

Хемоденервационное лечение препаратом ботулинического токсина типа А спастических форм детского церебрального паралича

А.Л. Куренков¹, С.С. Никитин², А.Р. Артеменко³, Б.И. Бурсагова¹, Л.М. Кузенкова¹,
С.А. Петрова¹, О.А. Клочкова¹, А.М. Мамедьяров¹

¹ ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН;

² НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН;

³ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва

Контакты: Алексей Львович Куренков alkurenkov@gmail.com

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из самых серьезных последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) и самой частой причиной детской неврологической инвалидности. Спастичность имеет огромное значение при ДЦП, поскольку служит одной из главных причин формирования патологического двигательного стереотипа, часто приводит к развитию патологических установок и контрактур. Применение препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) в комплексном лечении в возрасте 2–6 лет позволяет значительно улучшить двигательные функции, а также уменьшить объем, отсрочить или даже избежать некоторых видов хирургического вмешательства; в более старшем школьном возрасте применение ботулинотерапии позволяет решать локальные двигательные проблемы. Лечение спастичности при ДЦП препаратами БТА характеризуется безопасностью (уровень доказательности А) и высокой эффективностью (уровень доказательности А) — приводит к изменению патологического двигательного стереотипа, значимому улучшению ходьбы, достоверному уменьшению спастичности по шкалам Эшворта и Тардье, а также повышению баллов по шкале измерения глобальных моторных функций. Собственный опыт применения препарата БТА *onabotulinumtoxinA* в комплексном лечении 68 пациентов со спастическими формами ДЦП показал, что достигается значимое улучшение двигательных функций, которое особенно ярко проявляется у детей раннего дошкольного возраста с уровнями I–III по шкале глобальных моторных функций.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, спастичность, ботулинический токсин типа А, механизм действия ботулинического токсина типа А, спастическая диплегия, гемиплегическая форма, патологический двигательный стереотип, ортопедическая хирургия, антиспастические препараты, цели лечения, шкала Эшворта, шкала Тардье, шкала глобальных моторных функций, шкала измерения глобальных моторных функций, эквинусная установка стопы, анализ ходьбы

Botulinum toxin type A chemodenervation treatment in spastic forms of cerebral palsy

A.L. Kurenkov¹, S.S. Nikitin², A.R. Artemenko³, B.I. Bursagova¹,
L.M. Kuzenkova¹, S.A. Petrova¹, O.A. Klochkova¹, A.M. Mamedyarov¹

¹ Research Center of Child Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Cerebral palsy (CP) is one of the most serious outcomes of the perinatal lesion of central nervous system and the most common reason for neurological disability in children. Being the key cause of pathological dynamic stereotypes that frequently result in pathological posture and contractions, spasticity is critically important for CP. The use of botulinum toxin type A (BTA) in complex treatment 2–6 years old CP patients allows significantly to improve motor abilities, help to change the surgical procedure, delay or even avoid some types of surgery. For elder children the use of BTA allows to improve local motor impairment. The treatment of spasticity in CP with BTA is safe (evidence level A) and highly effective (evidence level A). It leads to the positive change of pathological dynamic stereotype, significantly improves gait, decreases muscle tone with Ashworth and Tardieu scales and rises the gross motor function score. Our own experience of *onabotulinumtoxinA* treatment as a part of complex therapy in 68 patients with spastic forms of CP demonstrates the significant improvement of motor function, most noticeable in younger patients (early pre-school age) with GMFS I–III.

Key words: cerebral palsy, spasticity, botulinum toxin type A, mechanism of action of botulinum toxin type A, spastic diplegia, hemiplegic form, abnormal motor stereotype, orthopedic surgery, antispastic drugs, treatment goals, Ashworth scale, Tardieu scale, gross motor function scale, gross motor function measure scale, equinus foot placement, gait analysis

Детский церебральный паралич (ДЦП) является одним из самых серьезных последствий перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС), что связано с большой распространенностью заболевания (2,0–2,5 на 1000 новорожденных) [1] и тяжелой инвалидизацией значительного числа пациентов [2, 3]. Заболевание включает несколько разных форм, при этом этиологические факторы, морфологические изменения в ЦНС, патофизиология, клинические проявления, течение и прогноз значительно различаются [4, 5]. Несмотря на это, международной группой экспертов было достигнуто соглашение по точной формулировке определения церебрального паралича: ДЦП — это группа перманентных (постоянно присутствующих) расстройств развития движения и позы, приводящих к ограничению функциональной активности, что является следствием непрогрессирующих расстройств развивающегося мозга плода или новорожденного [6]. Также отмечено, что при ДЦП двигательная патология часто сочетается с нарушением сенсорных систем (наиболее часто — зрения и слуха), когнитивными дисфункциями, нарушениями речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией, вегетативными расстройствами, вторичными ортопедическими проблемами и др.

