

УДК 617.758.1-085:615.919:759.852.13

**ХЕМОДЕНЕРВАЦИЯ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ
МЫШЦ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА
ПО ДАННЫМ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ ДЕТСКОЙ КРАЕВОЙ
КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ КРАСНОДАРА**

Антипова Людмила Николаевна – канд. мед. наук
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»;
*ГБОУ ВО «Кубанский государственный
медицинский университет», Краснодар*

Антипова Юлия Николаевна – канд. мед. наук
*ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»
министерства здравоохранения Краснодарского
края, Краснодар*

Банова Мария Юрьевна
*ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»
министерства здравоохранения Краснодарского
края, Краснодар*

В статье представлен опыт нехирургического лечения косоглазия применением хемоденервации препаратом ботулинического токсина типа А в детской практике. Представлен опыт лечения 26 пациентов. Наилучший результат достигнут благодаря использованию транзиторной хемоденервации внутренних прямых мышц при паралитическом сходящемся косоглазии у детей в возрасте от девяти месяцев до одного года трех месяцев.

Ключевые слова: КОМПЛЕКС
БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А –
ГЕМАГГЛЮТИНИН, ВРОЖДЕННОЕ
ПАРАЛИТИЧЕСКОЕ КОСОГЛАЗИЕ

UDC 617.758.1-085:615.919:759.852.13

**CHEMODENERVATION OF OCULOMOTOR
MUSCLES IN INFANTS ACCORDING
TO DATA OF OFTALMOLOGICAL
DEPARTMENT OF CHILDREN REGION
CLINIC HOSPITAL, KRASNODAR**

Antipova Ludmila Nikolaevna – MD
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»;
*SBEA HE «Kuban state medical university»,
Krasnodar*

Antipova Yulia Nikolaevna – MD
*SBIHC «Children region clinic hospital» Ministry
of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar*

Banova Marina Yurievna
*SBIHC «Children region clinic hospital» Ministry
of healthcare of Krasnodar region, Krasnodar*

The article presents the experience of non-surgical treatment of heterotropy using hemodenervation with botulinic toxin A-type in children. The result of treatment of 26 patients is demonstrated. The best result was obtained using transitory hemodenervation of inner direct muscles at paralytic crossing in infants age 9 months till 1 year and 3 months

Key words: COMPLEX BOTULINIC
TOXIN A-TYPE – HEMOGLUTIN,
CONGENIAL PARALYTIC HETEROTROPY

Трансформации сильнейшего природного биологического яда в лекарство медицина обязана трем обстоятельствам середины XX в. Ботулотоксин как стратегический яд, разрабатываемый для военных целей, в результате высокой нестабильности оказался несостоятельным. Яд, токсичность которого зависит от метеоусловий, признан малоперспективным для полномасштабных военных действий.

Принятие Конвенции о запрещении биологического оружия (1972 г.) и последующие международные договоренности привели к закрытию программы по разработке ботулотоксинов в лаборатории Форте Детрик (штат Мэриленд (США)). Токсиколог Edward J. Schantz, получивший первую очищенную кристаллизованную форму ботулотоксина в 1946 г., переехал в штат Висконсин. Знакомство токсиколога и последующее сотрудничество с глазным хирургом Alanом В. Scottом из Сан-Франциско, который в течение многих лет искал альтернативу хирургическому лечению косоглазия, стало знаменательным. Благодаря использованию свойства токсина ботулизма блокировать нервно-мышечную передачу, вызывая ослабление мышцы, и первоочередному распространению вещества в инъецированной ткани Alan В. Scott (1973 г.) впервые применил альфа-бунгаротоксин для терапии экспериментального косоглазия у приматов. При этом эффект ослабления инъецированных мышц сохранялся несколько дней. В 1979 г. Edward J. Schantz получил высокоочищенный ботулотоксин, пригодный для терапевтических целей. Alan В. Scott использовал его в клинике при лечении косоглазия у людей путем инъекции ботулотоксина в экстраокулярные мышцы, определив значение этого метода как альтернативы хирургическому лечению [Scott A. В., 1979].

Ботулотоксин типа А (БТ-А) представляет собой полипептид, состоящий из легкой (50 кДа) и тяжелой (100 кДа) цепей. Аминокислотный состав легкой цепи представлен 448, тяжелой – 848 последовательностями. Обе цепи соединены дисульфидными мостиками и атомом цинка, поддер-

живающими его трехмерную конфигурацию (рисунок 1). Такая структура очень лабильна и легко меняет конфигурацию под действием физических и химических факторов. Лекарственная форма имеет стабилизированную структуру токсина посредством создания комплекса с гемагглютинином и присутствия альбуминов. Большая молекулярная масса комплекса способствует не только стабилизации структуры ботулотоксина и сохранению его биологической активности, но и уменьшению диффузии препарата в окружающие ткани, обеспечивая локальность действия.

