

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Положительное влияние ацетил-
L-карнитина на хроническую
диабетическую нейропатию**

**Адекватный менеджмент
пациентов с дистрофинопатиями**

**Анализ корректности диагностики
причин боли в области спины**

**Применение препарата
ботулинического токсина типа А
в лечении детского церебрального
паралича**

**Ботулинотерапия в лечении
спастичности нижних конечностей
у пациентов с острым нарушением
мозгового кровообращения**

NEUROMUSCULAR

Свобода движения Жизнь без боли Уверенность в результате

1994	1994	1994	1999	2009	2012	2012	2013
Гемифациальный спазм	Блефароспазм	Цервикальная дистония	ДЦП	Постинсультная спастичность	Хроническая мигрень	Нейрогенная гиперактивность детрузора	Идиопатическая гиперактивность мочевого пузыря

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ботокс® (Комплекс ботулинический токсин типа А-гемагглютинин)

Регистрационный номер П N011936/01. **Лекарственная форма:** Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 100 ЕД.

Показания к применению: блефароспазм; гемифациальный спазм; цервикальная дистония (спастическая кривошея); фокальная спастичность; ассоциированная с динамической деформацией стопы по типу «конская стопа» вследствие спастичности у пациентов 2 лет и старше с детским церебральным параличом, находящимся на амбулаторном лечении; запястья и кисти у взрослых пациентов, перенесших инсульт; страбизм (косоглазие); дисфункция мочевого пузыря: хидоплатическая гиперактивность мочевого пузыря с недержанием мочи, императивными позывами к мочеиспусканию и частым мочеиспусканием у взрослых в случае недостаточной эффективности или непереносимости антихолинэргической терапии, недержание мочи у пациентов с нейрогенной гиперактивностью детрузора (нейрогенная мочевого пузыря) в результате хронического субвертального повреждения спинного мозга или рассеянного склероза; обострение симптомов мигрени, отвечающей критериям хронической мигрени (головные боли присутствуют 15 дней в месяц или более, из них не менее 8 дней – мигрень), при недостаточном ответе на применение профилактических противомигренозных препаратов или их непереносимости; временная коррекция внешнего вида морщин верхней трети лица (межбровных, лобных морщин и периорбитальных морщин типа «гусиные лапки») у взрослых. **Способ применения и дозы.** Для получения полной информации обратитесь к полной инструкции по применению препарата. Восстановление препарата Ботокс® производится только 0,9% раствором натрия хлорида для инъекций. Восстановленный Ботокс® может храниться в холодильнике при температуре 2-8 °С в течение 24 часов. Единицы действия ботулинического токсина в различных препаратах не взаимозаменяемы. Рекомендованные дозы, выраженные в единицах действия для препарата Ботокс®, отличаются от таковых у других препаратов ботулинического токсина. Инъекция препарата Ботокс® должна осуществляться квалифицированным врачом, прошедшим курс специальной подготовки и получившим разрешение фирмы-производителя. Допускается проведение инъекций амбулаторно в условиях процедурного кабинета. Доза препарата Ботокс® и точки для инъекций определяются индивидуально у каждого пациента в соответствии с выраженностью и локализацией мышечной гиперактивности. В некоторых случаях для более точного установления локализации патологического процесса используется электромиография (ЭМГ). **Лечение блефароспазма и гемифациального спазма:** начальная доза составляет 1,25-2,5 ЕД препарата в каждую точку введения. Суммарная начальная доза не должна превышать 25 ЕД с каждой стороны. При лечении блефароспазма суммарная доза препарата Ботокс® за 12 недель не должна превышать 100 ЕД. **Лечение цервикальной дистонии (спастической кривошеи):** доза, вводимая в каждую точку, не должна быть более 50 ЕД. В грудино-ключично-сосцевидную мышцу вводят не более 100 ЕД препарата. Для уменьшения риска дисфагии не рекомендуется двустороннее введение препарата в грудино-ключично-сосцевидную мышцу. Суммарная доза препарата во время первой процедуры не должна превышать 200 ЕД, при последующих курсах дозу корректируют с учетом ответа на начальное лечение. При любом разовом введении не следует превышать общую дозу 300 ЕД. **Лечение фокальной спастичности у детей с детским церебральным параличом:** при гемиплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 4 ЕД/кг массы тела в пораженную конечность. При диплегии начальная рекомендованная общая доза составляет 6 ЕД/кг массы тела на обе пораженные конечности. Общая доза не должна превышать 200 ЕД. **Лечение фокальной спастичности запястий и кистей у пациентов, перенесших инсульт:** в клинических исследованиях на один курс лечения использовали дозы от 200 до 240 ЕД, распределенные между выбранными мышцами. У больных с фокальной спастичностью в комбинации со стандартной схемой лечения. Препарат не предназначен для использования в качестве замены этих методов лечения. **Лечение страбизма (косоглазия):** максимальная рекомендованная доза для однократного введения в любую мышцу при лечении косоглазия составляет 25 ЕД. **Дисфункция мочевого пузыря:** введение препарата Ботокс® для лечения недержания мочи должны проводить только врачи, имеющие опыт диагностики и лечения дисфункций мочевого пузыря (например, урологи или урогинекологи). **Гиперактивность мочевого пузыря:** рекомендованная доза препарата Ботокс® составляет 100 ЕД в виде 0,5 мл (5 ЕД) инъекций в 20 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (100 ЕД/10 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочепузырного треугольника и дна мочевого пузыря. **Лечение недержания мочи, обусловленного нейрогенной гиперактивностью детрузора:** рекомендованная доза препарата Ботокс® составляет 200 ЕД, при этом вводят по 1 мл (около 6,7 ЕД) в 30 точек детрузора. Разведенный Ботокс® (200 ЕД/30 мл) вводят в мышцу-детрузор с помощью жесткого или гибкого цистоскопа, избегая зоны мочепузырного треугольника и дна мочевого пузыря. **Лечение хронической мигрени:** рекомендованная доза составляет 155-195 ЕД. Препарат вводится внутримышечно с помощью иглы 30G длиной 12,7 мм по 0,1 мл (5 ЕД) инъекций в 31-39 точек. Инъекции должны распределяться между 7 определенными мышечными областями головы/шеи. **Побочное действие.** По данным клинических исследований, следует ожидать следующую частоту развития нежелательных реакций в зависимости от показаний к применению: блефароспазм – 35%, цервикальная дистония – 28%, детский церебральный паралич – 17%, фокальная спастичность запястий и кистей вследствие инсульта – 16%, гиперактивность мочевого пузыря – 26% после первой процедуры и 22% после проведения второй процедуры, нейрогенная гиперактивность детрузора – 32% при первом применении, 18% при повторном применении препарата, хроническая мигрень – 26% при первой инъекции, 11% при повторном введении. **Нежелательные реакции (частота $\geq 1/10$ – $\geq 10/100$):** блефароспазм/гемифациальный спазм: блефароптоз, точечный кератит, лагофтальм, сухость в глазах, фотобоязнь и повышенное слезоотделение.

ние, раздражение глаз, экзема, раздражение и отек кожи лица. **Цервикальная дистония (спастическая кривошея):** ринит и инфекции верхних дыхательных путей, головокружение, гипертонус, гипестезия, симуляция и головная боль, дисфагия, сухость во рту и тошнота, мышечная слабость, скованность и болезненность движений, боль, астеня, гриппоподобный синдром, общее недомогание. **Фокальная спастичность у детей с детским церебральным параличом:** вирусные инфекции и инфекционный отит, симуляция, нарушения походки и парестезии, сыпь, миалгия, мышечная слабость и боли в конечностях, недержание мочи, падения, недомогание, боль в месте инъекции и астеня. **Фокальная спастичность запястий и кистей у пациентов, перенесших инсульт:** гипертонус, экзема и пурпура, боли в конечностях и мышечная слабость, боль в месте инъекции, пикорак, гриппоподобный синдром, кровоизлияние в месте инъекции и раздражение кожи в месте инъекции. **Страбизм (косоглазие):** птоз, нарушения движения глазного яблока. **Гиперактивность мочевого пузыря:** инфекции мочевого пузыря, бактериурия, дизурия, задержка мочеиспускания, увеличенный остаточный объем мочи, поллакиурия, лейкоцитурия. **Недержание мочи, обусловленное нейрогенной гиперактивностью детрузора:** инфекции мочевого пузыря, дизурия, бессонница, запор, мышечная слабость, спазмы в мышцах, задержка мочи, гематурия, дизурия, дивертикул мочевого пузыря, утомляемость, нарушения походки, автономная дисрефлексия, падение. **Хроническая мигрень:** головная боль, мигрень, парез мимических мышц, блефароптоз, зуд, сыпь, боль в шее, миалгия, костно-мышечная боль, скованность мышц и суставов, мышечные спазмы, напряженность мышц, мышечная слабость, боль в месте инъекции. **Противопоказания.** Общие: гиперчувствительность в анамнезе к любому компоненту препарата, воспалительный процесс в месте предполагаемой инъекции (инъекций), острая фаза инфекционных заболеваний, беременность и лактация; **блефароспазм и коррекция морщин верхней трети лица:** выраженный гравитационный птоз тканей лица, выраженные стрижки в области верхних и нижних век; **Дисфункция мочевого пузыря:** инфекции мочевого пузыря, задержка мочи на момент лечения, острая задержка мочи на момент лечения в отсутствие стандартной катетеризации, отказ/неспособность пациента пройти при необходимости катетеризацию мочевого пузыря после лечения. **Особые указания.** Ботокс® применяется в специализированных медицинских учреждениях. Препарат хранится в отдельной закрытой маркированной коробке в холодильнике. Сразу же после проведения инъекций раствор препарата, оставшийся во флаконе или шприце, должен быть инактивирован раствором гипохлорита натрия (0,5%). В случаях предстоящего хирургического вмешательства в области лица временной интервал между хирургической операцией и введением препарата Ботокс® должен составлять не менее 3-х месяцев. Не следует превышать рекомендованные дозы и частоту введения препарата Ботокс®. Было сообщено о развитии серьезных и/или немедленных реакций гиперчувствительности на фоне применения препарата Ботокс®, таких как анафилаксия, сывороточная болезнь, крапивница, отек мягких тканей или диспноэ. В случае развития таких реакций дальнейшее введение препарата Ботокс® должно быть прекращено и немедленно начата соответствующая медикаментозная терапия, в частности эпинефрин. Клинические флюктуации при повторном применении препарата Ботокс® (как и для всех ботулинических токсинах) могут быть результатом различий в технике разведения препарата, интервалах между инъекциями и инъекируемых мышцах, а также небольших колебаний значимой активности препарата, определяемой биологическим методом. Ботокс® следует применять с осторожностью при выраженной слабости или атрофии мышц, на которую направлено действие препарата. Ботокс® необходимо применять с осторожностью при лечении больных с периферическими моторными нейропатическими заболеваниями (например, боковым амиотрофическим склерозом или моторной нейропатией). Ботокс® следует применять с крайней осторожностью и под постоянным контролем у пациентов с неврологической патологией, имеющих субклинические или клинические признаки нарушения нервно-мышечной передачи, например при миастении или синдроме Ламберта-Итона; у этой группы больных повышена чувствительность к данному препарату, что может приводить к развитию выраженной мышечной слабости. Пациенты с нервно-мышечными заболеваниями могут составлять группу риска возникновения клинически выраженных системных эффектов, включая тяжелую дисфагию и нарушения дыхания, при введении обычных доз препарата Ботокс®, лечение таких больных должно проводиться с осторожностью. **Форма выпуска:** по 100 ЕД во флаконе. **Условия хранения:** препарат транспортируется и хранится при температуре 2-8 °С или в морозильной камере при температуре минус 5 °С и ниже в закрытых, опечатанных и маркированных емкостях в местах, недоступных для детей. **Срок годности:** 3 года. **Условия отпуска:** по рецепту. Особенности применения: для использования в специализированных медицинских учреждениях. **Производитель:** Аллерган Фармасьютикалз Айрленд, Каслбар Род, Вестпорт, Ко. Мейо, Ирландия. **Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии можно по адресу:** ООО «Аллерган СНГ САРЛ», Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4. Тел.: +7(495) 778-98-25. Телефонный центр: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный). Факс: +7(495) 778-98-2, e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com. Сообщения о нежелательных явлениях следует направлять в адрес компании ООО «Аллерган СНГ САРЛ» по телефону +7 (495) 7789825, 8 800 2509825 (звонок по России бесплатный), факсу: +7 (495) 7789826 или по e-mail: MW-MedInfo@Allergan.com



Издательский дом «АБВ-пресс» специализируется на выпуске периодической научной медицинской литературы, книгопечатной продукции, создании и поддержке сайтов медицинского направления

НАШИ ЖУРНАЛЫ и ГАЗЕТЫ



НАШИ КНИГИ



Книги и наши издания можно заказать и приобрести в редакции по адресу:
г. Москва, Каширское ш., д. 24, стр. 15
и по телефону:
+7 (499) 929-96-19.
Адрес электронной почты:
abv@abvpress.ru

НАШИ САЙТЫ



www.netoncology.ru



www.oncoproct.ru



www.roou.ru



www.hnonco.ru



www.urotoday.ru



www.neuromuscular.ru



www.breastcancersociety.ru

5-канальный
электронейромиограф

«Скайбокс»

- **Выполнение практически всех известных методик исследования ЭМГ и ВП мозга**
Список тестов, которые можно проводить с помощью «Скайбокса», соответствует мировым стандартам исследования ЭМГ и ВП
- **Регистрация ВП мозга**
«Скайбокс» имеет встроенные стимуляторы для регистрации ВП всех модальностей, а уникальное программное обеспечение делает этот процесс быстрым и комфортным
- **Быстрое проведение ЭМГ**
С появлением «Скайбокса» регистрация ЭМГ и ВП превратилась в невероятно простой и быстрый процесс. Функциональная клавиатура, блок педального управления и специально разработанная программа «Нейро-МВП.NET» позволяют делать ЭМГ так быстро, как это не было возможно никогда
- **Компактный**
В одном блоке «Скайбокс» объединяет:
 - пятиканальный усилитель
 - два независимых токовых стимулятора с четырьмя выходами
 - аудиостимулятор
 - видеостимулятор
 - паттерн-стимулятор
 - клавиатуру

Все это помещено в корпус размером с книгу (212×180×57 мм) и весом не более 1 кг!



**«Скайбокс» —
профессионально
и просто в использовании!**



Нейрософт

Медицинское диагностическое оборудование

com@neurosoft.ru www.neurosoft.ru

Телефон: +7 4932 24-04-34 Факс: +7 4932 24-04-35

Россия, 153032, г. Иваново, ул. Воронина, д. 5

Россия, 153000, г. Иваново, Главпочтамт, а/я 10

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

проф., д.м.н. С.С. Никитин (Москва)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

д.м.н. Н.А. Супонева (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

М.О. Ковальчук (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н. А.Р. Артеменко (Москва)
проф., д.м.н. А.Н. Бойко (Москва)
проф., д.м.н. Е.Л. Дадали (Москва)
д.м.н. Е.Ю. Захарова (Москва)
проф., д.м.н. С.Н. Иллариошкин (Москва)
к.м.н. А.Л. Калинин (Москва)
проф., д.м.н. А.В. Карлов (Москва)
д.м.н. А.Л. Куренков (Москва)
к.м.н. С.В. Лапин (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. М.А. Лобов (Москва)
д.м.н. С.А. Мальмберг (Москва)
проф., д.м.н. Д.М. Меркулова (Москва)
член-корр. РАМН, проф. М.А. Пирадов (Москва)
проф., д.б.н. А.В. Поляков (Москва)
д.м.н. Д.И. Руденко (Санкт-Петербург)
проф., д.м.н. А.Г. Санадзе (Москва)
проф., д.м.н. Н.Н. Спирин (Ярославль)
к.м.н. И.А. Строков (Москва)
проф., д.м.н. В.С. Сухорук (Москва)
проф., д.м.н. Н.А. Шнайдер (Красноярск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

проф., д.м.н. В.И. Васильев (Москва)
проф., д.м.н. А.А. Гринь (Москва)
проф., д.м.н. В.М. Казаков (Санкт-Петербург)
проф., д.б.н. Л.Ф. Касаткина (Москва)
проф., д.м.н. О.С. Левин (Москва)
к.м.н. С.Г. Николаев (Владимир)
М.Л. Новиков (Ярославль)
проф., д.м.н. А.С. Петрухин (Москва)
член-корр. РАМН, проф. О.М. Поздняков (Москва)
проф., д.м.н. С.Г. Раденска-Лоповок (Москва)
к.м.н. С.В. Ревенко (Москва)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

проф. И. Гаусманова-Петрусевич (Польша)
проф. А. МакКомас (Канада)
проф. А. Уртизбереа (Франция)

EDITOR-IN-CHIEF

S.S. Nikitin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)

DEPUTY EDITOR

N.A. Suponeva, MD, DMSci (Moscow)

EXECUTIVE SECRETARY

M.O. Kovalchuk, MD (Moscow)

EDITORIAL BOARD

A.R. Artemenko, MD, DMSci (Moscow)
A.N. Boiko, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
E.L. Dadali, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
E.Yu. Zaharova, MD, DMSci (Moscow)
S.N. Illarioshkin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
A.L. Kalinkin, MD, CMSci (Moscow)
A.V. Karlov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
A.L. Kurenkov, MD, DMSci (Moscow)
S.V. Lapin, MD, CMSci (St.-Petersburg)
M.A. Lobov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
S.A. Malmberg, MD, DMSci (Moscow)
D.M. Merkulova, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
M.A. Piradov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)
A.V. Polyakov, MD, DBSci, Prof. (Moscow)
D.I. Rudenko, MD, DMSci (St.-Petersburg)
A.G. Sanadze, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
N.N. Spirin, MD, DMSci, Prof. (Yaroslavl)
I.A. Stokov, MD, CMSci (Moscow)
V.S. Sukhorukov, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
N.A. Schnayder, MD, DMSci, Prof. (Krasnoyarsk)

EDITORIAL COUNCIL

V.I. Vasiliev, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
A.A. Grin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
V.M. Kazakov, MD, DMSci, Prof. (St.-Petersburg)
L.F. Kasatkina, MD, DBSci, Prof. (Moscow)
O.S. Levin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
S.G. Nikolaev, MD, CMSci (Vladimir)
M.L. Novikov, MD (Yaroslavl)
A.S. Petrukhin, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
O.M. Pozdnyakov, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem. (Moscow)
S.G. Radenska-Lopovok, MD, DMSci, Prof. (Moscow)
S.V. Revenko, MD, CMSci (Moscow)

FOREIGN EDITORS

I. Hausmanowa-Petrusewicz, Prof. (Poland)
A. McComas, Prof. (Canada)
A. Urtizberea, MD, Prof. (France)

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Адрес редакции:
Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
www.abvpress.ru
e-mail: abv@abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
стр. 15, ответственному секретарю
www.neuromuscular.ru
e-mail: info@neuromuscular.ru
Заведующая редакцией А.Г. Шерай
Корректор В.А. Наумкина

Дизайн Е.В. Степанова
Верстка Е.А. Прокофьева
Служба подписки и распространения
И.В. Шуграева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru
Служба рекламы
А.Г. Барычева, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN 2222-8721
Нервно-мышечные
болезни.
2014. № 3. 1—52

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2014
Отпечатано в ООО «Графика»
Тираж 7500 экз.

