

Современные подходы к коррекции спастичности у детей

А.Г. Плотникова^{1,3}, Г.А. Попова², Т.Д. Добринская³

*¹ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава»
(г. Новосибирск)*

²Управление здравоохранения мэрии г. Новосибирска

³МУЗ ДГКБ № 3

Спастический парез является одной из ведущих причин, ограничивающих трудоспособность и повседневную активность пациентов с детским церебральным параличом. В данном обзоре приведены современные представления о патогенезе спастичности, об использовании ботулотоксина типа А в детской практике.

Ключевые слова: церебральная спастичность, детский церебральный паралич, ботулотоксин типа А

Плотникова Анна Григорьевна – аспирант кафедры клинической неврологии и алгологии ФПК и ППС ГОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава», МУЗ ДГКБ №3, Поликлиническое консультативное отделение для детей с поражениями ЦНС и нарушениями функции опорно-двигательного аппарата. Тел. 8-913-930-11-97, e-mail: plangr@ngs.ru

Попова Галина Александровна – главный специалист Управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска по детской неврологии, e-mail: plangr@ngs.ru

Добринская Татьяна Дмитриевна – врач высшей категории, заведующая отделением дневного стационара для детей с поражением центральной нервной системы МУЗ ДГКБ № 3, e-mail: plangr@ngs.ru

В структуре детской инвалидности одно из ведущих мест занимают дети с поражениями центральной нервной системы. Спастический парез – главная причина инвалидизации, поскольку развивается при большинстве заболеваний и повреждений ЦНС. Наиболее часто у детей спастический парез встречается при детском церебральном параличе (ДЦП), распространенность которого варьирует от 1,9 до 2,3 случаев на 1000 детей [2,6,7]. Детский церебральный паралич характеризуется наиболее тяжелыми моторными дисфункциями, нарушением мышечного тонуса, повышением глубоких рефлексов [12]. ДЦП – это полиэтиологическое заболевание, возникающее вследствие поражения головного мозга в пренатальном, интранатальном и раннем постнатальном периодах, когда основные центры и пути головного мозга находятся на самых ранних этапах своего развития [12].

Клиническая картина детских церебральных параличей очень вариабельна, что обусловлено различиями в распространенности и тяжести поражения нервной системы, особенностями созревания мозга в условиях патологии. Двигательные расстройства при ДЦП охватывают различные стороны моторики - пирамидную иннервацию, экстрапирамидную регуляцию позотонических автоматизмов, корковые механизмы формирования целенаправленных двигательных актов, т.е. симптоматика ДЦП обусловлена поражением многих уровней головного мозга [11,12].

Этиология: 10 - 20% - внутриутробная гипоксия у доношенных новорожденных (нарушение плацентарного кровообращения, сочетание с врожденными аномалиями головного мозга и цереброваскулярной патологией); 20 - 40% - асфиксия средняя и выраженная в пре- и постнатальном периоде с диффузным поражением коры и базальных ганглиев; 10 -18% -гипоксически- ишемическое поражение мозга в пери- и постнатальном периоде, нарушение кровообращения (ишемия, кровоизлияние, тромбоз), инфекционные поражения ЦНС; 15 -25%- при дыхательных нарушениях, при бронхопульмонарной дисплазии; 17-35% - при нарушении развития мозга (аномалии развития мозга (порэнцефалия, мальформации, пахигирия, гетеротопии и т.д.), билирубиновая энцефалопатия, электролитные нарушения; травматическое повреждение головного и спинного мозга [6].

Спастические формы (диплегическая, гемипаретическая) составляют до 80% от всех форм, и 60% детей имеют сохранный интеллект или легкую задержку психического развития[12]. Основными в клинической картине ДЦП являются двигательные нарушения, развивающиеся вследствие дезорганизации двигательных актов, характеризующиеся стойкой фиксацией позотонических рефлексов, нарушением взаимосвязей между двигательными центрами, а также взаимодействия систем регуляции произвольных и непроизвольных движений.

