

Динамика показателей роста после повторного введения ботулинического токсина типа А у пациентов с детским церебральным параличом

Кислякова Е.А., Алимова И.Л., Маслова Н.Н.

Dynamics of growth indices after repeated injection of type A botulinum toxin in patients with infantile cerebral paralysis

Kislyakova Ye.A., Alimova I.L., Maslova N.N.

Смоленская государственная медицинская академия, г. Смоленск

© Кислякова Е.А., Алимова И.Л., Маслова Н.Н.

Введение

В настоящее время применение ботулинического токсина типа А (БТА) при лечении спастичности у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) является широко используемым и эффективным методом лечения. Механизм действия БТА заключается в пресинаптической блокаде выделения ацетилхолина из нервной терминали периферического холинергического синапса. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъецируемых мышц. Через 1–2 мес после инъекции начинается процесс отрастания новых терминалей от аксонов с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов, что приводит к восстановлению мышечных сокращений через 3–6 мес [7].

Проведенные ранее исследования по эффективности применения БТА в программе реабилитации детей с ДЦП касаются в основном динамики мышечного тонуса и двигательных навыков [1, 10, 11]. Исследование динамики роста на фоне повторного введения ботулинического токсина у детей с детским церебральным параличом ранее не проводились.

Цель представленной работы — оценить влияние повторных введений ботулинического токсина типа А у пациентов с ДЦП на ростовые показатели в зависимости от возраста и тяжести заболевания.

Материал и методы

Обследовано в динамике 94 больных ДЦП в форме спастической диплегии (основная группа), которые были распределены на подгруппы в соответствии с возрастом (3–6; 7–14; 15–18 лет) и тяжестью двигательных нарушений [8]. Контрольную группу составили 25 практически здоровых детей.

Оценку физического развития проводили с определением роста (см) и массы тела (кг). Полученные показатели сравнивали с данными перцентильных таблиц в соответствии с возрастом и полом пациентов [6]. Если длина тела по возрасту попадала в 3, 4, 5-й коридоры, то физическое развитие расценивалось как нормосомия; в 6-й, 7-й коридоры — гиперсомия; в 1-й, 2-й — гипосомия [9]. Если масса тела по росту попадала в 3, 4, 5-й коридоры, то физическое развитие расценивалось как гармоничное; в 6-й, 7-й коридоры — дисгармоничное за счет избытка массы тела; в 1-й, 2-й — дисгармоничное за счет дефицита массы тела.

На основании полученных антропометрических данных рассчитывались следующие показатели [3]:

— коэффициент стандартного отклонения *SDS* роста по формуле

$$SDS \text{ роста} = (x - X) / SD,$$

где *x* — рост пациента; *X* — средний рост для данного пола и хронологического возраста; *SD*

– стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста;

– скорость роста по формуле

$$\text{скорость роста (см/год)} = \frac{\text{рост}_2 - \text{рост}_1}{\text{хронологический возраст}_2 - \text{хронологический возраст}_1},$$

где интервал между двумя измерениями роста составлял 6 мес;

– SDS скорости роста по формуле

$$\text{SDS скорости роста} = (y - Y) / SD,$$

где y – скорость роста за период между хронологическим возрастом 1 и хронологическим возрастом 2;

Y – средняя скорость роста для данного пола и среднего хронологического возраста;

– динамика Δ роста, SDS роста, скорости роста, SDS скорости роста по формуле

Δ = показатель до начала лечения –

– показатель через 6 мес после окончания лечения.

Неврологическое обследование включало общепринятый осмотр с использованием нейроортопедических тестов, оценку этапов моторного развития больного по 5-балльной системе [4, 5].

Реабилитационные мероприятия включали массаж, физиотерапию (амплипульс, магнитотерапия), ЛФК, метод динамической проприоцептивной коррекции с использованием лечебных костюмов «Гравистат» или «Адели», игло-рефлексотерапию или лазерную акупунктуру при помощи аппарата квантовой терапии «Рикта-05» и применение препаратов ботулинического токсина типа А ботокс («Allergan») и диспорт («Ipsen Ltd»). Общая суммарная доза вводимого препарата составила 5–10 ЕД/кг массы тела для ботокса (20–30 ЕД/кг массы тела для диспорта), которая равномерно распределялась на все заинтересованные мышцы (*m. adductor magnus*, *longus*, *m. semimembranosus*, *m. semitendinosus*, *m. rectus femoris*, *m. triceps surae*, *m. tibialis anterior*, *m. tibialis posterior*).