3'14

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Anders A.F. Sima, Menotti Calvani, Munish Mehra, Antonino Amato

Положительное влияние ацетил-L-карнитина на болевой синдром, регенерацию нервов и вибрационное чувство у пациентов с хронической диабетической нейропатией. Анализ результатов двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований 6

А.С. Носко, А.Л. Куренков, С.С. Никитин, В.П. Зыков

Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования. 13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.Г. Михайлюк

Анализ корректности диагностики причин боли в области спины в неврологическом стационаре в соответствии с международной классификацией болезней. 20

*А.Л. Куренков, О.А. Клочкова, Б.И. Бурсагова, Л.М. Кузенкова,
Х.М. Каримова, А.М. Мамедьяров, А.Р. Артеменко, С.А. Петрова*

Применение препарата ботулинического токсина типа А (Ботокс) в лечении детского церебрального паралича 28

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

А.П. Коваленко

Ботулинотерапия в лечении спастичности нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Клинический случай 42

Л.В. Крылова, Д.Р. Хасанова

Применение ботулинотерапии при постинсультной спастичности нижней конечности (клинические наблюдения). 44

В.К. Мисиков

Препараты ботулинического токсина типа А в лечении постинсультной спастичности нижней конечности. Клиническое наблюдение 49

Contents

LECTURES AND REVIEWS

- Anders A.F. Sima, Menotti Calvani, Munish Mehra, Antonino Amato*
**Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception
 in patients with chronic diabetic neuropathy 6**
- A.S. Nosko, A.L. Kurenkov, S.S. Nikitin, V.P. Zykov*
**Adequate management of patients with dystrophinopathies (muscular dystrophy Duchenne/Becker:
 objective scales and additional diagnostic methods 13**

ORIGINAL REPORTS

- I.G. Mikhailyuk*
**Analyzing the diagnostic accuracy of the causes of spinal pain at neurology hospital
 in accordance with the International Classification of Diseases 20**
- A.L. Kurenkov, O.A. Klochkova, B.I. Bursagova, L.M. Kuzenkova,
 Kh.M. Karimova, A.M. Mamedyarov, A.R. Artemenko, S.A. Petrova*
Use of botulinum toxin type A (Botox) in the treatment of infantile cerebral palsy 28

CLINICAL DISCUSSION

- A.P. Kovalenko*
**The use of botulinum toxin type A in the treatment of spasticity of the lower limbs in stroke patients.
 Clinical case 42**
- L.V. Krylova, D.R. Khasanova*
Botulinum therapy for poststroke spasticity of the lower extremity (clinical cases). 44
- V.K. Misikov*
**The preparations of Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb post-stroke spasticity.
 Clinical observation 49**

Положительное влияние ацетил-L-карнитина на болевой синдром, регенерацию нервов и вибрационное чувство у пациентов с хронической диабетической нейропатией. Анализ результатов двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований*

Anders A.F. Sima¹, Menotti Calvani², Munish Mehra³, Antonino Amato⁴

¹Departments of Pathology and Neurology, Wayne State University, Detroit, MI;

²Sigma-Tau spA, Pomezia, Rome, Italy;

³Medifacts International, Rockville, MD;

⁴Sigma-Tau Research, Gaithersburg, MD.

Перевод: С.С. Никитин

Постановка вопроса. Рассмотрены результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований по оценке эффективности применения ацетил-L-карнитина (АЦ-L-К) при диабетической полинейропатии (ДПН) в дозе 500 и 1000 мг/сут, 3 раза в день, продолжительностью 52 нед.

Дизайн исследований и методы. В исследованиях приняли участие 1257 пациентов, или 93 % всех осмотренных больных. Эффективность терапии в конечных точках оценивалась по данным морфометрии биоптата икроножного нерва, определению скорости распространения возбуждения (СРВ) по нерву, порогу вибрационного чувства, шкалам клинических симптомов и визуальной аналоговой шкале (ВАШ) при оценке наиболее беспокоящих симптомов, включая боль. Результаты оценивались как для каждого исследования отдельно, так и для всех пациентов, участвующих в обоих исследованиях.

Результаты. Полученные данные показали значительное увеличение числа нервных волокон и регенерирующих волокон в кластерах биоптата икроножного нерва. СРВ и амплитуда потенциала нерва не изменялись, в то время как улучшение показателей порога вибрационного чувства отмечено в обоих исследованиях. Уменьшение выраженности боли, как наиболее беспокоящего симптома при ДПН, было отмечено при приеме АЦ-L-К в дозе 1000 мг.

Заключение. Оба исследования показали, что прием АЦ-L-К приводит к уменьшению выраженности симптомов у пациентов с установленной ДПН, особенно болевого синдрома, повышает регенерационную способность нервных волокон и вибрационную чувствительность.

Ключевые слова: ацетил-L-карнитин, карнитин, биопсия нерва, морфометрия икроножного нерва, С-волокна, вибрационное чувство, электромиография, гипергликемия, нейропатическая боль, сахарный диабет, диабетическая нейропатия

Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy

Anders A.F. Sima¹, Menotti Calvani², Munish Mehra³, Antonino Amato⁴

¹Departments of Pathology and Neurology, Wayne State University, Detroit, MI;

²Sigma-Tau spA, Pomezia, Rome, Italy;

³Medifacts International, Rockville, MD;

⁴Sigma-Tau Research, Gaithersburg, MD.

Objective — we evaluated frozen databases from two 52-week randomized placebocontrolled clinical diabetic neuropathy trials testing two doses of acetyl-L-carnitine (alc): 500 and 1,000 mg/day t. i. d.

Research design and methods — intention-to-treat patients amounted to 1,257 or 93 % of enrolled patients. Efficacy end points were sural nerve morphometry, nerve conduction velocities, vibration perception thresholds, clinical symptom scores, and a visual analogue scale for most bothersome symptom, most notably pain. The two studies were evaluated separately and combined.

Results — data showed significant improvements in sural nerve fiber numbers and regenerating nerve fiber clusters. Nerve conduction velocities and amplitudes did not improve, whereas vibration perception improved in both studies. Pain as the most bothersome symptom showed significant improvement in one study and in the combined cohort taking 1,000 mg alc.

Conclusions — these studies demonstrate that alc treatment is efficacious in alleviating symptoms, particularly pain, and improves nerve fiber regeneration and vibration perception in patients with established diabetic neuropathy.

Key words: acetyl-L-carnitine, carnitin, nerve biopsy, morphometry of the sural nerve, C-fibers, vibration sense, electromyography, hyperglycemia, neuropathic pain, diabetes mellitus, diabetic neuropathy

Диабетическая полинейропатия (ДПН) относится к наиболее распространенным поздним осложнениям диабета [1] и обычно ассоциируется с развитием синдрома нейропатической боли. На ранних стадиях развития, при условии обратимости метаболических нарушений, ДПН отличается динамичностью проявлений, которые в последующем прогрессируют, что приводит к формированию устойчивых структурных изменений и функциональному дефициту [2]. В последнее время проведено несколько клинических исследований по изучению ДПН [3, 4]. Важным результатом многочисленных исследований оказались разочаровывающие данные по использованию ингибиторов альдозоредуктазы (ИАР) [5–8]. Вследствие побочных эффектов многие препараты ИАР были исключены из использования [4, 9]. Мультицентровые исследования эффективности α -липоевой кислоты показали незначительное положительное влияние на СРВ при отсутствии эффекта на показатели шкалы оценки диабета [4, 10].

При диабете наблюдается дефицит ацетил-L-карнитина (АЦ-L-К) [11, 12]. По данным доклинических исследований, введение АЦ-L-К уменьшает нарушение невралной Na^+/K^+ -АФАазы, миоинозитола, оксида азота (NO), простагландинов и перекисного окисления липидов, которые на самых ранних стадиях играют важную патогенетическую роль в развитии ДПН [13–16]. Длительные превентивные и интервенционные исследования на моделях диабета у крыс показали, что АЦ-L-К оказывает профилактический и терапевтический эффект на структурные изменения и функциональное состояние периферических нервов [12, 13, 16], а также на состояние эндоневрального кровотока [15]. Результаты клинических исследований подтвердили, что АЦ-L-К эффективен в лечении болевой нейропатии [17–19]. На основании этих данных были проведены два мультицентровых двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследования, каждое продолжительностью 52 нед. Исследования имели одинаковый дизайн и различались в использованной дозе АЦ-L-К — по 500 или 1000 мг 3 раза в день в течение 1 года. В конечных точках эффективность терапии оценивалась по результатам морфометрии биоптата икроножного нерва и параметрам скорости распространения возбуждения (СРВ) по сенсорным и моторным нервным волокнам, а также порогу вибрационной чувствительности, шкале клинических симптомов и оценке наиболее беспокоящих симптомов (включая нейропатическую боль) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) относительно исходного уровня. Результаты анализировались отдельно для каждого исследования, а также суммарно.

Дизайн исследований и методы

В исследования были включены данные пациентов с ДПН при диабете 1-го и 2-го типов, диагностирован-

ной в соответствии с критериями Сан Антонио (San Antonio criteria) [20]. Продолжительность двух мультицентровых двойных слепых рандомизированных проспективных клинических исследований составила 52 нед. В исследование включали пациентов в возрасте 18–70 лет, мужчин и небеременных женщин, страдающих диабетом более 1 года и с уровнем $\text{HbA}_{1c} > 5,9\%$. Из исследований исключались пациенты с периферической нейропатией иного генеза, имеющие серьезные неврологические, сердечно-сосудистые заболевания или патологию со стороны печени, страдающие ВИЧ, лекарственной зависимостью или злокачественными заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем. Женщины детородного возраста, не использующие адекватной контрацепции, также исключались из исследования.

В двух исследованиях участвовали 28 центров в США и Канаде (США-Канадское исследование, U.S.-Canadian Study, UCS) и 34 центра в США, Канаде и Европе (США-Канадско-Европейское исследование, U.S.-Canadian-European Study, UCES) (см. Приложение), с общим числом участвующих пациентов 1346. После получения информированного согласия отобранные пациенты проходили общий и неврологический осмотр.

Перед рандомизацией СРВ по икроножному нерву и порог вибрационной чувствительности определяли трижды в течение 4-недельного периода [21]. В соответствии с критериями отбора амплитуда потенциала икроножного нерва была ≥ 1 мкВ.

Результаты морфометрического анализа икроножного нерва в конечной точке. По соображениям логистики биопсия нерва в обоих исследованиях проводилась только пациентам, проживающим в США или Канаде. Повторную биопсию проводили в 87 % случаев, что в конечном итоге составило 245 пар биоптатов. При морфометрии определяли: общее число миелинизированных волокон, средний размер волокон, плотность распределения волокон на единицу площади, общую площадь пучка, отношение аксон — миелин [22]. Результаты морфометрии объединялись с данными анализа ранга среднего балла по О'Брайену [23]. Отдельно для 209 пар биоптатов нервов при ультраструктурном анализе оценивали плотность регенерирующих кластеров нервов.

Электрофизиологические параметры. В начале и в конце исследований измерения проводили по 3 раза с интервалом не менее 1 дня. Для оценки брали среднее значение 3 измерений для каждого показателя [21]. Нейрофизиологическая оценка включала определение СРВ, амплитуды потенциала нерва с обеих сторон для икроножного нерва, СРВ и амплитуду для чувствительных волокон малоберцового нерва на доминирующей стороне, а также СРВ и амплитудные характеристики для моторной и сенсорной порции срединного нерва недоминантной стороны. Полученные результаты суммировали с данными анализа ранга среднего балла по О'Брайену.

Вибрационная чувствительность. Порог вибрационной чувствительности определялся трижды для указательного и большого пальцев кисти [21] в начале и в конце исследования с помощью Вибратрона (фирма Physitemp Instruments, Clifton, NJ) [24]. Полученные результаты суммировали с данными анализа ранга среднего балла по О'Брайену.

Шкала клинических симптомов и ВАШ. До начала лечения симптомы, о которых сообщили пациенты, оценивались в баллах исследователем по шкале от 0 (нет изменений) до 3 (непереносимые ощущения) по следующим категориям: боль, онемение, парестезии, слабость мышц, постуральное головокружение, потливость, проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, сексуальные нарушения. Кроме того, на 26-й и 52-й неделях пациенты субъективно оценивали выраженность наиболее беспокоящих симптомов по ВАШ (длина шкалы 10 см). При качественной оценке боли учитывалась пульсирующая, стреляющая и тупая боль. Ощущение жжения (жгучие боли) не рассматривалось.

Рассматриваемые популяции. В анализ включались все пациенты, которые принимали разные дозы препарата в процессе всего исследования и которым проводили электромиографическое (ЭМГ) тестирование после рандомизации. Анализ проводили следующим способом: при отсутствии ЭМГ-данных использовали процедуру «1-го перцентиля» [25]. Для всех остальных результатов использовалось последнее исследование. Общее число больных, выразивших желание получить лечение, составило 1257, или 93 % всех осмотренных.

Общее число наблюдаемых пациентов составило 1335, или 99,2 % отобранных для исследования. Появляющиеся побочные реакции рассматривались по органам и системам. Оценка эффекта АЦ-L-K на нейропатическую боль была проведена у 342 (26,7 %) больных, которые перед началом лечения выбрали данный симптом как наиболее беспокоящий. В последующем анализе учитывали следующие категории признаков: возраст (≤ 55 лет, > 55 лет), индекс массы тела — ИМТ (≤ 30 , > 30 кг/м²), длительность наличия диабета (от 0 до 5 лет, от 5 до 10 лет, > 10 лет), тип диабета (1-й или 2-й), уровень HbA1c ($< 8,5$ %, $> 8,5$ %) и адекватное назначение терапии (< 80 % и ≥ 80 %).

Мониторинг исследования. Для оценки CPV использовали стандартные ЭМГ-методы регистрации при постоянной температуре окружающей среды 32 °C. Все центры, принимавшие участие в исследованиях, применяли стандартные протоколы электрофизиологического тестирования и определения порога вибрационного чувства. В качестве основного центра анализа всех нейрофизиологических данных был выбран Университет Торонто (Канада).

Статистический анализ. В связи с тем, что практически все полученные показатели не имели нормального распределения, для всех конечных точек использовалась модель дисперсионного анализа для

повторных измерений ANOVA для ранг-трансформированных данных. Выбранная модель ANOVA учитывала факторы, оцениваемые при лечении, тип болезни и анализируемую популяцию. Аналогичную модель ANOVA использовали для область-стратифицированного анализа. Для анализа суммарных данных применяли метод определения ранга среднего балла по О'Брайену. Все использованные статистические тесты были двусторонними с уровнем достоверности $< 0,05$. Указывались средние значения и $\pm$ SD.

Для определения по ВАШ гетерогенности ответа болевого синдрома на лечение дальнейший анализ проводили с использованием смеси линейных моделей [26] для случаев неоднородных данных.

Результаты

Демографические и клинические данные. Несмотря на то, что рассматриваемые исследования имели одинаковый дизайн, были различия в демографических параметрах. Вес пациентов и ИМТ были значительно выше в исследовании UCS ($p < 0,0001$ и $p < 0,0004$ соответственно) по сравнению с исследованием UCES. При этом продолжительность диабета была достоверно больше ($p < 0,0004$) у небольшого числа пациентов с диабетом 2-го типа ($p = 0,02$) и в основном у белокожих пациентов ($p < 0,001$) в исследовании UCES. Эти различия были более очевидны при разделении пациентов по регионам (США, Канада и Европа). Следует отметить, что больные из Европы имели достоверно меньший вес ($p < 0,0001$) и меньшее значение ИМТ ($p < 0,0004$), большую продолжительность диабета ($p < 0,0004$) и составляли большую часть в подгруппе с диабетом 1-го типа ($p < 0,001$), в то время как пациенты из США были представлены значительным числом лиц с небелой кожей ($p < 0,001$). Различия между США и Канадой были незначительными; таким образом, различия между UCS и UCES определялись в основном наличием в UCES когорты пациентов из Европы.

Эффективность лечения в конечных точках: данные биопсии нерва. Морфометрия биоптатов икроножного нерва выявила достоверное увеличение ранга среднего балла по О'Брайену для всех выбранных параметров оценки биопсии нерва у пациентов, получавших по 500 мг АЦ-L-K 3 раза в день ($144,1 \pm 28,9$ и $132,6 \pm 37,8$; $p = 0,027$), с достоверным увеличением числа нервных волокон (-14 ± 197 и -98 ± 352 ; $p = 0,049$) и достоверным увеличением кластеров регенерации ($-3,3 \pm 8,0$ и $-27,9 \pm 9,1$; $p = 0,033$). Достоверность при определении ранга среднего балла по О'Брайену определялась в основном увеличением числа нервных волокон. Пациенты, получавшие по 1000 мг АЦ-L-K 3 раза в день, имели более высокие численные показатели по сравнению с группой плацебо, но выявленное различие не достигало статической достоверности.

Электрофизиологические данные. Индивидуальные показатели параметров электрофизиологического ис-

Результаты оценки боли по ВАШ (пациенты UCS, UCES и суммарная когорта UCS+UCES)

	Плацебо	АЦ-Л-К 3 раза в день	Плацебо против 500 мг АЦ-Л-К	Плацебо против 1000 мг АЦ-Л-К	Значение <i>p</i> ANOVA
UCS					
<i>n</i>	48	61	70		
исходно	50,40 ± 21,88	57,80 ± 25,92	59,94 ± 24,12	NS	NS
изменение на 26-й неделе	– 10,25 ± 29,45	– 17,59 ± 32,53	– 23,26 ± 26,33	NS	0,021
изменение на 52-й неделе	– 9,72 ± 31,12	– 13,16 ± 32,64	– 25,53 ± 28,75	NS	0,024*
UCES					
<i>n</i>	61	43	58		
исходно	53,21 ± 25,96	48,28 ± 23,30	56,89 ± 26,94	NS	NS
изменение на 26-й неделе	– 18,93 ± 26,20	– 14,21 ± 26,82	– 21,92 ± 31,28	NS	NS
изменение на 52-й неделе	– 14,51 ± 27,49	– 11,84 ± 30,80	– 21,75 ± 34,58	NS	NS
Суммарная когорта					
<i>n</i>	109	104	128		
исходно	51,98 ± 24,18	53,86 ± 25,20	58,56 ± 25,38	NS	NS
изменение на 26-й неделе	– 15,11 ± 27,89	– 16,19 ± 30,21	– 22,89 ± 28,57	NS	0,031
изменение на 52-й неделе	– 12,40 ± 29,11	– 12,61 ± 31,74	– 23,82 ± 31,45	NS	0,025†

Средние ± SD, изменения относительно исходных у пациентов, участвующих в исследовании.

* Повторные измерения ANOVA, превышающие $p = 0,031$.

† Повторные измерения ANOVA, превышающие $p = 0,017$.

NS — статистически недостоверно.

следования достоверно не различались между пациентами в UCS и UCES, хотя исходное значение ранга среднего балла по О'Брайену для всех электрофизиологических параметров было значительно ниже в UCES по сравнению с UCS ($112,6 \pm 3,45$ и $124,6 \pm 2,53$; $p = 0,008$). Ни в одном случае СРВ или амплитуда потенциала нерва достоверно не отличалась для пациентов, принимающих по 500 или по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, как при анализе суммарной когорты, так и в каждой отдельно исследованной группе.

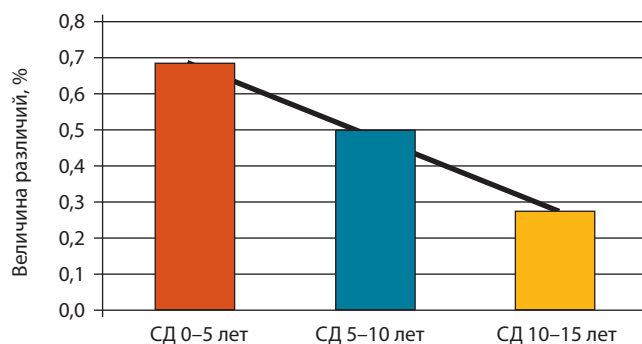
Порог вибрационной чувствительности. В когорте пациентов UCS при определении ранга среднего балла по О'Брайену для параметров вибрационной чувствительности показано достоверное улучшение у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, по сравнению с принимавшими плацебо (1300 ± 571 и 1452 ± 571 ; $p = 0,007$). Восстановление вибрационной чувствительности в пальцах рук отмечено у принимавших как 500, так и 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день ($p = 0,040$ и $p = 0,010$) и в пальцах ног у принимавших 1000 мг 3 раза в день ($p = 0,047$). В группе UCES у пациентов, принимавших по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, отмечено статистически достоверное улучшение ($p = 0,041$) вибрационной чувствительности только в пальцах рук. При область-стратифицированном анализе восстановление вибрационной чувствительности в пальцах рук у пациентов из Европы было значительно меньшим ($p = 0,041$) по сравнению с пациентами из США и Канады. Достоверно большее снижение порога вибрационной чувствительности ($p < 0,05$) отмечено у пациентов в UCS в следующих популяциях: возраст ≤ 55 лет, ИМТ ≤ 30 кг/м², диабет 2-го типа и HbA1c $< 8,5$ %. В UCES ни в одной субпопуляции не выявлено достоверного снижения порога вибрационной чувствительности.