С современных позиций спастичность развивается после супраспинального или спинального поражения двигательных систем при обязательном вовлечении в процесс кортикоспинального тракта [24]. По определению J.V. Lance [19], мышечная спастичность (греч. *spastikos* — стягивающий) — это повышение тонуса мышц, характеризующееся неравномерностью их сопротивления в различные фазы пассивного движения. Спастичность также определяется как зависимое от скорости возрастание тонического рефлекса на растяжение. Спастичность при поражении головного мозга (церебральная спастичность) связывается с ослаблением тормозных влияний на альфа-мотонейроны в большей степени в антигравитационных мышцах, что вызывает появление постуральных антигравитационных феноменов: приведение плеча, сгибание в локтевом и лучезапястном суставах, приведение бедра, разгибание колена и подошвенное сгибание в голеностопном суставе [4].

Delwade P.J. [17] отмечает, что синдром верхнего мотонейрона характеризуется парезом, утратой ловкости и спастичностью, вследствие растормаживания тонического рефлекса растяжения. Он определяет спастичность следующим образом: «Спастичность представляет собой двигательное нарушение, характеризующиеся зависящим от скорости возрастанием тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса), повышением сухожильных рефлексов, что является результатом гипервозбудимости рефлекса растяжения как одного из компонентов синдрома верхнего мотонейрона».

Спастичность значительно ограничивает процесс формирования локомоторных функций, часто препятствует реализации сохранных движений, приводит к образованию

контрактур, которые в свою очередь вызывают постоянные изменения в положении суставов, что также ухудшает процесс восстановления моторики [3].

Актуальны исследования, посвященные изучению нейрохимических механизмов церебральной спастичности. Ключевую роль в нарушениях мышечного тонуса играют возбуждающие аминокислоты — глутамат и аспартат, воздействующие на рецепторы N-Memii-D-аспартата (NMDA) и другие типы рецепторов. В спинном мозге возбуждающие нейротрансмиттеры секретируются из пресинаптических терминалей первичных афферентных систем, интернейронов, кортикоспинального тракта. На активность спинальных интернейронов и мотонейронов влияют также глутамат- и аспартатергические системы проекционных нейронов ядер мозжечка, возможно, входящие в состав руброспинального и ретикулоспинального путей [5].

ЭМГ-обследование при церебральной спастичности выявляет увеличение возбудимости нижнего мотонейрона, что выражается в увеличении амплитуды (средней и максимальной) F-волны на стороне спастичности [21]. Кроме того, отношения амплитуд F-ответа к амплитуде М-ответа, и отношение (Hmax/Mmax), характеризующие уровень возбудимости а-мотонейронов, также повышены на пораженной стороне. Однако следует отметить, что корреляция между показателями нейрофизиологических методов и клинической выраженностью спастичности слабая или умеренная [22].

Исследование мышц у детей с ДЦП обнаруживает общее увеличение экстрацеллюлярного матрикса, который выглядит дезорганизованным, неплотным, с увеличенным содержанием клеточных элементов [20]. Степень дезорганизации экстрацеллюлярного матрикса коррелирует с выраженностью спастичности [15]. Пропорционально дезорганизации экстрацеллюлярного матрикса обнаружено повышение содержания общего коллагена в мышце. Также было выявлено увеличение коллагена I типа в эндомизии, связанного с базальной мембраной мышечного волокна, которая в свою очередь становилась тоньше по мере нарастания спастичности [15]. Повышение содержания коллагена не является следствием потери мышечной массы или атрофии, поскольку выявленные изменения обнаруживались и в случаях с гипертрофией мышечных волокон, а степень их изменений коррелировала лишь со степенью выраженности спастичности по шкале Эшурта.