Принципиальный механизм действия всех типов БТ-А заключается в пресинаптической блокаде транспортных белков, обеспечивающих транспорт везикул ацетилхолина через кальциевые каналы нервной терминали периферического холинергического синапса. Тяжелая цепь обеспечивает селективную связь с клеточной мембраной нервно-мышечного синапса. После связывания токсин поглощается путем активного эндоцитоза внутрь пресинаптического окончания, где образуются везикулы, содержащие токсин. Внутри везикул дисульфидный мостик токсина разрывается, легкая цепь выходит в цитоплазму и расщепляет транспортный белок SNAP-25 (synaptosome associated protein), участвующий в процессе экзоцитоза везикул ацетилхолина через пресинаптическую мембрану. N-терминаль легкой цепи действует как цинкзависимая протеаза (эндопептидаза). Блокада высвобождения ацетилхолина в синаптическую щель не нарушает синтез и депонирование ацетилхолина в пресинаптической терминали, выделение трофических факторов. Индуцированная ботулотоксином функциональная денервация мышц способствует активации синтеза нейротрофических факторов и развитию спраутинга, формированию нового нервно-мышечного соединения, начиная со 2–3 дня после проведения инъекции. Клинически это проявляется восстановлением двигательной активности инъецированной мышцы.

В ряде исследований показано наличие у БТ-А центрального механизма действия, который до настоящего времени не оценивается как клинически значимый (рисунок 1).

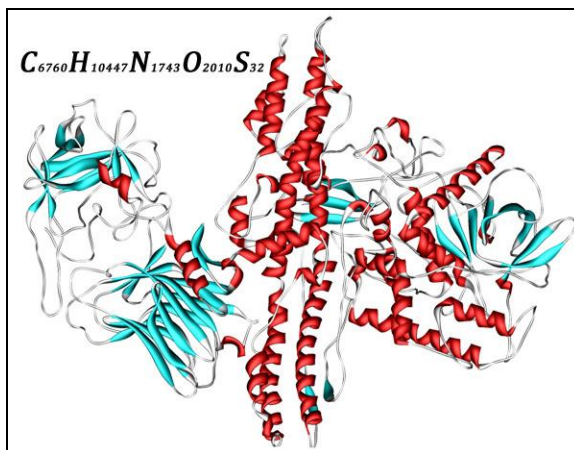


Рисунок 1 – Молекула ботулотоксина типа А

Таким образом, клинические эффекты терапии ботулотоксином такие, как индукция пареза, ослабление тонуса мышцы-мишени, являясь обратимыми, позволяют не только снижать активность гиперфункционирующих мышц, но и инициировать процессы повышения функциональной активности мышц-антагонистов. При этом временной интервал клинической эффективности БТ-А используется для проведения консервативных реабилитационных технологий по восстановлению нормального двигательного стереотипа.

В настоящее время широко применяется коррекция двигательных нарушений, включая дискоординацию экстраокулярных мышц ботулотоксином типа А (БТ-А). Для лечения косоглазия разрешен к применению комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин (Botox, «Allergan Pharmaceutical Ireland», Ирландия) (рисунок 2).



Рисунок 2 – Комплекс ботулинический токсин типа А – гемагглютинин (Botox, «Allergan Pharmaceutical Ireland», Ирландия)

Коррекция косоглазия у детей имеет свои особенности в связи с участием окуломоторного аппарата в формировании бинокулярного зрения. Изначально и до настоящего времени наиболее привлекательной и результативной инъекция БТ-А определена для коррекции инфантильной эзотропии [McNeer K. W., Spenser R. F., 1994].

Цель: изучить эффективность инъекции комплекса ботулинический токсин типа А – гемагглютинин (Botox) в лечении косоглазия у детей в возрасте от 9 мес до 1-го года 3-х мес.

Материал и методы

Лечение проведено 26 пациентам в возрасте от 9 мес до 1-го года 3-х мес.

