

VAIKŲ, SERGANČIŲ CEREBRINIŲ PARALYZIŲ, ILGALAIKIO GYDYMO BOTULINO TOKSINU POVEIKIS ČIURNOS SĄNARIO JUDESIO AMPLITUDEI IR VAIKŲ MOBILUMUI

Laima Mikulėnaitė¹, Jovita Petrulytė², Anastasija Žernakova¹

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Reabilitacijos, fizinės ir sporto medicinos katedra,

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Psichiatrijos katedra

Raktažodžiai: cerebrinis paralyžius, Botulino toksinas A, spazmiškumas.

Santrauka

Spazmiškumas – pagrindinis ir dažniausiai sutinkamas cerebrinio paralyžiaus kliniškinis sindromas, nuo kurio daugumoje atvejų priklauso vaiko funkciniai ir judesio sutrikimai. Botulino toksinas – vaistas, kuris atpalaiduoja raumenis blokuodamas acetilcholino (ACH) išsiskyrimą neuroraumeninėje jungtyje ir mažina spazmiškumą. Trumpalaikis BTX poveikis gana gerai žinomas ir patikimai įrodytas. Ilgalaikis gydymo BTX-A poveikis išlieka nepakankamai ištirtas.

Tyrimo tikslas - įvertinti vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi, čiurnos sąnario būklės ir vaiko mobilumo kitimą, ilgą laiką (daugiau 1 metus) gydant BTX-A.

Darbo metodika. Tirti ir gydyti 98 vaikai, sergantys cerebriniu paralyžiumi. Pagrindinė indikacija gydymui BTX-A buvo dinaminės blauzdos raumenų kontraktūros, sukeliančios funkcinis padėties ar judėjimo sutrikimus. Visų vaikų būklė buvo vertinta 1 mėn. prieš pradėdant gydymą BTX, prieš kiekvieną injekciją, praėjus 1-2 mėn. po gydymo Dysport ir po 4 mėn., planuojant tolimesnį gydymą botulino toksinu.

Vaiko čiurnos sąnario pasyvi amplitudė buvo vertinama goniometru matuojant pėdos dorzifleksijos kampą, vaikui ištiesus kelį. Vaiko funkcinį judesių vertinimas buvo atliktas naudojant GMFM-88 skalę. Darbo rezultatai. Pirmos BTX-A injekcijos metu vaikų amžiaus vidurkis 33,29 ± 16,235 mėn. Didėnė dalis vaikų buvo mobilūs, priklausantys I-II lygiui pagal GMFCS (n=45) ir dalinai mobilūs, priklausantys III lygiui (n=35). BTX –A injekcijų skai-

čius svyravo nuo 2 iki 8 kartų vienam vaikui.

Gauti duomenys rodo, kad vaiko amžiui didėjant nepaisant ilgalaikio gydymo BTX-A ir kineziterapijos formuojasi čiurnos sąnario kontraktūros. Darytina išvada, kad visais atvejais statistškai reikšmingas yra tik vienas laiko kriterijus, t.y. nuo gydymo proceso trukmės priklauso pasyvios čiurnos sąnario dorzifleksijos pokyčiai.

Ištyrus vaikų funkcinio judėjimo galimybes pagal GMFM-88, paaiškėjo, kad su kiekviena BTX-A injekcija vaiko funkcinė būklė ne tik yra palaikoma, bet ir gerinama. Didžiausias judesio pagerėjimas buvo nustatytas po šeštos botulino toksino injekcijos.

Išvados: Gydymas BTX-A neturi įtakos čiurnos sąnario pasyvios amplitudės didėjimui ir greičiausiai neturi įtakos kontraktūrų susidarymui. Vaiko funkciniai judesiai gerėja priklausomai nuo gydymo laiko: geriausiai vaiko judesiai pagerėjo po šeštos BTX-A injekcijos.

Įvadas

Botulino toksinas (BTX-A) pradėtas plačiai taikyti vaikų neurologijoje ir reabilitacijoje. Pastaruoju metu atlikta daug mokslo darbų, įrodančių teigiamą botulino toksino poveikį cerebriniui paralyžiumi sergantiems vaikams.

Cerebrinis paralyžius – dažniausias vaikų motorinės raidos sutrikimas, pasireiškiantis kūno padėties ir judėjimo sutrikimais, kurie atsiranda dėl smegenų dalių, kontroliuojančių raumenų veiklą ir valingus judesius, pažeidimo [1]. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, cerebrinis paralyžius sutinkamas 2-2,5-1000 naujagimių. Lietuvoje cerebrinio paralyžiaus dažnumas – 2,3-1000 vaikų [2]. Dažniausia cerebrinio paralyžiaus forma yra spazminis cerebrinis paralyžius, kuris sudaro 60% - 70% visų cerebrinio paralyžiaus atvejų [3].

Spazmiškumas – pagrindinis ir dažniausiai sutinkamas cerebrinio paralyžiaus klinikinis sindromas, nuo kurio dažniausiai priklauso vaiko judesio sutrikimai ir negalia [4]. Jis labiausiai paveikia vaiko padėties ir judesių vystymąsi, lemia jo savarankiškumo ir funkcinės bei socialinės adaptacijos sunkumus. Negalėjimas aktyviai judėti visada daro įtaką vaiko ir šeimos gyvenimui, sumažina vaiko galimybes tapti funkciškai ir socialiai nepriklausomam.