Шкала клинических симптомов. Оценка клинических симптомов в комбинированных когортах паци-

ентов из UCS и UCES показала большее среднее значение улучшения состояния для обеих групп принимавших АЦ-Л-К по сравнению с получавшими плацебо на 52-й неделе лечения, хотя различий между группами, получавшими лечение и плацебо, не выявлено при определении ранга среднего балла по О'Брайену.

Оценка боли по ВАШ. В качестве наиболее беспокоящего симптома 27 % пациентов в начале исследования назвали боль (см. таблицу). Демографические и исходные характеристики этих пациентов не различались от аналогичных характеристик в общей популяции (данные не приведены). В объединенных когортах у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, достоверное улучшение отмечено как на 26-й ($p = 0,031$), так и 52-й ($p = 0,025$) неделе. В когорте UCS пациенты, получавшие по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день, отметили достоверное улучшение как на 26-й, так и на 52-й неделе ($p = 0,021$ и $p = 0,024$ соответственно), в то время как в когорте UCES в те же временные периоды отмечено отсутствие улучшения. Величина различия стандартного отклонения (SD) между результатами приема АЦ-Л-К по 1000 мг 3 раза в день на 26-й и 52-й неделях в комбинированной когорте для объединенной группы составила 0,28 и 0,38 соответственно.

В когортах UCS и UCES наибольшее снижение боли при приеме по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день на 52-й неделе лечения выявлено у больных с диабетом 2-го типа ($p = 0,055$ и $p = 0,11$ соответственно), следовавших протоколу приема препарата ($p = 0,01$ и $0,37$ соответственно), имеющих уровень HbA1c $> 8,5$ % ($p = 0,009$ и $p = 0,017$ соответственно). Использование анализа смеси линейных моделей показало сходные достоверные результаты. При анализе объединенных групп пациентов реакция боли на прием АЦ-Л-К по ве-



Величина различий между пациентами, получавшими терапию АЦ-L-K, по уровню боли в зависимости от продолжительности сахарного диабета (СД). Представлены результаты анализа всех пациентов, участвующих в исследовании

личине различия между пациентами была инверсивно связана с продолжительностью диабета (см. рисунок).

Уменьшение болевых симптомов совпадало со значительным улучшением показателей ранга среднего балла по О'Брайену для параметров биопсии у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-L-K, по сравнению с группой плацебо ($101,2 \pm 31,13$ и $88,2 \pm 31,43$ соответственно; $p = 0,017$). Обращало на себя внимание то, что у этих пациентов увеличивается регенерация миелинизированных волокон ($p = 0,0043$), плотность их распределения ($p = 0,05$) и размер волокон ($p = 0,06$). Различий между пациентами, получавшими АЦ-L-K и плацебо, при анализе СРВ и амплитуды не выявлено. В конечном итоге у пациентов, исходно выделивших боль как самый беспокоящий симптом, отмечено улучшение при определении ранга среднего балла по О'Брайену для всех симптомов ($p = 0,03$), в отношении постурального головокружения ($p = 0,03$) и парестезии ($p = 0,09$).

Побочные явления. Самыми распространенными побочными явлениями были боль, парестезия и гиперестезия. Среди прочих побочных явлений отмечены симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Не было ни одного случая прекращения лечения из-за побочных явлений. Девять пациентов умерли в результате причин, не связанных с получаемым лечением. Все случаи исключения из исследования и прекращения лечения были связаны с нарушением протокола. Во всей популяции боль, парестезия и гиперестезия отмечались реже пациентами, принимающими 1000 мг АЦ-L-K, по сравнению с получавшими плацебо ($p = 0,026$, $p = 0,023$ и $p = 0,025$ соответственно). Сходная тенденция отмечена и у пациентов, принимавших по 500 мг АЦ-L-K, но различия не достигали статистической достоверности. Встречаемость остальных побочных явлений была одинаковой в группах плацебо и лечения препаратом.

Заключение

Показано, что прием АЦ-L-K по 1000 мг 3 раза в день в течение 52 нед положительно влияет на боль

в подгруппах пациентов, исходно выделивших нейропатическую боль как самый беспокоящий симптом (27 %). Симптоматическое улучшение отмечено на 26-й неделе и было большим при диабете 2-го типа с субоптимальным контролем уровня гипергликемии и адекватным соблюдением протокола лечения. Улучшение ассоциировалось с уменьшением показателей клинических шкал симптомов и морфометрических параметров биоптата нерва (особенно это касалось увеличения числа волокон, кластеров регенерации и общей площади пучка). Однако АЦ-L-K не влиял на СРВ ни в одной рассматриваемой когорте. Нейропатическая боль является распространенным и одним из самых тяжелых симптомов при ДПН.

Механизм развития хронической боли при диабете отличается сложностью и остается до конца не изученным. Один из важных моментов заключается в чрезмерном возбуждении ноцицептивных волокон в результате повреждения [27]. Дуск и соавт. [28] обнаружили корреляцию между активной дегенерацией нервных волокон и дизестезическими болями. В настоящем исследовании терапия АЦ-L-K, возможно, подавляет активную дегенерацию нервных волокон, что можно предположить по данным морфометрического анализа, что, в свою очередь, приводит к уменьшению дизестезических болей.

Метаболическое повреждение чувствительных С- и Аδ-волокон способствует развитию боли [29–31]. Повреждение мембраны аксонов С-волокон приводит к увеличению Na^+ -каналов и увеличению спонтанного возбуждения С-волокон [27, 32]. Эти изменения ассоциируются с дисфункцией митохондрий и эксайтотоксическим эффектом ишемии. В результате дегенерации С-волокон денервированные ноцицептивные нейроны 2-го порядка получают коллатеральную иннервацию от Аβ-волокон, которые выделяют возбуждающие трансмисмиттеры. Перераспределение обработки болевой информации играет важную роль в центральной сенситизации. Приведенные результаты дают основание предполагать, что АЦ-L-K оказывает положительное действие на тонкие ноцицептивные волокна. Регенерация и восстановление С- и Аδ-волокон минимизируют возбудимость волокон [32] и оптимизируют их взаимодействие со вставочными нейронами спинного мозга.

Указанная концепция подтверждается экспериментальными данными о том, что АЦ-L-K восстанавливает функцию митохондрий, имеет положительное влияние на ишемию и функцию mGlu^2 - метаболитных рецепторов глутамата [14, 15, 33]. Более того, АЦ-L-K регулирует фактор роста нерва [34] с положительным влиянием на ноцицептивную экспрессию субстанции Р [35].

Улучшение вибрационной чувствительности, показанное в данном исследовании, предполагает восстановление толстых миелиновых волокон. Все это указы-

вает на участие Аβ-волокон в центральной сенситизации боли [29, 36, 37]. Отсутствие или незначительное влияние АЦ-Л-К на СРВ не является неожиданным и сходно с результатами предыдущего клинического исследования АRI. Данное наблюдение может быть обусловлено следующими обстоятельствами: 1) нейропатия у рассматриваемых пациентов полностью структурно соответствовала ДПН с утратой толстых миелиновых волокон по данным исходной биопсии и 2) временной период исследования был слишком коротким, что не позволяет кластерам регенерации развиваться в зрелые миелиновые волокна. Если это и происходит, то мало влияет на изменение СРВ, так как промежутки между перехватами Ранвье в регенерирующих волокнах более короткие и волокна, обладая способностью проводить импульс, проводят его с меньшей скоростью. Описанные структурные ограничения предполагают, что СРВ не является «золотым стандартом» для подобных клинических исследований.

Представленные результаты, так же как и данные предыдущего исследования АRI [4, 6, 9], подтверждают, что при ДПН любая терапия должна начинаться как можно раньше, при этом с учетом рассмотрения естественного течения болезни. Пациенты, которые отметили наибольшее снижение болевых симптомов, имели меньшую продолжительность диабета. У этих же пациентов также выявлено восстановление структуры нервных волокон и вибрационной чувствительности. В когорте UCS по сравнению с UCES эти пациенты имели самую короткую продолжительность диабета и в основном страдали диабетом 2-го типа. Известно, что при диабете 2-го типа ДПН менее тяжелая и прогрессирует медленнее по сравнению с нейропатией при диабете 1-го типа [38].

В заключение необходимо сказать, что проведенный анализ выявил значительное снижение боли и улучшение вибрационной чувствительности параллельно с нормализацией показателей при морфометрии икроножного нерва у пациентов, получавших по 1000 мг АЦ-Л-К 3 раза в день в течение 1 года. Эти данные не ассоциировались с улучшением СРВ.

Таким образом, полученные данные позволяют предполагать, что АЦ-Л-К дает положительный эффект в лечении нейропатической боли у пациентов с ДПН. Для полного понимания механизма действия АЦ-Л-К при ДПН необходимы длительные клинические исследования с отбором больных с самыми ранними стадиями ДПН.

Приложение

Список участников Исследовательской группы по изучению ацетил-Л-карнитина

UCS

T. Benstead, Victoria General Hospital, Halifax, NS, Canada; V. Bril, Toronto Hospital, Toronto, ONT, Canada; D. Brunet, Hopital de L'Enfant-Jesus, Quebec City, QUE,

Canada; A. Goodridge, Memorial University, St. John's, NFLD, Canada; D. Lau, Ottawa Civic Hospital, Ottawa, ONT, Canada; A. Shuaib, University Hospital, Saskatoon, SASK, Canada; D. Studney, Vancouver General Hospital, Vancouver, BC, Canada; R. Bergenstal, International Diabetes Center, Minneapolis, MN; W. Carter, VA Medical Center, Little Rock, AR; D. Clarke, Diabetes Health Center, Salt Lake City, UT; S. Decherney, Medical Research Institute of Delaware, Newark, DE; R. Freeman, Deaconess Neurology, Boston, MA; R. Goldberg, University of Miami, Miami, FL; D. Greene, University of Michigan, Ann Arbor, MI; E. Ipp, Torrance, CA; F. Kennedy, The Mayo Clinic, Rochester, MN; G. King, Joslin Diabetes Center, Boston, MA; S. Levin, Wadsworth Medical Center, Los Angeles, CA; J. Malone, University of Southern Florida, Tampa, FL; L. Olansky, University of Oklahoma, Oklahoma City, OK; M. Pfeiffer, Southern Illinois University, Springfield, IL; D. Porte, Seattle Institute of Biomedical Research, Seattle, WA; G. Poticha, Littleton, CO; P. Raskin, University of Texas, Dallas, TX; J. Rosenstock, Dallas, TX; C. Sandik, University of Miami, Miami, FL; M. Swenson, University of San Diego, San Diego, CA.

UCES

A. Scheen, CHU Sart Tilman Service de Diabetologie, Liège, Belgium; Belanger, Laval, QUE, Canada; V. Cwik, University of Alberta, Edmonton, AL, Canada; C. Godin, Centre Hôpitalier Hôtel-Dieu, Sherbrooke, QUE, Canada; I. Hramiak, University Hospital, London, ONT, Canada; N. Pillay, Health Science Centre, Winnipeg, MB, Canada; D. Zochodne, Foothills General Hospital, Calgary, AL, Canada; K. Hermansen, Aarhus Universitets Hospital, Aarhus, Denmark; J. Hilsted, Hvidovre Hospital, Hvidovre, Denmark; V. Koivisto, Helsinki University General Hospital, Helsinki, Finland; M. Uusitupa, Kuopio University, Kuopio, Finland; J. Schoelmerick, Klinikum der Universität Freiburg, Freiburg, Germany; D. Ziegler, Diabetes Forschungs Institut, Düsseldorf, Germany; F. Bertelsmann, Academic Hospital, Free University, Amsterdam, the Netherlands; J. Jervell, Rikshospitalet, Oslo, Norway; A. Boulton, Manchester Royal Infirmary, Manchester, U.K.; C. Fox, Northampton General Hospital, Northampton, U.K.; P. Jennings, York District Hospital, York, U.K.; A. Maccuish, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow, U.K.; G. Rayman, The Ipswich Hospital, Ipswich, U.K.; J. Scarpello, North Staffordshire Royal Infirmary, Stoke-on-Trent, U.K.; J. Wales, Leeds General Infirmary, Leeds, U.K.; R. Rayman, The Ipswich Hospital, Ipswich, U.K.; J. Scarpello, North Staffordshire Royal Infirmary, Stoke-on-Trent, U.K.; J. Wales, Leeds General Infirmary, Leeds, U.K.; R. Bernstein, Greenbrae, CA; M. Charles, University of California Irvine, Irvine, CA; S. Dippe, Scottsdale, AZ; N. Friedman, Lovelace Scientific Resources, Albuquerque, NM; G. Grunberger, Detroit Medical Center, Detroit, MI; Y. Harati, Houston, TX; B. Kilo, St. Louis, MO; J. Shuhan, Westlake, OH; A. Vinik, The Diabetes Institute, Norfolk, VA; K. Ward, Portland Diabetes Endocrinology Center, Portland, OR.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Sugimoto K., Murakawa Y., Sima A.A.F. Diabetic neuropathy: a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:408–33.
2. Sima A.A.F. New insights into the metabolic and molecular basis for diabetic neuropathy. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:2445–64.
3. Dyck P.J., Thomas P.K. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic Neuropathy*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999; p. 239–406.
4. Sima A.A.F. Diabetic neuropathy: pathogenetic background, current and future therapies. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001;1:225–38.
5. Fagius J., Brattberg A., Jameson S., Berne C. Limited benefits of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor: a 24-wk controlled trial. *Diabetologia* 1985;28:323–9.
6. Sima A.A.F., Bril V., Nathaniel V. et al. Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsies from patients with diabetic neuropathy treated with an aldose reductase inhibitor. *N Engl J Med* 1988;319:548–55.
7. Boulton A.J.M., Levin S., Comstock J.A. A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor tolrestat, in patients with symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990;33:431–7.
8. Macleod A.F., Boulton A.J.M., Owens D.R. et al. A multicenter trial of the aldose reductase inhibitor in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab* 1992;8:14–20.
9. Pfeifer M.A., Schumer M.P., Gelber D.A. Aldose reductase inhibitors: the end of an era or the need for different trial design. *Diabetes* 1997;46:582–9.
10. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.-J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the anti-oxidant α -lipoic acid. *Diabetes Care* 1999;22:1296–301.
11. Scarpini E., Doneda P., Pizzul S. et al. L-carnitine and acetyl-L-carnitine in human nerves from normal and diabetic subjects. *J Peripher Nerv Syst* 1996;1:157–63.
12. Ido Y., McHowat J., Chang K.C. et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994;43:1469–77.
13. Sima A.A., Ristic H., Merry A. et al. The primary preventive and secondary interventionary effects of acetyl-L-carnitine on diabetic neuropathy in the bio-breeding Worcester rat. *J Clin Invest* 1996;97:1900–7.
14. Williamson J.R., Arrigoni-Martelli E. The role of glucose-induced metabolic hypoxia and imbalances in carnitine metabolism in mediating diabetes-induced vascular dysfunction. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992;12:247–52.
15. Stevens M.J., Lattimer S.A., Feldman E.L. et al. Acetyl-L-carnitine deficiency as a cause of altered nerve myo-inositol content, Na⁺/K⁺-ATPase activity and motor conduction velocity in the streptozin diabetic rat. *Metabolism* 1996;45:865–72.
16. Lowitt S., Malone J.I., Salem A.F. et al. Acetyl-L-carnitine corrects the altered peripheral nerve function of experimental diabetes. *Metabolism* 1995;44:677–80.
17. Scarpini E., Sacilotto G., Baron P. et al. Effect of acetyl-L-carnitine in the treatment of painful peripheral neuropathies in HIV-patients. *J Peripher Nerv Syst* 1997;2:250–2.
18. Onofrij M., Fulgente T., Melchionda D. et al. L-acetyl-carnitine as a new therapeutic approach for peripheral neuropathies with pain. *Int J Clin Pharmacol Res* 15:9–15.
19. Quattraro A., Roca P., Donzella C. et al. Acetyl-L-carnitine for symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1995;38:123.
20. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988;37:1000–4.
21. Laudadio C., Sima A.A.F. Design of controlled clinical trials for diabetic polyneuropathy. *Semin Neurol* 1996;16:187–91.
22. Sima A.A.F., Blaivas M. Peripheral neuropathies. In *Neuropathology: The Diagnostic Approach*. Garcia J., McKeevar P., Sima A.A.F., Eds. Philadelphia: Mosby, 1997, p. 765–809.
23. O'Brien P.C. Procedures for comparing samples with multiple endpoints. *Biometrics* 1984;40:1079–87.
24. Arezzo J.C., Schaumburg H.H., Laudadio C. The Vibratron: a simple device for quantitative evaluation of tactile/vibratory sense (Abstract). *Neurology* 1985;35 (Suppl. 1):169.
25. Greene D.A., Arezzo J.C., Brown M.D., the Zenarestat Study Group: Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. *Neurology* 1999;53:580–91.
26. Bohning D. *Computer-Assisted Analysis of Mixtures and Applications*. New York: Chapman and Hall/CRC, 1999.
27. Burchiel K.J., Russel L.C., Lee R.P., Sima A.A.F. Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB-Wistar rats: a possible mechanism of chronic pain. *Diabetes* 1985;34:1210–3.
28. Dyck P.K., Lambert E.H., O'Brien P.C. Pain in peripheral neuropathy related to rate and kind of fiber degeneration. *Neurology* 1976;26:466–71.
29. Kapur D. Neuropathic pain and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003;19:9–15.
30. Singleton J.R., Smith A.G., Bromberg M.B. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448–53.
31. Murakawa Y., Zhang W., Pierson C.R. et al. Impaired glucose tolerance and insulinopenia in the GK-rat causes peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:473–83.
32. Kamiya H., Zhang W., Sima A.A.F. C-peptide prevents nociceptive sensory neuropathy in type 1 diabetes. *Ann Neurol*. In press.
33. Chiechio S., Caricasole A., Barletta E. et al. L-acetylcarnitine induces analgesia by selectively up-regulating mGlu2 metabotropic glutamate receptors. *Mol Pharmacol* 2002;61:1–8.
34. Tomlinson D.R., Fernyhough P., Diemel L.T. Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factor. *Diabetes* 1997;46 (Suppl 2):543–9.
35. DiGiulio A.M., Gorio A., Bertelli A. et al. Acetyl-L-carnitine prevents substance P loss in the sciatic nerve and lumbar spinal cord of diabetic animals. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992;12:243–6.
36. Woolf C.J., Mannison R.J. Neuropathic pain: etiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959–64.
37. Woolf C.J., Shortland P., Coggeshall R.E. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992;355:75–8.
38. Sima A.A.F., Kamiya H. Insulin, C-peptide, and diabetic neuropathy. *Sci Med* 2004;10:308–19.

* *Diabetes Care* 28:96–101, 2005.

Адекватный менеджмент пациентов с дистрофинопатиями (мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера): применение объективизирующих шкал и дополнительных методов исследования

А.С. Носко¹, А.Л. Куренков², С.С. Никитин³, В.П. Зыков¹

¹ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва;

²ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», Москва;

³Региональная общественная организация «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням», Москва

Контакты: Анастасия Сергеевна Носко nosko.anastasia@yandex.ru

В отечественной медицинской практике отсутствует четкая стандартизация подходов к курации больных миодистрофией Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ). Это зачастую приводит к снижению качества жизни пациентов и, что наиболее важно, уменьшению ее продолжительности. В статье отражен накопленный за последнее десятилетие опыт западных коллег, в том числе объединенный в соглашении консенсуса 2010 г. по курации пациентов с МДД, дополненный наблюдениями из собственной клинической практики. Описаны стандартные шкалы оценки степени ограничения моторных навыков и мышечной слабости у пациентов с МДД/МДБ, а также представлен алгоритм мультидисциплинарного подхода с фокусом внимания на профилактике, своевременной диагностике и лечении основных осложнений заболевания и терапии кортикостероидами: кардиоваскулярных, ортопедических, респираторных и т.д. Применение представленных рекомендаций позволяет не только значительно улучшить качество и продолжительность жизни пациентов с МДД/МДБ, но и участвовать в мультицентровых исследованиях с целью поиска патогномоничного и симптоматического лечения.