Это определение подчеркивает, что ДЦП, являясь первично неврологическим заболеванием, может приводить в раннем возрасте к нарушениям двигательного развития и обучения, а в более старшем возрасте к появлению патологических установок и вторичных ортопедических нарушений, которые в подростковом и юношеском возрасте могут определять социальную и бытовую дезадаптацию и даже препятствовать получению профессии и работы. Таким образом, ДЦП имеет высокую социальную значимость и представляет собой сложную медицинскую проблему.

Спастичность имеет огромное значение при ДЦП, поскольку служит одной из главных причин формирования патологического двигательного стереотипа и часто приводит к развитию патологических установок, контрактур и даже обездвиженности пациента [7].

Помимо наличия спастики, особенностями моторного паттерна у детей с ДЦП являются [8]:

- наличие нередуцированных патологических тонических рефлексов (лабиринтного, симметричного шейного, асимметричного шейного и др.), которые особенно ярко проявляются при перемене положения тела из горизонтального в вертикальное;
- появление непроизвольной синкинетической активности (патологических синкинезий) при выполнении целенаправленных произвольных движений;
- нарушение координаторных взаимодействий мышц-синергистов и антагонистов — феномен коконтракции;
- повышение рефлекторной возбудимости — наличие высокого уровня стартал-рефлекса.

Сохранение резидуального моторного дефицита и малая эффективность реабилитационных мероприятий у больных ДЦП могут быть обусловлены не только объемом и локализацией поражения ЦНС, но и быть связанными с другими патофизиологическими механизмами, например нарушением сенсорно-моторной интеграции, которая проявляется межполушарной диссоциацией между афферентным кинестетическим входом и эфферентным кортикомоторным выходом [9, 10]. На примере гемипаретической формы ДЦП было показано нарушение сенсорно-моторной интеграции на кортикальном уровне. Результаты транскраниальной магнитной стимуляции указывали на то, что иннервация мышц пораженной конечности осуществлялась или посредством ипсилатеральных кортикоспинальных проекций от непораженного полушария, или билатеральными проекциями от пораженного и непораженного полушарий. У этих же больных согласно данным функциональной МРТ при пассивных движениях пораженной руки происходила активация соматосенсорной области контралатеральной гемисферы. Следовательно, у больных с гемипаретической формой ДЦП мышцы пораженной конечности имели в значительной части быстропроводящие кортикоспинальные эфферентные проекции от интактного ипсилатерального полушария мозга, а преобладающие афферентные проекции от пораженной руки были направлены в контралатеральную пораженную гемисферу. В результате имела место межполушарная диссоциация между проприоцептивным афферентным контролем движения и эфферентными кортикоспинальными управляющими командами [9–11].

По мнению европейских экспертов, можно выделить несколько основных подходов к лечению ДЦП [12]: 1) методы функциональной терапии (лечебная физкультура — ЛФК, массаж, аппаратная кинезиотерапия и др.); 2) консервативное ортопедическое лечение (ортезирование, гипсование и др.); 3) лекарственное лечение (оральные антиспастические препараты); 4) препараты ботулинического токсина; 5) интратекальное введение баклофена с помощью помпы; 6) ортопедическая хирургия. Лечебные подходы применяют в зависимости от степени тяжести ребенка с ДЦП и его возраста. Методы функциональной терапии и консервативное ортопедическое лечение используют с самого раннего возраста. Ботулинотерапия, как правило, применяется с 2-летнего возраста. Сочетанное применение этих подходов с учетом непрерывного длительного лечения с коррекцией всех коморбидных нарушений обеспечивает высокую эффективность комплексного лечения. При необходимости, если имеет место генерализованная спастика, прибегают к интратекальному введению баклофена и ортопедохирургическому лечению при формировании фиксированных контрактур и дистопий суставов. Применение оральных антиспастических препаратов при ДЦП

часто бывает ограничено ввиду развития системных побочных эффектов при достижении адекватных доз для снижения мышечного тонуса. Регулярное наблюдение за пациентом обеспечивает предупреждение развития тяжелых ортопедических нарушений и своевременное назначения необходимого лечения [12].

При лечении ботулиническим токсином типа А (БТА) максимальная возможность модификации заболевания отмечается на этапе формирования и закрепления патологического двигательного стереотипа, т. е. в возрасте 2–5 лет. Отсрочить, упростить или даже избежать хирургического вмешательства на фоне лечения препаратами БТА возможно в дошкольном и младшем школьном возрасте. В более старшем школьном возрасте применение ботулинотерапии позволяет решать локальные двигательные проблемы, уменьшить боль вследствие длительно существующей спастичности, облегчить уход за пациентом с тяжелыми двигательными нарушениями, а также достичь таких целей, как удержание положения тела сидя или стоя [13].

