

Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича

А.Л. Куренков¹, О.А. Клочкова¹, Б.И. Бурсагова¹, Л.М. Кузенкова¹,
Х.М. Каримова¹, А.М. Мамедьяров¹, А.Р. Артеменко², С.А. Петрова¹

¹ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва;

²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Контакты: Алексей Львович Куренков alkurenkov@gmail.com

При детском церебральном параличе (ДЦП) препараты ботулинического токсина типа А (БТА) применяются более 20 лет. Несмотря на это сегодня отсутствует унифицированный протокол проведения инъекций препаратов БТА и расчета доз при ДЦП. Для правильного выбора мышц-мишеней для ботулинотерапии большое значение имеют опыт врача, детальный анализ неврологического и ортопедического статуса пациента, применение стандартизированных функциональных шкал для оценки двигательных возможностей ребенка.

В статье представлен детальный обзор международных исследований по многоуровневому подходу к ботулинотерапии при ДЦП и рекомендаций по расчету доз. На основании результатов собственных наблюдений эффективности и безопасности инъекций препарата БТА Ботокс у детей с церебральным параличом представлены рекомендуемые диапазоны доз для мышц нижних и верхних конечностей, использованные при однократных инъекциях, применение которых позволило достичь клинически значимого снижения спастичности без развития нежелательной слабости. Рассмотрены клинические примеры с разбором распределения дозы препарата Ботокс по мышцам-мишеням и расчетом общей дозы препарата. Представленные диапазоны доз препарата Ботокс носят исключительно рекомендательный характер.

Ключевые слова: ботулинический токсин типа А, детский церебральный паралич, спастичность, спастическая диплегия, гемипарез, спастический тетрапарез, нейроортопедия, антиспастические препараты, цели лечения, шкала Эшворта, шкала Тардье, шкала глобальных моторных функций, эквинусная установка стопы, анализ ходьбы, многоуровневый подход к ботулинотерапии, диапазоны доз препарата Ботокс

Use of botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of infantile cerebral palsy

A.L. Kurenkov¹, O.A. Klochkova¹, B.I. Bursagova¹, L.M. Kuzenkova¹, Kh.M. Karimova¹,
A.M. Mamedyarov¹, A.R. Artemenko², S.A. Petrova¹

¹Research Center of Child Health, Moscow

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation

Botulinum toxin type A (BoNT-A) is used in cerebral palsy (CP) for more than 20 years. Nevertheless, the unified protocol of injections and doses does not exist by now. The correct selection of target muscles for BoNT-A injections is based on the experience of the doctor, detailed analysis of neurological and orthopedic status of the patient, standard scales to evaluate motor potential of the patient. The article represents the detailed review of international clinical trials for multi-level use of BoNT-A in CP and recommendations on doses calculation. Based on our own observations of efficacy and safety of single-used doses of Botox we present the recommended dose ranges for upper and lower limb that led to clinically significant decrease of spasticity with no undesirable weakness. The review of clinical cases presents the doses per targeted muscle and total doses we used, they are advisory in nature.

Key words: botulinum toxin type A, cerebral palsy, spasticity, spastic diplegia, hemiparesis, spastic tetraparesis, neuroorthopedics, anti-spasticity medications, goals of treatment, Ashworth scale, Tardieu scale, Gross motor function classification system, equinus foot position, gait analysis, botulinum toxin multilevel approach, BOTOX dose ranges

Ботулинотерапия — одна из самых бурно развивающихся отраслей современной медицины. Ежегодно в научной периодической печати появляются сотни статей, посвященных применению препаратов ботулинического токсина в разных отраслях медицины. При детском церебральном параличе (ДЦП) препараты ботулинического токсина типа А (БТА) применяются более 20 лет [1]. За это время накопился большой

практический опыт использования БТА, проведены многочисленные клинические исследования, опубликованы соглашения нескольких европейских и международных консенсусов, определяющих основные принципы данного вида лечения у детей с церебральным параличом [2–5]. Но несмотря на это сегодня по-прежнему остаются дискуссионными вопросы по применению препаратов БТА при ДЦП, что связа-

но в первую очередь с разнообразием форм заболевания и вариабельностью клинических проявлений. В настоящее время отсутствует унифицированный протокол проведения инъекций препаратов БТА и расчета доз при ДЦП, поэтому большое значение имеют опыт врача, детальный анализ неврологического и ортопедического статуса пациента, применение стандартизированных функциональных шкал для оценки двигательных возможностей ребенка и возможностей его коммуникации.

Дискуссионными являются не только особенности проведения ботулинотерапии, но и само определение ДЦП. Наиболее полная общепризнанная современная трактовка термина ДЦП была предложена М. Вах и соавт. в 2005 г. Согласно ей этот термин объединяет группу стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, которые приводят к ограничению функциональной активности и двигательным нарушениям, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка. При ДЦП двигательная патология часто сочетается с нарушениями чувствительности и перцепции, когнитивными и коммуникативными дисфункциями, нарушениями речи и развития ребенка, симптоматической эпилепсией [6].

По данным зарубежных авторов, распространенность ДЦП в детской популяции в мире варьирует от 2 до 5 случаев на 1000 (в среднем 2,5 на 1000) родов. В группе недоношенных детей доля с ДЦП составляет 1 %, при этом у новорожденных с массой тела меньше 1500 г распространенность ДЦП увеличивается до 5–15 %, а при массе тела меньше 1000 г достигает 25–30 % [7]. По данным отечественных эпидемиологов, в России распространенность зарегистрированных случаев ДЦП составляет 2,2–3,3 случая на 1000, а в Москве — 1,9 на 1000 детей. По данным статистики, сегодня в Москве проживает больше 10 тыс. пациентов разного возраста с ДЦП, из которых 4500 — дети и подростки [8]. При этом ДЦП — наиболее частая причина неврологической инвалидности в детском возрасте.

На долю спастических форм ДЦП приходится абсолютное большинство пациентов — до 80 %. Для традиционных классификаций спастических форм ДЦП характерен топографический подход — выделение форм болезни согласно паттерну распределения спастичности: спастическая диплегия, двойная гемиплегия (или спастический тетрапарез), гемиплегическая (или гемипаретическая) форма. В России классификация с подобным подходом к разделению спастических форм была предложена проф. К.А. Семеновым в 1972 г. [9]. Именно при спастических формах ДЦП ботулинотерапия является неотъемлемой частью восстановительного лечения.

Спастическая диплегия — самая частая форма ДЦП (60–65 % пациентов), при которой патологиче-

ское повышение тонуса в большей степени затрагивает мышцы ног, чем рук. У большинства детей со спастической диплегией в анамнезе отмечается недоношенность, а методы нейровизуализации (магнитно-резонансная томография — МРТ) определяют повреждения в перивентрикулярной области — атрофические изменения, кисты, глиоз и др. При негрубом поражении центральной нервной системы (ЦНС) у детей с этой формой ДЦП двигательное и психическое развитие до 5–7 мес может быть нормальным. И только при начале вертикализации ребенка более четко проявляются патологические тонические рефлексy, ведущие к неправильному распределению мышечного тонуса и формированию спастичности. Поэтому при наличии факторов риска развития ДЦП необходимо тщательно наблюдать за ребенком в течение первого года жизни, чтобы при появлении симптомов заболевания начать восстановительное лечение.

Гемипаретическая (гемиплегическая) форма ДЦП характеризуется односторонним нарушением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов с формированием спастического гемипареза. У части пациентов преимущественно страдает рука, у других — нога, значительно реже отмечается равномерное поражение руки и ноги. Данная форма занимает 2-е место по частоте встречаемости — 15–18 % случаев. Эта форма прогностически более благоприятна с точки зрения двигательного развития: большинство детей рано овладевают навыками самостоятельной ходьбы и самообслуживания и соответствуют преимущественно I–II уровню моторного развития по шкале глобальных моторных функций, или системе классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification System, GMFCS). МРТ головного мозга при спастическом гемипарезе чаще всего выявляет асимметричное повреждение: расширение бокового желудочка, наличие атрофического процесса и глиоза в контралатеральном гемипарезу полушария мозга, порэнцефалические кисты, пороки развития; в ряде случаев также встречаются повреждения перивентрикулярного белого вещества головного мозга на стороне пареза.

