

УДК 616.831-009.1-053.2/6+616-009.12+616-003.9

© С.В. Власенко, 2012.

## ОПТИМИЗАЦИЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ В ПРАКТИКЕ РЕАБИЛИТАЦИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

**С.В. Власенко***Евпаторийский Центральный детский клинический санаторий Министерства обороны Украины.*

### OPTIMIZATION IN THE PRACTICE OF REHABILITATION BOTULINOTHERAPY OF SPASTIC FORM OF INFANTILE CEREBRAL PALSY

**S.V. Vlasenko****SUMMARY**

We observed 237 patients, the form of cerebral palsy being spastic diplegia. In all the patients, we performed an ultrasonic investigation of the shin calf. Basing on the data obtained, we distributed all the patients into three groups according to the degree of the muscle degeneration. A group of patients with pronounced symptoms of muscle tissue degeneration was revealed. These data allowed for analyzing the causes of lack of the effect that would reduce spasticity. We have developed botulinotherapy methods that, according to follow-up studies, are effective.

### ОПТИМІЗАЦІЯ БОТУЛІНОТЕРАПІЇ В ПРАКТИЦІ РЕАБІЛІТАЦІЇ СПАСТИЧНИХ ФОРМ ДІТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ

**С.В. Власенко****РЕЗЮМЕ**

Під нашим спостереженням знаходилися 237 хворих на ДЦП з формою спастична диплегія. Всім проводилося ультразвукове дослідження литкового м'яза гомілки. Отримані дані дозволили розподілити всіх хворих на три групи за ступенем м'язового переродження. Виявлено групу хворих з вираженими явищами переродження м'язової тканини. На підставі отриманих даних проведено аналіз причин відсутності ефекту зниження спастичності м'язів. Розроблені в санаторії методи ботулінотерапії, за даними катамнестичного дослідження, довели свою ефективність.

**Ключевые слова:** ультразвук, детский церебральный паралич, реабилитация, токсин ботулизма.

В Украине зарегистрировано 166 213 детей-инвалидов, среди которых патология нервной системы составляет 19,2%. Больных детским церебральным параличом (ДЦП) – 17 847 человек, в возрасте от 0 до 18 лет, что представляет собой значительную социальную проблему [1,2,6].

Двигательные нарушения у больных ДЦП играют основную роль в структуре патологии. Проявляясь в виде различных синдромов и их сочетаниях, они характеризуются нарушениями мышечного тонуса, в виде его повышения, снижения или постоянного изменения. При этом патогенез формирования нарушений многообразен и сложен в диагностике. По современным представлениям, нейрофизиологические механизмы двигательных нарушений при ДЦП состоят из нескольких составных частей: задержки редукции безусловных рефлексов; высвобождения патологических тонических шейных и лабиринтных рефлексов; ослабления тормозных влияний на сегментарные структуры ствола и спинного мозга.

Спастические формы ДЦП преобладают и составляют в среднем не менее 80% от всех форм заболевания. Развитие синдрома спастичности является сложным многоуровневым, многозвеньевым и разновекторным процессом, в реализации которого

принимают участие многочисленные структуры центральной нервной системы и периферического аппарата. Поэтому и его лечение не может быть стандартизованным. Реабилитация пациентов заключается в комбинированном и координированном использовании медико-социальных мероприятий, направленных на восстановление физической, психологической и профессиональной активности больных. Лечение может привести к существенному улучшению двигательных функций, поскольку снижение спастичности способно задержать формирование контрактур и повысить эффективность реабилитации в период максимальной пластичности центральной нервной системы. Когда в паретичной конечности сохранен достаточный объем и сила движений, снижение спастичности может привести к значительному улучшению двигательных функций [1,2,3,5,6].

Начиная с 1980-х годов, для снижения повышенного мышечного тонуса стали применять местные инъекции ботулотоксина типа А. Ботулотоксин типа А представляет собой один из восьми серотипов токсинов (протеинов), продуцируемых *Clostridium botulinum* и ингибирующих высвобождение ацетилхолина в нервномышечных синапсах. Накопленный опыт позволяет оценить его как мягко действующее,