Механизм действия препаратов БТА при лечении двигательных расстройств при ДЦП обусловлен развитием хемоденервации, т. е. прямым, периферическим влиянием на двигательные волокна (на нервно-мышечную передачу), когда на пресинаптическом уровне происходит нарушение высвобождения ацетилхолина (АХ) [14, 15]. Это происходит после введения препарата БТА в мышцу в несколько этапов: 1) связывание тяжелой цепи нейротоксина со специфическими рецепторами на терминали двигательного аксона; 2) поглощение нейротоксина нервной терминалью путем эндоцитоза с образованием мембранного пузырька (или интернализация); 3) высвобождение из мембранного пузырька легкой цепи и прохождение ее через мембрану, что происходит за счет изменения свойств ионных каналов при взаимодействии с мембраной аминового конца тяжелой цепи нейротоксина (или мембранная транслокация); 4) воздействие легкой цепи на транспортный белок SNAP-25, позволяющее избежать формирования транспортного комплекса и соединения синаптического пузырька, содержащего АХ, с пресинаптической мембраной (или преобразования в цитозоли). В итоге это обуславливает невозможность выхода АХ в синаптическую щель и связывание с рецепторами на постсинаптической мембране. Таким образом, из-за описанных изменений в терминали двигательного аксона развивается химическая денервация и развивается блок проведения импульса с нерва на мышцу, что, в свою очередь, приводит к миорелаксации и снижению спастичности мышцы.

Но при введении препарата БТА в мышцу развивается не только ее миорелаксация, но также меняются межмышечные взаимодействия между мышцами-синергистами и антагонистами. При расслаблении мышцы резко снижается патологическая афферента-

ция, которая при спастичности связана с постоянной активацией мышечных веретен. За счет уменьшения проприоцептивной афферентации нормализуются спинальные механизмы регуляции мышечного тонуса, что связано с феноменом реципрокного торможения. Также нормализуется проприоцептивный афферентный поток в центральные, корковые структуры соматосенсорной системы. Это приводит к изменению корковых сенсорно-моторных взаимодействий и нормализации коркового двигательного контроля за тормозными механизмами спинного мозга (в первую очередь нормализация пресинаптического торможения) [16, 17]. Таким образом, при введении препарата БТА в спастичную мышцу происходят сложные нейрофизиологические изменения на разных уровнях контроля движения, что сегодня позволяет утверждать, что БТА не только является локальным миорелаксантом длительного действия, но и препаратом, значимо влияющим на афферентацию. А в ряде случаев изменение афферентации вследствие введения препаратов БТА имеет при ДЦП не меньшее значение, чем эффект миорелаксации, так как локальное применение БТА может приводить к значимым изменениям двигательного статуса не только в месте введения препарата, но и менять патологический двигательный стереотип в целом.

Кроме того, всего 10 лет назад было выявлено уникальное антиноцицептивное действие БТА, обусловленное комплексным механизмом воздействия на периферическом и центральном уровнях нервной системы. В основе этого механизма лежит блокада формирования транспортного комплекса, необходимого для высвобождения провоспалительных нейропептидов (субстанции Р, кальцитонин-ген-связанного пептида и нейрокининов), играющих важную роль в процессах вазодилатации, нейрогенного воспаления и генерации боли [18]. Полученные данные позволили использовать препараты БТА для эффективного лечения хронических болевых синдромов, в том числе ассоциированных со спастичностью, которые значительно снижают качество жизни пациентов.

Цели лечения спастичности при ДЦП могут быть сформулированы по-разному:

- улучшение двигательных функций и формирование более правильного двигательного паттерна;
- разрушение патологического двигательного стереотипа с целью улучшения вертикализации пациента и овладения навыками самостоятельного сидения, стояния и ходьбы;
- купирование мышечных спазмов и боли, связанной с длительно существующей спастичностью;
- снижение спастичности для облегчения проведения массажа, кинезиотерапии и занятий ЛФК;
- снижение спастичности для улучшения проведения консервативного ортопедического лечения (ношения шин, ортезов, лонгет и др.);

- облегчение ухода за малокурабельными и безвиженными пациентами;

- уменьшение косметического дефекта, что особенно важно в подростковом и юношеском возрасте.