Спастический тетрапарез (двойная гемиплегия) — форма ДЦП, при которой наблюдается грубое поражение как верхних, так и нижних конечностей или преобладание функциональных нарушений в руках. Дети с этой формой ДЦП, как правило, имеют, наиболее тяжелый (IV–V) уровень общего моторного развития по шкале GMFCS.

Согласно международной классификации болезней (МКБ — 10) выделяют следующие формы ДЦП:

G80.0 Спастический церебральный паралич.

G80.1 Спастическая диплегия.

G80.2 Детская гемиплегия.

G80.3 Дискинетический церебральный паралич.

G80.4 Атаксический церебральный паралич.

G80.8 Другой вид детского церебрального паралича.

G80.9 Детский церебральный паралич неуточненный.

Сосуществование «авторских» и других международных классификаций порождает множество противоречий в трактовке симптомов ДЦП и служит основным препятствием для сопоставления результатов различных международных исследований. Так, например, двусторонняя (двойная) гемиплегия в международной клинической практике также получила название квадриплегии, или тетрапареза. С учетом сохраняющихся разногласий в экспертных оценках с применением топографических классификаций ДЦП, межнациональных различий в классификациях на сегодняшний день все большее распространение получают такие термины, как «спастический», «дискинетический» и «атаксический» ДЦП. Спастический ДЦП, в свою очередь, разделяют на двусторонний — спастическая диплегия и спастический тетрапарез и односторонний — гемипаретическая форма. Дискинетический ДЦП в зависимости от преобладающего симптомокомплекса подразделяют на дистонический и хореоатетонидный церебральный паралич. Данный алгоритм клинической оценки двигательных расстройств и нарушений мышечного тонуса при ДЦП все шире применяется в международной практике, что позволяет упростить и унифицировать классификационные подходы к ДЦП [10].

Для достижения единообразия во взглядах на оценку двигательных возможностей пациентов с ДЦП были разработаны различные шкалы. В настоящее время наибольшее международное признание получила функциональная классификация GMFCS [11]. GMFCS — описательная система, учитывающая степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни для 5 возрастных групп пациентов с ДЦП: до 2 лет, от 2 до 4, от 4 до 6, от 6 до 12, от 12 до 18 лет. Шкала GMFCS является общепринятым мировым стандартом оценки функциональных возможностей ребенка с ДЦП, его потребности во вспомогательном реабилитационном оборудовании и средствах для передвижения.

Согласно шкале GMFCS, выделяют 5 уровней развития больших моторных функций:

уровень I — ходьба без ограничений;

уровень II — ходьба с ограничениями;

уровень III — ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения;

уровень IV — самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения;

уровень V — полная зависимость ребенка от окружающих, перевозка в коляске/инвалидном кресле.

Для более точного выявления функциональных возможностей ребенка и определения уровня его моторного развития по шкале GMFCS существуют подробные описания навыков, свойственных для каждого из уровней в каждой возрастной группе, а также перечень принципиальных различий между соседними уровнями.

Различия между уровнями I и II. Дети и подростки со II уровнем имеют ограничения в ходьбе на длинные дистанции и в балансировке. Им может потребоваться использование ручных приспособлений для передвижения, когда они впервые обучаются ходьбе. Возможно использование колесных средств передвижения при путешествии на большие расстояния или в общественных местах. При подъеме и спуске по лестнице необходимо использование перил. Дети со II уровнем ограничены в способности бегать и прыгать.

Различия между уровнями II и III. Дети и подростки со II уровнем способны ходить без ручных приспособлений после 4-летнего возраста, с III уровнем — нуждаются в ручных приспособлениях для передвижения в помещениях и используют колесные средства передвижения на улице и в общественных местах.

Различия между уровнями III и IV. Дети и подростки с III уровнем сидят самостоятельно или требуют незначительной поддержки, более независимы при перемещении стоя, могут ходить, используя ручные приспособления. Дети и подростки с IV уровнем в положении сидя нуждаются в поддержке, ограничены в самостоятельном перемещении, чаще всего транспортируются в ручном инвалидном кресле или используют моторизированную коляску с электроприводом.

Различия между уровнями IV и V. Дети и подростки с V уровнем имеют серьезные ограничения контроля положения головы и туловища, требуют обширной физической помощи другого лица и технологической поддержки. Самостоятельное передвижение возможно, только если ребенок или подросток научится управлять моторизированным инвалидным креслом.

Положительный опыт использования качественной классификации глобальных моторных функций — GMFCS — послужил стимулом к разработке количественных шкал, интегрированных в уже существующую систему оценок. Такими шкалами стали шкалы измерения больших моторных функций GMFM (Gross Motor Function Measure) с 66 (GMFM-66) и 88 (GMFM-88) пунктами оценки. Количественная оценка моторных функций позволяет проводить сравнительный анализ различных реабилитационных методик и технических средств реабилитации и широко используется при проведении клинических исследований. Кроме того, детальное представление заданий каждой группы обращает внимание врача и родителей пациента на достижение определенных целей реабилитации и освоение ребенком конкретного двигательного навыка.

Позднее для каждого уровня по системе GMFCS были рассчитаны кривые и центильные таблицы двигательного развития пациентов с ДЦП, основанные на масштабных популяционных исследованиях с применением оценки по GMFM-66. Их использование имеет не только оценочное, но и прогностическое значение при формировании индивидуальной реабилитационной программы. Кроме того, подобные центильные таблицы позволяют сравнивать динамику моторного развития пациента с ДЦП не с возрастной нормой, а со средними темпами развития детей со сходным уровнем двигательного дефицита. С использованием шкалы GMFM-66 было показано, что дети с разным уровнем по GMFCS достигают 90 % своего максимального потенциального моторного развития в достаточно ранние сроки — к 5 годам при I уровне и к 2 годам 10 мес при V уровне. Дальнейшее приобретение новых двигательных навыков минимально [12]. Эти данные указывают на необходимость максимальной интенсификации восстановительного лечения детей с церебральным параличом именно в раннем возрастном периоде. Длительные наблюдения за детьми с разными уровнями по шкале GMFCS показали, что пациенты с ДЦП с III–V уровнями имели тенденцию к постепенному ухудшению качества двигательных навыков после возраста 7–8 лет, что в основном связывали с развитием вторичных ортопедических осложнений [13].

На основании принципов классификации GMFCS были созданы другие шкалы, учитывающие специфические двигательные функции у детей с ДЦП, — Система классификации двуручной деятельности (Manual Ability Classification System, MACS) [14] и шкала, описывающая коммуникативные возможности (Communication Function Classification System, CFCS) [15]. Использование всех 3 систем классификации (GMFCS, MACS и CFCS) при оценке детей с ДЦП позволяет получить более полное представление о функциональных возможностях ребенка в повседневной жизни, чем использование лишь какой-либо одной из них [16].

При оценке двигательных расстройств у пациентов с ДЦП особое внимание уделяется тестированию спастичности, поскольку длительно существующее нарушение мышечного тонуса постепенно приводит к ограничению функциональных возможностей, формированию двигательного дефицита, нарушению овладения навыками передвижения, затруднению самообслуживания, появлению патологических установок, формированию контрактур, подвывихов и вывихов суставов.

У детей с ДЦП для тестирования спастичности часто применяют модифицированную шкалу Эшворта [17], которая позволяет подробно описать изменения мышечного тонуса, а точнее, сопротивление пассивному растяжению мышцы в каждом из тестируемых сегментов конечности.