В связи с нарастанием в динамике наблюдения мышечного тонуса и (или) недостаточной динамикой нейроортопедических тестов 26

больным БТА был введен повторно в среднем через 8 мес после первого введения; 3-е введение по тем же показаниям было проведено 8 пациентам, интервал между 2-м и 3-м введением составил в среднем 9,4 мес. Второе введение было проведено в основном пациентам в возрасте до 6 лет со средней степенью тяжести, а 3-е – пациентам с тяжелой степенью двигательных нарушений.

В данном исследовании реабилитационные мероприятия проводились последовательно: через 2 нед после введения БТА пациент проходил в течение 1–1,5 мес курс вышеуказанной комплексной индивидуально подобранной реабилитационной терапии.

Обследование пациентов проводилось после завершения курса комплексной реабилитации и в динамике через 6 мес после введения БТА.

Оценка эффективности реабилитационных мероприятий проводилась в двух группах пациентов: 1-я – 52 пациента, которым осуществлялось введение БТА и проводился комплекс реабилитационных мероприятий, 2-я – 42 пациента, которым проводился только комплекс реабилитационных мероприятий без введения БТА. По клиническим характеристикам пациенты 1-й и 2-й групп достоверно между собой не различались. Тяжесть двигательных расстройств у больных обеих групп была приблизительно одинаковой.

Статистический анализ полученных данных проводился на ПЭВМ с помощью пакета программ StatGraphics Plus 2.1 И Excel 97 фирмы «Microsoft» с использованием непараметрических критериев. В качестве основной выборочной характеристики, приведенной в статье, использовалась медиана Me . Проверка статистических гипотез осуществлялась на уровне значимости $p = 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенный анализ исходных антропометрических данных показал, что большинство детей с ДЦП, так же как и контрольная группа, имели средние показатели физического развития – нормосомию с нормальной массой тела (рис. 1).

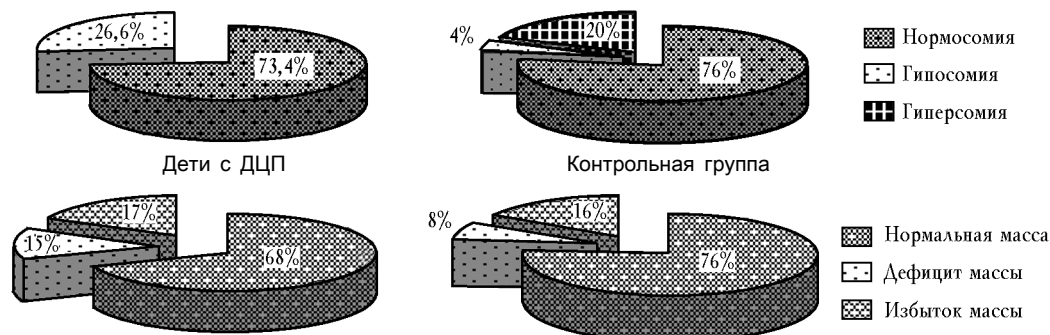


Рис. 1. Показатели физического развития обследованных детей

Однако следует отметить, что среди больных ДЦП не было пациентов с высоким уровнем физического развития ($p < 0,001$) и достоверно чаще по сравнению с контрольной группой выявлялась гипосомия (соответственно 26,6 (25 человек) и 4% (1 человек), $p < 0,001$). При этом низкий уровень физического развития наиболее часто отмечался у подростков с ДЦП (табл. 1) и при тяжелой форме заболевания (табл. 2).