Botulino toksinas – vaistas, kuris atpalaiduoja raumenis blokuodamas acetilcholino (ACH) išsiskyrimą neuro-raumeninėje jungtyje ir mažina spazmiškumą. Trumpalaikis BTX poveikis gana gerai ištirtas ir patikimai įrodytas. Europoje yra aptartos pagrindinės gydymo botulino toksinu indikacijos, leidimo būdai, dozės ir pan. [5,6]. Tačiau išlieka dar daug neatsakytų klausimų dėl vaikų atrankos gydymui, gaunamo gydymo efekto ir gydymo prognozės, tolimesnės reabilitacinės programos taikymo. Daug tyrimų įrodo teigiamą trumpalaikį BTX-A poveikį raumenų tonuso mažėjimui, motorinės funkcijos gerėjimui [6-8].

Ypač aktuali ilgalaikio (daugiau nei 1 metai) [9] poveikio nustatymo problema: kokius pakitimus raumenyse nulemia botulino toksinas, kokią įtaką jis daro vaiko padėčiai ir mobilumui, kaip laikui bėgant kinta vaiko motorinės funkcijos? Ar iš tikrųjų gydant BTX-A galima paveikti kontraktūrų susidarymą? Ar gydant BTX-A gerėja vaiko mobilumo funkcijos ir jis tampa daugiau savarankiškas?

Tyrimo tikslas – įvertinti vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi, čiurnos sąnario būklės ir vaiko mobilumo kitimą, ilgą laiką gydant BTX-A.

Tyrimo uždaviniai: 1. Įvertinti vaiko čiurnos sąnarių pasyvios judesio amplitudės kitimą ilgą laiką gydant BTX-A. 2. Įvertinti vaiko funkcinį judesių raidą ilgą laiką gydant BTX-A.

Darbo metodika

Tirti ir gydyti 98 vaikai, sergantys cerebriniu paralyžiumi, kurie 2004-2014 m. gydyti Vaikų ligoninės, viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Vaiko raidos centre.

Tyrimo dalyvavo atsitiktiniu būdu parinkti vaikai, kurie buvo nukreipti vietos neurologų arba patys kreipėsi į Vaiko raidos centrą dėl padidėjusio raumenų tonuso ir judesio sutrikimų.

BTX-A buvo gydyti vyresni nei vienerių metų vaikai, kuriems buvo nustatyta spazminio cerebrinio paralyžiaus diagnozė. Tyrimo dalyvavo pacientai, kuriems bent 2 kartus per metus buvo taikytas gydymas BTX-A. Į tyrimą neįtraukti vaikai, sergantys ne spazminėmis cerebrinio paralyžiaus formomis, operuoti ir oraliniais antispazminiais preparatais gydomi pacientai ir vaikai, kuriems diagnozuo-

tos susiformavusios statinės čiurnos sąnario kontraktūros.

Pagrindinė indikacija gydymui BTX-A buvo dinaminės blauzdos raumenų kontraktūros, sukeliančios funkcinis padėties ar judėjimo sutrikimus. Įvertinus vaiko funkcinę būklę, BTX-A leistas į blauzdų raumenis (*m. gastrocnemius*, *m. soleus*) ir kelių lenkiamuosius ir priedamuosius raumenis (*m. semimembranosus*, *m. semitendinosus*, *m. gracilis*).

Leidžiama botulino toksino dozė priklausė nuo vaiko būklės sunkumo, pakenktų galūnių skaičiaus, anksčiau stebėto gydymo rezultato. Pradinė dozė dvipusio cerebrinio paralyžiaus atveju 20 vv/kg, vienpusio 10 vv/kg, kitos dozės priklausė nuo vaiko būklės sunkumo ir buvo nuo 20-30 vv/kg (10-15 vv/kg). Maksimali leidimo dozė 1000 vv.

BTX-A minimaliai buvo leidžiamas kas 4 mėn. stengiantis išvengti antrinio imuninio atsparumo botulinui toksinui. Kartu su BTX-A gydymu vaikams buvo taikoma kineziterapija vidutiniškai 2 kartus per savaitę, ir metų eigoje vaikai 2 kartus gavo intensyvios reabilitacijos kursus sanatorijoje.

Visų vaikų būklė buvo vertinta 1 mėn. prieš pradėdant gydymą BTX, prieš kiekvieną injekciją, praėjus 1-2 mėn. po gydymo Dysport ir po 4 mėn., planuojant tolimesnį gydymą botulino toksinu.

Vaiko čiurnos sąnario pasyvi amplitudė buvo vertinama goniometru matuojant pėdos dorzifleksijos kampą ištiestu keliu. Visiems vaikams čiurnos sąnario pasyvi dorzifleksija buvo matuojama prieš kiekvieną BTX-A injekciją ir praėjus 1-2 mėn. po injekcijos. Kiekvieną kartą čiurnos sąnario dorzifleksijos kampas buvo matuojamas 3 kartus, po to buvo išvedamas matematinis vidurkis.

Vaiko funkcinį judesių vertinimas buvo atliktas naudojant GMFM-88 (*Gross motor function measure-88*) skalę. GMFM-88 skalė buvo atliekama prieš kiekvieną injekciją, praėjus farmakologiniam BTX-A poveikiui. Visų vaikų vertinimus atliko tas pats kineziterapeutas, mokantis atlikti ir interpretuoti testo duomenis.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės SPSS programa (IBM SPSS Statistics 21). Aprašomoji statistika naudota aprašyti gydytų vaikų skaičių, pasiskirstymą pagal diagnozes, vidutinį gydytų vaikų amžių, pėdų dorzifleksijos vidurkius, GMFM vidurkius prieš ir po BTX-A injekcijų. ANTE kovariacinė matrica naudota nustatyti laiko (injekcijų) reikšmingumą pėdų dorzifleksijos pokyčiams. Pearson'o koreliacija naudota siekiant nustatyti vaiko motorinių funkcijų sąsajas prieš ir po botulino injekcijų. Stjudent'o t kriterijus naudotas įvertinti GMFM vidurkių skirtumus prieš ir po BTX-A injekcijų. Skirtumo reikšmingumo nustatymui buvo naudotos šios reikšmės: $p < 0,05$ (reikšminga); $p < 0,01$ (labai reikšminga);