В модифицированной шкале Эшворта мышечный тонус оценивается по баллам:

0 — мышечный тонус не повышен;

1 балл — незначительное повышение тонуса мышц, характеризующееся наличием симптома catch (двигательный феномен, или так называемое схватывание мышцы, проявляющийся резким ограничением пассивного движения, но это ограничение можно преодолеть при увеличении внешнего усилия), или минимальным сопротивлением в конце объема движения, при сгибании или разгибании сегмента конечности;

1+ — незначительное повышение тонуса мышц, характеризующееся наличием симптома catch и следующим за ним минимальным сопротивлением на протяжении менее чем 1/2 объема движения;

2 балла — более значительное увеличение тонуса мышц практически во всем объеме движения, но движение производится достаточно легко;

3 балла — значительное увеличение мышечного тонуса, пассивные движения затруднены;

4 балла — пораженные сегменты конечности ригидны при сгибании и разгибании.

Основными недостатками этой шкалы при тестировании пациентов с ДЦП считаются субъективность оценки врачей и недостаточный учет зависимости спастичности от скорости движения в суставе.

В связи с этим в последнее время все чаще предпочтение отдается модифицированной шкале Тардье, более объективной, достоверной и чувствительной системе оценки степени выраженности спастичности, основанной на тестировании мышечного сопротивления при быстром и медленном пассивном движении [18].

Для измерения динамического компонента (спастичности) движение в суставе осуществляют с максимально возможной скоростью. Тот угол в суставе, когда происходит первое «схватывание» мышцы (т.е. когда реализуется рефлекс на растяжение), определяется как R1. Затем пассивное движение в суставе повторяют с минимальной скоростью для оценки наибольшего объема движения в суставе, и этот угол определяют как R2. Разница между углами R2 и R1 отражает потенциально возможное приобретение диапазона движения для ребенка, если спастичность будет нивелирована.

Измерение по шкале Тардье имеет большое практическое значение, так как помогает дифференцировать спастичность и контрактуру и тем самым выбрать мышцы-мишени для коррекции спастичности при проведении ботулинотерапии, позволяет количественно определять степень спастичности и отслеживать ее изменение в ходе лечения.

Безусловно, интегральной оценкой вклада спастичности каждой мышцы в общий стереотип движения пациента с ДЦП является анализ ходьбы. Для школьного возраста применим высокотехнологиче-

ский метод видеоанализа ходьбы с детальной оценкой кинетических и кинематических параметров с одновременной регистрацией биоэлектрической активности мышц во время движения, что служит объективным контролем изменений двигательного стереотипа ребенка на фоне проведения любой двигательной реабилитации [19]. Для детей младшего возраста эффективно применение визуальных шкал оценки ходьбы. Впервые такая шкала была предложена L.A. Koman и соавт. [1]. В дальнейшем эта шкала была дополнена и модифицирована как шкала клинического наблюдения ходьбы (Observational gait scale) (табл. 1) [18]. Авторами был предложен ряд параметров, позволяющих визуально оценить прежде всего соотношение между положением коленного и голеностопного суставов во время фазы опоры. Этот параметр, в свою очередь, помогает определить доминирующую роль спастичности икроножной мышцы («истинный эквинус»)

или мышц hamstring-группы («ложный эквинус») и выделить ключевую причину формирования патологического паттерна ходьбы.

Лечение пациентов с ДЦП — сложная задача, что связано с особенностями патофизиологических изменений в ЦНС и формированием патологического двигательного стереотипа, крайне устойчивого к терапевтическим воздействиям. Масштабы заболевания при ДЦП выходят за рамки только двигательных расстройств и охватывают патологию различных афферентных систем (зрения, слуха, тактильной чувствительности, проприоцепции), когнитивной сферы, речи и др. Все это препятствует созданию единой, общепринятой системы восстановительного лечения. За последние полтора десятилетия были опубликованы соглашения нескольких международных консенсусов по лечению пациентов с ДЦП, основанные на принципах доказательной медицины [2–5].

Таблица 1. Шкала клинического наблюдения ходьбы (по Boyd, Graham, 1999).

Параметр оценки ходьбы	Определение	Правая нога, баллы	Левая нога, баллы
Положение колена в фазу опоры	«Crouch» (колени согнуты)	тяжело > 15°	0
		выражено 10–15°	1
		умеренно < 10°	2
		нейтральная позиция	3
Рекурвация колена		умеренно < 5°	2
		выражено 5–10°	1
		тяжело > 10°	0
			0
Начальный контакт стопы с опорой	Пальцами стопы Передним отделом стопы Полной стопой Пяткой	0	0
		1	1
		2	2
		3	3
Очередность контакта отделов стопы с опорой в фазу опоры	Пальцы стопы/пальцы стопы (эквинус) Полная стопа/ранний отрыв пятки Полная стопа/нет раннего отрыва пятки Периодически — опора на пятку/полную стопу Пятка/передний отдел стопы (нормальный «перекат»)	–1	–1
		0	0
		1	1
		2	2
		3	3
Время отрыва пятки от опоры	Контакт пятки с опорой отсутствует (фиксированный эквинус) Раннее 25 % времени опоры (очень рано) Между 25–50 % времени опоры (несколько раньше нормы) В конце фазы опоры Нет отрыва пятки (плоская стопа, «crouch»-походка — с полусогнутыми коленями)	0	0
		1	1
		2	2
		3	3
		0	0
Положение стопы в фазу опоры	Варусное Вальгусное Нейтральное	0	0
		1	1
		2	2
Площадь опоры	Отчетливый перекрест ног Узкая площадь опоры (минимальное расстояние между коленями) Увеличенная площадь опоры Нормальная площадь опоры (на ширине плеч)	0	0
		1	1
		2	2
		3	3
Использование вспомогательных средств для ходьбы	Ходунки (задние/передние) — с посторонней помощью Ходунки — без посторонней помощи Костыли, трости Без вспомогательных средств на расстояние 10 м	0	0
		1	1
		2	2
		3	3
Изменения, достигаемые с использованием вспомогательных средств для ходьбы	Становится хуже Без изменений Становится лучше	–1	–1
		1	1
		2	2

Примечание. Максимальный итоговый балл (наилучший) — 22 для одной конечности.

В соглашении последнего Европейского консенсуса по применению ботулинотерапии при ДЦП [4] выделено несколько основных подходов к лечению ДЦП:

- 1) методы функциональной терапии (лечебная физкультура, массаж, аппаратная кинезиотерапия и др.);
- 2) консервативное ортопедическое лечение (ортезирование, гипсование и др.);
- 3) лекарственная терапия (оральные антиспастические препараты);
- 4) инъекции препаратов БТА;
- 5) интратекальное введение баклофена;
- 6) ортопедическая хирургия.

Значительное место в структуре лечебных мероприятий при ДЦП занимают методы, направленные на снижение спастичности — ведущего клинического симптома более чем у 80 % пациентов с церебральным параличом. Выбор лечебного подхода зависит от тяжести состояния и возраста ребенка. Методы функциональной терапии и консервативное ортопедическое лечение используют с самого раннего возраста. Ботулинотерапия дополняет лечение ДЦП, когда проявления спастичности становятся значимыми и негативно влияют на функциональную активность и двигательное развитие ребенка. Сочетанное применение этих подходов, непрерывность лечения с коррекцией всех коморбидных нарушений — основа высокой эффективности комплексной помощи пациентам с ДЦП. При генерализованной спастичности прибегают к интратекальному введению баклофена. Ортопедохирургическая коррекция показана при формировании фиксированных контрактур и дистопий суставов. Применение оральных антиспастических препаратов при ДЦП часто бывает ограничено ввиду развития системных побочных реакций при достижении эффективных дозировок. Ботулинотерапия при ДЦП, как правило, применяется с 2-летнего возраста и показана в 50–75 % случаев в зависимости от уровня двигательного развития по шкале GMFCS.