но очень эффективное средство, по характеру влияния напоминающее хирургическую денервацию. Проведенные многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые испытания эффективности ботулинического токсина в лечении нарушений походки при церебральном параличе в различных клиниках мира доказали клиническую и экономическую эффективность данного метода лечения. Применение ботулинического токсина показано, если имеется мышца с повышенной мышечной активностью, нет контрактуры, отмечаются боль, мышечные спазмы, снижение объема движений и нарушение двигательной функции, связанное со спастичностью этой мышцы. Его благоприятное терапевтическое действие позволяет отложить операцию, пока ребенок не достигнет более позднего возраста, а также уменьшает риск развития осложнений при повторных операциях. Клинический эффект после инъекции ботулинического токсина отмечается спустя несколько дней и сохраняется в течение 2-6 месяцев, после чего обычно требуется повторная инъекция. Длительность действия зависит от дозы введенного препарата и неврологического заболевания, при котором проводится лечение. По сравнению со всеми применявшимися до «Диспорта» миорелаксирующими средствами последние обладают максимально пролонгированным действием. Однако в литературе последнего времени появились публикации, фиксирующие случаи отсутствия эффекта или незначительно выраженный результат от введения препарата. У 1-5% больных развивается вторичная нечувствительность к препарату за счет формирования антител к молекулам токсина (факторы, предрасполагающие к формированию антител, до конца неизвестны). При этом одними авторами рекомендуется назначать минимальные дозы для достижения терапевтического эффекта, избегать дополнительных инъекций в промежутках между планируемыми для достижения более значимого результата, другие же констатируют факт положительной динамики лишь при достаточно больших дозировках, однако, не превышающих 10 ЕД/кг массы тела, а периодичность введения вообще не обсуждается. Некоторые специалисты утверждают, что образование антител и, соответственно, развитие нечувствительности возможно как на введение больших доз препарата (более 250 ЕД), так и на инъекции малыми дозами через короткие промежутки времени – менее чем через две недели. Существующие наблюдения констатируют факт восстановления чувствительности к препарату через 1-2 года. Отмечается, что продолжительность эффекта с увеличением дозы ботулотоксина статистически не существенна. Обнаруживается уменьшения эффекта и с возрастом, т. к. со временем, зачастую, происходит трансформация патологических установок в контрактуры, на которые ботулинический токсин практически не действу-

ет. Все вышеперечисленные неудачи относятся к вторичной резистентности. Кроме того, существует понятие первичной резистентности, которая встречается исключительно редко – в 0,1% случаев, ее вероятной причиной является наличие циркулирующих нейтрализующих антител после перенесенного ботулизма, недавно сделанной прививки и др. [2,5,6,8,10,11]. Таким образом, остается актуальным вопросы эффективного использования ботулотоксина в практике реабилитации больных ДЦП.

Целью данного исследования стало изучение причин низкой эффективности ботулинотерапии. Выработка алгоритма диагностики и показаний к применению препарата «Диспорт».

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 237 больных ДЦП с формой спастическая диплегия, распределенных на 2 группы. Средний возраст пациентов составил  $8 \pm 3,9$  лет. Первую группу составили 65 детей, которым инъекции ботулотоксина проводились в различных клиниках Украины и СНГ. Родители этих больных не отметили снижения спастичности, положительной динамики в неврологическом, ортопедическом статусах. Во второй группе наблюдались 172 пациента, находившихся на лечении в условиях Центрального детского клинического санатория Министерства обороны Украины. Данным больным проводились инъекции ботулотоксина согласно разработанным в санатории критериям.

Всем проводилось ультразвуковое исследование икроножной мышцы голени, в отделении функциональной диагностики санатория, кабинете ультразвуковой диагностики. Аппаратное обеспечение: УЗС «SSD-1700» («Алока», Япония). Для оценки состояния скелетных мышц использовали линейные датчики с частотой 5-7,5 МГц. Пациент находился в горизонтальном положении, лежа на животе в состоянии расслабления. Датчик располагался параллельно и перпендикулярно мышце, в проксимальном ее отделе. Исследование проводилось симметрично на обеих конечностях. Угол сканирования –  $90^\circ$ . Положение датчика соотносилось к видимым или пальпируемым постоянным координатам.

Описание сонограммы включало визуальную оценку структуры мышцы (исчерченность, гомогенность), локализацию и тип изменений (воспалительные изменения, оссификаты, генерализованные или локальные, гомогенные, симметричные или нет), наличие фасцикуляций. Проводился дополнительный компьютерный анализ отдельных стандартных сегментов полученных ультразвуковых изображений с целью количественной характеристики сохранности мышечной структуры. Автоматически высчитывались следующие индексы: толщина фасциального футляра (ТФФ), соединительнотканый индекс (СИ), степень сохранности характерной исчерченности (ССХИ). На основании полученных данных форми-

ровалось заключение, характеризующее степень перерождения конкретной мышцы [4,7,9].