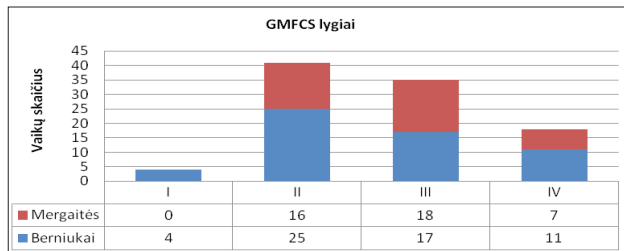
čia p žymi ribinį reikšmingumo lygmenį, tikrinant hipotezes.

Darbo duomenų analizė ir rezultatų aptarimas

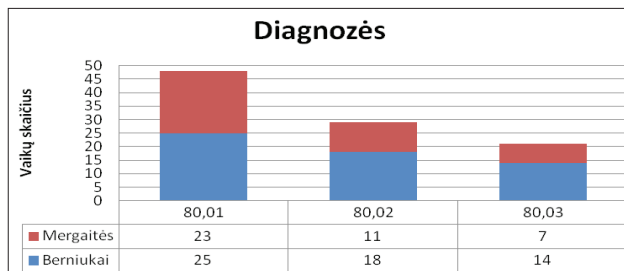
Vaiko raidos centre gydyta ir ištirta 98 vaikai, iš jų 57 berniukai (58,2 %) ir 41 mergaitė (41,8 %). Amžius vaikų, kai buvo suleista pirma botulino injekcija, svyravo nuo 14 mėn iki 82 mėn. Amžiaus vidurkis $33,29 \pm 16,235$ mėn.

Visų vaikų funkcinė būklė buvo vertinama pagal GMFS (*Gross motor function classification system*) [10]. 1 paveiksle parodyta vaikų, gydytų BTX-A, pasiskirstymas pagal GMFCS lygius. Didesnė dalis vaikų buvo mobilūs, priklausantys I-II lygiui pagal GMFCS (n=45) ir dalinai mobilūs, priklausantys III lygiui (n=35).

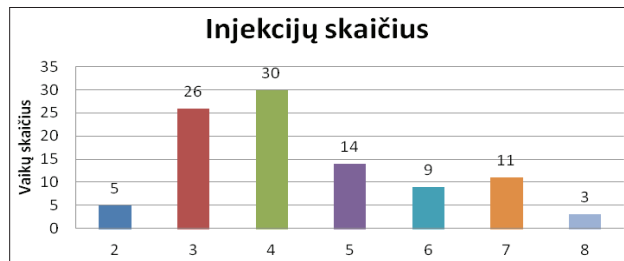
Vaikų pasiskirstymas pagal diagnozes (TLK-10AM) parodytas 2 paveiksle. Tyrimo metu dominavo dvipusis cerebrinis paralyžius (n=70), kas sudarė 71,4 % visų vaikų (40 (70,2% tarp visų berniukų) berniukų ir 30 (73,2% tarp



1 paveikslas. Vaikų, gydytų BTX-A, pasiskirstymas pagal GMFCS lygius



2 paveikslas. Vaikų, gydytų BTX-A, pasiskirstymas pagal diagnozes (TLK-10AM)



3 paveikslas. Pacientams suleistų BTX-A injekcijų skaičius

visų mergaičių) mergaičių. Spazminė diplegija (G80.01) sudarė 49 % vaikų, spazminė kvadruplegija (G80.03) -21,4 %, spazminė hemiplegija (G80.02) sudarė 29,6% visų vaikų. Spazminės hemiplegijos atveju ryškaus skirtumo tarp pažeidimo pusių nespėbėta: dešinė hemiplegija nustatyta 15 vaikų (15,3 % visų vaikų), iš jų 10 berniukų (tai sudaro 17,5 % berniukų) ir 5 mergaitės (tai sudaro 12,2 % tarp mergaičių). Kairės pusės pakenkimas nustatytas 13 vaikų (tai sudaro 13,3 % visų vaikų), 7 berniukams (tai sudaro 12,3 % berniukų) ir 6 mergaitėms (tai sudaro 14,6 % tarp mergaičių)

BTX –A injekcijų skaičius svyravo nuo 2 iki 8 kartų vienam vaikui. Dažniausiai buvo suleistos 3 ir 4 injekcijos (atitinkamai 3 injekcijos– 26 vaikams, tai sudaro 26,5 % vaikų ir 4 – 30-iai vaikų (30,6 % vaikų). Vidutiniškai buvo atlikta $4,42 \pm 1,526$ injekcijos (3 paveikslas).