Для оценки эффективности лечения, в том числе и ботулинотерапии, при ДЦП применяют несколько традиционных подходов, каждый из которых имеет свои плюсы и минусы. Подробное описание неврологического и ортопедического статуса при ДЦП позволяет детально представить пациента, но при этом очень сложно использовать это описание для объективной количественной оценки динамики на фоне лечения. Использование шкал спастичности (Эшворта и Тардье) при ДЦП применяют для определения нарушений движения на определенном уровне (голеностопный, коленный или тазобедренный суставы), но не дает целостной картины движения и носит несколько субъективных характер [19]. Шкалы оценки и измерения больших моторных функций (GMFCS и GMFM) в настоящее время считаются оптимальными для наблюдения за развитием двигательных возможностей ребенка с ДЦП и для оценки реакции при коррекции патологических двигательных функций [12, 20, 21]. Фото- и/или видеоконтроль до и после инъекций БТА и реабилитации применяют наиболее часто в широкой клинической практике, но при этом имеется большая вариация для субъективной интерпретации патологии позы и движений. Многоканальная электромиографическая (ЭМГ) запись биоэлектрической активности мышц в покое, при произвольном целенаправленном движении и при патологических синкинезиях обладает большой ценностью и часто может служить объективным контролем изменений двигательного стереотипа ребенка на фоне проведения любой двигательной реабилитации [22]. Анализ ходьбы и опорных реакций в настоящее время может служить «золотым стандартом» для целостной всесторонней оценки движений пациента с расчетом как кинетических, так и кинематических параметров [23]. Среди недостатков этого метода можно отметить большую длительность исследования, сложную обработку и интерпретацию полученных данных.

Лечение препаратами БТА при ДЦП имеет самую высокую доказательную базу. В 2008 г. в журнале «Neurology» был опубликован отчет Американской академии неврологии о терапевтическом применении БТА при двигательных расстройствах [24]. В разделе рекомендаций по лечению ДЦП указано: 1) инъекции БТА в икроножные мышцы при спастическом эквинусе (эквинусной установке стоп) следует использовать как препарат выбора с уровнем доказательности А; 2) инъекции БТА следует рассматривать как препарат выбора для лечения спастичности аддукторов бедра и контроля боли с у пациентов после операции удлинения аддукторных мышц с уровнем доказательности В; 3) при спастичности верхней конечности инъекции

БТА следует рассматривать как препарат выбора с уровнем доказательности В. В комментариях по лечению ДЦП указано, что при эквинусной установке стоп инъекции БТА в икроножные мышцы являются эффективным методом лечения, и при этом нет убедительных данных в необходимости дополнительных инъекций в камбаловидную мышцу или другие мышцы.

В 2010 г. Американской академией неврологии и Обществом детской неврологии был представлен отчет о фармакологическом лечении спастичности у детей и подростков с ДЦП [25]. На основании публикаций в научной медицинской литературе было сделано несколько заключений по применению препаратов БТА при ДЦП: 1) инъекции БТА в мышцы верхних и нижних конечностей являются эффективным средством лечения спастичности с уровнем доказательности А; 2) инъекции БТА у детей с ДЦП следует считать безопасным методом лечения (уровень доказательности А). Однако могут наблюдаться случаи генерализованной мышечной слабости; 3) в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы однозначно утверждать или отрицать, что инъекции БТА улучшают двигательные функции пациентов с ДЦП.

Были проведены многочисленные клинические исследования по применению onabotulinumtoxinA при ДЦП.

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было проведено для выявления влияния БТА на ходьбу 20 пациентов с церебральным параличом, имеющих эквинусную деформацию стопы [26]. Оценивались инъекции onabotulinumtoxinA в дозе 4 ЕД/кг массы тела ребенка или плацебо (физиологический раствор) в икроножные мышцы. Для достоверной оценки динамики двигательного статуса пациентов с ДЦП применялся видеонализ движений с расчетом кинетических и кинематических параметров. Результаты показали, что применение ботокса может приводить к достоверному улучшению ходьбы в течение 2–12 мес после инъекций ($p \leq 0,02$). При этом не было зафиксировано тяжелых побочных эффектов, связанных с применением onabotulinumtoxinA.

Еще одно рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование было посвящено изучению ходьбы 114 пациентов со спастическими формами ДЦП на фоне применения препарата БТА [27]. Инъекции препарата БТА (onabotulinumtoxinA в дозе 4 ЕД/кг или плацебо) выполнялись в икроножные мышцы. Ходьба оценивалась врачом при помощи специально разработанной шкалы с оценкой в баллах каждого параметра. Результаты позволяют предположить, что применение БТА может приводить к достоверному улучшению походки на 2–12-й неделях после инъекций ($p \leq 0,028$). В группе лечения препаратом БТА у 12 (17 %) пациентов из 72 были зарегистрированы нежелательные явления, связанные с лечением. Все они были легкой или умеренной степени тяжести

и купировались самостоятельно без дополнительного лечения.

Специальное рандомизированное плацебоконтролируемое исследование влияния БТА на двигательные функции у детей с гемипаретической формой ДЦП было выполнено S.C. Love и соавт. [28]. Был использован onabotulinumtoxinA в дозах 2,8–4,7 ЕД/кг массы тела или плацебо. Оценка детей проводилась по модифицированной шкале Эшворта и шкале измерения глобальных моторных функций (GMFM-88). Данные этого исследования позволили сделать вывод о том, что БТА может достоверно улучшить тонус и двигательную функцию ($p < 0,05$) у пациентов с гемипаретической формой ДЦП при тестировании через 3 и даже 6 мес после однократных инъекций.