Ключевые слова: дистрофинопатии, мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия Беккера, нейромышечные заболевания, шкала Хаммерсмит, шкала мануального тестирования мышц Хаммерсмит, осложнения мышечной дистрофии Дюшенна, осложнения мышечной дистрофии Беккера, кардиомиопатия, кардиомиопатия при миодистрофии, спирометрия при миодистрофии, дыхательная недостаточность при миодистрофии, профилактика аспирации при миодистрофии

Adequate management of patients with dystrophinopathies (muscular dystrophy Duchenne/Becker): objective scales and additional diagnostic methods

A.S. Nosko¹, A.L. Kurenkov², S.S. Nikitin³, V.P. Zykov¹

¹SBEI RMAPGS Ministry of Public Health Russia, Moscow

²FSBSI "Scientific Centre of Children Health", Moscow

³ROS "Specialists on Neuromuscular Disorders Society", Moscow

There are still no guidelines on management of Duchenne/Becker myodystrophy in domestic medical practice. It leads to decrease of quality of life and, what is more important, lifespan of patients. In this article we have described our Western colleagues last decade experience, including consensus guidelines published in 2010 on management of Duchenne myodystrophy, supplemented with our practice experience. We have described standardized motor development scale and muscle tone score for patients with MDD/MDB, and algorithm of multidisciplinary care with focus on prevention, diagnosis and treatment of main disease and steroid therapy complications: cardiovascular, orthopedics, respirator etc. These recommendations not only improve quality of life and extend lifespan of MDD/MDB patients, but allow to take part in multicentre trials on searching of pathognomonic and symptomatic treatment.

Key words: dystrophinopathy, Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, neuromuscular disorders, Hammersmith scale, Hammersmith manuale muscle testing score, Duchenne myodystrophy complications, Becker myodystrophy complications, cardiomyopathy, myodystrophy cardiomyopathy, spirometry in myodystrophy, myodystrophy respiratory failure, aspiration prevention in myodystrophy

Мышечные дистрофии (МД) — наследственная группа прогрессирующих мышечных заболеваний, возникающих в результате наследственного дефекта ряда генов, отвечающих за нормальное развитие и функционирование мышц [1]. Причиной развития мышечных дистрофий Дюшенна (МДД) и Беккера

(МДБ), как и третьей, промежуточной формы, служит мутация гена, отвечающего за синтез белка дистрофина, от которого и происходит их название. Дистрофинопатии наследуются X-сцепленным рецессивным путем. Мышечная слабость является ключевым симптомом заболевания [2].

Объективизация клинической симптоматики и степени ограничения активности, а также своевременное выявление развития основных осложнений дистрофинопатий Дюшенна/Беккера (МДД/МДБ): кардиомиопатия, дыхательные и ортопедические осложнения, нарушения структуры костной ткани и питания, аспирация — все это позволяет оптимизировать лечение и максимально продлить амбулаторную стадию заболевания.

Объективизация ограничения двигательной активности и степени мышечной слабости у пациентов с МДД/МДБ

Ограничение активности, возникающее в результате прогрессирования клинической симптоматики МД, должно быть объективизировано и при возможности выражено в цифровом эквиваленте. Это позволяет унифицировать подход к оценке степени выраженности клинической симптоматики, а также является крайне важной составляющей проводимых мультицентровых клинических исследований по применению различных фармакологических агентов, которые показали свою эффективность в воздействии на основные патогенетические механизмы МДД/МДБ

in vitro. Данные системы оценки должны сочетать в себе валидность, чувствительность и по возможности быть просты в применении, не требовать использования дорогого оборудования и значительных временных затрат.

Одной из рекомендованных шкал для оценки степени ограничения активности у больных МДД/МДБ является **адаптированная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит (АШХ)** [3, 4].

За основу была взята модифицированная шкала Хаммерсмит, которую применяют в клинических и научных исследованиях пациентов со спинальной мышечной амиотрофией II и III типов [5–7].

АШХ рекомендована к применению с возраста 5 лет. Она состоит из 20 пунктов, каждый из которых оценивается согласно степени выполнения на 2, 1 или 0 баллов (табл. 1).

Представленная шкала рекомендована к применению Центром нейромышечных заболеваний им. Дубовица (Великобритания) в качестве обязательной составляющей осмотра пациентов с МДД/МДБ наравне с оценкой неврологического статуса [3, 4].

Поскольку прогрессирование мышечной слабости — один из ключевых симптомов заболевания мы-

Таблица 1. Адаптированная шкала оценки моторных функций Хаммерсмит

п/п	Тест	Задание	2 балла	1 балл	0 баллов
1	Сидеть на постаменте/стуле. Возможность сидеть на краю поста-мента или на постамен-те/полу	Можете ли сидеть на постаменте/стуле без опоры на руки. (спина/стопы без опо-ры)?	Может сидеть без опо-ры на руки	Необходима опора на одну руку для удер-жания баланса	Необходима опора на обе руки для удержания баланса
2	Продолжительное сиде-ние. Ноги выпрямлены, возможно незначитель-ное сгибание в коленях, коленные чашечки направлены вверх. Расстояние между лодыжками < 10 см	Можете ли сидеть на полу/постаменте с выпрямленными ногами без опоры на руки?	Может сидеть с вы-прявленными ногами без опоры на руки	Необходима опора на одну руку для удер-жания баланса с вы-прявленными ногами	Может долго сидеть с опорой на обе руки или не может сидеть с прямыми ногами
3	Поза «сидя». Положить руку на голову	Покажите, как можете дотронуться одной ру-кой до головы выше уха	Может дотронуть-ся до головы рукой, при этом голова и туловище остаются стабильными	Может достать до го-ловы рукой, нагибая голову и туловище	Не может достать до го-ловы рукой независимо от движений головы и туловища
4	Поза «сидя». Положить обе руки на голову	Покажите, как можете дотронуться обеими руками до головы выше уха	Может дотронуть-ся до головы рукой, при этом голова и туловище остаются стабильными	Может достать до го-ловы руками, нагибая голову и туловище	Не может достать до го-ловы руками, независи-мо от движений головы и туловища
5	Повернуться со спины на бок	Можете ли повернуться со спины на бок, в обе стороны?	Может повернуться со спины на бок, в обе стороны	Может повернуть-ся со спины только на один бок (правый или левый)	Не может повернуться ни на один бок
6	Перевернуться с живота на спину через правый бок	Можете ли перевер-нуться с живота на спи-ну через любой бок?	Может перевернуть-ся с живота на спину без помощи рук	Переворачивается на спину, используя руку, чтобы оттолк-нуться	Не может повернуться с живота на спину
7	Перевернуться с живота на спину через левый бок				

Продолжение табл. 1

п/п	Тест	Задание	2 балла	1 балл	0 баллов
8	Перевернуться со спины на живот через правый бок	Можете ли перевернуться со спины на живот через любой бок?	Может перевернуться со спины на живот без помощи рук	Переворачивается на живот, вытягивая руку	Не может перевернуться со спины на живот
9	Перевернуться со спины на живот через левый бок				
10	Лечь из позы «сидя»	Можете ли лечь из позы сидя, контролируя свои движения?	Может лечь из позы «сидя» через позу «лежа на боку»	Может лечь, падая вперед и перекатываясь через бок	Невыполнимо, или выполняется с неконтролируемым падением на спину
11	Стойка на предплечьях	Можете ли подняться на локтях (предплечьях) из позы «на животе»?	Может приподняться на предплечьях с поднятой головой	Может удержать положение, если помочь принять его	Невыполнимо
12	Поднять голову, лежа на животе	Можете ли поднять голову, лежа на животе (руки вдоль туловища)?	Может поднять голову, лежа на животе (руки вдоль туловища)	Может поднять голову, вытянув руки вперед	Невыполнимо
13	Стойка на выпрямленных руках	Можете ли подняться на выпрямленных руках и удержать позу?	Может поднять голову, выполняя стойку на выпрямленных руках	Может сохранять стойку на выпрямленных руках, если помочь принять это положение	Невыполнимо
14	Сесть из позы «лежа»	Можете ли сесть из позы «лежа»?	Может сесть, в том числе через поворот на бок	Садится с трудом, переворачиваясь на живот или через бок	Невыполнимо
15	4-опорная стойка	Можете ли стоять с опорой на руки и колени?	Может встать в 4-опорную стойку с поднятой головой	Может удерживать 4-опорную позу, если помочь ее принять	Невыполнимо
16	Ползать по-пластунски	Можете ли ползать по-пластунски вперед?	Может ползти вперед, делать 2 и более цикла движений рук и ног	Может совершать лишь попытки к ползанию	Невыполнимо
17	Поднять голову, лежа на спине	Можете ли поднять голову из позы «лежа» и посмотреть на мыски?	Поднимает голову по средней линии, достает подбородком до груди	Поднимает голову, но за счет боковой флексии или без сгибания в шее	Невыполнимо
18	Стоять с поддержкой	Можете ли стоять, используя одну руку для поддержки?	Может стоять, используя одну руку для поддержки более 3 с	Может стоять с минимальной поддержкой туловища (не бедра)	Может стоять с опорой на руку, но нуждается в дополнительной поддержке коленей или бедер
19	Стоять без поддержки	Можете ли стоять так долго, как необходимо, без поддержки?	Может стоять независимо более 3 с	Может стоять независимо 3 с	Стоит без поддержки короткое время
20	Возможность делать шаги	Можете ли ходить без использования поддержки или дополнительных приспособлений?	Может сделать 4 и более шага без помощи	Может сделать 2–4 шага без помощи	Невозможно

шечного спектра, недостаточно расценивать ее по классической 5-балльной системе. Целесообразно использовать для оценки состояния мышц *шкалу мануального тестирования мышц Хаммерсмит*, которая предлагает определение состояния мышц по 16 пунктам (табл. 2) [3].

Шкала Хаммерсмит позволяет оценить степень прогрессирования заболевания, а также выявить даже незначительную положительную динамику на фоне проводимого лечения.

Дополнительные методы обследования в структуре осмотра пациентов детского возраста с МДД/МДБ

Пациенты с МДД/МДБ достаточно длительное время не испытывают необходимости в обследовании и лечении в стационарных условиях. В то же время грамотно составленная программа амбулаторного наблюдения позволяет отсрочить развитие осложнений и сохранить качество жизни на высоком уровне.

Амбулаторный осмотр пациентов с МДД целесообразно проводить каждые 4 мес, с МДБ — каждые полгода.

Таблица 2. Шкала мануального тестирования мышц Хаммерсмит

Н/Т	Не тестировали
0	Нет сокращения мышцы
1	Минимальное сокращение мышцы (без движения)
2 –	Минимальный объем движений, без сопротивления гравитации, незначительно превышает минимальное сокращение мышцы
2 –	Частичный объем движения, без сопротивления гравитации
2	Полный объем движения, без сопротивления гравитации
2+	Менее 1/3 объема движения с некоторой долей сопротивления гравитации
2++	1/3–2/3 объема движения с некоторой долей сопротивления гравитации
3 –	Полное преодоление гравитации на менее 1/3 объема движения
3 –	Полное преодоление гравитации на 1/3–2/3 объема движения
3	Полное преодоление гравитации на всем объеме движения
3+	Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность незначительного сопротивления на менее 1/3 объема движения
3++	Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность незначительного сопротивления на 1/3–2/3 объема движения
4	Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность незначительного сопротивления на всем объеме движения
4+	Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность полноценного сопротивления на менее 1/3 объема движения
4++	Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность полноценного сопротивления на 1/3–2/3 объема движения
5	Полное преодоление гравитации на всем объеме движения и возможность полноценного сопротивления на всем объеме движения

Диагностика кардиологических нарушений

Медленно прогрессирующая кардиомиопатия, ассоциированная с дистрофинопатиями, такими как МДД и МДБ, является предметом активного изучения.

В опубликованном в 2010 г. соглашении консенсуса рекомендовано проводить стартовое исследование функции миокарда пациентам с МДД и МДБ при установке диагноза или не позднее 6 лет, когда возможно полноценное проведение обследования без дополнительной седации [8]. В перечень необходимых обследований должны входить электрокардиография и один из неинвазивных методов кардиовизуализации: эхокардиография или магнитно-резонансная томография сердца. Кратность исследования должна составлять 1 раз в 2 года до достижения 10-летнего возраста или появления кардиологической симптоматики, после чего повторяться ежегодно. Пациентам с МДД с нарушениями функции желудочков в соглашении 2010 г. рекомендуется контролировать сердечную деятельность каждые 6 мес и инициацию терапии кардиологических осложнений [9]. Не стоит забывать о риске развития кардиомиопатии у носителей женского пола, которым рекомендовано регулярное кардиологическое обследование после 20 лет [10].

Последние клинические исследования показали эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и β -блокаторов в лечении асимптоматической левожелудочковой дисфункции и хро-

нической сердечной недостаточности в том числе и у пациентов с МДД/МДБ [11].

Возможный эффект АПФ, направленный на профилактику развития кардиологических осложнений, был изучен в рамках рандомизированного исследования, в котором приняли участие 57 детей с МДБ (средний возраст 10,7 года), средняя фракция выброса составляла 65 % [12]. Пациенты получали периндоприл (от 2 до 4 мг/сут) и плацебо. Спустя 3 года терапии не было отмечено статистически значимой разницы показателей средней фракции выброса (ФВ) среди пациентов исследуемой группы и получавших плацебо. Исследование было продлено на 2 года, по окончании которых по-прежнему отсутствовала статистически значимая разница показателей фракции выброса (58,6 % по сравнению с 56,0 % в группе плацебо). Однако среди пациентов, получавших терапию АПФ, лишь у 1 из 27 было диагностировано снижение ФВ менее 45 %, тогда как в группе плацебо из 29 больных ФВ менее 45 % была диагностирована у 8, среди которых зарегистрировано 3 смертельных исхода в период дополнительных 2 лет исследования.

Таким образом, для определения необходимости назначения АПФ для замедления прогрессирования миокардиальной патологии необходимо проведение дополнительных исследований среди пациентов с МДД/МДБ и нормальными показателями ФВ.

Результаты другого ретроспективного исследования показали, что раннее выявление миокардиальных нарушений и их лечение препаратами АПФ и/или β -блокаторами может привести к нормализации, улучшению или стабилизации размеров желудочков и сократительной функции миокарда [13].

Опираясь на данные приведенных исследований, эксперты рекомендуют применение ингибиторов АПФ и/или β -блокаторов в лечении пациентов с МДД и МДБ, у которых диагностирована вентрикулярная дисфункция по данным кардиовизуализации (ФВ левого желудочка $< 55\%$ или левожелудочковая дилатация). В качестве терапии развивающейся сердечной недостаточности рекомендовано применение диуретиков и дигоксина, как и у пациентов без миокардиопатии. Трансплантация сердца может быть опцией для пациентов с МДБ, у которых развилась тяжелая кардиомиопатия, но отсутствуют данные о выраженном поражении скелетной мускулатуры [8].

Диагностика и коррекция респираторных нарушений

Для больных МДД/МДБ в результате вовлечения дыхательной мускулатуры постепенно к основной клинической картине заболевания присоединяется дыхательная недостаточность. Этот аспект требует мониторинга и своевременной коррекции. Функциональное тестирование (спирометрия), такое как определение объема форсированного выдоха, жизненной емкости легких (ЖЕЛ), является необходимой составляющей осмотра пациентов с заболеваниями нейромышечного спектра, поскольку также характеризует темпы прогрессирования заболевания и позволяет своевременно определить показания к подключению методов дополнительной кислородной терапии: инсуффляция кислорода, и/или вспомогательной вентиляции (CPUP — искусственная вентиляция легких с постоянным положительным давлением, IPPV — искусственная вентиляция легких с перемежающимся положительным давлением в дыхательных путях) [8, 14].

ЖЕЛ измеряется в процентах и зависит от роста пациента. Контрактуры и сколиоз, характерные для пациентов с МДД/МДБ, могут искажать показатели роста, что необходимо учитывать при оценке результатов исследования.

Базовое тестирование рекомендовано проводить в возрасте 9–10 лет. У детей кратность оценки функции дыхания должна составлять 2 раза в год при следующих обстоятельствах: ЖЕЛ $< 80\%$, после 12 лет и когда инвалидное кресло становится основным средством передвижения [15].

Соглашение консенсуса 2010 г. содержит ряд подробных рекомендаций по коррекции респираторных нарушений у больных МДД/МДБ [8, 16].

Шаг 1-й. Использование ручного вентиляционного мешка или механической инсуффляции-экссуффляции при ЖЕЛ $< 40\%$.

Шаг 2-й. Мануальные или механические вспомогательные техники при кашле необходимо применять в случае:

- сочетания респираторных инфекций и пиковой скорости воздуха при кашле < 270 л/мин;
- если пиковая скорость воздуха при кашле < 160 л/мин или максимальное давление на выдохе < 40 см в ст.;
- если ЖЕЛ $< 40\%$ или $< 1,25$ л среди детей старшего школьного возраста и взрослых.

Шаг 3-й. Ночная вентиляция:

- наличие симптомов гиповентиляции (ЖЕЛ $< 30\%$, ночные апноэ, появление храпа);
- значение базовой пульсоксиметрии $< 92\%$ и/или уровень CO_2 крови < 45 мм рт. ст. в состоянии бодрствования;
- апноэ/гипопноэ индекс > 10 за час по данным полисомнографии, или 4 и более эпизода регистрации пульсоксиметрии $< 92\%$, или падение результатов пульсоксиметрии менее чем на 4% за час сна.

Шаг 4-й. Вентиляция в дневное время показана:

- когда пациенты самостоятельно начинают пролеживать вентиляцию с ночного периода на время бодрствования;
- становится невозможным закончить предложение (или длинную фразу) из-за нехватки дыхания и/или присоединяются симптомы гиповентиляции в сочетании с базовым уровнем пульсоксиметрии $< 95\%$ и/или уровень CO_2 крови < 45 мм рт. ст. в состоянии бодрствования.

Шаг 5-й. Показания к постановке трахеостомы:

- невозможность эффективно применять неинвазивные методы вентиляции;
- невозможность специалистов медучреждения, которое курирует больного, поддерживать у него неинвазивную вентиляцию;
- 3 неудачные попытки экстубации для перехода на неинвазивную вентиляцию после развившихся критических состояний.

Профилактика развития и лечение ортопедических осложнений

Пациенты с МДД/МДБ с момента постановки диагноза должны заниматься лечебной физкультурой, направленной на профилактику контрактур или уменьшение степени их выраженности, а также оптимизацию физической активности. Основная часть упражнений должна быть направлена на повышение растяжимости сухожилий сгибателей голени (мышцы группы *hamstring*) и ахилловых сухожилий.

В зависимости от степени развития ортопедических осложнений возможно применение следующих подходов [8, 17]:

- пластиковые ортезы для голеностопных суставов следует начать применять, когда во сне стопа находится в позиции подошвенного сгибания;
- использование аппаратов для оптимизации позы «стоя» и ходьбы;
- хирургическое вмешательство, направленное на коррекцию контрактур сгибателей голени и ахилловых сухожилий;
- максимальное поддержание позы «стоя» для предотвращения развития сколиоза;
- хирургия позвоночника, направленная на стабилизацию или коррекцию сколиоза с целью повышения качества жизни пациентов, особенно тех, кто большую часть времени находится в инвалидном кресле, а также для положительного влияния на функцию дыхания. Однако следует помнить, что эффективность метода хирургической коррекции сколиоза у пациентов с МДД/МДБ не была доказана результатами рандомизированных исследований [18].

Алгоритм оценки состояния костной системы

Пациенты с МДД/МДБ находятся в группе риска развития патологии костной ткани из-за ограничения физической активности, мышечной слабости и терапии глюкокортикоидами [9]. Возможные осложнения могут включать повышение частоты переломов трубчатых костей и позвонков, остеопению, остеопороз, кифосколиоз, боли в костях и, как следствие, снижение качества жизни.

Клинические исследования по разработке адекватной программы, направленной на предотвращение подобных осложнений у пациентов с заболеваниями нейромышечного спектра, не проводили. Тем не менее соглашение экспертного консенсуса 2010 г. по курации пациентов с МДД/МДБ содержит следующие рекомендации [8].