Паралитическое сходящееся косоглазие с ограничением подвижности отмечалось у 25 больных детей. У одного ребенка наблюдалось расходящееся альтернирующее косоглазие без ограничения подвижности глазного яблока. Вертикальный компонент косоглазия в состоянии приведения отмечался у одного пациента. Устранение косоглазия достигалось инъекцией 2–5 ЕД ботулинического токсина типа А (Botox) в зависимости от степени ограничения подвижности мышцы. В процессе лечения были выполнены 50 инъекций ботулотоксина типа А во внутренние прямые мышцы, две инъекции – в наружные прямые мышцы, одна инъекция – в ниж-

ную косую мышцу. После ослабления мышцы всем пациентам в период реабилитации была рекомендована гимнастика для глаз.

Результаты

Через один месяц после инъекции ботулотоксина типа А у 25 пациентов отмечалась ортотропия (рисунки 3–4), у 23-х детей появлялась подвижность мышцы-антагониста. Через 3 мес рецидив косоглазия отмечался у 13 пациентов. Выздоровление наступило у 13 детей. Одному пациенту с расходящимся косоглазием после рецидива была выполнена повторная инъекция ботулотоксина типа А.

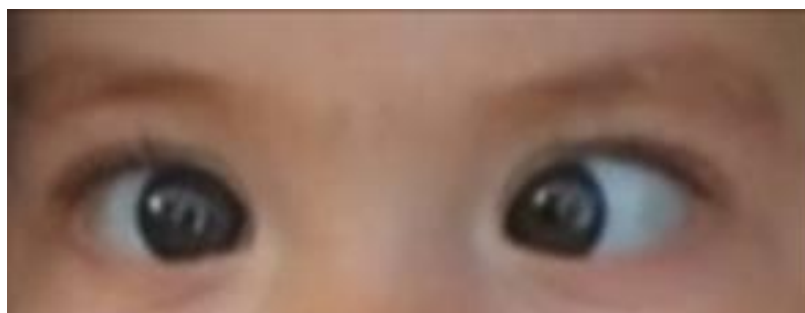


Рисунок 3 – Пациентка К. (11 мес). Угол косоглазия до операции



Рисунок 4 – Пациентка К. (11 мес). Угол косоглазия через месяц после операции

Побочные эффекты инъекции ботулотоксина типа А в виде частичного птоза верхнего века и развития косоглазия в противоположную сторону наблюдались у 10 пациентов и имели временный характер.

Выводы

Инъекция препарата ботулотоксина типа А является эффективным методом устранения гиперфункции внутренней прямой мышцы в лечении паралитического сходящегося косоглазия у детей от девяти месяцев до одного года трех месяцев.

В ходе лечения у большинства пациентов восстановлена подвижность наружной прямой мышцы.

Побочные эффекты инъекции ботулотоксина типа А в виде частичного птоза верхнего века и развития косоглазия в противоположную сторону имели временный характер. Расходящееся косоглазие, по сравнению со сходящимся, плохо корригируется хемоденервацией.

В заключение необходимо отметить, что современная медицина имеет в своем арсенале удивительное лекарственное средство, сочетающее в себе возможности хирургии и терапии. При этом временной интервал до окончания депривации функции мышцы-мишени позволяет активно проводить адекватные реабилитационные мероприятия по восстановлению нормального двигательного стереотипа. Ботулотоксин предоставляет возможности атравматической коррекции косоглазия, что позволяет повысить уровень лечебного процесса до функционального.

Список литературы

1. *Enrique Chipont*. Botulinum toxin for acute fourth nerve palsy./ 29-Meeting of the European Strabismological Association. 2004. – Abst 16.
2. *de Liano G. R., Quereda A., Santos E. et al.* Consecutive exotropia after botulinum toxin injection./ 29-Meeting of the European Strabismological Association. – 2004. – Abst 14.
3. *Sumru Önal, Nehdy Süha Öğüt, Sinay Demitraş*. Botulinum toxin chemodenervation combined with transposition surgery in chronic sixth nerve palsy: case presentation. /29-Meeting of the European Strabismological Association. 2004. – Abst 68.
4. *Плисов И. Л.* Клиническое обоснование создания индуцированного пареза экстраокулярных мышц-синергистов и антагонистов при лечении паралитического косоглазия : дис. ...канд. мед. наук / *И. Л. Плисов*. – Ставрополь, 2006.
5. Применение ботулинического токсина в офтальмологии / *Л. Н. Антипова, Ю. Н. Антипова, Е. Е. Сидоренко, Н. В. Филатова* // Российская педиатрическая офтальмология. – 2008. – № 2 – С. 48–49.