Таблица 1
Показатели физического развития пациентов с ДЦП разных возрастных групп

Показатель физического развития	Основная группа					
	3–6 лет (35 человек)		7–14 лет (26 человек)		15–18 лет (15 человек)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормосомия	26	74,3	21	80,8	10	66,7
Гипосомия	9	25,7	5	19,2	5	33,3
Гиперсомия	—	—	—	—	—	—

Таблица 2
Показатели физического развития пациентов с ДЦП в зависимости от степени тяжести заболевания

Показатель физического развития	Степень тяжести					
	Легкая (33 человека)		Средняя (23 человека)		Тяжелая (20 человек)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Нормосомия	30	90,7* [▲]	16	69,5	11	55,0
Гипосомия	3	9,1* [▲]	7	30,3	9	45,0
Гиперсомия	—	—	—	—	—	—

* Статистически значимые различия показателей у больных с легкой и средней формой ДЦП.

▲ Статистически значимые различия показателей у больных с легкой и тяжелой формой ДЦП.

У больных ДЦП с гипосомией средний показатель *SDS* роста составил $-2,2$ и также коррелировал с возрастом (рис. 2) и тяжестью забо-

левания (рис. 3). Так, наиболее выраженное отставание в физическом развитии отмечено у пациентов в возрасте 15–18 лет и при тяжелой форме ДЦП.

Проведенный анализ исходных антропометрических данных показал, что у детей с ДЦП достоверно чаще выявлялась низкорослость (25%; $p < 0,001$), средний показатель *SDS* роста составил $-2,1$. При этом низкий уровень физического развития наиболее часто ($p < 0,05$) отмечался при тяжелой форме заболевания — 45% и у подростков — 33%.

При динамическом обследовании через 6 мес после 1-го введения БТА прибавка в росте у пациентов 1-й группы составила от 1,0 до 7,5 см (Δ роста $+3,3$), у пациентов 2-й группы — от 0 до 5,5 см (Δ роста $+2,4$). Соответственно, скорость роста в 1-й группе варьировала от 1,6 до 23 см в год, а во 2-й группе — от 0 до 12,5 см в год. Следует отметить, что все показатели, характеризующие динамику роста, у пациентов 1-й группы были достоверно выше, чем у пациентов 2-й группы (табл. 3).

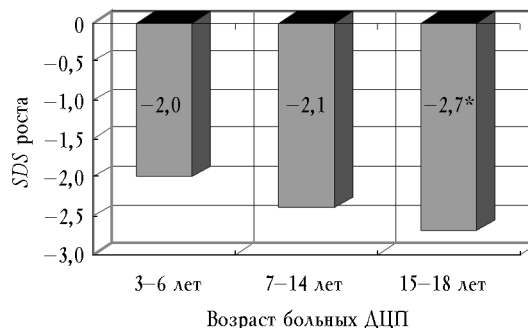


Рис. 2. Показатели *SDS* роста у пациентов с ДЦП разных возрастных групп: * — статистически значимые различия

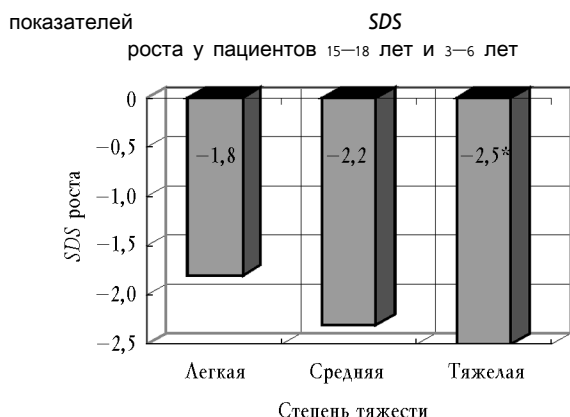


Рис. 3. Показатели SDS роста у пациентов с ДЦП в зависимости от тяжести заболевания: * – статистически значимые различия показателей SDS роста у пациентов с тяжелой и легкой формой заболевания

Таблица 3

Антропометрические показатели через 6 мес после проведения курса реабилитационных мероприятий, Ме

Показатель	1-я группа (52 человека)	2-я группа (42 человека)
Рост, см	117,5	120,3
SDS роста	-0,8	-1,2
Δ роста, см	3,3*	2,4
Δ SDS роста	0,2*	0,03
Скорость роста, см в год	8,2*	4,6
SDS скорости роста	2,2*	-1,7

* Статистически значимые различия показателей у больных 1-й и 2-й групп.