- Обследования, которые необходимо проводить регулярно:
 - анализ крови: кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, 25-гидроксивитамин Д (в весеннее время или 2 раза в год);
 - анализ мочи: кальций (оценить кальциурию), натрий, креатинин.
- Денситометрия:
 - базовое обследование должно быть проведено начиная с 3 лет и обязательно в начале приема глюкокортикоидов;
 - повторять каждый год в группе риска (пациенты с переломами костей в анамнезе, получающие хроническую терапию глюкокортикоидами), результаты денситометрии соответствуют < -2 степени стандартного отклонения от возрастной нормы;
- Рентгенография позвоночника при жалобах на боли в спине, диагностированном кифосколиозе для исключения переломов позвонков.
- Определение костного возраста (левое запястье) для пациентов со снижением темпов роста (< 5 возрастного перцентиля или тенденцией к снижению перцен-

тиля в процессе наблюдения), независимо от того, получают ли они терапию глюкокортикоидами.

Соглашение консенсуса 2010 г. рекомендует следующий терапевтический план для профилактики развития патологии костной ткани у больных МДД/МДБ [8]:

- дополнительное назначение витамина D при диагностированном дефиците и в случае, когда уровень невозможно определить;
- дополнительный прием кальцийсодержащих препаратов или возможное изменение состава пищи в сторону богатых кальцием продуктов по рекомендации диетолога;
- назначение бисфосфонатов: внутривенное введение бисфосфонатов при переломах позвонков. Оральный прием бисфосфонатов в качестве лечения или профилактики остается спорным.

Согласно некоторым литературным источникам рекомендуется назначать дополнительный прием витамина D при снижении его уровня ниже 30 нг/мл [8], в других работах мы можем встретить рекомендации начинать терапию при уровне ≤ 20 нг/мл [19–21].

Оценка адекватности питания у пациентов МДД/МДБ

Пациенты с МДД/МДБ с развитием болезни, а также на фоне проводимого лечения (глюкокортикоиды и др.) могут оказаться в зоне риска дефицита питания и отклонения массы тела от возрастной нормы как в сторону увеличения, так и уменьшения. Этот показатель необходимо регулярно контролировать [9].

В связи с этим в процессе наблюдения пациентов при каждом осмотре необходимо контролировать показатели веса и роста по стандартным центильным таблицам. Если вес начинает снижаться относительно характерного для пациента центиля, это служит поводом обратить внимание на возможное присоединение к общей клинической картине симптома дисфагии. Сочетание подобного симптома с увеличением длительности приема пищи (60 мин и более), учащением воспалительных заболеваний бронхов и легких является показанием к проведению видеофлюороскопии фазы глотания для исключения аспирации.

Соглашение консенсуса 2010 г. по курации пациентов с МДД содержит ряд рекомендаций по контролю за питанием [8].

- Показатели, которые необходимо регулярно мониторировать:
 - масса тела;
 - рост у амбулаторных пациентов (по центильным таблицам), каждые 6 мес;
 - окружность запястья у неамбулаторных пациентов.
- Показания к консультации диетолога:
 - при постановке основного диагноза;
 - при начале терапии глюкокортикоидами;
 - при снижении массы тела ниже 10-го перцентиля;

- если появляется риск развития ожирения (> 95-го возрастного перцентиля);
- в случае предстоящей хирургической операции;
- если у пациента наблюдаются хронические запоры;
- при наличии дисфагии.

В зависимости от степени выраженности алиментарной недостаточности и дисфагии принимаемые меры могут включать как изменение характера питания (подключение специального лечебного питания, увеличение характера питания в сторону уменьшения количества и увеличения каллоража пищи), установку желудочного зонда или гастростомы.

Подобные меры позволяют значительно повысить качество жизни пациентов с МДД/МДБ на определенной стадии заболевания, а зачастую и продлить жизнь за счет профилактики развития аспирационных осложнений.

Таким образом, в процессе курации пациентов с дистрофинопатиями (МДД/МДБ) необходимый спектр обследований и подключение к лечению врачей-специалистов зависят от риска развития основных осложнений на каждом этапе развития заболевания. Следование представленным рекомендациям наравне с адекватным медикаментозным лечением является залогом продления амбулаторной фазы заболевания и длительного сохранения высокого уровня качества жизни.

В то же время применение валидных и высокочувствительных шкал оценки состояния моторики позволяет не только стандартизировать подход к диагностике течения МДД/МДБ, но и с легкостью встраиваться в мультицентровые исследования, направленные на поиск эффективного патогномоничного лечения заболеваний данного спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Emery A.E. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002;359:687.
2. Rivier F., Meyer P., Walther-Louvie U. et al. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014;1;6–20.
3. Bushby K., Connor E. Clinical outcome measures for trials in Duchenne muscular dystrophy: report from International Working Group meetings. *Clin Investig (Lond)* 2011;1(9):1217–35.
4. Mayhew A.G., Cano S.J., Scott E. et al. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:1046–52.
5. Montes J., Gordon A.M., Pandya S. et al. Clinical outcome measures in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol* 2009;24(8):968–78.
6. Kissel J.T., Scott C.B., Reyna S.P. et al. SMA carni-VAL trial part II: a prospective, single-armed trial of L-carnitine and valproic acid in ambulatory children with spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2011;6(7):e21296.
7. Swoboda K.J., Scott C.B., Crawford T.O. et al. SMA Carni-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One* 2010;5(8):e12140.
8. Bushby K., Finkel R., Birnkrant D.J. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol* 2010;9:177.
9. Darras B.T. Treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Official Topic from UpToDate®. 2014. 23 p.
10. Nolan M.A., Jones O.D., Pedersen R.L., Johnston H.M. Cardiac assessment in childhood carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 2003;13:129.
11. Colan S.D. Evolving therapeutic strategies for dystrophinopathies: potential for conflict between cardiac and skeletal needs. *Circulation* 2005;112:2756.
12. Duboc D., Meune C., Lerebours G. et al. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:855.
13. Jefferies J.L., Eidem B.W., Belmont J.W. et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005;112:2799.
14. Passamano L., Taglia A., Palladino A. Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients. *Acta Myologica* 2012; XXXI: 121–5.
15. Finder J.D., Birnkrant D., Carl J. et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:456.
16. Birnkrant D.J., Bushby K.M., Amin R.S. et al. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:739.
17. Do T. Orthopedic management of the muscular dystrophies. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:50.
18. Cheuk D.K., Wong V., Wraige E. et al. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2:CD005375.
19. Bachrach L.K. Taking steps towards reducing osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2005; 15:86.
20. Biggar W.D., Bachrach L.K., Henderson R.C. et al. Bone health in Duchenne muscular dystrophy: a workshop report from the meeting in Cincinnati, Ohio, July 8, 2004. *Neuromuscul Disord* 2005;15:80.
21. Quinlivan R., Roper H., Davie M. et al. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy: its prevalence, treatment and prevention. *Neuromuscul Disord* 2005;15:72.

Анализ корректности диагностики причин боли в области спины в неврологическом стационаре в соответствии с международной классификацией болезней

И.Г. Михайлюк

Государственное учреждение здравоохранения Ярославской области «Клиническая больница № 8», Ярославль

Контакты: Игорь Геннадьевич Михайлюк dr-mig@mail.ru

Боль в области спины имеет большую социально-экономическую значимость, так как она широко распространена и часто является причиной нетрудоспособности. Однако диагностика ее истинных причин часто вызывает трудности. Было проведено исследование, в ходе которого оценивалась корректность постановки клинического диагноза и кодирования его в соответствии с международной классификацией болезней. Выявлены необоснованно широкое использование диагноза «остеохондроз позвоночника» и гиподиагностика неспецифических и невертеброгенных болевых синдромов. Предложены пути решения данных проблем с использованием подходов к диагностике причин боли в спине в соответствии с международной практикой.

Ключевые слова: боль в спине, остеохондроз, спондилез, грыжа межпозвонкового диска, неспецифический болевой синдром, диагностика, этиология, эпидемиология, международная классификация болезней, диагноз, формулировка

Analyzing the diagnostic accuracy of the causes of spinal pain at neurology hospital in accordance with the International Classification of Diseases

I.G. Mikhailyuk

Yaroslavl Regional Clinical Hospital Eight, Yaroslavl

Spinal pain is of great socioeconomic significance as it is widely prevalent and a common cause of disability. However, the diagnosis of its true causes frequently leads to problems. A study has been conducted to evaluate the accuracy of a clinical diagnosis and its coding in conformity with the International Classification of Diseases. The diagnosis of vertebral osteochondrosis and the hypodiagnosis of nonspecific and nonvertebrogenic pain syndromes have been found to be unreasonably widely used. Ways to solve these problems have been proposed, by applying approaches to diagnosing the causes of spinal pain in accordance with international practice.

Key words: spinal pain, osteochondrosis, spondylosis, herniated disk, nonspecific pain syndrome, diagnosis, etiology, epidemiology, International Classification of Diseases, formulation

Введение

Боль в области спины настолько широко распространена, что доставляет немало неприятностей почти каждому человеку в тот или иной период его жизни. Нарушая повседневную активность человека, такая боль зачастую становится причиной нетрудоспособности, что приводит к значительным социально-экономическим последствиям [1–5].

Показано, что боль в области спины хотя бы раз в жизни испытывает 60–80 % всех людей [1, 3]. В 14 % случаев боль сохраняется более 2 нед. В России в различных социальных группах боль в спине составляет от 20 % до 80 % случаев временной нетрудоспособности. При этом 17 % страдают хронической болью, а 11 % испытывают социальную дезадаптацию [6]. Эти показатели совпадают с данными зарубежных эпидемиологических исследований. По показателю DALY (годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности) боль в спине

занимает 6-е место из 291 причины нетрудоспособности [1].

Несмотря на широкую распространенность и большую социально-экономическую значимость синдрома боли в области спины, постановка корректного диагноза часто вызывает трудности. Ситуация усугубляется тем, что в отечественной практике широко используется термин «остеохондроз позвоночника», который не имеет прямых аналогов в зарубежной литературе и, по сути, является собирательным термином, объединяющим в себе большое количество различных патологических состояний. Таким образом, из-за того, что диагноз формулируется, следуя принципам отечественной неврологической школы, попытки закодировать его согласно международной классификации болезней (МКБ) порождают множество неточностей и ошибок.

Для того чтобы оценить эту ситуацию, было проведено исследование, в ходе которого было ретроспективно оценено распределение кодов МКБ, использованных

в течение последних 2 лет в неврологическом стационаре для кодирования причин боли в области спины. Полученные данные сравнивались с результатами текущего наблюдения, в ходе которого в течение 2 мес диагноз и соответствующий ему код МКБ определялись в соответствии с современной международной практикой.

Материалы и методы

В ходе исследования был проведен анализ распределения кодов МКБ, использованных в качестве основного диагноза у лиц с синдромом боли в области спины, проходивших лечение в неврологических отделениях городской клинической больницы за последние 2 года. Для этого из базы данных стационара была сделана выборка, включавшая диапазоны кодов МКБ M40 – M79, возраст, пол пациента, тип течения и давность заболевания с группировкой по коду МКБ и подсчетом числа пациентов в каждой группе.

После этого в течение 2 мес было проведено обследование пациентов в стационаре, которое включило подробный сбор анамнеза заболевания, оценку его клинической картины, анализ результатов дополнительного обследования и установление их связи с клиническими проявлениями у данных больных. На основании совокупности полученных данных на консилиуме формулировали диагноз и кодировали его по МКБ в соответствии с современной международной практикой. Затем проводилась группировка по коду МКБ с подсчетом числа пациентов в каждой группе.

После этого сравнивали число пациентов, сгруппированных по кодам МКБ, за последние 2 года и последние 2 мес при помощи статистических методов, используя компьютер IBM IntelCore i³ и программный комплекс Statistica 10.0. Для этого рассчитывали относительную частоту использования кодов заболеваний и 95 % доверительный интервал (ДИ) для этой частоты методом Клоппера – Пирсона. Затем на основании полученных значений рассчитывали разность частот в соответствующих группах и 95 % ДИ. Статистически значимыми различия между группами принимались в том случае, если ДИ не содержал нуля [7]. При этом, если разность частот была положительной, то речь шла

о гипердиагностике, а если отрицательной — о гиподиагностике.

Результаты

После анализа основных характеристик включенных в исследование групп было установлено, что они сопоставимы по половозрастной структуре, а также по давности и характеру течения заболевания, ставшего причиной боли в спине (табл. 1).

Из таблицы видно, что среди пациентов преобладают люди старшей возрастной группы, чаще женщины, при этом в подавляющем большинстве случаев причиной госпитализации является обострение хронического заболевания. Полученные данные согласуются с существующими эпидемиологическими исследованиями [8–10].

Анализ данных групп по коду МКБ, использованного для кодирования основного заболевания, показал, что за последние 2 года было использовано 16 кодов, а за последние два месяца — 14. Всего был использован 21 код (табл. 2).

Был проведен сравнительный анализ данных групп (табл. 3).

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) между анализируемыми группами были получены по 12 кодам из 21. С учетом полученных значений можно предположить гипердиагностику заболеваний с кодами M42.1, M50.0, M50.1 и гиподиагностику — с кодами M47.8, M50.2, M51.2, M54.2, M54.3, M54.4, M54.5, M54.6, M79.1.

При этом в группах гипердиагностики наибольшая статистически значимая разность наблюдается в группе с кодом M42.1 (69,99 %), а в группе гиподиагностики — M47.8 (16,59 %) и M54.5 (14,69 %).

Обсуждение

В настоящее время как в отечественной, так и в зарубежной литературе отсутствуют исчерпывающие данные о структуре заболеваний, являющихся причинами боли в спине, в соответствии с кодами МКБ. Проведенные исследования ограничиваются изучением эпидемиологии отдельных синдромов в структуре

Таблица 1. Структура групп исследуемых пациентов

Характеристика	Последние 2 года	Последние 2 мес
Общее число, <i>n</i>	3455	211
Мужчины, <i>n</i>	1559 (45 %)	89 (42 %)
Женщины, <i>n</i>	1896 (55 %)	122 (58 %)
Возраст, лет	53,3 ± 18,7	51,7 ± 16,2
Давность заболевания, лет	14,3 ± 5,4	12,2 ± 6,1
С хроническим заболеванием, <i>n</i>	3041 (88 %)	190 (90 %)
С острым заболеванием, <i>n</i>	414 (12 %)	21 (10 %)

Таблица 2. *Использованные коды МКБ*

Код МКБ	Заболевание	Частота использования		
		Последние 2 года, <i>n</i>	Последние 2 мес, <i>n</i>	Всего, <i>n</i> (%)
M42.1	Остеохондроз позвоночника у взрослых	2418	0	2418 (65,96)
M47.1	Другие спондилезы с миелопатией	2	0	2 (0,05)
M47.2	Другие спондилезы с радикулопатией	1	0	1 (0,03)
M47.8	Другие спондилезы	0	35	35 (0,95)
M50.0	Поражение межпозвонкового диска шейного отдела с миелопатией	8	0	8 (0,22)
M50.1	Поражение межпозвонкового диска шейного отдела с радикулопатией	239	3	242 (6,60)
M50.2	Смещение межпозвонкового диска шейного отдела другого типа	1	5	6 (0,16)
M51.0	Поражения межпозвонковых дисков поясничного и других отделов с миелопатией	4	0	4 (0,11)
M51.1	Поражения межпозвонковых дисков поясничного и других отделов с радикулопатией	660	34	694 (18,93)
M51.2	Другое уточненное смещение межпозвонкового диска	0	26	26 (0,71)
M51.3	Другая уточненная дегенерация межпозвонкового диска	1	2	3 (0,08)
M53.0	Шейно-черепной синдром	106	3	109 (2,97)
M53.1	Шейно-плечевой синдром	2	0	2 (0,05)
M54.1	Радикулопатия	2	0	2 (0,05)
M54.2	Цервикалгия	2	14	16 (0,44)
M54.3	Ишиас	0	5	5 (0,14)
M54.4	Люмбаго с ишиасом	2	12	14 (0,38)
M54.5	Боль в низу спины	0	31	31 (0,85)
M54.6	Боль в грудном отделе позвоночника	2	15	27 (0,74)
M54.8	Другая дорсалгия	5	1	6 (0,16)
M79.1	Миалгия	0	15	15 (0,41)

боли в спине (дискогенные, спондилогенные, неспецифические и т. д.), а также распространенности болевых синдромов в зависимости от их анатомической локализации (боль в шее, грудном отделе, пояснице и т. д.) [8–12].

Для того чтобы понять, что лежит в основе полученных различий по кодам МКБ между анализируемыми группами, необходимо вначале рассмотреть принципы диагностики и особенности понимания патогенеза болевых синдромов в области спины.

Остеохондроз позвоночника. Критика диагноза

Согласно определению Я. Ю. Попелянского остеохондроз позвоночника — полифакториальное дегенеративное заболевание двигательного сегмента, поражающее первично межпозвонковый диск, а вторично — другие отделы позвоночника, опорно-двигательного аппарата и нервную систему [13].

Однако диагноз остеохондроза позвоночника, как причины болевого синдрома, вызванного ком-

плексом дегенеративно-дистрофических изменений, широко используется исключительно на территории России и стран, входивших в состав СССР, во всех других странах такой нозологической единицы нет. Термин «osteochondrosis» в зарубежной литературе обозначает группу заболеваний совершенно другого патогенеза, обозначаемых в России термином «остеохондропатия». Поэтому под широко используемым у нас кодом МКБ M42.1 скрывается совсем другой патогенетический процесс — не комплекс дегенеративно-дистрофических изменений, а последствия асептического некроза губчатой кости, вызванного нарушением микроциркуляции [14]. Но, несмотря на это несоответствие, на практике для обозначения диагноза остеохондроза позвоночника используется именно этот код.

Кроме этого, объяснение большей части болевых синдромов в области спины дегенеративно-дистрофическими изменениями может увести в сторону от по-

Таблица 3. Причины боли в области спины (в неврологическом стационаре)

Диагноз (код МКБ)	Последние 2 года (n = 3455)		Последние 2 мес (n = 211)		Разность частот, % (95 % ДИ)
	Абсолютная частота, n	Относительная частота, % (95 % ДИ)	Абсолютная частота, n	Относительная частота, % (95 % ДИ)	
M42.1*	2418	69,99 (68,46–71,51)	0	0 (0–1,73)	69,99 (68,46–71,51)
M47.1	2	0,06 (0,01–0,21)	0	0 (0–1,73)	0,06 (– 0,02–0,14)
M47.2	1	0,03 (0–0,16)	0	0 (0–1,73)	0,03 (– 0,03–0,09)
M47.8**	0	0 (0–0,11)	35	16,59 (11,83–22,31)	–16,59 (–21,61 – –11,57)
M50.0*	8	0,23 (0,1–0,46)	0	0 (0–1,73)	0,23 (0,07–0,39)
M50.1*	239	6,92 (6,09–7,81)	3	1,42 (0,29–4,10)	0,23 (3,69–7,3)
M50.2**	1	0,03 (0–0,16)	5	2,37 (0,77–5,44)	–2,34 (–4,39 – –0,29)
M51.0	4	0,12 (0,03–0,3)	0	0 (0–1,73)	0,12 (0–0,23)
M51.1	660	19,10 (17,8–20,45)	34	16,11 (11,42–21,78)	2,99 (–2,14–8,12)
M51.2**	0	0 (0–0,11)	26	12,32 (8,21–17,53)	–12,32 (–16,76 – –7,89)
M51.3	1	0,03 (0–0,16)	2	0,95 (0,12–3,38)	–0,92 (– 2,23–0,39)
M53.0	106	3,07 (2,52–3,7)	3	1,42 (0,29–4,10)	1,65 (– 0,05–3,34)
M53.1	2	0,06 (0,01–0,21)	0	0 (0–1,73)	0,06 (– 0,02–0,14)
M54.1	2	0,06 (0,01–0,21)	0	0 (0–1,73)	0,06 (– 0,02–0,14)
M54.2**	2	0,06 (0,01–0,21)	14	6,64 (3,67–10,88)	–6,2 (– 9,61 – –2,78)
M54.3**	0	0 (0–0,11)	5	2,37 (0,77–5,44)	–2,37 (– 4,42 – –0,32)
M54.4**	2	0,06 (0,01–0,21)	12	5,69 (2,97–9,72)	–5,63 (– 8,76 – –2,5)
M54.5**	0	0 (0–0,11)	31	14,69 (10,21–20,20)	–14,69 (– 19,47 – –9,92)
M54.6**	2	0,06 (0,01–0,21)	25	11,85 (7,82–16,99)	–11,79 (– 16,15 – –7,43)
M54.8	5	0,14 (0,05–0,34)	1	0,47 (0,01–2,61)	–0,33 (– 1,26–0,61)
M79.1**	0	0 (0–0,11)	15	7,11 (4,03–11,45)	–7,11 (– 10,58 – –3,64)

* Случаи гипердиагностики. ** Случаи гиподиагностики.