Была проведена ретроспективная оценка 424 детей с ДЦП с целью определения влияния инъекций БТА на время первой ортопедической операции, распространенность и частоту ортопедической хирургии у детей с ДЦП [29]. Показано, что применение инъекций БТА в комплексном лечении ДЦП позволяет не только отложить хирургическое лечение на более старший возраст, но также снизить частоту хирургических операций.

Специальный ретроспективный анализ данных 189 пациентов с ДЦП был выполнен для того, чтобы выявить, какие факторы влияют на результат лечения препаратом БТА эквинусной установки стоп [30]. Было показано, что доза, рассчитанная на кг массы тела ребенка для введения в мышцу-мишень, является самым важным фактором эффективности, но при этом суммарная доза препарата БТА на процедуру не коррелировала с улучшением. Также отмечено, что возраст пациента имеет положительный независимый эффект, т.е. чем младше ребенок, тем лучше результат от инъекций БТА. Разное разведение препарата БТА (1, 2 или 2,5 мл физиологического раствора на 100 ЕД onabotulinumtoxinA) не влияло на эффективность лечения при введении в икроножные мышцы. Было обнаружено, что оптимальная доза onabotulinumtoxinA у детей со спастической диплегией составляет 3–4 ЕД/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги, а при гемиплегической форме ДЦП доза препарата БТА требуется выше и составляет 5–6 ЕД/кг массы тела для икроножных мышц одной ноги. Был проанализирован еще один аспект комплексного лечения детей с ДЦП — частота и длительность применения кинезиотерапии и ЛФК после инъекций БТА. Лучшие функциональные результаты были получены при проведении занятий физиотерапевтом 1–2 раза в неделю непрерывно и длительно [30].

Согласно официальной инструкции в России препарат ботокс следует применять при лечении спастичности и эквиноварусной деформации стопы у детей с ДЦП. При этом рекомендовано вводить раствор препарата в 2 точки каждой головки икроножной мышцы (медиальной и латеральной). При гемиплеги-

ческой форме ДЦП рекомендованная начальная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность; при спастической диплегии рекомендованная начальная общая доза — 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. При этом общая доза не должна превышать 200 ЕД. Если при ДЦП наблюдается перекрещивание бедер, дополнительно инъецируются приводящие мышцы бедра. При гемиплегической форме ДЦП препарат можно вводить в мышцы-сгибатели предплечья.

Но, несмотря на достаточно обширную литературу и широкое клиническое применение инъекций БТА при спастических формах ДЦП, все равно остаются дискуссионные вопросы, на которые сегодня нет однозначных ответов.

Один из самых принципиальных вопросов состоит в том, с какого возраста необходимо начинать лечение препаратами БТА и какова его длительность. Обычно разные рекомендации указывают на 2-летний возраст, но имеются публикации, в которых описывается применение инъекций БТА при ДЦП и в более раннем возрасте [30, 31]. Длительность терапии обычно невозможно четко определить. Если показания остаются и сохраняется хорошая эффективность от ботулинотерапии, инъекции назначают до юношеского возраста и старше. Многое зависит от функциональной активности ребенка, выраженности спастичности, степени соединительно-тканного перерождения мышцы-мишени и других факторов.

Выбор мышц-мишеней является одним из самых сложных и ответственных моментов в лечении пациентов с ДЦП. Поскольку изолированное локальное повышение тонуса в 1 группе мышц наблюдается крайне редко, необходимо определиться с ведущим, ключевым проявлением спастичности, которое в основном и приводит к формированию патологического двигательного стереотипа. Инъекции препарата БТА в такие ключевые мышцы позволяет не только уменьшить проявления спастичности в этих мышцах, но зачастую и поменять стереотип движения в целом. Важно детально оценивать такие факторы, как степень спастичности мышц, распределение спастичности в разных мышечных группах, степень пареза каждой предполагаемой мышцы-мишени и ее антагониста, выраженность нарушения реципрокных взаимоотношений мышц-синергистов-антагонистов, наличие и степень выраженности патологических тонических рефлексов, а также их влияние на мышцу-мишень, наличие и степень выраженности патологических синергий и синкинезий в зоне инъекций. Не менее значимы уровень двигательного развития ребенка и наличие мотивации к лечению. Учет всех вышеперечисленных факторов позволяет сформировать приоритетный выбор мышц для инъекций препарата БТА на конкретном этапе двигательного развития ребенка с ДЦП.