У 19 (36,4%) пациентов с гипосомией длина тела при повторной оценке через 6 мес уже соответствовала 25-му перцентилю, что характеризовало уровень физического развития как нормосомический. У пациентов, получавших только

курс реабилитационных мероприятий без введения БТА, достоверной разницы антропометрических показателей в динамике не наблюдалось.

При обследовании после 1-го введения БТА у пациентов с ДЦП выявлена достоверная разница ростовых показателей: SDS роста, Δ SDS роста, скорости роста, SDS скорости роста. После 2-го введения также имелась положительная, но менее выраженная динамика этих показателей, однако достоверно по отношению к исходным значениям увеличился лишь SDS скорости роста ($p < 0,05$). После 3-го введения БТА в целом показатели SDS роста, Δ SDS роста, скорость роста, SDS скорости роста вернулись к исходным значениям ($p > 0,05$). Показатели Δ скорости роста и Δ SDS скорости роста оказались достоверно ниже после 2-го и 3-го введений по сравнению с 1-м введением (табл. 4).

Динамика антропометрических показателей определялась возрастом (табл. 5) и степенью тяжести заболевания (табл. 6). Достоверно значимые различия показателей выявлены только после 1-го введения БТА у детей в возрасте 3–6 лет и со средней степенью тяжести. Подобная динамика антропометрических данных сохранялась и после 2-го введения, хотя и не получена достоверная разница с исходными показателями. Третье введение БТА не оказывало существенной динамики на ростовые показатели, но приводило к снижению мышечного тонуса в инъецируемых мышцах и уменьшению болевого синдрома.

Таблица 4

Динамика антропометрических показателей после повторных введений БТА, Ме

Показатель	SDS роста	Δ SDS роста	Скорость роста	SDS скорости роста	Δ скорости роста	Δ SDS скорости роста
Исходно	-1,3	-0,2	5,4	-0,3	–	–
После 1-го введения	-1,1*	0,2*	8,2*	2,2*	4,6	2,4
После 2-го введения	-1,1	0,02	5,8	0,6**	-2,1**	-1,0
После 3-го введения	-1,3	-0,1	4,7	-0,7	-2,8***	-1,9***

* Статистически значимые различия показателей у больных ДЦП исходно и после 1-го введения.
 ** Статистически значимые различия показателей у больных ДЦП после 1-го и 2-го введения.
 *** Статистически значимые различия показателей у больных ДЦП после 2-го и 3-го введения.

Таблица 5

Динамика антропометрических показателей у пациентов с ДЦП после повторных введений БТА в зависимости от возраста, Ме

Показатель	3–6 лет			7–14 лет				15–18 лет		
	Исходно	После	После	Исходно	После	После	После	Исходно	После	П

		1-го введения	2-го введения	3-го введения		1-го введения	2-го введения	3-го введения		1-го введения	ТА повторно не вводил
Рост, см	93,0	97,4*	101,0	—	132,4	136,0	129,0	—	163,3	165,7	
Скорость роста, см/год	5,9	9,8* [▲]	7,3	5,7	5,1	5,7	3,3	1,9	4,5	6,1	
SDS скорости роста	-0,8	2,0*	1,5	-0,7	-0,8	0,4	0,2	-0,1	2,1	3,9	
ΔSDS роста	-0,4	-0,1	0,1	0	-0,1	0,2*	-0,2	-0,1	0,2	0,3	
SDS роста	-1,0	-0,8	-0,7	-1,3	-1,4	-1,1	-1,9	-0,75	-1,0	-0,7	

* Статистически значимые различия показателей в динамике у больных ДЦП.

▲ Статистически значимые различия показателей у больных 3–6 и 7–14 лет после проведения реабилитационных мероприятий.

Таблица 6

Динамика антропометрических показателей у пациентов с ДЦП после повторных введений БТА в зависимости от тяжести заболевания, Ме

Показатель	Легкая			Средняя				Тяжелая			
	Исходно	После 1-го введения	После 2-го введения	Исходно	После 1-го введения	После 2-го введения	После 3-го введения	Исходно	После 1-го введения	После 2-го введения	После 3-го введения
Скорость роста, см/год	5,9	6,0	6,0	5,1	10,2*	8,1	1,2	5,4	6,7	4,7	2,5
SDS скорости роста	1,3	2,1	2,1	-1,2	2,8*	1,6	-0,5	-0,6	1,9	0,2	-0,1
ΔSDS роста	-0,5	-0,2	-0,2	-0,3	0,2*	0,1	0,1	-0,1	0,1	-0,02	0
SDS роста	-1,1	-0,9	-0,9	-0,5	-0,2	-0,1	-1,3	-1,5	-1,2	-1,7	-1,5

* Статистически значимые различия показателей в динамике через 6 мес у больных ДЦП.

