ботулинотерапии инъекции осуществляли и в мышцы, не указанные в представленных выше таблицах, ввиду их редкого вовлечения в патологический двигательный паттерн при ДЦП. Из анализа также была исключена подвздошно-поясничная мышца ввиду сохраняющихся противоречий относительно оптимального доступа при введении БТА в эту мышцу у детей, а также отсутствия собственного значительного опыта в этом вопросе, что требует проведения дальнейших клинических наблюдений.

Заключение

Высокая эффективность ботулинотерапии в комплексной реабилитации пациентов с ДЦП ведет к расширению ее использования в клинической практике, отстающему от дополнения официальных показаний к препарату. В этих условиях важным оказывается накопление каждым крупным центром, проводящим ботулинотерапию, опыта многократных повторных инъекций БТА, создания локальных рекомендаций по расчету доз off-label в данном медицинском учреждении. Использование подобных рекомендаций позволит начинающим специалистам избежать ошибок при применении этого метода эффективной помощи пациентам с ДЦП, а также заложит основу для дальнейших научных исследований, объединяющих разрозненные клинические наблюдения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Lance J.W. The control of muscle tone, reflexes and movement. *Neurology*. 1980; 30 (12): 1303–1313.
- Graham H.K. Botulinum toxin A in cerebral palsy: functional outcomes. *J. Pediatr*. 2000; 137 (3): 300–303.
- Куренков А.Л., Батышева Т.Т., Никитин С.С., Бойко А.Н., Артеменко А.Р., Кожевникова В.Т., Виноградов А.В., Зюзьева Е.К., Костенко Е.В. Лечение спастичности у детей с церебральными параличами: Методические рекомендации № 15 Департамента здравоохранения города Москвы. М. 2011. С. 3–5.
- Куренков А.Л., Никитин С.С., Артеменко А.Р., Бурсагова Б.И., Кузенкова Л.М., Петрова С.А., Ключкова О.А., Мамедьяров А.М. Хемоденервационное лечение препаратом ботулинического токсина типа А спастических форм детского церебрального паралича. *Невро-мышечные болезни*. 2013; 3: 40–47.
- Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S., Berweck S., Borggraefe I., van Campenhout A., Andersen G.L., Aydin R., Becher J.G., Bernert G., Caballero I.M., Carr L., Valayer E.C., Desiato M.T., Fairhurst C., Filipetti P., Hassink R.I., Hustedt U., Jozwiak M., Kocer S.I., Kolanowski E., Krägeloh-Mann I., Kutlay S., Mäenpää H., Mall V., McArthur P., Morel E., Papavassiliou A., Pascual-Pascual I., Pedersen S.A., Plasschaert F.S., van der Ploeg I., Remy-Neris O., Renders A., Di Rosa G., Steinlin M., Tedroff K., Valls J.V., Viehweger E., Molenaers G. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2010; 14 (1): 45–66.
- Delgado M.R., Hirtz D., Aisen M., Ashwal S., Fehlings D.L., McLaughlin J., Morrison L.A., Shrader M.W., Tilton A., Vargus-Adams J. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2010; 74 (4): 336–343.
- Hoare B.J., Wallen M.A., Imms C., Villanueva E., Rawicki H.B., Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochr. Database Syst. Rev*. 2010; (1): 81.
- Sakzewski L., Ziviani J., Boyd R. Systematic review and meta-analysis of therapeutic management of upper-limb dysfunction in children with congenital hemiplegia. *Pediatrics*. 2009; 123 (6): 1111–1122.
- Fehlings D., Novak I., Berweck S., Hoare B., Stott N.S., Russo R.N. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur. J. Neurol*. 2010; 17 (Suppl. 2): 38–56.
- Berweck S., Kirschner J., Heinen F. Therapy with botulinum toxin. In: Paediatric Neurology. Theory and practice. Ed. Panteliadis C.P., Korinthenberg R. *Stuttgart, New York: Thieme*. 2005: 925–951.
- Molenaers G., Desloovere K., De Cat J., Jonkers I., De Borre L., Pauwels P., Nijs J., Fabry G., De Cock P. Single event multilevel botulinum toxin type A treatment and surgery: similarities and differences. *Eur. J. Neurol*. 2001; 8 (Suppl. 5): 88–97.
- Molenaers G., Schörkhuber V., Fagard K., Van Campenhout A., De Cat J., Pauwels P., Ortibus E., De Cock P., Desloovere K.

- Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: treatment consistency. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2009; 13 (5): 421–429.
13. Клочкова О.А. Эффективность ботулинотерапии при спастичности руки в комплексной реабилитации детей с церебральным параличом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2013. 27 с.
 14. Змановская В.А. Клинические варианты спастических форм детского церебрального паралича и оценка эффективности ботулинотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург. 2011. 22 с.
 15. Boyd R.N., Graham H.K. Objective measurement of clinical findings in the use of botulinum toxin type A for the management of children with cerebral palsy. *Eur. J. Neurol.* 1999; 6 (Suppl. 4): 23–35.
 16. Molenaers G., Desloovere K., De Cat J. Botulinum toxin A in the treatment of infantile cerebral palsy. Taking into account multilevel, integrated treatment. *Orthopade.* 2004; 33 (10): 1119–1128.
 17. Desloovere K., Molenaers G., De Cat J., Pauwels P., Van Campenhout A., Ortibus E., Fabry G., De Cock P. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 2007; 49 (1): 56–61.
 18. Клочкова О.А., Куренков А.Л., Намазова-Баранова Л.С., Мамедьяров А.М. Паттерны спастичности мышц верхних конечностей и применение ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом с поражением рук. *Педиатрическая фармакология.* 2013; 10 (5): 31–39.
 19. Papavasiliou A.S., Nikaina I., Bouros P., Rizou I., Filiopoulos C. Botulinum toxin treatment in upper limb spasticity: treatment consistency. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2012; 16 (3): 237–242.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Клочкова Ольга Андреевна, кандидат медицинских наук, врач отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: klochkova_oa@nczd.ru

Куренков Алексей Львович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: kurenkov@nczd.ru

Каримова Хадиджат Магомедовна, кандидат медицинских наук, врач отделения восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: karimova@nczd.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-14, e-mail: namazova@nczd.ru

Мамедьяров Аяз Магерамович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением восстановительного лечения детей с болезнями нервной системы НИИ ППиВЛ Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-01-69, e-mail: amm@nczd.ru

Кузенкова Людмила Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: kuzenkova@nczd.ru

Бурсагова Бэла Ибрагимовна, кандидат медицинских наук, врач отделения психоневрологии и психосоматической патологии НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-04-09, e-mail: bursagova@nczd.ru