Дозы в конкретную мышцу-мишень были определены еще в самых ранних исследованиях и значитель-

но не отличаются по мнению разных авторов [26, 30, 32]. Суммарные дозы на процедуру с 1993 г. изменились значительно [12, 20, 33–35]. Это связано с тем, что с накоплением опыта менялся подход к ботулинотерапии спастичности ДЦП. Сначала доминировал подход «один уровень – низкие дозы», когда доза в 1 мышцу-мишень фактически и являлась суммарной дозой на процедуру инъекций БТА [32]. Затем стали предпочитать вводить несколько большую дозу, но опять при терапии спастичности 1 уровня [36]. Следующим этапом развития ботулинотерапии при ДЦП стал подход «несколько уровней – средние дозы» [33]. Но в последние годы суммарные дозы на процедуру, которые рекомендованы консенсусами ведущих специалистов по лечению ДЦП, стали еще выше и достигали 20–24 ЕД/кг массы тела для onabotulinumtoxinA [12, 34]. В последнем международном консенсусе по лечению спастичности мышц нижних конечностей отмечается тенденция к некоторому снижению суммарной дозы препаратов БТА на процедуру – 16–20 ЕД/кг массы тела (onabotulinumtoxinA) для пациентов с ДЦП с уровнями I–IV по шкале GMFGS без факторов риска развития системных эффектов и 12–16 ЕД/кг массы тела (onabotulinumtoxinA) для пациентов с ДЦП с уровнем V по шкале GMFGS с наличием факторов риска развития системных эффектов (псевдобульбарный синдром, трудности при глотании, аспирация в анамнезе и др.) [20].

Разное разведение препарата БТА (1, 2 или 2,5 мл физиологического раствора на 1 флакон) не влияло на эффективность лечения при введении в икроножные мышцы [30, 37]. При лечении спастичности мышц руки при ДЦП рекомендуется разведение 1 мл физиологического раствора на 100 ЕД onabotulinumtoxinA, в случае выполнения инъекций только в мышцы предплечья возможно разведение флакона препарата даже на 0,5 мл физиологического раствора [38].

Во многих исследованиях рекомендуется проводить инъекции препаратов БТА при обезболивании или седации. С целью обезболивания мест введения рекомендуется наложить анестезирующие кремы или спреи за 20–30 мин до выполнения инъекций, но также возможно проведение и общей анестезии. С целью седации обычно используют перорально мидазолам.

В России применение препаратов БТА с целью лечения спастичности у детей с церебральным параличом началось с 1999 г. Результаты применения ботулинотерапии при ДЦП были обобщены и опубликованы в статьях, методических рекомендациях, медицинских технологиях, главах нескольких монографий, а также в ряде диссертационных исследований [22, 39–44].

Наш собственный опыт лечения инъекциями препарата ботокс включает 68 пациентов с ДЦП (средний возраст $5,4 \pm 3,9$ года). В соответствии с оценкой по

классификационной системе больших моторных функций (GMFCS) пациенты с ДЦП в нашей группе были представлены: 7 детей – I уровень, 14 – II уровень, 21 – III уровень, 15 – IV уровень, 9 – V уровень. Средняя суммарная доза onabotulinumtoxinA составила 9,45 ЕД/кг массы тела. При этом при разных формах ДЦП средние суммарные дозы различались: спастическая диплегия – 10,8 ЕД/кг, гемиплегическая – 7,2 ЕД/кг, спастический тетрапарез – 13,4 ЕД/кг. Если инъекции БТА выполняли только в мышцы рук, средние суммарные дозы составляли при гемиплегической форме ДЦП – 4,25 ЕД/кг, при спастическом тетрапарезе – 9,3 ЕД/кг. Эффективность оценивалась по снижению спастичности по шкале Эшворта и по шкале Тардье. Помимо введения препарата БТА в икроножные мышцы, у части пациентов также выполняли инъекции в другие мышцы (заднюю большеберцовую, камбаловидную, длинную и короткую малоберцовые, переднюю большеберцовую, приводящие мышцы бедра, тонкую, полусухожильную, полуперепончатую, прямую мышцу бедра, плечевую, двуглавую мышцу плеча, плече-лучевую, круглый пронатор, поверхностный и глубокий сгибатели пальцев кисти, локтевой и лучевой сгибатели запястья, приводящую большой палец кисти). Самыми частыми сочетаниями мышц для введения препарата БТА были:

- 1) икроножные + приводящие мышцы бедра;
- 2) икроножные + задняя большеберцовая мышца;
- 3) икроножные + тонкая мышца;
- 4) икроножные + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 5) икроножные + камбаловидная + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 6) икроножные + полусухожильная и полуперепончатые + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 7) икроножные + задняя большеберцовая + тонкая мышца + плечевая мышца + круглый пронатор;
- 8) приводящие мышцы бедра + полусухожильная и полуперепончатые и др.

С целью контроля точности инъекций в мышцы-мишени у большинства детей применялся метод анатомического ориентирования и пальпации. У небольшого числа пациентов ($n = 9$) инъекции БТА проводили под ультразвуковым контролем.