При лечении 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 [20].

Цели лечения спастичности при ДЦП с применением БТА должны быть сформулированы для каждого ребенка в зависимости от формы ДЦП, степени тяже-

сти двигательных нарушений, возраста пациента и других факторов. Ставятся следующие цели:

- улучшение двигательных функций и оптимизация двигательного паттерна (для детей с уровнями I–III по шкале GMFCS);
- облегчение ухода за малокурабельными и обездвиженными пациентами (для детей с уровнями IV–V по шкале GMFCS);
- снижение спастичности для улучшения переносимости физических методов реабилитации (массажа, кинезиотерапии, лечебной физкультуры), облегчения и повышения эффективности консервативного ортопедического лечения (ношения шин, ортезов, лонгет и др.);
- профилактика формирования контрактур и вывихов в суставах;
- купирование мышечных спазмов и боли, обусловленных спастичностью;
- уменьшение косметического дефекта.

Доказательная база применения ботулинотерапии при ДЦП. В отчете Американской академии неврологии о терапевтическом применении БТА при двигательных расстройствах сформулированы следующие рекомендации [21]:

1) инъекции БТА в икроножные мышцы при спастическом эквинусе (эквинусной установке стоп) следует использовать как метод выбора с уровнем доказательности А, при этом нет убедительных данных о необходимости дополнительных инъекций в камбаловидную мышцу или другие мышцы;

2) инъекции БТА следует рассматривать как метод выбора для лечения спастичности аддукторов бедра и контроля боли у пациентов после операции удлинения аддукторных мышц с уровнем доказательности В;

3) при спастичности верхней конечности инъекции БТА следует рассматривать как метод выбора с уровнем доказательности В.

В 2010 г. Американской академией неврологии и Обществом детской неврологии был представлен отчет о фармакологическом лечении спастичности у детей и подростков с ДЦП [22]. На основании анализа публикаций в научной медицинской литературе авторами 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.

Несмотря на то, что лечение спастичности верхней конечности при ДЦП с применением препаратов БТА

в большинстве стран проводится off-label (за пределами официальных показаний), накоплен большой международный опыт, обосновывающий необходимость включения данного метода в комплекс реабилитационных программ при ДЦП. Так, в Кокрановском обзоре «выявлен высокий уровень доказательности эффективности инъекций БТА как дополнения к реабилитации функции верхних конечностей у детей со спастическими формами ДЦП. При сравнении с плацебо или отсутствием лечения одни инъекции БТА не показали достаточной эффективности» [23]. В систематическом обзоре и метаанализе, посвященном коррекции дисфункции руки при врожденном гемипарезе, также утверждается, что «ни один из терапевтических подходов не является преимущественным, но инъекции БТА улучшают результаты других мероприятий по реабилитации функции верхних конечностей» [24].

Таким образом, если рассматривать ботулинотерапию с позиций доказательной медицины, показанием для назначения БТА при ДЦП является локальная или сегментарная спастичность нижних и/или верхних конечностей [22], при этом, если при наличии показаний этот метод лечения не используется, то можно говорить о том, что лечение проводится не в полном объеме.

Механизм действия препаратов БТА при лечении двигательных расстройств обусловлен развитием хемоденервации, т. е. прямым, периферическим влиянием на двигательные волокна (на нервно-мышечную передачу), когда на пресинаптическом уровне происходит нарушение высвобождения ацетилхолина (АХ) [25, 26].

Данный механизм действия БТА был открыт более 60 лет назад, когда в 1949 г. А. Burch и соавт. показали, что ботулинический нейротоксин блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах [27]. Получение Е. Schantz в 1979 г. высокоочищенного БТА, пригодного для терапевтических целей, позволило начать применение БТА в качестве лекарственного средства.

После введения препарата БТА в мышцу через некоторое время (от нескольких часов до нескольких дней или даже недель) наблюдается миорелаксация, которая обусловлена нарушением высвобождения АХ из терминали двигательного нерва. Это действие БТА развивается 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 аминоконца тяжелой цепи нейротоксина

(или мембранная транслокация); 4) легкая цепь нейротоксина вызывает гидролиз транспортного белка SNAP-25, что приводит к невозможности формирования транспортного комплекса и соединения синаптического пузырька, содержащего АХ, с пресинаптической мембраной (или блокирование выделения АХ) [28]. В итоге это обуславливает невозможность выхода АХ в синаптическую щель и связывания с рецепторами на постсинаптической мембране. Таким образом, из-за описанных изменений в терминали двигательного аксона развивается химическая денервация и блок проведения импульса с нерва на мышцу. Это, в свою очередь, приводит к миорелаксации, которая обуславливает снижение спастичности мышцы.

При введении препарата БТА в мышцу развивается не только ее миорелаксация, также меняются взаимодействия между мышцами-синергистами и антагонистами. При расслаблении мышцы резко снижается патологическая афферентация, 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) [29–31]. Таким образом, при введении препарата БТА в мышцу при спастичности и дистонии 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. В ряде случаев изменение афферентации вследствие введения препаратов БТА имеет 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 прямое антиноцицептивное действие БТА, обусловленное комплексным механизмом воздействия на периферическом и центральном уровнях нервной системы, которое напрямую не зависит от воздействия на нервно-мышечную передачу. Исследования наиболее изученного препарата БТА onabotulinumtoxinA (Ботокс) показали, что в зоне действия препарата ингибируется высвобождение альгогенных провоспалительных медиаторов, таких как глутамат, кальцитонин-генсвязанный пептид и субстанция Р из периферических терминалей первичных афферентов

(ноцицепторов), что играет важную роль в процессах вазодилатации, нейрогенного воспаления и генерации боли [32–34]. Блокирование высвобождения этих нейротрансмиттеров подавляет нейрогенное воспаление, что, в свою очередь, подавляет периферическую сенситизацию ноцицептивных нервных волокон. В результате в ЦНС поступает меньше болевых сигналов с периферии и (вторично) снижается центральная сенситизация [35]. Биологические эффекты Ботокса обратимы и длятся около 3 мес, а клинические эффекты ботулинотерапии могут быть более длительными — до 6 мес, а в ряде случаев и дольше.

Применение БТА при спастичности и дистонии приводит не только к регрессу патологических двигательных феноменов, но и к купированию болевого синдрома, который часто наблюдается при спастичности у взрослых и детей, цервикальной дистонии и некоторых других формах дистоний, хотя генез болевых проявлений при данных состояниях может быть различен. Такой комплексный эффект Ботокса при спастичности и дистониях связывают с одномоментными, напрямую не зависящими друг от друга влияниями на двигательные и чувствительные нервы, в основе которых лежит единый механизм химического блокирования высвобождения нейромедиаторов вследствие целевого разрушения нейротоксином транспортного белка SNAP-25 [36].

Подходы к ботулинотерапии при ДЦП. Выбор мышц-мишеней является одним из самых сложных и ответственных этапов ботулинотерапии. Поскольку изолированное локальное повышение тонуса в одной группе мышц наблюдается крайне редко, важно определить ключевые проявления спастичности, ведущие к формированию патологического двигательного стереотипа. Инъекции препаратов БТА в ключевые мышцы позволяют не только снизить спастичность мышц-мишеней, но и изменить стереотип движения в целом.

При выборе мышц-мишеней для инъекций БТА при ДЦП следует учитывать:

- 1) степень спастичности;
- 2) распределение спастичности в разных мышечных группах;
- 3) степень пареза каждой мышцы-мишени и ее антагониста;
- 4) выраженность нарушения реципрокных взаимоотношений мышц синергистов-антагонистов;
- 5) наличие и степень выраженности патологических тонических рефлексов и их влияние на мышцу-мишень;
- 6) наличие и степень выраженности патологических синергий и синкинезий в зоне инъекций;
- 7) уровень двигательного развития ребенка;
- 8) наличие мотивации к лечению.