При наличии динамических контрактур или контрактур со слабой степенью фиксации хирургическое лечение противопоказано. В этих случаях традиционно применяют миорелаксанты центрального действия (толперизон, тизанидин). В последнее десятилетие все чаще встречаются публикации о высокой эффективности локального пролонгированного миорелаксанта, ботулотоксина типа А, как самостоятельного метода лечения спастичности у больных церебральным параличом [3,6, 14,29].

Ботулинический токсин типа А представляет собой смесь различных протеинов, в состав которых входят нейротоксин (биологически активный компонент) и нетоксичные протеины. Нейротоксин состоит из двух полипептидных цепей — легкой, массой 50 кДальтон, и тяжелой, массой 100 кДальтон. Цепи соединены одной дисульфидной группой и одним атомом цинка. Эта особенность структуры молекулы нейротоксина обуславливает её конформационную лабильность и высокую чувствительность к воздействию механических, физических и химических факторов, приводящих к потере биологической активности. Механизм действия ботулинического токсина типа А заключается в трехстадийной пресинаптической блокаде выброса ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса. Мишенью действия ботулинического нейротоксина являются транспортные белки, а именно

синаптосомальный транспортный белок SNAP-25. При проведении локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А, молекулы комплекса достигают нервных терминалий аксонов и прикрепляются к ним. Это первая стадия действия препарата. Затем наступает вторая стадия, которая носит название интернализации (адаптации), когда нейротоксин внедряется в эндоплазму холинергической терминали и распадается на короткую и длинную цепи. Короткая цепь (цинк-зависимая протеаза) необратимо и специфично расщепляет синаптосомальный транспортный белок SNAP-25, предотвращая выход ацетилхолина в синаптическую щель, деполяризацию и мышечное сокращение (третья стадия). В конечном итоге возникает стойкая хемоденервация инъецированной мышцы [1].

При проведении локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А синтез ацетилхолина и его депонирование в холинергической терминали, а также выделение трофических факторов не нарушаются [27]. Этим объясняется отсутствие развития атрофии мышц (в т.ч. на гистологическом уровне) даже после многократных повторных инъекций одну и ту же мышцу.

Возникшая в результате инъекции ботулотоксина функциональная хемоденервация мышц стимулирует синтез нейротрофических факторов и развитие коллатеральных аксональных терминалий, с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов. Этот процесс начинается уже в первые 2 дня после введения ботулинического токсина и носит название спрутинг. В процессе реиннервации, один из таких нервных отростков создает новый нервно-мышечный синапс, что знаменует окончание клинического эффекта препарата и прекращение срока непосредственного действия ботулотоксина [26]. Мышечный тонус восстанавливается, как правило, спустя 3-6 месяцев после инъекции, но иногда длительность эффекта сохраняется до 1 года и более. Эксперименты в условиях *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о возможности увеличения биодоступности БТ-А в 2-3 раза с помощью добавления растворителя с альбумином, что предотвращает неспецифическое связывание токсина. Эффективность БТ-А повышается также при снижении концентрации и увеличении объема инъекции [30].

На фоне лечения ботулотоксином наблюдается достоверное снижение интернейронной гиперактивности, характерной для дистонии, хотя и не достигающей нормальных показателей после первой инъекции [1]. Уменьшение возбудимости спинальных интернейронов может свидетельствовать о воздействии ботулотоксина А на нейрональные системы ЦНС через снижение афферентного потока к спинному мозгу. Такое опосредованное влияние ботулинического токсина типа А на стволовые и спинальные интернейроны может одним из наиболее вероятных объяснений дистантных эффектов, наблюдающихся в терапевтической практике [10]. Клинические ремиссии в течение спастичности, нередко наблюдаемые после инъекции препарата, также, возможно, обусловлены тем, что вызываемая этим препаратом деафферентация рецепторов мышечных веретен способна привести к перестройке в нейродинамической мышечной гиперактивности. Это позволяет считать локальные внутримышечные инъекции ботулинического токсина типа А средством не только симптоматического, но и патогенетического лечения спастичности. Воздействие ботулинического токсина типа А на афферентные механизмы подтверждается также динамикой болевых проявлений: боль исчезает раньше, чем проявляется полное миорелаксирующее действие препарата [10,16].