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За достаточно длительный временной период применения «Диспорта» в санатории тактика и методология использования данного препарата претерпела определенные изменения. Выработаны методологические подходы к проведению ботулинотерапии у больных с детским церебральным параличом.

1. В группе больных до 6-7 лет распределение точек введения препарата должно напрямую зависеть от преобладания в клинической картине заболевания того или иного патологического тонического рефлекса (патент № 19904), активность которых является определяющей в формировании порочной позы у больного ребенка. При максимальной выраженности шейного симметричного тонического рефлекса доза препарата распределяется с учетом наиболее вовлеченных в патологическую разгибательную синергию мышц: большие грудные мышцы, приводящие мышцы бедер и икроножные. Преобладание лабиринтного тонического рефлекса вызывает развитие сгибательной синергии нижних конечностей, препарат распределяется между приводящими мышцами бедер и сгибателями голени.

2. В группе больных от 7 лет распределение точек введения препарата должно зависеть от преобладания в клинической картине заболевания того или иного патологического синдрома ведущей деформации или, так называемой, «концепции ключевой мышцы». Формируется локальный патологический нейроортопедический синдром ограничений движений в сегментах конечностей, связанный с ведущей спастичностью определенной группы мышц: аддукторный синдром, ректус-синдром, гамстринг-синдром, трицепс-синдром.

3. В возрастной период после 7 лет возможно сочетание лекарственных средств БТ-А с применением этапного гипсования (патент № 18308) с целью более эффективного распределения дозы препара-

та, достижения более пролонгированного положительного результата в устранении патологических установок в сегментах конечностей.

4. Длительное использование ботулотоксина и значительное количество пролеченных пациентов позволило эмпирическим путем сформировать подходы к подбору дозы препарата, для каждой конкретной мышцы с целью ее максимального снижения спастичности на продолжительный период времени. Повышение дозы препарата приводит к более значительному снижению спастичности. Однако данная динамика определяется до определенного количества введенного вещества индивидуального для каждой конкретной мышцы. Мы установили, что для крупных мышц эффективная доза должна начинаться от 100Ед (по препарату «Диспорт»), для небольших мышц эффективная доза находится в границах от 75 до 100Ед.

5. Проведено исследование клинической динамики в терапии спастичности у больных детским церебральным параличом в зависимости от периодичности введения препарата. Согласно полученным данным, положительные эффекты ботулинотерапии при частоте его применения в шесть и четыре месяца достоверно не отличаются, что позволяет оптимизировать лечение ботулотоксином в сторону снижения ее стоимости и медикаментозной нагрузки на пациента. Реабилитационные эффекты в группах с введением препарата один раз в год и без его введения достоверно не отличаются. Таким образом, ежегодное однократное введение ботулотоксина неэффективно. Оптимальная периодичность раз в шесть месяцев.

Выяснены причины отсутствия эффекта от введения «Диспорта». Всем больным, находившимся в санатории, было проведено УЗ исследование мышц. Полученные данные позволили распределить всех больных на группы по степени мышечного перерождения. Результаты компьютерного анализа сонограмм представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Сравнительный анализ результатов ультразвукового исследования мышц у больных ДЦП ( $M \pm m$ )