Учет всех перечисленных факторов, а также четкая формулировка ожидаемых результатов ботулинотерапии и целей реабилитации позволяют при наличии

сложных двигательных нарушений выбрать приоритетные мышцы-мишени для инъекций БТА и оптимально использовать возможности метода на конкретном этапе двигательного развития ребенка.

Кому показаны инъекции препарата Ботокс в первую очередь? Прежде всего это пациенты с ДЦП с фокальной спастичностью:

- с эквинусной установкой стопы;
- аддукторным спазмом;
- спастичностью мышц ноги или руки при гемипаретической форме ДЦП;
- в возрасте от 2 до 5–6 лет, когда возможно максимально модифицировать течение заболевания и отсрочить, упростить или вообще избежать хирургического вмешательства;
- со спастичностью и сопутствующим болевым синдромом, поскольку при этом учитывается доказанное сенсомоторное действие препарата Ботокс.

Взгляды на необходимые дозы БТА для лечения ДЦП значительно менялись в течение последних 20 лет. В первой работе, посвященной применению БТА при ДЦП, описаны достаточно низкие дозы препарата Ботокс — 1–2 ЕД/кг массы тела, преимущественно в икроножные мышцы. Вследствие этого общая доза БТА соответствовала дозе на одну мышцу [1]. Но, несмотря на небольшие дозы, в работе было отмечено снижение спастичности через 12–72 ч после инъекций, при этом длительность эффекта составляла 3–6 мес.

В последующие годы были проведены многочисленные рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования по применению Ботокса при ДЦП. В этих исследованиях доза препарата в икроножные мышцы была увеличена (до 4 ЕД/кг массы тела), соответственно общая доза также была выше [37–39]. Это приводило к достоверному улучшению ходьбы в течение 2–12 мес после инъекций, что было верифицировано видеоанализом движений с расчетом кинетических и кинематических параметров [37] или оценкой врачом в баллах по специально разработанной визуальной шкале [38]. Также было показано, что БТА может достоверно улучшить не только тонус, но и двигательную функцию, тестированную по шкале GMFM-88, у пациентов с гемипаретической формой ДЦП через 3 и даже 6 мес после однократных инъекций [39]. В одной из этих работ специально анализировались нежелательные явления, которые в группе лечения препаратом Ботокс составили 17 % [38]. Они все были легкой или умеренной степени тяжести и купировались самостоятельно без дополнительного лечения.

В работе I.S. Corry и соавт. [40] доза для икроножных мышц была еще выше — 6–8 ЕД/кг массы тела и соответственно общая доза колебалась в диапазоне от 80 ЕД до 200 ЕД препарата Ботокс. Было показано значительное снижение спастичности, и наряду с этим

отмечалось улучшение кинематики ходьбы, что подтверждалось результатами видеоанализа ходьбы. Среди побочных эффектов инъекций БТА доминировал один — боль в икроножных мышцах.

В последнее десятилетие в литературе, посвященной ботулинотерапии при ДЦП, доминирует мнение о необходимости применения многоуровневого подхода. Это означает, что при наличии показаний инъекции необходимо выполнять в несколько групп мышц, отвечающих за разные функции и расположенных на разных анатомических уровнях (голень, бедро, тазовый пояс, предплечье, плечо, плечевой пояс). При многоуровневом подходе общая доза БТА на 1 процедуру должна быть увеличена.

Впервые подобный подход был предложен в «Рекомендациях по использованию ботулинического токсина типа А в лечении ДЦП», в составлении которых принимали участие 15 специалистов из разных стран [2]. В этих рекомендациях был предложен следующий алгоритм расчета доз препарата Ботокс:

- 1) 3–6 ЕД/кг массы тела для крупной мышцы нижних конечностей;
- 2) 2–3 ЕД/кг массы тела для мышцы верхних конечностей, расположенных выше локтя;
- 3) 0,5–2 ЕД/кг массы тела для мышц предплечья, задней большеберцовой мышцы, длинного сгибателя большого пальца и других мелких мышц;
- 4) для мелких мышц кисти (приводящей большой палец, противопоставляющей большой палец, червеобразных мышц) требуются еще меньшие дозы. Так, для мышцы, приводящей большой палец, рекомендуется использовать 5–7,5 ЕД Ботокса, если мышца участвует в сжатии кисти, и 10 ЕД — если нет;
- 5) общая доза составляет до 12 ЕД/кг массы тела, при этом максимальная доза для ребенка за 1 сессию не должна превышать 300 ЕД Ботокса;
- 6) частота инъекций не должна превышать 1 раза в 3 мес.

Похожий многоуровневый подход впоследствии был рекомендован группой немецких экспертов [41] и американскими врачами [42]. В работе L.A. Коман и соавт. [42] была представлена таблица диапазонов доз препарата Ботокс для большинства мышц рук и ног, в которые производят инъекции БТА при ДЦП. Кроме того, в этой публикации впервые было предложено описание паттернов спастичности и соответствующий им выбор мышц-мишеней при спастичности верхних и нижних конечностей.

Дальнейшие исследования показали, что при применении еще более высоких общих доз БТА и при условии их распределения на большое число мышц и точек введения частота системных побочных эффектов остается редкой [43]. Это нашло отражение на Европейском консенсусе 2006 г. по применению БТА у детей с церебральным параличом [3]. В соглашении консенсуса рекомендованный безопасный диапазон доз пре-

парата Ботокс составил 6–25 ЕД/кг массы тела, а общая доза — 400–600 ЕД за 1 инъекционную сессию.

Однако на последнем Европейском консенсусе по использованию БТА у детей с церебральным параличом 2009 г. рекомендованный диапазон доз препарата Ботокс несколько изменился — 1–20 ЕД/кг массы тела (в ряде случаев возможно применение до 25 ЕД/кг массы тела), а общая доза — 400 ЕД за 1 инъекционную сессию (в ряде случаев возможно применение до 600 ЕД), диапазон максимальной дозы на 1 точку введения — 10–50 ЕД [4].

В соглашении последнего международного консенсуса по лечению спастичности мышц нижних конечностей отмечается тенденция к некоторому снижению общей дозы препарата Ботокс на процедуру: 16–20 ЕД/кг массы тела для пациентов с ДЦП с уровнями I–IV по шкале GMFGS без факторов риска развития системных побочных эффектов и 12–16 ЕД/кг массы тела 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.) [5].

Появились единичные сообщения о том, что при работе с высокими дозами БТА (общей дозой более 20 ЕД/кг массы тела и дозой выше 6 ЕД/кг массы тела для отдельной мышцы) следует соблюдать особую осторожность, поскольку:

- 1) в клиническом наблюдении у ребенка с тяжелым (V уровень по GMFCS) церебральным параличом было показано ухудшение дыхательной функции и функции ороральных мышц, что связывали с развитием системного побочного действия БТА [44];
- 2) отмечался клинический случай развития системного ботулизма у ребенка с большим превышением дозы БТА — 40 ЕД/кг массы тела [45];
- 3) было показано, что доза 6 ЕД/кг массы тела для трехглавой мышцы голени (икроножные + камбаловидная) не приводят к лучшим результатам, чем более низкие дозы [46].

Суммируя все приведенные выше данные можно утверждать, что:

- достаточно высокие дозы Ботокса (15–20 ЕД/кг массы тела) у большинства детей с ДЦП безопасны и хорошо переносятся [47];
- применение Ботокса при ДЦП в качестве длительного, многоуровневого лечения высокими дозами может рассматриваться как безопасный и стабильный терапевтический подход [22, 48];
- необходима осторожность при использовании высоких доз Ботокса у пациентов с тяжелыми двигательными проявлениями ДЦП и псевдобульбарными нарушениями [5].