Основными показаниями для использования метода локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А у детей с детским церебральным параличом являются:

- наличие локальной или региональной спастичности;
- отсутствие фиксированной контрактуры;
- снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанное со спастичностью этой мышцы;
- возраст ребенка – от 2-х до 6-ти лет;
- высокий или средний реабилитационный потенциал у пациента.

К настоящему времени проведено более 20 клинических испытаний эффективности локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А при лечении спастичности у больных детским церебральным параличом [8,23]. Эффективность этого метода была доказана во всех упомянутых выше клинических испытаниях (в том числе - в двойных слепых, плацебо-контролируемых рандомизированных мультицентровых исследованиях). В результате проведения этих клинических исследований были доказаны следующие положительные результаты применения локальных внутримышечных инъекций ботулотоксина:

- снижение мышечного тонуса;
- уменьшение боли;
- увеличение объема движений в пораженной конечности;
- расширение возможностей самообслуживания и облегчение ухода за больными; уменьшение выраженности патологических поз;
- устранение косметического дефекта;
- улучшение ортезирования;
- удлинение и улучшение роста мышц, предотвращение укорочения конечностей;
- предотвращение контрактур и уменьшение их выраженности;
- отсроченность хирургических операций и уменьшение их объема, подготовка мышцы к хирургическому лечению;
- изменение нейрональных паттернов движений и моторной программы.

Каких-либо серьезных побочных эффектов применения ботулинического токсина типа А ни в одном из данных контрольных исследований не отмечено [25,28].

Собственный опыт использования локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А у 40 детей с ДЦП убедительно доказал высокую эффективность и незначительное количество побочных эффектов.

Несомненны преимущества лечения двигательных расстройств при детском церебральном параличе методом локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А:

- эффект - быстрый, локальный, обратимый, продолжительный;
- простота, безопасность, хорошая переносимость процедуры, возможность применения ее в амбулаторных условиях;
- незначительность побочных эффектов и противопоказаний;
- атравматичность;
- фармакоэкономическая эффективность.

Имеются исследования относительно эффективности сочетанного применения нейротоксинотерапии в комплексе с другими, в частности физиотерапевтическими, кинезотерапевтическими, ортопедическими методами лечения [9,18].

Учитывая распространенность спастических форм ДЦП, при которых именно спастичность ограничивает развитие статолокомоторных навыков, сохранность интеллекта у большого числа детей, а соответственно наличие мотиваций к движению, необходима разработка эффективных программ коррекции спастического синдрома для возможности формирования двигательных функций, навыков самообслуживания и социальной адаптации детей.