После проведения ботулинотерапии все дети в сроках от 1 до 4 нед проходили реабилитационное лечение, которое включало в первую очередь ЛФК, массаж, занятия на различных тренажерах, занятия в рефлекторно-нагрузочных костюмах, физиотерапевтические процедуры. Все дети были консультированы ортопедом, и при показаниях проводилось ортопедическое лечение.

Эффект от лечения оценивали на 7-е сутки, через 1 и 3 мес после инъекций препарата БТА. Было обнаружено снижение спастичности в инъецированных мышцах в среднем на 1 балл и более на 7-е сутки у 23 (33,8 %)

детей, через 1 мес — у 54 (79,4 %) и через 3 мес — у 51 (75 %) ребенка. Отсутствие эффекта от лечения отмечено у 3 (4,4 %) пациентов. Также было выявлено снижение спастичности по шкале Тардье. Среднее значение объема движения в голеностопном суставе (R1-R2) достоверно изменилось по всей группе пациентов с $25,7 \pm 6,8^\circ$ до $16,9 \pm 6,5^\circ$ ($p < 0,01$) через 1 мес после введения препарата БТА и практически осталось неизменным через 3 мес после лечения — $17,3 \pm 6,6^\circ$ ($p < 0,01$).

Побочные эффекты были отмечены у 11 (16,2 %) пациентов и были незначительными, не требовали лечения и проходили самостоятельно. Наиболее часто встречались такие побочные эффекты, как боль и микрогематомы в месте инъекций (8 пациентов — 11,7 %), гриппоподобный синдром (3 пациента — 4,4 %).

Таким образом, на основании данных литературы и собственного опыта можно констатировать, что