BTX-A įtaka čiurnos sąnario pasyviai judesio amplitudei

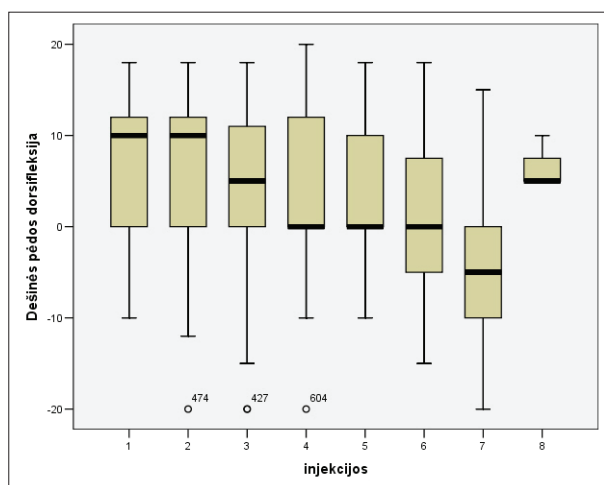
Viena didžiausių vaikų, sergančių cerebriniu paralyžiumi, problemų yra kontraktūrų susiformavimas dėl spazminių agonistų ir antagonistų veiklos disbalanso. Kontraktūrai fiksuotas raumens ir sausgyslių sutrumpėjimas, sumažinantis sąnario judesio amplitudę. Sutrumpėjus vienam raumeniui, gali sumažėti vieno sąnario amplitudė, pvz., sutrumpėjus *m. tibialis anterior*, gaunama ribota čiurnos sąnario dorzalinė fleksija, tuo tarpu sutrumpėjus *m. gastrocnemius* galimi čiurnos ir kelio sąnario amplitudės sutrikimai.

Dešinės ir kairės kojos čiurnos sąnario pasyvios judesio amplitudės tyrimas prieš BTX-A injekcijas. Prieš pirmąją ir antrąją BTX-A injekcijas buvo tirti 82 vaikai, prieš III-iąją vertinti 79, prieš IV-ąją-58, prieš V-ąją-32 vaikai, prieš VI-ąją-20, septintąją – 10, prieš VIII-ąją – tik 3 vaikai.

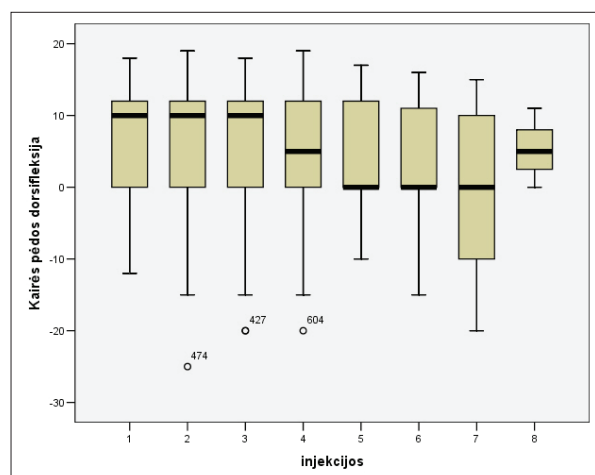
Tyrimui labai svarbus čiurnos sąnario pasyvios judesio amplitudės nustatymas prieš pradėdant gydymą BTX-A, nes šie duomenys bus atskaitos duomenys vaiko būklės kitimui. Kiekvienos tolimesnės injekcijos vertinimo metu gauti duomenys buvo lyginami su pradine vaiko būkle. Taigi gauti duomenys atspindi individualius vaiko būklės pokyčius per visą gydymo periodą.

Rezultatai, gauti įvertinus dešinės pėdos dorzifleksijos kitimą prieš leidžiant BTX-A, rodo, kad didėjant injekcijų skaičiui pėdos dorzifleksija mažėja. Prieš pirmąją injekciją pėdos dorzifleksijos vidurkis buvo $6,28 \pm 7,819^\circ$, kuris kito iki $3,67 \pm 9,352^\circ$ ir $3,50 \pm 9,044^\circ$ atitinkamai prieš III ir IV injekcijas. Mažiausia dorzifleksija stebėta prieš VI ir VII injekcijas (atitinkamai $1,25 \pm 9,358^\circ$ ir $-3,50 \pm 10,554^\circ$).

Dešinės pėdos dorzifleksijos kitimas prieš BTX-A injekcijas parodyta 4 paveiksle.



4 paveikslas. Dešinės kojos pasyvios čiurnos sąnario judesio amplitudės tyrimo vidurkiai prieš kiekvieną injekciją



5 paveikslas. Kairės kojos pasyvios čiurnos sąnario judesio amplitudės tyrimo vidurkiai prieš kiekvieną injekciją.

Kairės pėdos dorzifleksija mažai kuo skyrėsi nuo dešinės. Jei prieš pirmą injekciją kairės pėdos dorzifleksija buvo $6,77 \pm 7,666^\circ$, tai didėjant injekcijų skaičiui ji mažėja nuo $6,93 \pm 8,319^\circ$ prieš II injekciją iki $5,01 \pm 7,052^\circ$ prieš III-ąją injekciją ir $4,53 \pm 8,994^\circ$ prieš IV-ąją. Blogiausi rodikliai stebėti prieš VI-ąją ir VII-ąją injekcijas (atitinkamai $3,24 \pm 9,843^\circ$ ir $0,85 \pm 11,568^\circ$).

Kairės pėdos dorzifleksijos kitimas prieš injekcijas parodyta 5 paveiksle.

Dešinės ir kairės kojos čiurnos sąnario pasyvios judesio amplitudės tyrimas po BTX-A injekcijų. Po gydymo BTX-A stebimi teigiami pokyčiai – pėdos dorzifleksija padidėjo nuo $4,38 \pm 8,743^\circ$ dešinėje ir $5,58 \pm 8,635^\circ$ kairėje kojoje iki $13,44 \pm 5,718^\circ$ dešinėje ir $13,77 \pm 5,618^\circ$ kairėje kojoje.

Vertinat dešinės kojos gydymo pokyčius geriausi rezultatai gauti po I-osios injekcijos ($15,77 \pm 3,148^\circ$). Vėliau rezultatai mažėja- blogiausi rezultatai gauti po VI-osios ir VII -osios injekcijos (atitinkamai $11,37 \pm 5,550^\circ$ ir $5,27 \pm 5,815^\circ$) Gautas pėdos dorzifleksijos vidurkis po gydymo BTX-A lygus $13,44 \pm 5,718^\circ$.