Литература

1. Артемьев Д. В., Орлова О.Р., Моринкова А.Э. Использование ботокса в медицинской практике // Неврологический журнал.- 2000.- Том 4, № 1.- С. 34-40.
2. Бадалян Л. О., ЖурбаЛ.Т., Тимонина О.В. Детский церебральный паралич.// Киев: «Здоровье».- 1988.-327 с.
3. Белова А. Н. Нейрореабилитация. //Руководство для врачей. М., «Антидор».- 2000.-568 с.
4. Гусев Е. И., Гехт А. Б. Спастичность. // Русский Медицинский Журнал - 1999. - Том 7 - № 12.
5. Завалишин И. А. Спастичность // Русский медицинский журнал.-2004.- № 5.
6. Кожевникова В. Т. Современные технологии в комплексной физической реабилитации больных детским церебральным параличом. – М.- 2005. – 239с.
7. Лильин Е. Т. Современные технологии реабилитации в педиатрии.// Москва, «ОДИ International».- 2000.- 540 с.
8. Лобов М. А., Белоусова Е.Д., Шаховская Н.И., Малиновская О.Н. Ботокс в лечение детского церебрального паралича// Вестник практической неврологии.- 2001.-№ 6.- 8 с.
9. Михайленко В. Е. Нейротоксинотерапия в комплексном восстановительном лечении детей со спастическим церебральным параличом.// Украинский медицинский вестник.-2006.- №5 29-32.
10. Орлова О. Р., Яхно Н. Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике.// Руководство для врачей. М.: Каталог.- 2001.- 208с.
11. Перхурова И. С., Лузинович В. М., Сологубов Е. Т. Регуляция позы и ходьбы при детском церебральном параличе и некоторые способы коррекции.// Москва, Книжная палата.- 1996.-241с.
12. Семенова К. А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича.// Москва: «Антидор».- 1999.-384 с.
13. Скоромец А. А., Тимербаева С. Л., Коренко Л. А. и др. Использование ботулинического токсина типа А (диспорта) в лечении спастичности нижней конечности после перенесенного инсульта: двойное слепое проспективное плацебо-контролируемое испытание // Неврологический журнал.- 2001.- № 5.-34-37 с.
14. Alajbegovi? A., Alajbegovi? S., Resi? H. Mechanism of therapy effects by botulinum neurotoxin. Med Arh.- 2008.-62(1):53-5. Review. Bosnian.
15. Booth C. M., Cortina-Borja M. J. F., Theologis T. N. Collagen accumulation in muscles of children with cerebral palsy and correlation with severity of spasticity // Dev. Med. Child Neurol. - 2001. - Vol. 43. - P. 314-320.
16. Carr L. J., Cosgrove A. P., Gringra P., et al. Position paper on the use of botulinum toxin in cerebral palsy // Arch Dis Child. - 1998.- No. 79.- P. 271- 273.
17. Delwaide P. J. Inhibition of the blink reflex R2 component after supraorbital and index finger stimulations is reduced in cluster headache: an indication for both segmental and suprasegmental dysfunction?|| Pain.-1997.- May 71(1):81-8.
18. Desloovere K., Molenaers G., De Cat J., et al. Motor function following multilevel botulinum toxin type A treatment in children with cerebral palsy// Dev Med Child Neurol. - 2007.- Jan;49(1):56-61.

19. Lance J. W. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture// Neurology.- 1980.- Dec;30(12):1303-13.
20. Lieber R. L., Runesson ?, Einarsson F., et al. Inferior mechanical properties of a spastic muscle bundles due to hypertrophic but compromised extracellular matrix material// Muscle and Nerve. - 2003. - Vol. 28. - P. 464-471.
21. Milanov I. G. F-wave for assessment of segmental motoneurone excitability// Electromyogr. Clin. Neurophysiol. -1992. -Vol. 32, N 1-2. - P. 11-15.
22. Milanov I. Clinical and neurophysiological correlations of spasticity// Funct. Neurol.-1999. - Vol 14, N 4. P. 193-201.
23. Moore J. Handbook of botulinum toxin treatment// Oxford: Blackwell Scientific Publications, -1995. -289p.
24. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity// J. Neurol.- 1991.- Jun; 238 (3):131-9.
25. O'Brien C. F. Physiology and management of Spasticity// Deerfield: Discovery International,- 1996. -27p.
26. Pamphlett R. Early terminal and nodal sprouting of motor axons after botulinum toxin// J Neurol Sci.- 1989.- Sep;92(2-3):181-92.
27. Sellin L. C., Molg? J., T?rnquist K., et al. On the possible origin of giant or slow-rising miniature end-plate potentials at the neuromuscular junction// Pflugers Arch.- 1996.- Jan;431(3):325-34.
28. Simpson D. M. Clinical trials of botulinumtoxin in the treatment of spasticity// Muscle Nerve. - 1997. - Vol.20 (Suppl.6). - P.169-175
29. Simpson D. M., Amirali A., Mu L., et al. Anatomical localization of motor endplate bands in the human biceps brachii// J. Clin Neuromuscul Dis.- 2007.- Dec;9(2):306-12.
30. Wohlfarth K., Kampe K., Bigalke H. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A// Arch. Pharmacol.- 2002.-365(suppl. 2):48.