нимания истинных причин боли и верного диагноза. Это связано с тем, что на настоящий момент проведено большое количество исследований, показавших, что выраженность подобных болевых синдромов не коррелирует со степенью дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике, а также то, что подобные изменения во многих случаях протекают асимптомно и являются лишь следствием физиологических процессов старения организма [9, 10, 15, 16].

Современный подход к диагностике болевых синдромов в области спины

Для клинициста наиболее важно разделение всех болевых синдромов на 2 группы – первичные, или неспецифические, и вторичные, или специфические. В подавляющем большинстве случаев болевой синдром в области спины носит неспецифический характер, т. е. не является следствием сопутствующей патологии и не сопровождается компрессией нервных структур. Лишь в 2 % случаев боль в области спины носит вторичный характер и является симптомом серьезного поражения в области позвоночника, которое требует специфического лечения [17].

Следовательно, на этапе диагностики важно определить характер болевого синдрома. Помочь в этом могут так называемые красные флажки – симптомы, присутствие которых позволяет заподозрить у пациента вторичный характер боли. Только в случае наличия подобных признаков у пациента ему назначают дополнительное обследование (табл. 4), визуализационные исследования не должны назначаться рутинно [18].

Также поводом для назначения дополнительного обследования служит сохранение или нарастание клинических проявлений болезни в течение месяца при наличии адекватной терапии [17–19].

В случае отсутствия «красных флажков» у пациента с болью в спине установить ее причину могут помочь особенности клинической картины, а не методы дополнительного визуализационного исследования, так как изменения, выявленные с их помощью, чаще всего носят неспецифический характер и могут быть просто случайной находкой [9, 10, 15, 16, 20].

Для дальнейшего успешного лечения любого болевого синдрома важно установление его природы –

Таблица 4. Схема назначения дополнительных методов обследования в зависимости от подозреваемой причины болевого синдрома в области спины

Возможная причина боли	Данные анамнеза или клинического обследования	Рекомендуемый клинический минимум методов обследования	
		Визуализационные	Дополнительные
Онкологическое заболевание	Онкологическое заболевание в анамнезе Необъяснимое снижение массы тела за последний месяц Возраст — 50 лет	MPT	СОЭ
Инфекционное поражение позвоночника	Лихорадка Частые внутривенные инъекции Инфекционное заболевание в анамнезе	MPT	СОЭ СРБ
Ревматологические заболевания	Утренняя скованность Уменьшение симптомов после двигательной активности Боль во 2-й половине ночи Молодой возраст	Рентгенография	СОЭ СРБ Антиген HLA-B27
Компрессионный перелом позвоночника	Остеопороз в анамнезе Длительный прием кортикостероидов Пожилый возраст Возникновение боли после травмы	Рентгенография	Не требуется
Синдром конского хвоста	Тазовые нарушения Множественный моторный дефицит Седловидная анестезия	MPT	Не требуется
Поражение нервных структур различного генеза	Выраженная или прогрессирующая моторная слабость	MPT	ЭНМГ

Примечание. MPT — магнитно-резонансная томография; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ЭНМГ — электронейромиография.

ноцицептивной или нейропатической. Чаще всего боль носит ноцицептивный характер, однако при хронических болевых синдромах в области спины нейропатический компонент может присутствовать в 34,0–54,7 % случаев [21, 22].

В зависимости от источника ноцицептивной импульсации болевые синдромы имеют определенные особенности клинической картины, позволяющие провести их дифференциальную диагностику.

Рассмотрим наиболее распространенные группы болевых синдромов, а также примеры кодирования диагноза в соответствии с МКБ.

Вертеброгенные синдромы

Дискогенные синдромы. В основе дискогенных болевых синдромов лежит поражение межпозвонковых дисков вследствие дегенеративно-дистрофических процессов, травмы или их сочетания.

Грыжа диска вызывает 4 основных клинических синдрома:

- 1) локальную боль;
- 2) отраженную (рефлекторную) боль;
- 3) корешковый синдром (радикулопатию);
- 4) миелопатию.

Для дискогенного синдрома характерны: чаще всего острое начало после физической нагрузки, травмы или неловкого движения, усиление боли при осевой нагрузке на позвоночник или при повышении давления в эпидуральном пространстве, вынужденная анталгическая поза, ограничение объема движения в по-

раженном сегменте позвоночника, защитное напряжение мышц, иррадиация боли в конечность (по рефлекторному или корешковому типу). В случае значительной компрессии грыжей диска невралгических структур нарушаются их функции — в зависимости от уровня поражения развиваются периферический или центральный парез иннервируемых ими мышц, расстройства чувствительности в соответствующих дерматомах, могут возникать тазовые нарушения [17, 23].

При отсутствии данных визуализационных исследований или при их несоответствии клинической картине диагноз формулируется согласно ведущему клиническому синдрому как при неуточненном характере повреждения (см. ниже) [7, 23].

В случае верификации поражения межпозвонкового диска методами визуализации, необходимо соотнести клинику с уровнем повреждения, так как изменения дисков могут иметь асимптомное течение [16]. Только в случае несомненного соответствия клинической картины изменениям, выявленным при визуализационном исследовании, следует использовать представленные кодировки: M50.0 — Грыжа межпозвонкового диска шейного отдела с миелопатией; M50.1 — Грыжа межпозвонкового диска шейного отдела с радикулопатией; M50.2 — Грыжа межпозвонкового диска шейного отдела, не проявляющаяся компрессионным синдромом; M50.3 — Другая дегенерация межпозвонкового диска шейного отдела, не проявляющаяся компрессионным синдромом; M51.0 — Грыжа межпозвонкового диска

грудного или пояснично-крестцового отдела с миелопатией; М51.1 — Грыжа межпозвонкового диска грудного или пояснично-крестцового отдела с радикулопатией; М51.2 — Грыжа межпозвонкового диска грудного или пояснично-крестцового отдела, не проявляющаяся компрессионным синдромом; М51.3 — Другая дегенерация межпозвонкового диска грудного или пояснично-крестцового отдела, не проявляющаяся компрессионным синдромом [20, 23].

Приведем примеры развернутого клинического диагноза для некоторых заболеваний из данной группы.

М50.0 — Острая дискогенная шейная миелопатия вследствие срединной грыжи диска C_5-C_6 с умеренным верхним вялым парапарезом и глубоким нижним спастическим парапарезом, проводниковой гипалгезией с верхней границей на уровне дерматомы C_7 , сенситивной атаксией в нижних конечностях, цервикалгия с умеренными болевым и мышечно-тоническим синдромами.

М51.1 — Дискогенная левосторонняя радикулопатия L_5 вследствие парамедианной грыжи диска L_4-L_5 с умеренным парезом длинной мышцы, разгибающей большой палец, и гипостезией в области дерматомы L_5 на стопе, люмбоишалгия с умеренными болевым и мышечно-тоническим синдромами, хроническое ремиттирующее течение с редкими обострениями (1 раз в 2 года), фаза обострения.

М51.2 — Дискогенная правосторонняя люмбоишалгия вследствие парамедианной грыжи диска L_5-S_1 с умеренным болевым и легким мышечно-тоническим синдромами, хроническое стационарное течение.

М51.3 — Дискогенная люмбалгия вследствие циркулярной протрузии диска L_4-L_5 с легкими болевым и мышечно-тоническим синдромами, хроническое прогрессивное течение.

Спондилогенные синдромы. Спондилез представляет собой костные разрастания (остеофиты), расположенные по краям тел позвонков. Чаще всего он не вызывает никаких клинических проявлений и обнаруживается случайно при выполнении визуализационных исследований. Исключением являются редкие случаи компрессионных синдромов, вызванных остеофитами и подтвержденные методами нейровизуализации [16].

В этом случае используются коды МКБ М47.1 для спондилогенной миелопатии и М47.2 для спондилогенной радикулопатии [23].

Однако чаще всего в случае спондилогенного характера болевого синдрома он вызван артрозом дугоотростчатых суставов [24]. Клинически заподозрить данное состояние можно в случае постепенного развития болевого синдрома, у лиц пожилого возраста. Боли обычно латеризованы, иногда наблюдается их иррадиация в бедро, в том числе ниже колена. Неврологические нарушения не выявляются. Диагностическую ценность представляет снижение боле-

вого синдрома при блокаде с анестетиком пораженного сустава [25]. Визуализационные исследования имеют малую диагностическую ценность, так как очень часто подобные изменения бывают асимптомными [20].

Для кодирования болевого синдрома, вызванного артрозом дугоотростчатых суставов следует использовать код М47.8 [23].

Формулировка диагноза при миелопатии и радикулопатии, вызванными спондилезом, аналогична таковой при дискогенных синдромах. Приведем пример развернутого клинического диагноза при болевом синдроме, вызванном артрозом дугоотростчатых суставов.

М47.8 — Спондилогенная люмбалгия вследствие поясничного спондилоартроза с умеренным болевым и легким мышечно-тоническим синдромами, хроническое стационарное течение.

Синдромы неуточненного характера. Так называемая механическая боль в области спины представляет собой мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат дистрофические и функциональные нарушения, вызванные травмой или особенностями повседневной деятельности человека, при котором источник первичного болевого раздражения остается скрытым [23].

Подобный тип боли очень широко распространен — около 85 % людей хотя бы 1 раз в жизни испытывали подобную боль [1].

Для клинических проявлений данного синдрома характерно возникновение боли в связи с травмой или особенностями повседневной жизни — длительное сидение на работе, воздействие вибрации, перенос тяжелых предметов и т.п. [4, 26]. При этом боль имеет регионарную локализацию, отсутствует иррадиация боли, не выявляется значительная локальная болезненность, отсутствует неврологическая симптоматика, исключен вторичный характер боли [17].

В таких случаях необходимо кодировать диагноз по ведущему клиническому синдрому — локализации болевых ощущений: М54.2 — Цервикалгия, М54.5 — Люмбалгия, М54.6 — Торакалгия, М54.8 — для болевых синдромов, локализованных в других местах, например, при поражении сразу нескольких отделов [21].

В случаях, когда клинические проявления отличаются от описанных выше, но отсутствуют достоверные клинические и параклинические данные, однозначно указывающие на характер первичного поражения, могут использоваться следующие кодировки, отражающие ведущий синдром: М53.0 — Цервикокраниалгия, М53.1 — Цервикобрахиалгия, М54.3 — Ишиалгия, М54.4 — Люмбоишалгия, М53.3 — Кокцигодия, М54.1 — Радикулопатия [21].

Формулировка развернутого диагноза в этом случае не вызывает затруднений, так как описывает ис-

ключительно присутствующий у больного синдром. Рассмотрим это на примере.

M54.2 — Острая вертеброгенная цервикалгия с выраженными болевым и мышечно-тоническим синдромами.

Невертеброгенные синдромы. Помимо вертеброгенных синдромов существует большое количество синдромов, боль при которых может локализоваться в области позвоночника, но при этом она не связана с его непосредственным поражением. Наибольшее значение среди подобных невертеброгенных синдромов занимает миофасциальный болевой синдром [2].

По оценкам различных исследований распространенность миофасциального болевого синдрома в популяции составляет около 14 %. Сообщается, что именно он является причиной болевого синдрома у 21–93 % лиц, имеющих жалобы на регионарные боли. При этом 25–54 % людей имеют латентные триггерные точки [2, 27].

Несмотря на широкое распространение данного синдрома, он зачастую не диагностируется, и в качестве причины боли обозначаются асимптомные дегенеративно-дистрофические изменения, выявленные по данным визуализационных исследований [2].

Главным клиническим признаком миофасциального болевого синдрома является наличие так называемых триггерных точек — гиперраздражимых областей в уплотненном или тугом тяже скелетной мышцы, локализованных в самой мышце или ее фасции. При нажатии на эту точку возникает локальная болезненность, а также боль, отраженная в определенных участках тела. Триггерные точки активируются в мышце под воздействием травмы или особенностей повседневной активности, которые могут перегружать мышцы [2].

По мнению В.Н. Штока и О.С. Левина, для кодирования диагноза следует использовать код M62.8 — Другие уточненные поражения мышц [21]. Однако в клинической модификации МКБ-10, вступающей в силу с 1 октября 2014 г. [28], содержится пояснение, согласно которому миофасциальный болевой синдром должен кодироваться как M79.1. Формулировка развернутого клинического диагноза может быть следующей:

M79.1 — Острая левосторонняя цервикобрахиалгия вследствие миофасциального синдрома с формированием триггерных точек в надостной и поднимающей лопатку мышцах с выраженным болевым синдромом, умеренное ограничение движений в шейном отделе позвоночника.

Общие принципы формулировки клинического диагноза

Можно использовать следующий алгоритм при формулировке диагноза. Такой подход обеспечит максимальную информативность при прочтении диагноза [21]:

- Уровень локализации болевого синдрома (цервикалгия, торакалгия, люмбалгия, сакралгия, кокцигодиния, цервикобрахиалгия, люмбоишалгия).
- Тип компрессионного синдрома с указанием его локализации (радикулопатия, миелопатия).

- Причина развития ведущего синдрома, если она точно определена (вследствие грыжи межпозвонкового диска с указанием уровня, спондилоартроза, миофасциального синдрома и т.д.).

- Течение заболевания (острое; подострое; хроническое: ремиттирующее, прогрессивное, стационарное, регрессирующее).

- Фаза (обострение; регресс; ремиссия: полная, частичная).

- Частота обострений в случае ремиттирующего течения (частые: 4–5 раз в год, средней частоты: 2–3 раза в год, редкие: менее 1 раза в год).

- Выраженность болевого синдрома (слабо выраженный: не мешает повседневной деятельности; умеренно выраженный: ограничивает повседневную деятельность; резко затрудняет повседневную деятельность; резко выраженный: повседневная деятельность невозможна).

- Состояние подвижности позвоночника (легкое, умеренное, резкое ограничение подвижности).

- Локализация и выраженность неврологических нарушений при их наличии.

Выводы

Таким образом, основной ошибкой является использование клинического диагноза остеохондроза позвоночника, так как по современным представлениям сами по себе подобные дегенеративно-дистрофические изменения не вызывают болевой синдром. Во всех таких случаях должен быть поставлен более точный диагноз.

Использование кода МКБ M42.1 в данном случае также не оправдано, так как патологический процесс, обозначаемый им, имеет совершенно другую природу.

Другой частой ошибкой является выделение на первый план данных визуализационных исследований, а не клинической картины, когда асимптомные находки трактуются как причина боли. Это приводит к гипердиагностике дискогенных и спондилогенных болевых синдромов, а также к гиподиагностике неспецифических и невертеброгенных болевых синдромов.

Кроме того, при подобном подходе возникает большая вероятность неблагоприятных ятрогенных последствий — пациенты могут тяжелее переживать свою болезнь, если причину болевого синдрома им объясняют необратимыми изменениями в позвоночнике, а не обратимыми функциональными нарушениями и механической перегрузкой связочно-суставного аппарата позвоночника [29].

Для того чтобы этого избежать, при диагностике на первый план должна ставиться клиническая картина, а не данные методов визуализации. При этом дополнительное обследование должно назначаться не рутинно, а строго по показаниям — при выявлении «красных флажков».

Заключение

Для выбора верной тактики лечения необходима корректная формулировка клинического диагноза, которая отражает понимание клиницистом патогенеза заболевания у конкретного пациента. Кроме того, максимально точно и полно сформулированный диаг-

ноз обеспечивает преемственность между различными специалистами, к которым обращается пациент в течение своей жизни. Отсутствие такой преемственности может снижать уровень доверия пациента к врачам, что закономерно приведет к ухудшению течения заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Hand L. Low back pain top cause of disability worldwide. Medscape web site. <http://www.medscape.com/viewarticle/822492>.
2. Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. Travell and Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual. Vol. 1. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1999.
3. Frymoyer J.W., Cats-Baril W.L. An overview of the incidences and costs of low back pain. Orthop Clin North Am 1991;22(2):263–71.
4. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Казаков А.Ю. Хроническая поясничная боль: возможности предупреждения и лечения. Нервно-мышечные болезни 2013;3:16–21.
5. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Трубецкая Е.А. Пациент с болью в спине: возможности терапии. Нервно-мышечные болезни 2013;2:20–6.
6. Болевые синдромы в неврологической практике. Под ред. А.М. Вейна. М: МЕД-пресс-инфо, 2001. 368 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
8. Hills E.C. Mechanical low back pain. Medscape web site. <http://emedicine.medscape.com/article/310353-overview>.
9. Modic M.T., Ross J.S. Lumbar degenerative disk disease. Radiology 2007;245(1):43–61.
10. O'Neill T.W., McCloskey E.V., Kanis J.A. et al. The distribution, determinants, and clinical correlates of vertebral osteophytosis: a population based survey. J Rheumatol 1999;26(4): 842–8.
11. Mattila V.M., Sillanpää P., Visuri T. et al. Incidence and trends of low back pain hospitalisation during military service – An analysis of 387,070 Finnish young males. BMC MusculoskeletDisord 2009;10:10.
12. Richard A.D., Weinstein J.N. Low back pain. N Engl J Med 2001;344:363–70.
13. Попелянский Я.Ю. Вертеброгенные заболевания нервной системы. Т.2: Пельвио-мембральные синдромы поясничного остеохондроза. Йошкар-Ола: Марийское кн. изд-во, 1983. 372 с.
14. Ytrefhus B., Carlson C.S., Ekman S. Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. Vet Pathol 2007;44 (4):429–48.
15. Zanni G.R., Wick J.Y. Low back pain: eliminating myths and elucidating realities. J Am Pharm Assoc (2003) 2003;43(3):357–62.
16. Jensen M.C., Brant-Zawadzki M.N., Obuchowski N. et al. Magnetic resonance imaging of the lumbar spine in people without back pain. N Engl J Med 1994;14;331(2): 69–73.
17. Kuritzky L., Barnett A., Doan H. et al. The 10-minute examination for low back pain. J Musculoskelet Med 2002;19:497–505.
18. Chou R., Qaseem A., Snow V. et al. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. Ann Intern Med 2007;147(7):478–91. Erratum in: Ann Intern Med 2008;148(3):247–8.
19. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. и др. Ведение пациента с поясничной болью: проблемы эффективно-
- сти и безопасности. Нервно-мышечные болезни 2013;3:32–9.
20. Maus T. Imaging the back pain patient. Phys Med Rehabil Clin N Am 2010;21(4): 725–66.
21. Freynhagen R., Baron R., Gockel U. et al. PainDetect: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006;22:1911–20.
22. Seaman D., Cleveland C. Spinal pain syndromes: nociceptive, neuropathic, and psychologic mechanisms. J Manipulative Physiol Ther 1999;22(7):458–72.
23. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы. Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. М: Медицинское информационное агентство, 2006. 519 с.
24. Hazel J., Chiro M. Classification of low back pain. Australas Chiropr Osteopathy 2002;10(2):91–7.
25. Lynch M. C., Taylor J. F. Facet joint injection for low back pain. A clinical study. J Bone Joint Surg Br 1986;68(1):138–41.
26. Chen S.M., Liu M.F., Cook J. et al. Sedentary lifestyle as a risk factor for low back pain: a systematic review. Int Arch Occup Environ Health 2009;82(7):797–806.
27. Gerwin R.D. Classification, epidemiology, and natural history of myofascial pain syndrome. Curr Pain Headache Rep 2001;5(5):412–20.
28. Cartwright D.J. ICD-9-CM to ICD-10-CM Codes: What? Why? How? Adv Wound Care (New Rochelle) 2013;2(10):588–92.
29. Webster B.S., Bauer A.Z., Choi Y. et al. Iatrogenic consequences of early magnetic resonance imaging in acute, work-related, disabling low backpain. Spine (Phila Pa 1976).2013;38(22):1939–46.