В динамике при индивидуальном анализе антропометрических показателей (табл. 7) у 88,4% больных после 1-го введения улучшился показатель скорости роста. После 2-го введения положительная скорость роста отмечена только у 25% больных ($p < 0,05$ по сравнению с 1-м введением), а после 3-го введения у 18,8% больных ($p < 0,001$ по сравнению с 1-м и 2-м введением).

Таблица 7

Индивидуальная динамика показателей физического развития у пациентов с ДЦП, %

Показатель	Группа	Улучшение	Без динамики
SDS роста	1-е введение	67,3	32,7**
	2-е введение	50,0	50,0*
	3-е введение	18,8**	81,2**
Скорость роста	1-е введение	88,4	11,6
	2-е введение	25,0*	75,0*
	3-е введение	18,8**	81,2**
SDS скорости роста	1-е введение	69,2	33,8**
	2-е введение	58,3	41,7*
	3-е введение	31,3**	68,7**

* Достоверность различия показателей после 1-го и 2-го введений.

** Достоверность различия показателей после 1-го и 3-го введений.

· Достоверность различия показателей после 2-го и 3-го введений.

Выводы

1. Таким образом, 1-е введение БТА у детей с ДЦП приводит к достоверной положительной динамике ростовых показателей, при этом лучший ростовой эффект наблюдается у детей 3–6 лет и при средней степени тяжести заболевания.

2. Повторное введение БТА не приводит к достоверному сохранению положительной динамики антропометрических показателей у всех пациентов.

3. Полученные данные свидетельствуют о необходимости применения БТА у детей более раннего возраста (до 3 лет).

4. Повторные введения ботулинического токсина целесообразно проводить для коррекции мышечного тонуса, предупреждения развития контрактур, уменьшения болевого синдрома и улучшения качества жизни.

Литература

1. Белоусова Е.Д. Диспорт в лечении спастичности у детей // Лечение нервных болезней. 2001. № 3 (5). С. 26–28.
2. Белоусова Е.Д. Лечение повышенного мышечного тонуса (спастичности) у детей // Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии. 2004. Т. 1. № 2. С. 40–44.

Кислякова Е.А., Алимова И.Л., Маслова Н.Н. Динамика показателей роста после повторного введения БТА...

3. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А. Соматотропная недостаточность. М.: ИндексПринт, 1998. С. 93—100.
4. Журавлёв А.М., Перхурова И.С., Семёнова К.А., Витензон А.С. Хирургическая коррекция позы и ходьбы при детском церебральном параличе. Ереван: Астан, 1986. 231 с.
5. Кожевникова В.Т., Сологубов Е.Г., Поляков О.Д., Смирнов И.Е. Использование унифицированной медицинской документации в отделении ЛФК специализированного стационара для больных детским церебральным параличом // ЛФК и массаж. 2002. Т. 3. № 3. С. 54—59.
6. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М.: Медицина, 1985. 430 с.
7. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: Руководство для врачей. М.: Каталог, 2001. 208 с.
8. Перхурова И.С., Лузинович В.М., Сологубов Е.Г. и др. Регуляция позы и ходьбы при детском церебральном параличе и некоторые способы коррекции. М.: Книжная палата, 1996. 242 с.
9. Яйленко А.А., Сушкова В.И., Шестакова В.Н. Особенности физического развития детей и его оценка на современном этапе. Смоленск: СГМИ, 1989. 48 с.
10. Eames N., Baker R., Hill N., Graham K. Therapy with botulinum toxin // *Developmental Medicine Child.* 1999. V. 41. P. 226—232.
11. Watanabe Y., Bakheit A.M., McLellan D.L. A study of the effectiveness of botulinum toxin type A (Dysport) in the management of muscle spasticity // *J. Disabil. Rehabil.* 1998. V. 20 (2). P. 62—65.