CURRENT APPROACH FOR CORRECTION OF SPASTIC STATE IN CHILDREN

A.G. Plotnikova^{1,3}, G.A. Popova², T.D. Dobrinskaia³

¹SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth» (c. Novosibirsk)

²Health care government mayor c. Novosibirsk

³HGM CCH № 3

Spastic paresis is one of the main causes, limiting the every-day activity in children with cerebral paralyses. Actual pathogenesis spastic state type A botulotoxin use in treating children, is described in this preview.

Keywords: cerebral spasms, children cerebral paralyses, type A botulotoxin

About authors:

Plotnikova Anna Grigorjevna – clinical neurology and alcoholology QPI RPD, SEE HPE «Novosibirsk State Medical University Rushealth» post graduate, HGM CCCH № 3, Polyclinical consultive department for central nervous system and support-moving system function in children. Tel. 8-913-930-11-97, e-mail: plangr@ngs.ru

Popova Galina Aleksandrovna – major Government healthcare mayor specialist on children neurology, c. Novosibirsk, e-mail: plangr@ngs.ru

Dobrinskaia Tatiana Dmitrievna – high-class doctor, head of the out-patient department for central nervous system impairments in children HGM CCCH № 3, e-mail: plangr@ngs.ru

List of the Literature:

1. Artemjev D.V., Orlova O.P., Morinkova A.E. The use of Botox in medical practice // Neurological journal. – 2000. Vol. 4, №1. P. 34-40.
2. Badalian L.O. Zhurba L.T., Timonina O.V. Children cerebral paralyses. // Kiev: «Health». – 1988. – 327 p.
3. Belova A.N. Neurorehabilitation. // Manual for doctors. M., «Antidor». – 2000. – 568 p.
4. Gusev E.I., Gekht A.B. Spastic state. // Russian Medical Journal -1999. – Vol. 7 - № 12.
5. Zavalishyn I.A. Spastic state. // Russian Medical Journal – 2004. - № 5.
6. Kozhevnikova V.T. Modern technologies in cerebral paralyses children complex physical rehabilitation. – M. – 2005. – 239 p.
7. Liljin E.T. Modern rehabilitation technologies in pediatrics. // Moscow, «ODI International». – 2000. – 540 p.
8. Lobov M.A., Belousova E.D., Shakhovskaia N.I., Malinovskaia O.N. Botox in treating of children cerebral paralyses // Bulletin of practical neurology. – 2001. - № 6ю – 8 p.
9. Mikhailenko V.E. Neuro-toxino-therapy in children with spastic cerebral paralyses complex recovery treatment. // Ukrainian medical bulletin. – 2006. - № 5 29-32.
10. Orlova O.R. Iakhno N.N. Botox use (type A toxin botulism) in clinical practice. // Doctors` manual. M.: Catalogue. – 2001. – 208 p.
11. Perkhurova I.S., Luzinovich V.M., Sologubov E.T. Pose and walking regulation in children cerebral paralyses and some ways of correction. // Moscow, Book chamber. – 1996. -241 p.
12. Semenova K.A. Rehabilitation treatment of patients with residual stage of children cerebral paralyses. // Moscow: «Antidor». – 1999. – 384 p.
13. Skoromets A.A. Timerbaeva S.L., Korenko L.A. [et.al.]. Type A (disport) botulin toxin use in treating of spastic lower extremity after insult: double blind prospective placebo-controlled test // Neurological journal. – 2001. - № 5. – 34-37 p.