Согласно официальной инструкции в России препарат Ботокс следует применять при лечении спастичности и эквинотической деформации стопы у детей с ДЦП с возраста 2 лет. При этом рекомендовано

Таблица 2. Дозы препарата Ботокс

Мышца	Med дозы, ЕД (ЕД/кг)	Min – max, ЕД (ЕД/кг)	25–75 % ЕД (ЕД/кг)
Круглый пронатор	10 (0,7)	5–50 (0,3–1,9)	10–15 (0,4–1,0)
Двуглавая плеча + плечевая	20 (1,5)	10–70 (0,5–4,0)	15–30 (1,0–1,7)
Плечелучевая	10 (0,6)	5–25 (0,5–0,9)	5–15 (0,5–0,8)
Трехглавая плеча	15 (1,3)	5–25 (0,5–1,9)	15–20 (1,0–1,5)
Лучевой сгибатель кисти	20 (0,6)	10–30 (0,3–1,8)	10–25 (0,5–1,0)
Локтевой сгибатель кисти	20 (0,6)	10–30 (0,3–1,8)	10–25 (0,5–1,0)
Поверхностный и глубокий сгибатели пальцев кисти	30 (1,3)	15–60 (0,9–2,0)	20–50 (0,9–1,3)
Приводящая первый палец кисти + короткий и длинный сгибатели первого пальца	5 (0,4)	5–15 (0,3–0,8)	5–10 (0,3–0,4)
Большая грудная	15 (1,0)	10–30 (0,5–2,4)	10–20 (0,8–1,2)
Длинная, большая и короткая приводящие мышцы бедра	30 (2,1)	20–60 (0,9–2,9)	20–30 (1,3–2,4)
Тонкая	20 (1,3)	5–40 (0,5–2,7)	15–30 (1,3–2,2)
Полусухожильная + полуперепончатая	30 (2,2)	10–100 (1,0–3,6)	20–40 (1,5–2,7)
Прямая мышца бедра	15 (1,1)	10–30 (0,9–2,2)	10–30 (1,0–2,2)
Икроножная	40 (2,7)	20–180 (1,3–5,2)	30–55 (2,3–3,2)
Камбаловидная	30 (1,3)	20–40 (1,0–1,6)	20–40 (1,1–1,4)
Задняя большеберцовая	40 (1,5)	20–40 (0,9–2,2)	30–40 (1,1–1,9)

вводить раствор препарата в 2 точки каждой головки икроножной мышцы (медиальной и латеральной). При гемиплегической 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 проводят инъекции в приводящие мышцы бедра. При гемиплегической форме ДЦП препарат можно вводить в мышцы-сгибатели предплечья [49]. Однако в инструкции по применению препарата Ботокс отсутствуют рекомендации по расчету дозы в мышцы бедра и предплечья, также инъекции в другие мышцы ноги или руки. При наличии показаний к инъекциям в данные мышцы, применение препарата происходит в рамках off-label-показаний.

Поскольку при ДЦП отсутствуют единые стандарты для расчета доз препаратов БТА, необходимо создание локальных и в дальнейшем национальных рекомендаций (или консенсусных соглашений) по проведению ботулинотерапии у детей с ДЦП по off-label-показаниям, основанных на опыте крупных научных медицинских учреждений, на исследованиях с большим числом наблюдений подобных пациентов, и дающих возможность не только оценить ближайшие результаты лечения, но и проспективно отслеживать нежелательные явления и динамику моторного развития пациентов.

С целью расчета оптимального диапазона доз для отдельных мышц верхних и нижних конечностей в ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (ФГБНУ НЦЗД) был проведен подробный анализ доз препарата БТА Ботокс, применявшегося в виде однократных инъекций для коррекции спастичности у детей с церебральным параличом.

Для препарата Ботокс были проанализированы дозы, введенные при первичной инъекционной сессии 54 пациентам с ДЦП в 181 мышцу верхних и 126 мышц нижних конечностей. Диапазоны доз, медианы и интерквартильные размахи представлены в таблице 2.

Инъекции БТА в мышцы, не описанные в официальной инструкции к препарату, проводились off-label по разрешению Локального этического комитета ФГБНУ НЦЗД, после подписания информированного согласия представителем пациента.

Максимальная общая доза Ботокса, использованная нами за весь период наблюдения, составила 20 ЕД/кг, что соответствует рекомендациям Европейского консенсуса по ботулинотерапии при ДЦП [4] и принципам расчета доз препарата при многоуровневых инъекциях [48].

Ориентиром при расчете рекомендуемых диапазонов доз БТА были выбраны интерквартильные размахи доз, использованные при однократных инъекциях, применение которых позволило достичь клинически значимого снижения спастичности без развития нежелательной слабости. Полученные на описанной вы-

борке пациентов значения откорректированы с учетом размеров мышц, доли пациентов с тем или иным уровнем спастичности и клинического эффекта. Рекомендуемые диапазоны доз (ЕД/кг массы тела) препаратов Ботокс следующие:

- круглый пронатор — 0,4–1,0;
- двуглавая плеча + плечевая — 1,0–3,0;
- плечелучевая — 0,5–1,0;
- трехглавая плеча — 1,0–1,5;
- лучевой сгибатель кисти — 0,5–1,0;
- локтевой сгибатель кисти — 0,5–1,0;
- поверхностный и глубокий сгибатели пальцев кисти — 0,9–1,3;
- приводящая I палец кисти + короткий и длинный сгибатели I пальца — 0,3–0,5;
- большая грудная — 0,8–2,0;
- длинная, большая и короткая приводящие мышцы бедра — 1,5–3,0;
- тонкая — 1,0–2,2;
- полусухожильная + полуперепончатая — 1,5–3,0;
- прямая мышца бедра — 1,0–2,0;
- икроножная — 2,5–4,0;
- камбаловидная — 1,0–1,5;
- задняя большеберцовая — 1,0–2,5.

У ряда пациентов дополнительные инъекции БТА осуществлялись в мышцы, которые не указаны в представленных выше таблицах, поскольку они редко вовлекались в патологический двигательный паттерн при ДЦП и для них сложно было рассчитать рекомендуемый диапазон доз.

У детей с церебральным параличом спастичность только в икроножных мышцах отмечается достаточно редко. Однако эта ситуация идеальна для проведения ботулинотерапии, а выбор дозы должен проводиться в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата. В большинстве случаев при ДЦП отмечается спастичность в нескольких группах мышц, что требует применения многоуровневого подхода. При выборе мышц для инъекций и, соответственно, для расчета общей дозы препарата БТА нельзя механически производить суммирование средней дозы для каждой мышцы со спастичностью. Необходимо выбрать мышцы, наиболее вовлеченные в патологический двигательный стереотип. Дозу для мышц, выполняющих сходную функцию, необходимо несколько уменьшить для того, чтобы избежать избыточной слабости. Это также позволит чрезмерно не увеличивать общую дозу на процедуру. Ниже предлагаем несколько коротких клинических примеров с разбором распределения дозы препарата Ботокс по мышцам-мишеням.

Пример 1. Ребенок 5 лет, с диагнозом ДЦП, правосторонний гемипарез. По шкале GMFCS — II уровень. Родился в срок. Оценка по шкале Ангар — 7/8 баллов. Выписан из роддома на 6-е сутки. Диагноз ДЦП поставлен в 11 мес. Регулярно (1–2 раза в год) проходил курсы

восстановительного лечения. В настоящее время при осмотре отмечается повышение мышечного тонуса, наиболее выраженное в мышцах правого плеча (плечевая мышца, плечелучевая, двуглавая мышца плеча), предплечья (круглый пронатор, лучевой и локтевой сгибатели кисти), кисти (мышца, приводящая первый палец кисти), а также в икроножных мышцах справа. Во всех перечисленных мышцах при тестировании по шкале Эшворта повышение мышечного тонуса было определено в 2 балла. Определяется сгибательная установка в локтевом суставе, пронаторная установка предплечья и сгибательная установка лучезапястного сустава справа, эквинусная установка правой стопы. Трицепс-тест: при согнутом колене — 80°, при разогнутом колене — 100°. Функция хвата справа сформирована недостаточно. Сухожильные рефлексы оживлены, преимущественно справа. При ходьбе начало опоры с носка. Груднопоясничный сколиоз. Психическое и речевое развитие соответствует возрасту. Масса тела ребенка — 15 кг.