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 неглубоком 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 GMFGS) церебральным параличом было показано ухудшение дыхательной функции и функции орофациальных 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 инъецированных 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.

Ботулинотерапия в лечении спастичности нижних конечностей у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения. Клинический случай

А.П. Коваленко

Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Контакты: Александр Павлович Коваленко kvlnko73@gmail.com

В статье изложен клинический случай спастичности и ее терапии ботулиническим токсином типа А у пациента с последствиями острого нарушения мозгового кровообращения. Дана всесторонняя оценка паттернов спастичности и мышц, задействованных в синдроме. Подробно описаны методика введения препарата и результат. Сделан вывод об эффективности и целесообразности использования препарата Ботокс в лечении спастичности нижней конечности.

Ключевые слова: последствия острого нарушения мозгового кровообращения, реабилитация, спастичность, нижняя конечность, ботулинический токсин типа А, Ботокс

The use of botulinum toxin type A in the treatment of spasticity of the lower limbs in stroke patients. Clinical case

A.P. Kovalenko

Department of Nervous Diseases, Medical Military Academy, St. Petersburg

The article describes a clinical case of spasticity and its treatment with botulinum toxin type A in a patient with the consequences of acute stroke. Given a comprehensive assessment of patterns of spasticity and muscle involved in the syndrome. Described in detail and the result is the introduction of a technique. It is concluded that the effectiveness and feasibility of using Botox to treat spasticity of the lower limb.

Key words: consequences of acute stroke, rehabilitation, spasticity, lower limb, botulinum toxin type A, Botox

История успешного применения препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) насчитывает более 20 лет. Все эти годы в мире шло непрерывное развитие и совершенствование метода, расширение показаний, приобретение опыта, и российские специалисты не оставались в стороне от этого процесса. На сегодняшний день существует около 100 показаний для применения БТА в лечебной практике. Одним из основных механизмов действия БТА является блокирование высвобождения ацетилхолина в пресинаптических терминалах нервно-мышечных синапсов. В результате возникает временный локальный миорелаксирующий эффект.

Спастичность — двигательное нарушение, являющееся одним из компонентов синдрома верхнего мотонейрона, часто встречается в практике невролога и затрудняет реабилитацию пациентов.

Такие заболевания, как детский церебральный паралич, церебральный инсульт, рассеянный склероз, черепно-мозговая и спинальная травма, опухоли головного мозга, у большого числа пациентов приводят к спастичности, которая, в свою очередь, зачастую определяет тяжесть состояния пациентов.

В настоящее время БТА вошел во все международные стандарты по лечению спастичности. Так, в част-

ности в резюме Американской академии неврологии значится: «БТА — это эффективная и безопасная терапия для снижения спастичности и улучшения пассивной функции конечности (уровень доказательности А) ..., а также улучшения активной функции конечности (уровень доказательности В)» [1]. В Национальном руководстве Великобритании по лечению спастичности отмечено: «...лечением выбора при фокальной мышечной спастичности является внутримышечная инъекция ботулотоксина» [2, 3].

Таким образом, метод лечения фокальной и сегментарной спастичности инъекциями БТА является в настоящее время общепризнанным и широко распространенным в мире. Эта методика стала обязательным компонентом в реабилитации пациентов с синдромом верхнего мотонейрона различной этиологии. Данная методика дает уникальный шанс для расширения «окна возможностей» в проведении интенсивной реабилитации [2].

Приводим описание **клинического случая** из собственного опыта.

В нашу клинику в мае 2014 г. обратился пациент Е., 60 лет, перенесший в 2008 г. острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому ти-

пу в бассейне правой средней мозговой артерии с развитием левостороннего гемипареза. Из анамнеза: пациент периодически лечился в неврологических и реабилитационных стационарах, самостоятельно активно занимается лечебной физкультурой. В 2012 г. была проведена ботулинотерапия препаратом диспорт для уменьшения степени спастичности мышц левой руки. Со слов пациента, эффект наблюдался всего 3–4 нед.

Данные осмотра: наблюдается спастичность в левой руке по паттерну 1-го типа [4]. Тонус мышц сгибателей локтевого сустава и сгибателей пальцев — до 3 баллов по модифицированной шкале Эшворта [5]. Эквиноварусная деформация левой нижней конечности с повышением тонуса в мышцах-сгибателях голени и стопы — до 2 баллов по модифицированной шкале Эшворта. При оценке спастичности в левой ноге было выявлено повышение тонуса в *m. m. semitendinosus, semimembranosus, biceps femoris, tibialis posterior, gastrocnemius*. Повышение мышечного тонуса было идентичным для всех мышц пораженной нижней конечности — 2 балла по шкале Эшворта, 2 балла по шкале Тардье. Индекс повседневной активности Бартела — 70. Оценка по шкале инвалидизации Рэнкина — 3 балла. Рентгенологическое исследование суставов и ультразвуковое исследование (УЗИ) мышц у пациента не выявили суставных контрактур и/или выраженного диффузного мышечного перерождения.

При обсуждении с пациентом реабилитационных целей и целей ботулинотерапии было решено провести коррекцию мышечного тонуса в ноге, что на данный момент наиболее актуально и позволит расширить возможности самообслуживания и самореализации пациента.

С целью коррекции спастичности в мае 2014 г. пациенту было проведено введение БТА (Ботокс) в общей дозе 300 ЕД. Выработанная схема введения была следующей: *m. semitendinosus* — 80 ЕД, *m. semimembranosus* — 80 ЕД, *m. biceps femoris* — 60 ЕД, *m. tibialis posterior* — 100 ЕД, *m. gastrocnemius* — 80 ЕД [6]. Введение было выполнено под УЗИ-контролем. Из особенностей введения можно отметить: введение в *m. tibialis posterior* проводилось боковым доступом, при инъекции в *m. gastrocnemius* 70 % препарата (55 ЕД) было введено в медиальную головку [7].

Спустя 4 нед, в июне 2014 г., на контрольном осмотре зарегистрировано выраженное улучшение состояния, которое выразилось в улучшении динамики ходьбы, пластичности шага, передвижение стало более спокойным и уверенным, что позволило проходить большее расстояние, улучшило качество жизни.

Нежелательных явлений при введении препарата и последующей оценке не наблюдалось.

При оценке спастичности мышц выявлено, что в задней группе мышц бедра тонус согласно шкалам Эшворта и Тардье был снижен до 0–1 балла, в голени — до 1 балла. Снижение тонуса в мышцах голени значительно облегчило коррекцию эквиноварусной деформации с помощью ортеза. При оценке объема и амплитуды движений в голеностопном суставе отмечено, что в последующем целесообразно дополнить инъекции БТА введением препарата Ботокс в *m. tibialis anterior*.

Таким образом, использование БТА (Ботокс) для лечения спастичности мышц нижних конечностей у больных с последствиями церебрального инсульта является целесообразным, эффективным и безопасным, улучшает качество жизни и расширяет возможности реабилитации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and ... spasticity (an evidence-based review). *Neurology* 2008;70(19): 1691–8.
2. Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin. National guidelines. London, 2009.
3. Ward A.B. Effective rehabilitation adds quality to life after stroke — a “call to action”. The material of the 6th World Congress of NeuroRehabilitation. 2010, March 21–25, Vienna.
4. Hefter H., Jost W.H., Reissing A. et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int J Rehabil Rec* 2012;35(3):227–33.
5. Оддерсон И. Ботулинотерапия. М.: Практика, 2011. 176 с.
6. Меллер Т.Б., Райф Э. Атлас секционной анатомии человека. На примере КТ- и МРТ-срезов. Т. 3. Позвоночник, конечности, суставы. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
7. Райхель Г. Терапевтическое руководство спастичность — дистонии. Бремен: УНИ-МЕД, 2013.

Применение ботулинотерапии при постинсультной спастичности нижней конечности (клинические наблюдения)

Л.В. Крылова¹, Д.Р. Хасанова²

¹ Отделение медицинской реабилитации пациентов с поражением центральной нервной системы
Госпиталя ветеранов войн, Набережные Челны;

² кафедра неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки специалистов Казанского ГМУ

Контакты: Лариса Владимировна Крылова krylova-larisa@bk.ru

Статья посвящена актуальной проблеме — медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью. Приводятся клинические наблюдения пациентов с постинсультной спастичностью верхней и нижней конечности, получивших комбинированную терапию с применением инъекций ботулотоксина типа А (Ботокс).

Ключевые слова: постинсультная спастичность, медицинская реабилитация, ботулотоксин, Ботокс

Botulinum therapy for poststroke spasticity of the lower extremity (clinical cases)

L. V. Krylova¹, D. R. Khasanova²

¹Department for Medical Rehabilitation of Patients with Central Nervous System Lesion, Hospital of War Veterans, Naberezhnye Chelny;

²Department of Neurology and Neurosurgery, Faculty for Advanced and Professional Training of Specialists,
Kazan State Medical University

The paper deals with the topical problem — the medical rehabilitation of patients with poststroke spasticity. It describes clinical cases of patients with poststroke spasticity of the upper and lower extremities who have received combined therapy using botulinum toxin type A (Botox) injections.

Key words: poststroke spasticity, medical rehabilitation, botulinum toxin, botox

Введение

Инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой. Россия находится в числе стран с высоким риском инсульта. Заболеваемость инсультом составляет 2,5–3 случая на 1 тыс. населения в год, а смертность в остром периоде инсульта в России достигает 35 %. Постинсультная инвалидизация в России занимает первое место среди всех причин инвалидности и составляет 3,2 на 10 тыс. населения [1]. По данным национального регистра, 31 % пациентов, перенесших инсульт, требуется постоянный уход, а 20 % не могут самостоятельно ходить.

Основными симптомами после перенесенного инсульта, приводящими к инвалидизации, являются: мышечная слабость, спастичность, боль, когнитивные нарушения, депрессии, нарушения речи, функциональные моторные нарушения (парезы, атаксия, нарушения позы и походки) [2]. Тяжесть постинсультных двигательных нарушений определяется не только степенью пареза, но и выраженностью спастичности, которая, по данным ряда исследований, развивается у 20–40 % выживших пациентов максимально через 3–12 мес после инсульта [3].

Проявления спастичности изменяют позу, спастичность ноги ухудшает функцию ходьбы, при спастичности руки нарушается мелкая моторика, затрудняется гигиена, беспокоит боль, значительно снижается качество жизни. В то же время нарушение двигательной активности значительно увеличивает нагрузку на ухаживающих и семью, ухудшая их физическое и эмоциональное здоровье. Формирование постинсультной спастичности происходит преимущественно в антигравитационных мышцах и в типичных случаях характеризуется сгибательным гипертонусом в руке, приведением бедра, разгибанием колена и эквиноварусной деформацией стопы. На фоне спастичности могут возникать вторичные изменения в мышцах, сухожилиях, суставах, которые усугубляют двигательные нарушения. Изменения после перенесенного инсульта тонуса мышц и мышечной силы, сохранение патологических рефлексов и синкинезий, приводящих к формированию патологической позы и нарушению двигательного стереотипа, препятствуют также социальной адаптации пациентов. Все это делает проблему постинсультной спастичности крайне актуальной.

Для лечения спастичности используют миорелаксанты, кинезиотерапию, ортезирование, физиотерапевтические методики, хирургические методы лечения. Причем наиболее эффективна комплексная терапия с применением нескольких технологий. В последние годы для лечения постинсультной спастичности стали широко применять препараты ботулотоксина типа А (БТА). Ботулинотерапия включена в европейские клинические рекомендации лечения постинсультной спастичности руки, имеет большую доказательную базу и входит в отечественные стандарты реабилитации. Ботулотоксин имеет ряд преимуществ. Во-первых, он хорошо переносится, и очень редко его введение имеет общее влияние на организм или дает осложнения. Во-вторых, врач имеет возможность выбора мышц и дозы препарата, учитывая патологический паттерн и поставленную цель.

В настоящее время в комплексной медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью делается упор на восстановление функциональной активности верхней конечности. Это, безусловно, важно. Но также важно, чтобы пациент был максимально независим в своем передвижении, ограничение которого связано в первую очередь со спастичностью ноги. В зарубежной литературе имеется доказательная база применения ботулотоксина в комплексной медицинской реабилитации пациентов со спастичностью не только верхней, но и нижней конечности. Оценка выраженности двигательных расстройств, спастичности проводится с помощью FIM (шкала функциональной независимости), MAS (модифицированная шкала Эшворта), GAS (шкала достижения цели), измеряются скорость ходьбы, ширина шага, применяется видеоанализ ходьбы, визуальная аналоговая шкала (ВАШ), гониометрия. Показано, что у пациентов после комплексной реабилитации с применением ботулотоксина снижаются спастичность парализованной конечности, выраженность болевого синдрома, увеличивается скорость ходьбы, уменьшается эквиноварусная деформация стопы, снижается нагрузка на ухаживающий персонал [4–6].

Реабилитационная помощь на базе Госпиталя для ветеранов войн г. Набережные Челны оказывается с 2010 г. За год медицинскую реабилитацию получают более 1500 пациентов, из них 70 % — больные, перенесшие инсульт. С 2011 г. в реабилитационной программе пациентов с постинсультной спастичностью наряду с физическими методами реабилитации начали использовать инъекции ботулотоксина. В 2011 г. инъекции ботулотоксина получили 2 % из реабилитированных пациентов, в 2013 г. — уже 8 % (84 пациента). Ботулинотерапия проводилась как больным со спастичностью руки, так и при значимом гипертонусе нижней конечности. Наиболее частый патологический паттерн при спастичности ноги — эквиноварусная

Таблица 1. Применение БТА у пациента М. (всего 250 ЕД)

Локализация	Мышцы-мишени	Доза Ботокса
Верхняя конечность	m. pronator teres	50 ЕД
	m. flexor digitorum superficialis	50 ЕД
	m. flexor pollicis longus	10 ЕД
	m. abductor pollicis brevis	10 ЕД
	m. adductor pollicis	10 ЕД
Нижняя конечность	m. flexor digitorum longus	40 ЕД
	m. flexor digitorum brevis	30 ЕД
	m. gastrocnemius	50 ЕД

деформация стопы, сгибание или разгибание колена. В то же время наблюдались пациенты, которые при достаточной мышечной силе имели плохую опорную функцию стопы из-за выраженного тонического сгибания пальцев стопы или разгибания I пальца. Пациентам с такой формой спастичности ноги сложно носить закрытую обувь, они испытывают боль, имеют трофические нарушения. Использование ботулинотерапии у этих больных является эффективным методом лечения.

Приводим клинические наблюдения пациентов данной категории, получивших комбинированные реабилитационные методы лечения с применением инъекций БТА. Пациенты также получали базисную терапию по вторичной профилактике инсульта: гипотензивные препараты, антиагрегантную терапию.

Пример 1. Пациент М., 53 лет, поступил на этапную реабилитацию через 1,5 года после перенесенного ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. При осмотре предъявлял жалобы на слабость в левых конечностях, нарушение ходьбы из-за сгибания пальцев левой стопы, трудности при ношении закрытой обуви. В области межфаланговых суставов II, III пальцев левой стопы — трофические нарушения. Основной паттерн спастичности верхней конечности у данного пациента: пронация предплечья, флексия пальцев в кулак, флексия и приведение I пальца. Основной паттерн спастичности нижней конечности, ухудшающий опорную функцию стопы: тоническая флексия пальцев левой стопы.

В комплексную программу реабилитации наряду с лечением спастичности руки были включены инъекции БТА (Ботокс) в актуальные мышцы нижней конечности (табл. 1). Применение ботулинотерапии проводилось с информированного согласия пациента.

Инъекции ботулотоксина проводились под электромиографическим (ЭМГ) контролем. После введения препарата пациенту проводилась электростимуляция мышц разгибателей левой руки и сгибателей левой ноги (№ 15), магнитолечение (№ 15), массаж левых конечностей (№ 10), кинезиотерапия, процедура с применением аппарата «Терра» (№ 15). Оценка результатов лечения спастичности проводилась на 14-й день после введения ботулотоксина (табл. 2).

Таблица 2. Оценка результатов лечения пациента М. на 14-й день с начала терапии

Показатель	До медицинской реабилитации	После проведения медицинской реабилитации
Мышечная сила в левой руке, баллы*		
— проксимально	2	3
— дистально	2	2
Мышечная сила в левой ноге, баллы*		
— проксимально	4	4
— дистально	2	3
Гемигипестезия слева	+	+
MMSE **	28	28
MAS, баллы		
— проксимально	2	1
— дистально	3	2
ВАШ	50	0
Индекс мобильности Ривермид	11	14
Шкала Рэнкина, баллы	3	3
20-балльная шкала Бартела	16	20
Тест для руки Френчай, баллы	0	1
10-метровый тест, с	17	14
Ширина шага, см	29	43
Скорость ходьбы, м/с	0,58	0,71
Тыльное сгибание стопы (гониометрия)	100°	90°

* Оценка мышечной силы по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale; R. Van der Ploeg et al., 1984).

** MMSE — мини-исследование когнитивного состояния (M. Folstein et al., 1975).



Рис. 1. Пациент М., до лечения



Рис. 2. Пациент М., на 14-й день после лечения

На фоне комплексного лечения пациент отмечал, что он ходит увереннее, уменьшился дискомфорт от ношения обуви, передвигается без вспомогательных средств (рис. 1, 2).

Пример 2. Пациентка А., 56 лет, поступила через 1 год 4 мес после перенесенного геморрагического инсульта в левой гемисфере головного мозга. Предъявляла жалобы на слабость в правых конечностях, ощущения стягивания в них, боль, нарушения ходьбы из-за подворачивания стопы. Основной паттерн спастичности верхней конечности в данном случае: сгибание в локтевом суставе, пронация предплечья, сгибание в лучезапястном суставе, сгибание пальцев в кулак, сгибание I пальца. Основной паттерн спастичности нижней конечности: эквиноварусная дефор-

Таблица 3. Применение БТА у пациентки А. (всего 350 ЕД)

Локализация	Мышцы-мишени	Доза Ботокса
Верхняя конечность	— <i>m. brachioradialis</i>	30 ЕД
	— <i>m. pronator teres</i>	40 ЕД
	— <i>m. flexor carpi radialis</i>	40 ЕД
	— <i>m. flexor digitorum superficialis</i>	50 ЕД
	— <i>m. flexor pollicis longus</i>	10 ЕД
Нижняя конечность	— <i>m. tibialis anterior</i>	40 ЕД
	— <i>m. tibialis posterior</i>	40 ЕД
	— <i>m. gastrocnemius</i>	50 ЕД
	— <i>m. soleus</i>	50 ЕД

Таблица 4. Оценка результатов лечения пациентки А. на 14-й день с начала терапии

Показатель	До медицинской реабилитации	После проведения медицинской реабилитации
Мышечная сила в правой руке, баллы*		
— проксимально	4	4
— дистально		
• сгибатели	3	4
• разгибатели	1	1
Мышечная сила в правой ноге, баллы*		
— проксимально	4	4
— дистально	3	3
Гемипестезия слева	+	+
MMSE**	27	27
MAS, баллы	2	1
ВАШ	30	0
Индекс мобильности Ривермид, баллы	14	14
Шкала Рэнкина	3	3
20-балльная шкала Бартела	20	20
Тест для руки Френчай, баллы	0	2
10-метровый тест, с	49	42
Ширина шага, см	13	19
Скорость ходьбы, м/с	0,20	0,23
Тыльное сгибание стопы (гониометрия)	115°	105°

* Оценка мышечной силы по шкале Комитета медицинских исследований (Medical Research Council Scale no R. Van der Ploeg et al., 1984).

** MMSE — мини-исследование когнитивного состояния (M. Folstein et al., 1975).



Рис. 3. Пациентка А., до лечения



Рис. 4. Пациентка А., на 14-й день после лечения

мация стопы. Мышцы-мишени для ботулинотерапии представлены в табл. 3. Инъекции проводились под ЭМГ-контролем.