Dešinės ir kairės kojos dorzifleksijos kitimas po injekcijų parodyti 6 ir 7 pav.

6A paveikslas. Vaikų, sergančių abipusiu cerebriniu paralyžiumi, dešinio čiurnos sąnario pasyvios judesio amplitudės tyrimo vidurkiai po kiekvienos injekcijos.

6B paveikslas. Vaikų, sergančių vienpusiu cerebriniu paralyžiumi, dešinio čiurnos sąnario pasyvios judesio amplitudės tyrimo vidurkiai po kiekvienos injekcijos.

7A paveikslas. Vaikų, sergančių abipusiu cerebriniu paralyžiumi, kairio čiurnos sąnario judesio pasyvios amplitudės tyrimo vidurkiai po kiekvienos injekcijos.

7B paveikslas. Vaikų, sergančių vienpusiu cerebriniu paralyžiumi, kairio čiurnos sąnario pasyvios judesio amplitudės tyrimo vidurkiai po kiekvienos injekcijos.

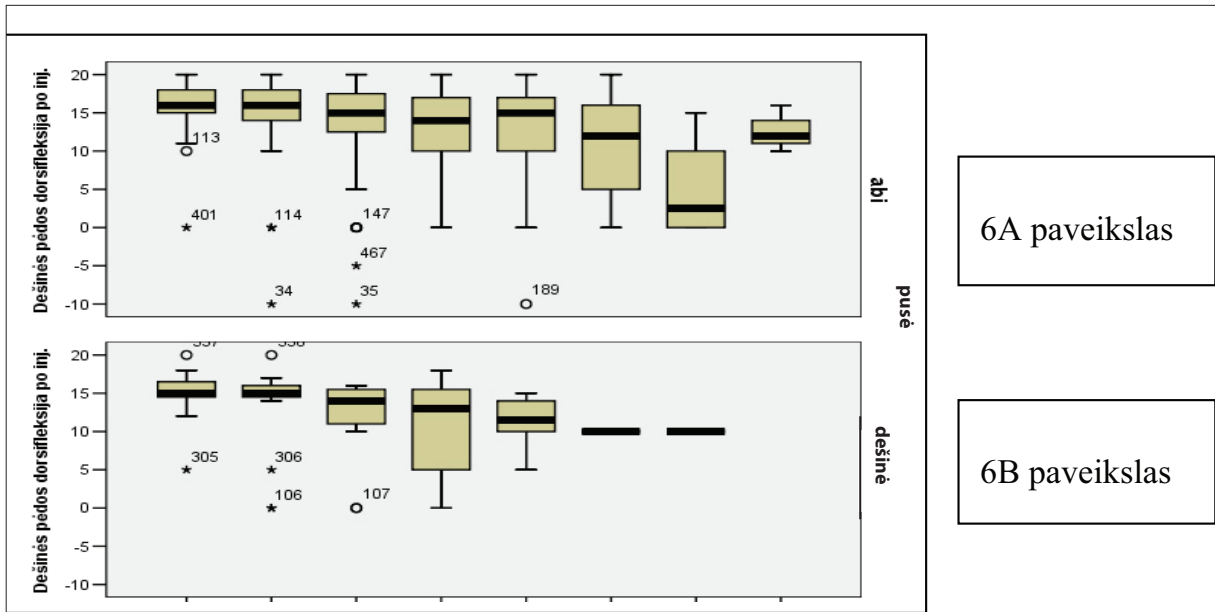
Tiek vienpusio, tiek dvipusio cerebrinio paralyžiaus atvejais stebėta ta pati čiurnos sąnario pasyvios dorzifleksijos kitimo tendencija. Nors čiurnos sąnario amplitudė iškart po gydymo botulino toksinu padidėja, tačiau laikui bėgant ji pradeda mažėti.

Ilgalaikio gydymo procese pasyvi čiurnos sąnarių dorzifleksija mažėja po kiekvienos injekcijos abipusio cerebrinio paralyžiaus atvejais (gauti duomenys statistiškai reikšmingi tiek dešinei, $p < 0.001$, tiek kairei pėdai $p < 0.001$). Tiriant atskirai dešinės pėdos dorzifleksiją vienpusio cerebrinio paralyžiaus atvejais po injekcijų reikšmingu kintamuoju taip pat buvo tik amžius ($p < 0.015$).

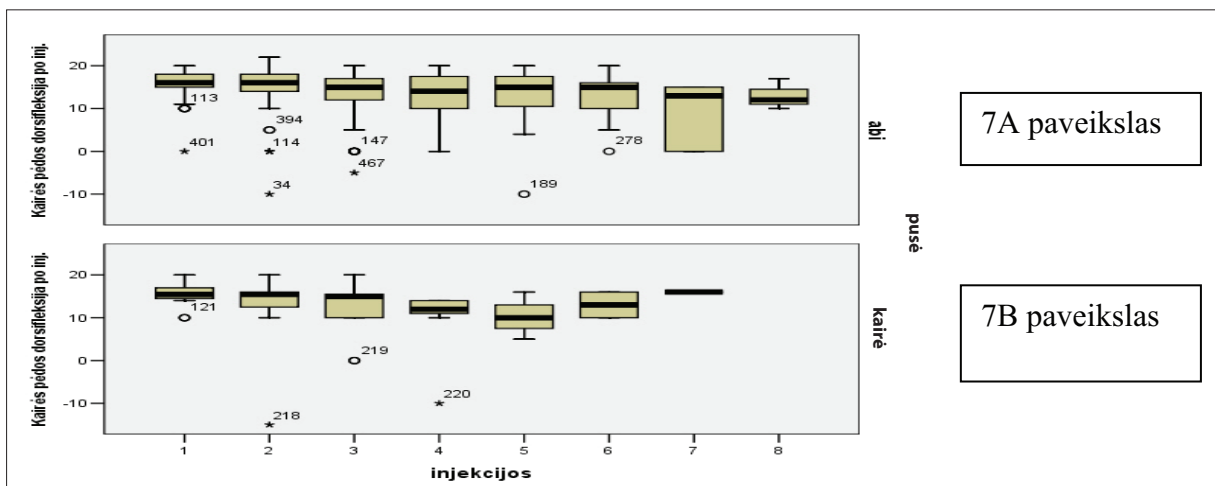
Buvo bandoma nustatyti lyties, amžiaus, pakenkimo pusės sąveikas su gautais gydymo rezultatais. Gautas vertinimas parodė, kad reikšmingi duomenys gauti siejant tik su vienu parametru – laiku arba injekcijos skaičiumi ($p < 0.001$).