Расчет дозы Ботокса:

плечевая мышца справа — 1 ЕД/кг массы тела;
двуглавая плеча справа — 1 ЕД/кг массы тела;
плечелучевая мышца справа — 0,7 ЕД/кг массы тела;
круглый пронатор справа — 1 ЕД/кг массы тела;
лучевой сгибатель кисти справа — 1 ЕД/кг массы

тела;

локтевой сгибатель кисти справа — 1 ЕД/кг массы

тела;

мышца, приводящая первый палец кисти справа — 0,3 ЕД/кг массы тела;

медиальная головка икроножной мышцы справа — 2,5 ЕД/кг массы тела;

латеральная головка икроножной мышцы справа — 1,5 ЕД/кг массы тела.

Общая доза составила 10,0 ЕД/кг массы тела, т. е. 150 ЕД препарата Ботокс. Дозы в плечевую, плечелучевую и двуглавую мышцы, поскольку они являются синергистами, выбраны по нижней границе рекомендованного диапазона. Доза на икроножную мышцу составила 4,0 ЕД/кг массы тела в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, а распределение большей части общей для икроножной мышцы дозы в медиальную головку обусловлено ее большим анатомическим размером.

Через 1 мес после процедуры было показано снижение спастичности по шкале Эшворта как минимум на 1 балл для всех инъецированных мышц. Выраженность сгибательно-пронаторной установки в правой руке значительно уменьшилась, что стало особенно заметно при ходьбе. Ребенок при стоянии смог полностью опуститься на пятку, а при ходьбе появилась возможность опоры на полную стопу. Нежелательных явлений на фоне проведения лечения не было.

Пример 2. Ребенок 3 лет, с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия. По шкале GMFCS — III уровень. Ребенок родился на 30-й неделе беременности. Масса тела при ро-

ждении — 1350 г. Оценка по шкале Ангара — 5/7 баллов. Из роддома ребенок на 6-е сутки переведен в отделение для недоношенных детей, где находился 1 мес. Диагноз ДЦП поставлен в 1 год 3 мес. Регулярно (2–3 раза в год) проходил курсы восстановительного лечения в амбулаторных условиях. В настоящее время при осмотре отмечается повышение мышечного тонуса, наиболее значимое в мышцах рук (плечевая мышца, круглый пронатор, мышца, приводящая первый палец кисти) и ног (приводящие мышцы, тонкая мышца, икроножные мышцы) с обеих сторон. Во всех перечисленных мышцах при тестировании по шкале Эшворта повышение мышечного тонуса было определено в 2 балла. Определяются сгибательная установка в локтевом суставе и пронаторная установка предплечья с 2 сторон, приведение бедер и их внутренняя ротация, эквинусная установка стоп. Трицепс-тест: при согнутом колене — 80°, при разогнутом колене — 110°. Функция хвата сформирована недостаточно. Сухожильные рефлексы оживлены, зоны вызывания рефлексов расширены. Ребенок может самостоятельно стоять и ходить на небольшие расстояния. При ходьбе начало опоры с носка, ходьба неуверенная. Грудной кифоз. Отмечается негрубое отставание в психическом и речевом развитии. Масса тела ребенка — 12 кг.

Расчет дозы Ботокса:

плечевая мышца справа — 2 ЕД/кг массы тела;
плечевая мышца слева — 2 ЕД/кг массы тела;
круглый пронатор справа — 1 ЕД/кг массы тела;
круглый пронатор слева — 1 ЕД/кг массы тела;
мышца, приводящая I палец кисти справа — 0,5 ЕД/кг массы тела;
мышца, приводящая I палец кисти слева — 0,5 ЕД/кг массы тела;
длинная приводящая мышца справа — 1 ЕД/кг массы тела;
длинная приводящая мышца слева — 1 ЕД/кг массы тела;
большая приводящая мышца справа — 1 ЕД/кг массы тела;
большая приводящая мышца слева — 1 ЕД/кг массы тела;
тонкая мышца справа — 1,5 ЕД/кг массы тела;
тонкая мышца слева — 1,5 ЕД/кг массы тела;
медиальная головка икроножной мышцы справа — 2,0 ЕД/кг массы тела;
латеральная головка икроножной мышцы справа — 1,0 ЕД/кг массы тела;
медиальная головка икроножной мышцы слева — 2,0 ЕД/кг массы тела;
латеральная головка икроножной мышцы слева — 1,0 ЕД/кг массы тела.

Общая доза составила 18 ЕД/кг массы тела, т. е. 216 ЕД препарата Ботокс. Дозы в длинную и большую приводящую мышцы выбраны ближе к нижней границе рекомендованного диапазона, поскольку они являются синер-

гистами. Доза в каждую икроножную мышцу составила 3,0 ЕД в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата, а увеличение дозы в медиальную головку обусловлено ее большим анатомическим размером.

Через 1 мес после процедуры было показано снижение спастичности по шкале Эшворта как минимум на 1 балл для всех инъектированных мышц. Выраженность сгибательно-пронаторной установки в руках значительно уменьшилась, что стало особенно заметно при манипуляции с предметами. При стоянии ребенок опирается на полную стопу. При медленном темпе ходьбы появилась возможность начинать опору с пятки. Также практически нивелировались приведение бедер и их внутренняя ротация. Нежелательных явлений на фоне проведения лечения не было.

Пример 3. Ребенок 4,5 лет, с диагнозом ДЦП, спастическая диплегия. По шкале GMFCS — IV уровень. Ребенок родился на 27-й неделе беременности. Масса тела при рождении — 870 г. Оценка по шкале Ангара — 4/5 баллов. Из роддома ребенок на 2-е сутки переведен в отделение для недоношенных детей, где находился 2 мес. Диагноз ДЦП поставлен в 11 мес. Регулярно (2–3 раза в год) проходил курсы восстановительного лечения в условиях стационара и амбулаторно. В настоящее время отмечается грубое отставание в двигательном развитии: ребенок самостоятельно переворачивается со спины на живот и обратно, сидит с небольшой опорой на руку, стоит у опоры. Данные осмотра: значительное повышение мышечного тонуса в мышцах рук (по шкале Эшворта большие грудные мышцы — 1 балл, плечевая мышца, круглый пронатор, мышца, приводящая I палец кисти, — 2 балла) и ног (подвздошно-поясничная мышца — 2 балла, тонкая мышца — 2 балла, полусухожильная и полуперепончатые мышцы — 3 балла, икроножные мышцы — 1 балл) с обеих сторон. Определяются сгибательная установка в локтевом суставе и пронаторная установка предплечья с 2 сторон, сгибательная установка в бедренном и коленном суставе, приведение бедер и их внутренняя ротация, эквинусная установка стоп. Трицепс-тест: при согнутом колене — 50°, при разогнутом колене — 70°. Функция хвата справа сформирована недостаточно. Сухожильные рефлексы оживлены, зоны вызывания рефлексов расширены, клonusы обеих стоп. Грудной кифоз выражен значительно, особенно при сидении. Отмечается отставание в психическом и речевом развитии. Масса тела ребенка — 14 кг.