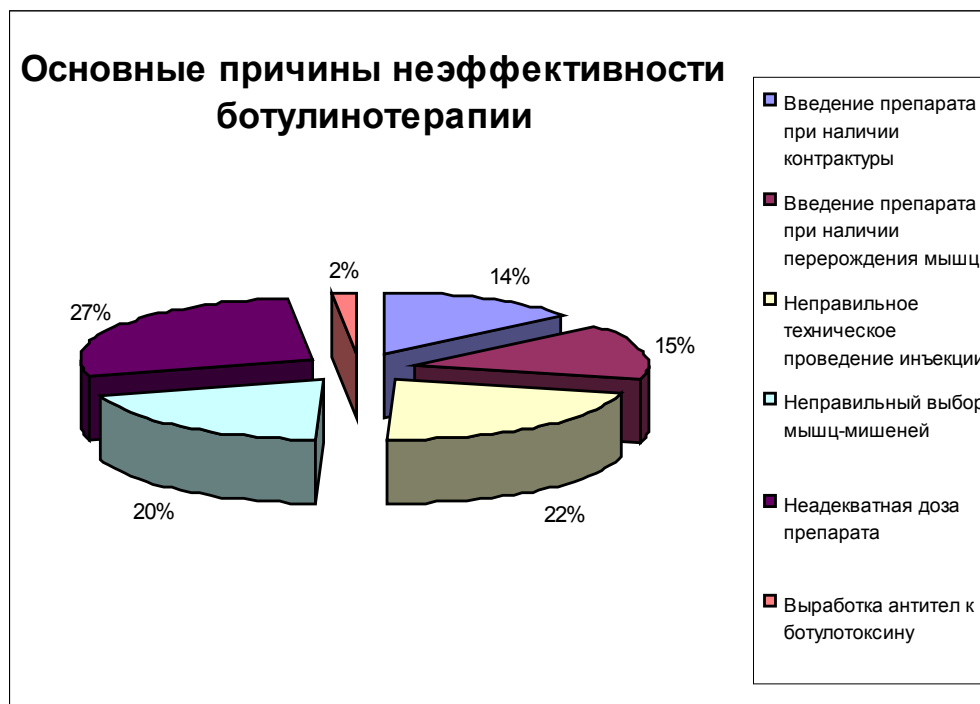
Больные ДЦП (n=237)	Ультразвуковые индексы		
	ТФФ	СИ	ССХИ
Третья группа (n=35)	11,59±0,12 <sup>ΔΔ</sup>	2,78±0,06 <sup>ΔΔ</sup>	495,39±5,43 <sup>ΔΔ</sup>
Вторая группа (n=123)	14,17±0,61	1,97±0,13	688,63±10,20
Первая группа (n=79)	9,53±0,28 <sup>**■</sup>	3,21±0,11 <sup>**■</sup>	449,83±25,70 <sup>**■</sup>

Примечание: достоверность отличий между показателями первой и второй контрольными группами: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; между показателями первой контрольной группы и группы больных ДЦП: <sup>Δ</sup> -  $p < 0,05$ , <sup>ΔΔ</sup> -  $p < 0,01$ ; между показателями второй контрольной группы и группы больных ДЦП: <sup>■</sup> -  $p < 0,05$ ; <sup>■■</sup> -  $p < 0,01$ .

Согласно данным таблицы, больные клинически, у которых не выявлено эффектов от применения ботулотоксина, вошли в группу с выраженными явлениями перерождения мышц. Данные сонограмм в третьей группе больных характеризовались значительными изменениями структуры исследуемых мышц. Мышечная ткань была однородной с равномерным уплотнением и значительным увеличением уровня эхогенности. Отсутствовал характерный рисунок исчерченности, что свидетельствовало о деструктурированности ткани. В первой группе, все мышцы имели примерно одинаковую эхоструктуру; на гипозоногенном фоне выделя-

лись тонкие эхогенные полоски, расположенные в каждой мышце в определенном направлении, но обычно параллельные её длинной оси и лучше видимые на продольных срезах, что характеризовалось как сохранность типичной поперечной исчерченности.

Проведя анализ данных историй болезней в группе больных, препарат которым вводился в условиях различных центров, мы выявили следующие особенности неправильного практического использования лекарства. Возможные причины неэффективности ботулинотерапии были распределены следующим образом, рис.1.



**Рис.1. Возможные причины неэффективности ботулинотерапии.**

Суммируя полученные результаты, можно констатировать факты преимущественно технически неграмотного проведения инъекционной терапии, что требует повышения качества образовательных программ. Количество больных, у которых отсутствие эффектов связано с мышечным перерождением, составили 15%. Поэтому своевременная диагностика данного состояния является обязательной перед выработкой тактики реабилитации.

Катамнестические результаты использования ботулотоксина в двигательной реабилитации больных с детским церебральным параличом доказывают эффективность методики и необходимость ее использования. Фиксируется достоверный рост как общего количества больных, которым применяется данный метод лечения. Так же отмечается рост больных с повторными инъекциями препарата, что доказывает его клиническую эффективность.

Средний возраст начала хирургического лечения составил 10 лет, в то время ранее стандартом было

начало оперативного лечения в 5-6 лет, а повторные вмешательства проводились не менее чем в 87% случаев, увеличился временной период рецидивирования контрактур.