Kaip matome iš 6 ir 7 paveiksluose pateiktų duomenų, stebimas dorzifleksijos vidurkio artėjimas prie nulio, t.y. vaiko amžiui didėjant nepaisant ilgalaikio gydymo BTX-A ir kineziterapijos formuojasi čiurnos sąnario kontraktūros. Pakenkimo pusė jokios įtakos rezultatams neturi. Darytina išvada, kad visais atvejais reikšmingas tik vienas laiko kriterijus, t.y. nuo gydymo proceso trukmės priklauso ir pasyvios dorzifleksijos pokyčiai.

Didžiausias pasyvios čiurnos sąnario amplitudės pagerėjimas gautas po pirmos injekcijos. Po vėlesnių injekcijų čiurnos sąnario amplitudė didėja nežymiai arba apskritai mažėja. Panašius duomenis savo moksliniame darbe pateikia K. Tedroff [12], kuri po 3,5 metų vaikų, sergančių



6 paveikslas. Dešinio čiurnos sąnario judesio pasyvios amplitudės tyrimo vidurkiai po kiekvienos injekcijos

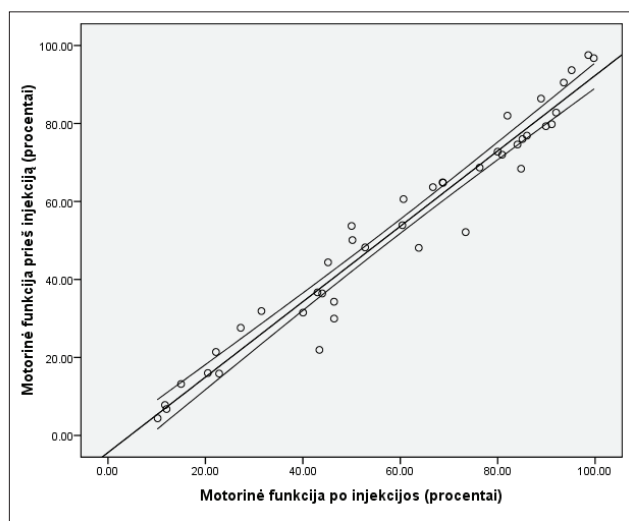


7 paveikslas. Kairio čiurnos sąnario pasyvios judesio amplitudės tyrimo vidurkiai po kiekvienos injekcijos

cerebriniu paralyžiumi, gydymo BTX-A nustatė, kad gydymas BTX-A nesumazina čiurnos sąnario kontraktūrų formavimosi. Nors trumpalaikį teigiamą gydymo BTX-A efektą pažymi daugelis autorių, ilgalaikio gydymo atokių rezultatų, galinčių pasakyti apie botulino toksino poveikį kontraktūrų susiformavimui, šiandien nepakanka. Kontraktūrų susiformavimui turi įtakos ne tik spazmiškumas, bet dėl padidėjusio raumenų tonuso ir jo sutrumpėjimo ir sarkomerų kiekio sumažėjimas, dėl ko raumuo ir sausgyslės

tampa neelastingi [13].

Won-Yub Lee ir kt. (2014) [14] geresnes gydymo BTX-A baigtis gavo gydymą pradėjus iki 5 metų amžiaus vaikams. Kontraktūrų formavimasis būdingas vyresnio amžiaus vaikams. Autoriai teigia, kad kontraktūrų susidarymą lemia ne vien tik raumenų spazmiškumas. Čiurnos sąnario pasipriešinimas pasyviai judesiui priklauso nuo refleksinio raumenų aktyvumo ir ne-neuroninių pakitimų. Ne-neuroniniai pakitimai ypač įtakoja spazminio raumens



8 paveikslas. Motorinių funkcijų vertinimo skalės rodiklių koreliacija prieš injekciją ir po injekcijos
 $r = 0,978$ ($p < 0,001$)

pasipriešinimą, t.y. pasipriešinimas didele dalimi priklauso nuo spazminio raumens struktūrinių pokyčių, ypač kolageno kiekio raumenyje. Vienareikšmiškai aišku, kad kontraktūrų susiformavimui svarbus ne vien padidėjęs raumenų tonusas ar spazmiškumas, bet ir struktūriniai raumens pakitimai. Tačiau vien tuo paaiškinti kontraktūrų susidarymo mechanizmus nepakanka. Reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai, nustatantys kontraktūrų susiformavimo mechanizmus.