Расчет дозы Ботокса:

большая грудная мышца справа — 1,0 ЕД/кг массы тела;
большая грудная мышца слева — 1,0 ЕД/кг массы тела;
плечевая мышца справа — 2 ЕД/кг массы тела;
плечевая мышца слева — 2 ЕД/кг массы тела;
круглый пронатор справа — 1 ЕД/кг массы тела;

круглый пронатор слева — 1 ЕД/кг массы тела;
 мышца, приводящая I палец кисти справа — 0,5 ЕД/кг массы тела;
 мышца, приводящая I палец кисти слева — 0,5 ЕД/кг массы тела;
 подвздошно-поясничная мышца справа — 2 ЕД/кг массы тела;
 подвздошно-поясничная мышца слева — 2 ЕД/кг массы тела;
 тонкая мышца справа — 1,5 ЕД/кг массы тела;
 тонкая мышца слева — 1,5 ЕД/кг массы тела;
 полусухожильная/полуперепончатая мышцы справа — 2 ЕД/кг массы тела;
 полусухожильная/полуперепончатая мышцы слева — 2 ЕД/кг массы тела.

Общая доза составила 20 ЕД/кг массы тела, т.е. 280 ЕД препарата Ботокс. Ввиду выраженной спастичности практически всех мышц-мишеней выбраны средние значения дозы рекомендованного диапазона. Несмотря на наличие эквинуса в положении стоя, инъекции в икроножные мышцы не проводили, поскольку при мануальном тестировании обнаружено избыточное тыльное сгибание и повышенная подвижность в голеностопных суставах, что указывает на слабость икроножных мышц.

Через 1 мес после процедуры было показано снижение спастичности по шкале Эшворта как минимум на 1 балл для всех инъектированных мышц. Выраженность сгибательно-пронаторной установки в руке уменьшилась. Также в меньшей степени стали выражены сгибатель-

ные установки в коленном и тазобедренном суставах. Среди нежелательных явлений были отмечены боль в местах инъекций в мышцах бедра и микрогематомы, которые купировались в течение 2 дней без дополнительного лечения.

Представленные клинические случаи показывают, что у детей с многоуровневой спастичностью необходимо увеличение общей дозы препарата Ботокс на процедуру инъекций. По нашему мнению, общая доза до 12 ЕД/кг массы тела при гемипаретической форме ДЦП и до 20 ЕД/кг массы тела при двустороннем поражении безопасны и показывают высокую клиническую эффективность. Рекомендуемые диапазоны доз препарата Ботокс носят исключительно рекомендательный характер. Они основаны на тщательном анализе международных научных данных по многоуровневому подходу к ботулинотерапии при ДЦП, а также на результатах собственных, одобренных Локальным этическим комитетом исследований эффективности и безопасности инъекций БТА у детей с церебральным параличом. Предложенный диапазон доз является одним из первых примеров отечественных локальных рекомендаций, к созданию которых, авторы надеются, подключатся и другие центры с большим опытом работы с БТА при ДЦП. Следует еще раз подчеркнуть, что оценка каждого пациента с ДЦП при определении дозы препарата должна рассматриваться с учетом целей лечения, уровня спастичности, размеров мышц и степени функциональных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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 Neurol* 2010;17(Suppl 2):9–37.
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. Батышева Т.Т., Быкова О.В., Виноградов А.В. Приверженность семьи к лечению ребенка с неврологической патологией. *Журн неврол и психиатр им. С.С. Корсакова* 2012;7(2): 56–63.
9. Семенова К.А., Махмудова Н.М. Медицинская реабилитация и социальная адаптация больных детским церебральным параличом. Ташкент: Медицина, 1979. 487 с.
10. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000;42(12):816–24.
11. 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.
12. Palisano R.J. A collaborative model of service delivery for children with movement disorders: a framework for evidence-based decision making. *Phys Ther* 2006;86(9): 1295–305.
13. Hanna S.E., Rosenbaum P.L., Bartlett D.J. et al. Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(4):295–302.
14. Eliasson A.C., Krumlinde-Sundholm L., Rösblad B. et al. The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006;48(7):549–54.
15. Hidecker M.J., Paneth N., Rosenbaum P.L. et al. Developing and validating the Communication Function Classification System for individuals with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(8):704–10.
16. Hidecker M.J., Ho N.T., Dodge N. et al. Inter-relationships of functional status in cerebral palsy: analyzing gross motor function, manual ability, and communication function classification systems in children. *Dev Med Child Neurol* 2012;54(8):737–42.
17. Bohannon R.W., Smith M.B. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther* 1987;67(2): 206–7.
18. 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.
19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
 23. Hoare B.J., Wallen M.A., Imms C. et al. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy (UPDATE). *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1):CD003469.
 24. 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):1111–22.
 25. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. *Нервно-мышечные болезни* 2013;2:6–18.
 26. Dressler D. Clinical applications of botulinum toxin. *Curr Opin Microbiol* 2012;15(3):325–36.
 27. Burgen A., Dickens F., Zatman L.J. The action of botulinum toxin on the neuromuscular junction. *J Physiol* 1949;109:10–24.
 28. Grissom J.R. Chemical denervation. In book: *Electrodiagnostic medicine*, 2nd edition (Eds. D. Dumitru, M.J. Zwarts, A.A. Amato). Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 2002. P. 479–512.
 29. 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.
 30. Giladi N. The mechanism of action of botulinum toxin type A in focal dystonia is most probably through its dual effect on efferent (motor) and afferent pathways at the injected site. *J Neurol Sci* 1997;152: 132–5.
 31. Dressler D., Saberi F.A., Barbosa E.R. Botulinum toxin: mechanisms of action. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:180–5.
 32. Aoki K.R. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003;43 (Suppl. 1): 9–15.
 33. Aoki K.R. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26 (5):785–93.
 34. Durham P.L., Cady R. Insights into the mechanism of onabotulinumtoxinA in chronic migraine. *Headache* 2011;51 (10):1573–7.
 35. Gazerani P., Pedersen N.S., Staahl C. et al. Subcutaneous Botulinum toxin type A reduces capsaicin-induced trigeminal pain and vasomotor reactions in human skin. *Pain* 2009;141(1–2):60–9.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. Corry I.S., Cosgrove A.P., Duffy C.M. et al. Botulinum toxin A compared with stretching casts in the treatment of spastic equinus: a randomised prospective trial. *J Pediatr Orthop* 1998;18(3): 304–11.
 41. Kirschner J., Berweck S., Mall V. et al. Botulinum toxin treatment in cerebral palsy: evidence for a new treatment option. *J Neurol* 2001;248(Suppl 1):28–30.
 42. Koman L.A., Paterson Smith B., Balkrishnan R. Spasticity associated with cerebral palsy in children: guidelines for the use of botulinum A toxin. *Paediatr Drugs* 2003;5(1):11–23.
 43. Naumann M., Albanese A., Heinen F. Safety and efficacy of botulinum toxin type A following long-term use. *Eur J Neurol* 2006;13 (Suppl 4):35–40.
 44. Howell K., Selber P., Graham H.K., Reddihough D. Botulinum neurotoxin A: an unusual systemic effect. *J Paediatr Child Health* 2007;43(6):499–501.
 45. Crouner B.E., Brunstrom J.E., Racette B.A. Iatrogenic botulism due to therapeutic botulinum toxin A injection in a pediatric patient. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(5):310–3.
 46. Sätälä H.K., Pietikäinen T., Lehtonen-Räty P. et al. Treatment of spastic equinus gait with botulinum toxin A: Does dose matter? Analysis of a clinical cohort. *Neuropediatrics* 2006;37(6):344–9.
 47. Willis A.W., Crouner B., Brunstrom J.E. et al. High dose botulinum toxin A for the treatment of lower extremity hypertonicity in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49(11):818–22.
 48. Molenaers G., Schörkhuber V., Fagard K. et al. Long-term use of botulinum toxin type A in children with cerebral palsy: treatment consistency. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13(5): 421–9.
 49. Инструкция по применению лекарственного препарата для лекарственного применения Ботокс 100 ЕД. Регистрационный номер: П №011936/01, 2013.