У детей, регулярно применявших «Диспорт», значительно изменилась выраженность контрактур и их тяжесть. Они были однокомпонентными и представлены в одном из суставов конечности, что позволило уменьшить объемы хирургической агрессии, сократить длительность как операции, так и послеоперационного периода. А в 19,8% случаев удалось избежать проведения операций.

Таким образом, накопленные в настоящее время мировые и собственные данные позволяют констатировать факт высокой результативности ботулинотерапии в лечении мышечной спастичности с точки зрения доказательной медицины и фармакоэкономической эффективности.

В результате действия «Диспорта» снижается мышечный тонус, что в свою очередь стимулирует

рост мышцы, улучшаются ее морфологические и функциональные возможности, поддерживается деятельность антагонистов, что приводит к положительным изменениям в двигательном развитии ребенка.

Схемы и правила введения препарата «Диспорт», разработанные в санатории на основе многолетнего опыта работы, позволяют оптимизировать процесс реабилитации больных со спастическими формами ДЦП.

#### ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ терапевтически резистентных случаев ДЦП при лечении ботулотоксином группы больных, инъекции которым были выполнены в различных клиниках, показывает, что основные неудачи связаны с технически неправильным выполнением процедуры.

2. В результате проведенного ультразвукового исследования мышц у больных ДЦП выявлены различные изменения ткани, позволяющие распределить всех больных на группы в зависимости от степени выраженности патологических изменений.

3. Ультразвуковое исследование мышц у больных ДЦП, которым ранее проводили инъекции ботулотоксином с незначительным эффектом или полным его отсутствием, показало наличие дегенеративных изменений мышц различной степени выраженности, вплоть до полного перерождения, что и объясняет отсутствие результата от терапии.

4. Полученные данные позволили оптимизировать подходы к реабилитации больных ДЦП. Значительное перерождение мышцы является противопоказанием к проведению лечения методом инъекций препаратом токсина ботулизма типа А.

5. Решение о проведении того или иного вида лечения помимо стандартного обследования должно быть дополнено методиками, характеризующими сохранность мышечной структуры.

6. Регулярное применение ботулотоксина позволяет добиться лучших клинических показателей, способствует профилактике развития контрактур в конечностях, двигательному развитию ребенка.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Добрянська М. Сучасна психоневрологічна допомога дітям: погляд на проблему // НЕЙРОNEWS.- 2010.- №5/2.- С.4-7.

2. Евтушенко О.С., Евтушенко С.К. Сучасні методи лікування м'язової спастичності у дітей з органічними захворюваннями нервової системи (методичні рекомендації), Донецьк, 2006. – 26с.

3. Зиновьева О.Е., Шенкман Б.С., Катушкина Э.А. Патогенез церебральной спастичности // Український неврологічний журнал.- 2009. – № 1(10). – С11-17.

4. Куценко Я.Б. Миосонография – объективный метод оценки состояния мышечной системы. / Куценко Я.Б., Вовченко А.Я. // Сб. праць «Соціальна педіатрія і реабілітологія». – Київ, 2007. – С.235-241.

5. Материалы 21-й ежегодной конференции EASD, сателлитного симпозиума компании Ипсен, 4 июля 2009г. – Вильнюс, 2009. – 8с.

6. Соловьева Е. Фармакотерапия спастичности у детей и подростков с церебральным параличом // НЕЙРОNEWS.- 2010. – № 5/2. – С.38-41.

7. Юджин МакНелли. Ультразвуковые исследования костно-мышечной системы. / Юджин МакНелли. // Практическое руководство. – М.: ВИДАР, 2007.- 398с.

8. Abstracts from the 6<sup>th</sup> International Conference on Basic and Therapeutic Aspects of Botulinum and Tetanus Toxins 2008. – Baveno, Lake Maggiore, Italy, June 12-14/ Toxicon. – 2008. – 51(2). – P1-54.

9. Muscle ultrasound in children: normal values and application to neuromuscular disorders. / Maurits N.M., Beenakker E.A.C., van Schaik D.E.C. et all. // Ultrasound in medicine and biology. – 2004. – V.30. – p.1017-1027.

10. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review) // Journal of American Academy of Neurology. – 2010. – 74. – P.336-343.

11. Ranoux D., Gury Ch. Practical Handbook on Botulinum Toxin, SOLAL – 13005 Marseille – France, 2007.