Gydymo BTX-A įtaka funkciniam vaiko judesiams

Vaiko funkcinį judesių vertinimas atliktas GMFM-88 skale. Tiriamąją grupę sudarė 40 vaikų, sergančių cerebrinio paralyžiaus spazmine forma, kuriems buvo taikoma botulino toksino terapija. Vaikų amžius svyravo nuo 2 iki 12 (amžiaus vidurkis $7,225 \pm 3,5$) metų. Tyrime dalyvavo 19 mergaičių ir 21 berniukas. 21 vaikui nustatyta spazminės diplegijos diagnozė, 15-spazminė hemiplegija, spazminė kvadruplegija diagnozuota 4 vaikams.

Pagal GMFCS lygius, daugiausia tiriamųjų buvo priskirta II ($n=14$) ir I ($n=13$) funkciniais lygiams, šeši tiriamieji priskirti IV funkciniam lygiui, keturi atitinka III funkcinį lygį ir trys priskirti V funkciniam lygiui.

Atliktų injekcijų skaičius svyravo nuo 2 iki 6 kartų (injekcijų skaičiaus vidurkis ~ 4).

Motorinėms funkcijoms prieš BTX-A injekcijas ir po jų įvertinti buvo naudojama GMFM-88 (*Gross Motor Function Measure-88*) skalė. Vertinimo skalės vidurkis prieš tyrimą - $53,92 \pm 27,6\%$ (min-

4,4, max- 97,54). Vidurkis po tyrimo - $67 \pm 29,14\%$ (min- 12,02, max- 99,4). Neskirstant tiriamųjų į grupes, gautas rezultatas: tarp reikšmių prieš tyrimą ir po tyrimo yra stipri ($0,978$ ir reikšminga $p < 0,001$) koreliacija (8 pav.).

Suskirstius tiriamuosius į grupes pagal suleistų injekcijų skaičių (nuo 1 iki 6 injekcijų), rezultatai parodė, kad geriausių rezultatų pasiekė vaikai, kuriems buvo leistos 6 BTX-A injekcijos (1 lentelė).

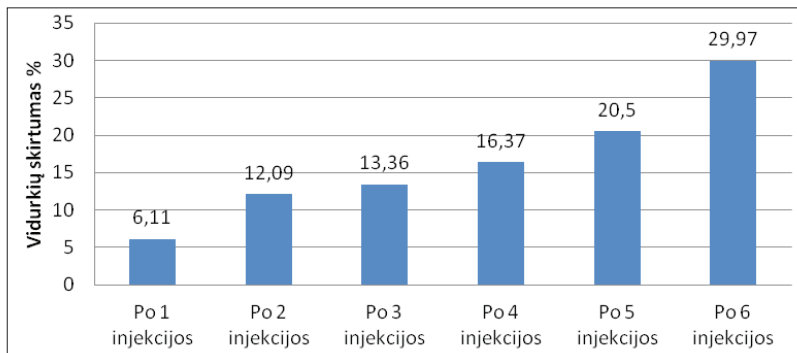
Pritaikius Stjudent'o t kriterijų po kiekvienos BTX-A injekcijos gauti vidutiniai rezultatai palyginti su pirmąją injekcija. Paaiškėjo, kad po pirmos BTX-A injekcijos rezultatai pagerėjo $6,11 \pm 4,32$ procentais. Tarp rezultatų yra statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Vaikų amžiaus vidurkis- $2,8 \pm 0,99$ metų. Vyraujantis GMFCS lygis- II. Po antros BTX-A injekcijos rezultatai pagerėjo $12,09 \pm 8,55$ procentais. Tarp rezultatų yra statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Vaikų amžiaus vidurkis- $3,4 \pm 1,19$ metų. Vyraujantis GMFCS lygis- II. Po trečios BTX-A injekcijos rezultatai pagerėjo $13,36 \pm 9,45$ procentais. Tarp rezultatų yra statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Vaikų amžiaus vidurkis- $3,84 \pm 1,37$ metų. Vyraujantis GMFCS lygis- II. Po ketvirtos BTX-A injekcijos rezultatai pagerėjo $16,37 \pm 11,58$ procentais. Tarp rezultatų yra statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Vaikų amžiaus vidurkis- $4,23 \pm 1,26$ metų. Vyraujantis GMFCS lygis- II. Po penktos BTX-A injekcijos rezultatai pagerėjo $20,5 \pm 14,5$ procentais. Tarp rezultatų yra statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Vaikų amžiaus vidurkis- $4,88 \pm 1,36$ metų. Vyraujantis GMFCS lygis- II. Po šeštos BTX-A injekcijos rezultatai pagerėjo $29,97 \pm 21,19$ procentais. Tarp rezultatų yra statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$). Vaikų amžiaus vidurkis- $5,28 \pm 1,79$ metų. Vyraujantis GMFCS lygis- II.

Gauti duomenys leidžia daryti išvadą, kad su kiekviena BTX-A injekcija vaiko funkcinė vaiko būklė ne tik yra palaikoma, bet ir gerinama (9 pav.).