В рамках программы медицинской реабилитации пациентка получала массаж правых конечностей (№ 10), кинезиотерапию, проводилась электростимуляция мышц разгибателей левой руки и сгибателей левой ноги (№ 15), роботизированная реабилитационная технология для верхней конечности с применением аппарата «Armeo» (№ 15).

Оценка результатов лечения проводилась на 14-й день после инъекции ботулотоксина (табл. 4).

Пациентка отмечала, что после лечения начала ходить чуть быстрее, увереннее, улучшилась опорная функция стопы (рис. 3, 4).

Заключение

Полученные данные подтверждают эффективность применения ботулотоксина в комплексной реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью верхней и нижней конечности. Эффективность выражалась в улучшении опорной функции стопы, походки и повышении качества жизни пациентов. В то же время при лечении постинсультной спастичности не-

возможно достичь стойкого результата одной процедурой, успех реабилитации заключается в комплексных систематических этапных мероприятиях, которые обязательно должны продолжаться амбулаторно.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Епифанов В.А., Епифанов А.В. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М., 2013.
2. Brainin M. Poststroke Spasticity: Treating to the disability. *Neurology* 2013;80(3):1–4.
3. Urban P.P., Wolf T., Uebele M. Occurrence and ceruical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010;41: 2016–20.
4. Olver J., Esquenazi A., Fung V.S.C. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and aftercare for lower limb disorders of movement and muscle tone in adults: international consensus statement. *Eur J Neurology* 2010;17(suppl 2):57–73.
5. Falso M., Galluso R., Malvicini A. Functional influence of botulinum neurotoxin type A treatment (Xeomin) of multifocal upper and lower limb spasticity on chronic hemiparetic gait. *Neurology International* 2012;4:32–4.
6. Foley N., Murie-Fernandez M., Speechley M. et al. Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin improve gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurology* 2010;17(12):1419–27.

Препараты ботулинического токсина типа А в лечении постинсультной спастичности нижней конечности. Клиническое наблюдение

В.К. Мисиков

Кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Контакты: Виктор Казбекович Мисиков 1901viktor@mail.ru

В статье представлены данные клинического наблюдения пациента с постинсультной спастичностью нижней конечности. Дана оценка эффективности и безопасности применения ботулинического токсина типа А при данной патологии, а также представлены практические рекомендации по подходам к оценке пациента и ультразвуковому контролю инъекций ботулинического токсина, направленные на повышение эффективности терапии.

Ключевые слова: постинсультная спастичность нижней конечности, ботулинический токсин типа А, Ботокс, ультразвуковой контроль инъекций ботулинического токсина

The preparations of Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb post-stroke spasticity. Clinical observation

V.K. Misikov

*Department of neurology, faculty of post-graduate education
of Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute after M.F. Vladimirov*

The article represents the clinical observation of the patient with post-stroke spasticity of the lower limb. The efficacy and safety of botulinum toxin treatment is evaluated, recommendations on examination of patients and ultrasound control of injections used to increase the efficacy of the therapy are presented.

Key words: lower limb post-stroke spasticity, botulinum toxin type A, Botox, ultrasound control of botulinum toxin injections

Препараты ботулинического токсина типа А (БТА) являются единственным лекарственным средством, при локальном внутримышечном введении вызывающим временную мышечную релаксацию, которая может привести к снижению мышечного тонуса и улучшению функциональной активности [1].

Постинсультная спастичность нижней конечности — это не только повышение мышечного тонуса, которое вызывает определенный патологический рисунок движения ноги, но и слабость опоры, нарушение биомеханики нижних конечностей. Это приводит не только к изменению акта ходьбы, но и к прогнозируемым ортопедическим осложнениям как на стороне пареза, так и со стороны опорной, здоровой нижней конечности.

При ботулинотерапии нижних конечностей крайне важной задачей является правильная оценка необходимости инъектирования в конкретные мышцы и точность их выполнения. По данным различных наблюдений, точность инъектирования только по анатомическим ориентирам в мышцы конечностей, относящиеся ко второму слою или даже к поверхностному

слою, составляет всего лишь от 30 до 50 % от желаемого [2, 3].

Это связано со многими факторами.

- Опыт определения конкретных мышц здоровой конечности и в паретичной конечности отличаются иногда кардинально. В первую очередь это связано с тем, что положение паретичной ноги отличается от нормы, находится в другой плоскости.

- Сама попытка придать паретичной конечности позицию, более удобную для врачебного осмотра и инъектирования, часто оказывается трудновыполнимой и зачастую требует помощи третьих лиц.

- При спастичности мышцы не только находятся в тоническом напряжении, но и уменьшаются в объеме, что должно отражаться на глубине инъектирования. Определение глубины инъектирования по внешним ориентирам носит характер предположения и может быть ошибочным.

- Достаточно часто спастичная конечность, несмотря на выраженные двигательные расстройства, внешне не отличается по объему от здоровой. Это может быть вызвано замещением части мышечных

волокон соединительной тканью. Также невозможно оценить истинную выраженность подкожно-жирового слоя на бедрах и голенях по внешним признакам, что может влиять на точность введения препаратов.

- При длительной, выраженной спастичности, т. е. когда в конечности нет активных движений, в ее мышцах наступают процессы дегенерации — фиброзирование. В таких случаях результат инъектирования может быть отрицательным.

Эффективность препаратов БТА для лечения спастичности нижней конечности определяется [4]:

- постановкой реальной цели применения ботулинотерапии;
- правильностью определения мышц-мишеней, формирующих патологическую позу;
- определением мышечной активности при спастичности, например, с помощью электромиографии (ЭМГ).

Для этого может потребоваться несколько способов — от осмотра до видео-/фото-контроля, тестирования по общепринятым шкалам, данным ЭМГ, ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии. Разумеется, к каждому конкретному случаю применима только часть этих методов, практическая необходимость каждого из методов определяется индивидуально.

Приводим свой опыт **клинического наблюдения**.

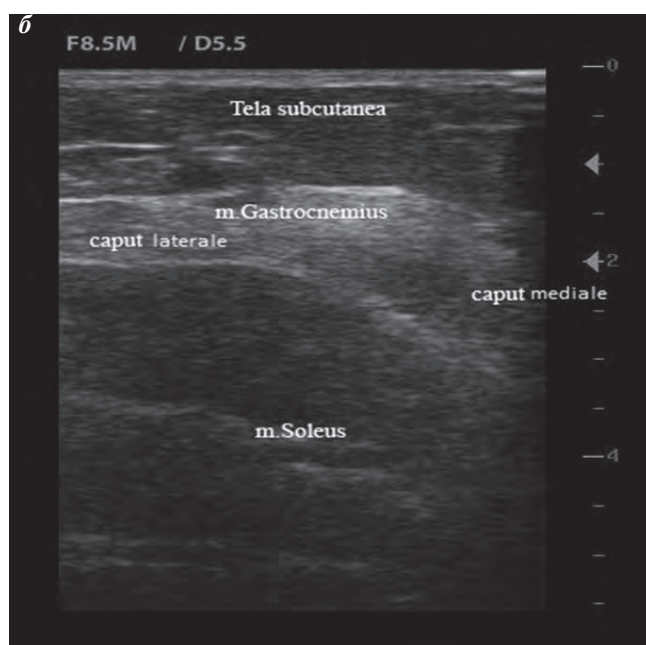
Пациентка, 45 лет. Диагноз: последствия острого нарушения мозгового кровообращения (геморрагический инсульт 7 лет назад). В статусе левосторонний спастический гемипарез. Самостоятельно ходит по дому без опоры, с опорой вне дома. Живет одна, что вызывает определенные проблемы выполнения домашних, бытовой нагрузки. Основные жалобы предъявляет на трудность движения в левой ноге.

В МОНИКИ пациентка получает лечение препаратами БТА около 4 лет с инъекциями в руку и в ногу с положительным эффектом длительностью в среднем 4 мес.

При оценке степени спастичности мышц нижней конечности перед проведением очередной процедуры инъекции БТА (препарат Ботокс) были выявлены следующие изменения.

- Оценка по шкале Эшворта: 2 балла — для мышц бедра, 3 балла — для мышц голени.

- Тестирование симметричности опорной нагрузки нижних конечностей: при взвешивании на 2 весах весовая нагрузка на правую ногу — 35 кг, на паретичную — 28 кг при массе тела 63 кг. Разница составила 7 кг (11,1 %). В норме у здорового человека разница не должна превышать 5 % массы тела [5]. Также выявлена асимметрия таза — 2 см. Такие изменения могут в дальнейшем привести к различным ортопедическим осложнениям в области коленного и тазобедренного суставов, крестцово-подвздошного сочленения здоро-



Гиперэхогенный сигнал и изменение размеров мышц (линейка УЗИ). Голень: а — норма, б — парез

вой конечности и к перегрузке пояснично-крестцового отдела позвоночника.

- Тестирование на скорость ходьбы: средняя скорость ходьбы 3,5–3,7 км/ч.

- УЗИ тканей голени на здоровой и паретичной конечности: использовался линейный датчик с шириной 53 мм рабочей поверхности с частотой 8,5 МГц и глубиной исследования 5,5 см. Аксиальный срез. Определяется выраженный гиперэхогенный сигнал от икроножных мышц в средней трети задней поверхности голени в области соединения латеральной и медиальной части икроножной мышцы. Данный сигнал, по нашему мнению, может говорить об избы-

Мышцы, дозы и число точек инъекции

Мышца	Доза, ЕД	Количество точек инъекций
<i>Adductor Longus</i>	40	1
<i>Semimembranosus</i>	50	1
<i>Semitendinosus</i>	50	1
<i>Gastrocnemius</i>	60	2
<i>Soleus</i>	50	2
<i>Tibialis posterior</i>	50	1

точном тоническом напряжении здоровой икроножной мышцы, которое и привело к увеличению размеров до 2 см. Слева размеры икроножной мышцы уменьшены почти в 2 раза, до 1 см. Гиперэхогенный сигнал от левой спастичной икроножной мышцы может свидетельствовать о развивающихся диффузных мышечных изменениях (фиброзировании) [6].

Также определяется выраженный подкожно-жировой слой более 1 см с 2 сторон (см. рисунок).

- Определение мышечного паттерна нижней конечности при осмотре: во время всего акта ходьбы бедро находится в положении разгибания. При переносе левой стопы — в положении подошвенного сгибания. Опора преимущественно на переднюю часть стопы и латеральный край. В положении лежа повышение тонуса при отведении и сгибании бедра, увеличение угла подошвенного сгибания стопы, который не менялся при выпрямленной ноге и в положении согнутого колена и бедра. Клонус стопы.

Процедура ботулинотерапии при спастичности нижней конечности препаратом Ботокс проводилась под УЗИ-контролем. Общая доза препарата Ботокс — 300 ЕД (см. таблицу). Каждый флакон разведен 2,0 мл физиологического раствора. Для инъекций использовались инсулиновые шприцы для более точного дозирования со сменной иглой 0,8 × 40 мм [7].

Контрольная оценка результатов ботулинотерапии была проведена через 3 нед после процедуры.

- Оценка по модифицированной шкале Эшворта: 1+ балл для мышц бедра, 2 балла для мышц голени.

- Тестирование симметричности опорной нагрузки нижних конечностей: при взвешивании на 2 весах весовая нагрузка на правую ногу — 33,5 кг, на паретичную — 29,5 кг при массе тела пациента 63 кг. Разница составила 4 кг (6,34 % массы тела).

- Тестирование на скорость ходьбы: средняя скорость 4,0–4,2 км/ч.

УЗИ-контроль не проводился, так как не разработаны способы точной контрольной оценки данного вида изменений. На сегодняшний день существует только одна возможность визуализации изменения объема мышечной ткани в пределах десятых долей процента: магнитно-резонансная диагностика с использованием Т2-картирования [8].

Нежелательных явлений при проведении лечения препаратом БТА Ботокс у пациентки не отмечено.

Таким образом, при соблюдении определенных требований, лечение постинсультной спастичности нижней конечности препаратом Ботокс привело к выраженным положительным изменениям:

- 1) снижению мышечного тонуса на 1 балл по модифицированной шкале Эшворта;

- 2) снижению весовой нагрузки на здоровую нижнюю конечность с достижением параметров, близких к норме;

- 3) увеличению скорости ходьбы с 3,7 до 4,2 км/ч, т.е. на дополнительные 500 м в час.

Применение препарата БТА для лечения постинсультной спастичности нижней конечности является таким же необходимым показанием, как и ранее зарегистрированное — лечение постинсультной спастичности руки, так как имеет высокую эффективность и безопасность, а механизм действия аналогичен и для мышц верхней, и для мышц нижней конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко А.Р., Куренков А.Л. Ботулинический токсин: вчера, сегодня, завтра. Нервно-мышечные болезни 2013;2:6–18.
2. Molloy F.M., Shill H.A., Kaelin-Lang A., Karp B.I. Accuracy of muscle localization without EMG: implications for treatment of limb dystonia. Neurology 2002;58(5): 805–7.
3. Chin T.Y., Nattras G.R., Selber P., Graham H.K. Accuracy of intramuscular injection of botulinum toxin A in juvenile cerebral palsy: a comparison between manual needle placement and placement guided by electrical stimulation. J Pediatr Orthop 2005;25(3):286–91.
4. Оддерсон И. Ботулинотерапия. М: Практика, 2011. 176 с.
5. Райхель Г. Терапевтическое руководство спастичность — дистонии. Бремен: УНИ-МЕД, 2013.
6. Хинцман Й., Купац П. УЗИ опорно-двигательного аппарата. Стандартные плоскости сканирования. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
7. Йост В. Иллюстрированный атлас инъекционного использования ботулинического токсина. Дозировка. Локализация. Применение. М.: Квинтэссенция, 2011.
8. Меллер Т.Б., Райф Э. Атлас секционной анатомии человека. На примере КТ- и МРТ-срезов. Т. 3. Позвоночник, конечности, суставы. М.: МЕДпресс-информ, 2010.

Информация для авторов

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей, направляемых в журнал «Нервно-мышечные болезни», следует руководствоваться следующими правилами:

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (компакт-диск или дискета) с распечаткой на бумаге формата А4 в двух экземплярах (таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, список литературы, резюме — на отдельных листах).

Шрифт — Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, город.

Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. В конце статьи должны быть обязательно указаны **контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество полностью, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание автора (авторов)**, с которым редакция будет вести переписку.

3. Объем статей: оригинальная статья — не более 12 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики — не более 5 страниц; обзор литературы — не более 20 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию — 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено **резюме** на русском языке, отражающее содержание работы, с названием статьи, фамилиями и инициалами авторов, названием учреждений. Объем резюме — не более 1/3 машинописной страницы с указанием **не менее 10 ключевых слов**.

4. Иллюстративный материал:

- Фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы — четкими.
- Фотографии представляются в оригинальном формате.
- Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате EPS Adobe Illustrator 7.0–10.0. При невозможности представления файлов в данном формате необходимо связаться с редакцией.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями. Подписи к рисункам даются на отдельном листе. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита — «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи.
- Все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

• Ссылки на таблицы, рисунки и другие иллюстративные материалы приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках, а их расположение указывается автором в виде квадрата на полях статьи слева.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование общепринятых сокращений не допускается.

Название генов пишется курсивом, название белков — обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, оформленный следующим образом:

- Список ссылок приводится **в порядке цитирования**. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация — строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.
- Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» — в английском тексте).
- При ссылке на **статьи из журналов** указывают также название статьи; название журнала, год, том, номер выпуска, страницы.
- При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания.
- При ссылке на **авторефераты** диссертаций указывают также полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания.
- При ссылке на **данные, полученные из Интернета**, указывают электронный адрес цитируемого источника.
- Все ссылки на литературные источники печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [5]).
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы — не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются. Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15 либо по электронной почте на адрес редакции: info@neuromuscular.ru с обязательным указанием названия журнала.

НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

Инновационный нейропротектор с высокой степенью эффективности

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте¹
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах²
- Улучшает когнитивную функцию³



Сокращенная информация по назначению: Цераксон (Ceraxon). Регистрационный номер ЛСР- 000089. МНН: цитиколин. Ампулы 4 мл по 500 мг или по 1000 мг, раствор для приема внутрь 30 мл (100 мг/мл). Показания к применению: острый период ишемического инсульта (в составе комплексной терапии), восстановительный период ишемического и геморрагического инсультов, черепно-мозговая травма (ЧМТ), острый (в составе комплексной терапии) и восстановительный период, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга. **Противопоказания:** не следует назначать больным с выраженной ваготонией (преобладание тонуса парасимпатической части вегетативной нервной системы) и при гиперчувствительности к любому из компонентов препарата. В связи с отсутствием достаточных клинических данных не рекомендуется применять у детей до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат назначают внутривенно и внутримышечно. Внутривенно препарат назначают в форме медленной внутривенной инъекции. Острый период ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы (ЧМТ) – 1000 мг каждые 12 ч с первых суток постановки диагноза, длительность курса не менее 6 недель. Восстановительный период ишемического, геморрагического инсультов и ЧМТ, когнитивные и поведенческие нарушения при дегенеративных и сосудистых заболеваниях головного мозга – по 500–2000 мг в день. Дозировка и длительность лечения – в зависимости от тяжести симптомов заболевания. **Побочное действие:** редко аллергические реакции, кратковременное изменение артериального давления. Полная информация по препарату и противопоказаниях содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Andersen M., Overgaard K., Meden P. et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.
2. Tazaki Y., Sakai F., Otomo E. et al. Stroke 1988; 19: 211-216.
3. Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.



АКТОВЕГИН®

энергия жизни



Нейрометаболический препарат патогенетического действия для комплексной терапии неврологических, метаболических и хирургических заболеваний, а также их осложнений

- **Метаболические и сосудистые заболевания головного мозга (инсульт, черепно-мозговая травма, различные формы недостаточности мозгового кровообращения, деменция)**
- **Диабетическая полинейропатия**
- **Периферические сосудистые, метаболические нарушения и их последствия**
- **Заживление ран (трофические нарушения кожи, язвы, пролежни)**

Сокращенная информация по применению:

Регистрационные номера: ЛС-001323 от 26.02.2006; П N014635/03 от 19.12.2007; П N014635/02 от 14.03.2008; П N014635/01 от 26.02.2008. **Торговое название препарата:** Актовегин®. **Активное вещество:** депротеинизированный гемодериват крови телят. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий (в растворе натрия хлорида 0,9%; в растворе декстрозы), раствор для инъекций, таблетки покрытые оболочкой.

Показания к применению: Метаболические и сосудистые нарушения головного мозга (в т. ч. ишемический инсульт, деменция, черепно-мозговая травма). Периферические (артериальные и венозные) сосудистые нарушения и их последствия (артериальная ангиопатия, трофические язвы); диабетическая полинейропатия (для всех, кроме инфузий в р-ре декстрозы). **Только для инфузий и инъекций:** заживление ран. Профилактика и лечение лучевых поражений кожи и слизистых оболочек при лучевой терапии. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к препарату Актовегин® или аналогичным препаратам. **Только для раствора для инъекций и инфузий:** декомпенсированная сердечная недостаточность, отек легких, олигурия, анурия, задержка жидкости в организме. **С осторожностью: Только для таблеток:** сердечная недостаточность II и III степени, отек легких, олигурия, анурия, гипергидратация; беременность, период лактации. **Только для раствора для инъекций и для инфузий:** гиперхлоремия, гипернатриемия, сахарный диабет (для инфузий в р-ре декстрозы). **Способ применения и дозы: Р-р для инфузий:** в/в или в/а по 250–500 мл (1000–2000 мг) в сутки. **Р-р для инъекций:** в/а, в/в (в т. ч. и в виде инфузии) от 5 до 50 мл (200–2000 мг) в сутки, в/м по 5 мл (200 мг) в сутки. **Для инфузий и инъекций:** скорость введения около 2 мл/мин. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. **Таблетки:** внутрь 1–3 таб. 3 раза в день. Дозировка и длительность курса лечения определяется индивидуально, согласно симптоматике и тяжести заболевания. Полная информация о способах применения и дозах, используемых при различных заболеваниях и состояниях, содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. **Побочное действие:** Аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по применению.**

Информация для специалистов здравоохранения.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, дом 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25

www.actovegin.ru
www.takeda.com.ru

Дата выпуска рекламы: сентябрь 2014.