инъекции препарата БТА при спастических формах ДЦП являются эффективным методом лечения спастичности, а в составе комплексной терапии позволяют добиться значимого улучшения двигательных функций, что особенно ярко проявляется у детей раннего возраста (от 2 до 7 лет). Оптимальные результаты ботулинотерапии наблюдаются у пациентов с I–III уровнями по шкале GMFCS. Регулярное наблюдение за пациентами с IV–V уровнями по шкале GMFCS с применением своевременной медикаментозной и ортопедической коррекции позволяет избежать тяжелых вторичных осложнений и повысить качество жизни детей с ДЦП. Необходимы дальнейшие исследования ДЦП с целью лучшего понимания патофизиологии заболевания, оптимизации имеющихся лечебных подходов и разработки новых высокоэффективных методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stanley F., Blair E., Alberman E. Cerebral Palsies: Epidemiology and Causal Pathways. London: MacKeith Press, 2000.
2. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Детские церебральные параличи. Киев: Здоров'я, 1988. 328 с.
3. Sanger T.D., Delgado M.R., Gaebler-Spira D. et al. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 2003;111:e89–e97.
4. Семенова К.А. Восстановительное лечение детей с перинатальным поражением нервной системы и детским церебральным параличом. М.: Закон и порядок, 2007. 616 с.
5. Miller G. Cerebral Palsies: An Overview. In: *The Cerebral Palsies: causes, consequences, and management*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998. P. 1–35.
6. Bax M., Goldstein M., Rosenbaum P. et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(8):571–6.
7. Miller F. Cerebral palsy. New York: Springer Science, 2005. 1055 p.
8. Куренков А.Л. Оценка двигательных нарушений при детском церебральном параличе и других болезнях нервной системы детей. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2005. 46 с.
9. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Archer S.A. et al. Differences in sensory and motor cortical organization following brain injury early in life. *Ann Neurol* 2001;49(3):320–7.
10. Staudt M., Braun C., Gerloff C. et al. Developing somatosensory projections bypass periventricular brain lesions. *Neurology* 2006;67(3):522–5.
11. Krageloh-Mann I., Staudt M. Neurophysiological classification and neuroradiology of cerebral palsy. In: *Improving hand function in cerebral palsy: theory, evidence and intervention*. Eds. A.C. Eliasson and P.A. Burtner. London: Mac Keith Press, 2008. P. 61–78.
12. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A.S. et al. 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.
13. Leonard J., Graham H.K. Treatment of motor disorders in cerebral palsy with botulinum neurotoxin. In book: *Botulinum toxin: Therapeutic clinical practice and science* (Ed. by J. Jankovic). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. P. 172–191.
14. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. *Нервно-мышечные болезни* 2013;2:6–18.
15. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol* 2012;15(3):325–36.
16. Куренков А.Л., Артеменко А.Р., Никитин С.С., Орлова О.Р. Современные представления о механизмах действия ботулинического токсина типа А. *Врач* 2009;7:8–12.
17. Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:180–5.
18. Dolly J.O., O'Connell M.A. Neurotherapeutics to inhibit exocytosis from sensory neurons for the control of chronic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:100–8.
19. Molenaers G., Van Campenhout A., Fagard K. et al. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *J Child Orthop* 2010;4(3):183–95.
20. Love S.C., Novak I., Kentish M. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *Eur J Neur* 2010;17 (Suppl. 2):9–37.
21. Palisano R., Rosenbaum P., Walter S. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39(4):214–23.
22. Куренков А.Л., Кузенкова Л.М., Бурсагова Б.И. и др. Электромиографические исследования для выработки оптимальной тактики инъекций препарата ботулинического токсина типа А у детей со спастическими формами церебрального паралича. *Журн неврол и психиатр* 2013;5(2):53–60.
23. Gage J.R., Stout J.L. Gait analysis: kinematics, kinetics, electromyography, oxygen consumption and pedobarography. In: *The identification and treatment of gait problems in cerebral palsy* (Eds. Gage J.R., Schwartz M.H., Koop S.E., Novacheck T.F.). London: Mac Keith Press, 2009. P. 260–284.
24. Simpson D.M., Gracies J.M., Graham H.K. et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008;70(19):1691–8.
25. Delgado M.R., Hirtz D., Aisen M. et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): 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):336–43.
26. Sutherland D.H., Kaufman K.R., Wyatt M.P. et al. Double-blind study of botulinum toxin injections into the gastrocnemius muscle in patients with cerebral palsy. *Gait and Posture* 1999;10:1–9.
27. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B.P. et al. Botulinum toxin type A neuromuscular blockade in the treatment of lower extremity spasticity in cerebral palsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BOTOX Study Group. J Pediatr Orthop* 2000;20(1):108–15.
28. Love S.C., Valentine J.P., Blair E.M. et al. The effect of botulinum toxin type A on the functional ability of the child with spastic hemiplegia a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2001;8 (Suppl 5):50–8.
29. Molenaers G., Desloovere K., Fabry G., De Cock P. The effects of quantitative gait assessment and botulinum toxin a on musculoskeletal surgery in children with cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(1):161–70.
30. Pascual-Pascual S.I., Pascual-Castroviejo I., Ruiz P.J. Treating spastic equinus foot from cerebral palsy with botulinum toxin type A: what factors influence the results?: an analysis of 189 consecutive cases. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(7):554–63.
31. Sătîlă H., Huhtala H. Botulinum toxin type A injections for treatment of spastic equinus in cerebral palsy: a secondary analysis of factors predictive of favorable response. *Am J Phys Med/ Rehabil* 2010;89(11):865–72.
32. Koman L.A., Mooney J.F. 3rd, Smith B. et al. Management of cerebral palsy with botulinum-A toxin: preliminary investigation. *J Pediatr Orthop* 1993;13(4):489–95.
33. Graham H.K., Aoki K.R., Autti-Ramo I. et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait Posture* 2000;11:67–79.
34. Heinen F., Molenaers G., Fairhurst C. et al. European consensus table 2006 on botulinum toxin for children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2006;10(5–6):215–25.
35. Placzek R., Siebold D., Funk J.F. Development of treatment concepts for the use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy. *Toxins* 2010;2:2258–71.
36. Cosgrove A.P., Corry I.S., Graham H.K. Botulinum toxin in the management of the lower limb in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(5):386–96.
37. Lee L.R., Chuang Y.C., Yang B.J. et al. Botulinum toxin for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: A single-blind trial comparing dilution techniques. *Am J Phys Med Rehabil* 2004;83:766–73.
38. Fehlings D., Novak I., Berweck S. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and follow-up for paediatric upper limb hypertonicity: international consensus statement. *Eur J Neurol* 2010;17 (Suppl. 2):38–56.
39. Калинина Л.В., Сологубов Е.Г., Лузинович В.М., Дутикова Е.М. Ботокс в комплексном лечении детского церебрального паралича. *Журн неврол и психиатр* 2000;100(12):60–63.
40. Куренков А.Л., Дутикова Е.М., Никитин С.С., Артеменко А.Р. Коррекция препаратом ботулинического токсина типа А (диспорт) деформаций стоп у детей со спастическими формами детского церебрального паралича. *Журн неврол и психиатр* 2010;110:6:37–43.
41. Полонская Н.М. Современные подходы, методы и роль ботулинотерапии в комплексной реабилитации больных с детским церебральным параличом. *Детская и подростковая реабилитация* 2012; Т.1:32–6.
42. Дутикова Е.М., Кенис В.М., Куренков А.Л. Применение препарата Диспорт (ботулинический токсин типа А) для коррекции динамического эквинуса у детей с ДЦП. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/173 от 17 мая 2010 г. М., 2010. 23 с.
43. Сальков В.Н. Применение ботулотоксина А при спастических формах детского церебрального паралича у детей: дис. ... канд.мед.наук. М., 2005.
44. Змановская В.А. Клинические варианты спастических форм детского церебрального паралича и оценка эффективности ботулинотерапии: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, 2011. 156 с.