Mūsų tyrimo duomenys parodė, kad gydant BTX-A gerėja vaiko funkciniai judesiai. Funkcinių judesių gerėjimą tiriant GMFM-88 nustatė ir Unlu E. ir kt. (2010) [15], ištyrę 71 pacientą, sergantį spazminiu cerebriniu paralyžiumi. Reikšmingai didėjo gulėjimo, vertimosi, sėdėjimo, ropojimo įgūdžiai praėjus 6 mėn. po gydymo BTX. Gydymas

1 lentelė. Vaikų funkcinį judesių raidos duomenų pagal GMFM-88 vidurkiai prieš ir po BTX-A injekcijų

Injekcijos (vaikų skaičius)	Iki injekcijos (n=40)	Po I injekcijos (n=40)	Po II injekcijos (n=33)	Po III injekcijos (n=25)	Po IV injekcijos (n=17)	Po V injekcijos (n=10)	Po VI injekcijos (n=6)
Vidurkis, %	53,92	60,03	66,01	67,28	70,29	74,42	83,89
Standartinis nuokrypis	27,6	27,46	22,24	28,85	27,89	23,73	15,77



9 pav. Funkcinių judesių raidos kitimas pagal GMFM-88 duomenis gydant BTX-A

BTX-A pagerino sėdėjimo, stovėjimo įgūdžių formavimąsi jau po 3 mėn. po vaisto suleidimo. Panašūs duomenys paskelbti kituose straipsniuose [16-18]. Nepaisant, kad gydymas BTX-A turi abejotiną poveikį kontaktūrų mažinimui, jis neabejotinai teigiamai veikia vaiko funkcinių judesių vystymąsi. Mokslininkai Ross ir kt. [19] tirdami ryšius tarp spazmiškumo ir funkcinio vaiko judėjimo nerado jokios koreliacijos. Šie duomenys gali paaiškinti, kodėl nepaisant nemažėjančio dėl gydymo BTX-A kontraktūrų susidarymo gerėja vaiko funkciniai judesiai.

Daugiau nei per 20 metų gydymo BTX-A praktikos šią dieną yra tik 5 moksliniai darbai, kurie parodo ilgalaikį BTX poveikį [10]. Visi jie turi ribotumą, kaip ir mūsų tyrimas. Pagrindinis darbo ribotumas -kontrolinės grupės nebuvimas, bet šio tyrimo gauti tyrimo duomenys leidžia parodyti, kad gydymas BTX-A mažai veikia į kūno sutrikimus (čiurnos sąnario amplitudę), bet tikrai gerina vaiko judesius, dėl ko gerėja vaiko savarankiškumas.

Išvados

Ilgalaikis gydymas BTX-A nedidina čiurnos sąnarių amplitudės ir nesumažina jų kontraktūrų susidarymo.

Ilgalaikis tęstinis gydymas BTX-A gerina vaiko funkcinius judesius.

Literatūra

- Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M. A report: the definition and classification of cerebral palsy. 2006. *Dev Med Child Neurol* 2007; 109 suppl (2): 8-14.
- Prasauskienė A. Vaiko raidos sutrikimai, Kaunas, 2003.
- Nordmark E, Hägglund G, Lagergren J. Cerebral palsy in Southern Sweden I. Prevalence and clinical features. *Acta Paediatr* 2001; 90(11):1271-6.
- Brashear A., Elovic E.P. Spasticity – Diagnosis and Management. Demos Medical Publishing 2010; 102-115.
- The updated European Consensus 2009 on the use of Botuli-

num toxin for children with cerebral palsy. *European journal of Paediatric Neurology* 2010; 14:45-66.

- Love SC, Novak I. et al. Botulinum toxin assessment, intervention and after-care for lower limb spasticity in children with cerebral palsy: international consensus statement. *European Journal of Neurology* 2010;17 (suppl. 2): 9–37.
- Boyd RN, Hays RM. Current evidence for the use of botulinum toxin type A in the management of children with cerebral palsy: a systematic review. *Euro J Neurol* 2001;8(Suppl 5):1-20.
- Koog YH, Min BI. Effects of botulinum toxin A on calf muscles in children with cerebral palsy: a systematic review. *Clin Rehabil* 2010; 24(8):685-700.
- Ryll U, Bastiaenen C, De Bie R, Staal B. Effects of leg muscle botulinum toxin A injections on walking in children with spasticity-related cerebral palsy: a systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2011;53(3):210-6.
- Bradley LJ, Huntley JS. Is there any long-term benefit from injecting botulinum toxin-A into children with cerebral palsy. *Arch Dis Child.* 2014; 0:1-3.
- 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: 214-223.
- Tedroff K, Granath F. Long term effects of botulinum toxin a in children with cerebral palsy. 2008. *Dev Med Child Neurol*
- Burtner PA, Qualls C. Muscle activation characteristics of stance balance control in children with spastic cerebral palsy 1998; *Gait Posture* 8:163-174.
- Lee W, Park GY, Kwon DR. Comparison of Treatment Effects Between Children With Spastic Cerebral Palsy Under and Over Five Years After Botulinum Toxin Type A Injection. *Ann Rehabil Med* 2014; 38(2):200-208.
- Unlu E., Cevicol M. et al. Multilevel botulinum toxin type A as treatment for spasticity in children with cerebral palsy: retrospective study 2010; *Clinics* 65(6):613-9
- Ade-Hall RA, Moore AP. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in cerebral palsy 2000; *Cochrane Database Syst Rev.*
- Hoare BJ, Wallen MA, Imms C, Villanueva E, Rawicki HB, Carey L. Botulinum toxin A as an adjunct to treatment in the management of the upper limb in children with spastic cerebral palsy 2010; *Cochrane Database Syst Rev.*
- Molenaers G, Van Campenhout A. et al. The use of botulinum toxin A in children with cerebral palsy, with a focus on the lower limb. *Child Orthop* 2010; 4(3):183–195.
- Ross S. Ensberg JR Relationship between spasticity, strength, gait and the GMFM-66 persons with spastic diplegia cerebral palsy. *Arch. Phys. Med. Rehabil* 2007; 88: 1114-20.

LONG-TERM EFFECTS OF BOTULINUM TOXIN A

TREATMENT ON PASSIVE RANGE OF MOTION OF ANKLE AND MOBILITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

L. Mikulėnaitė, J. Petrulytė, A. Žernakova

Key words: botulinum toxin, cerebral palsy, spasticity.

Summary

Introduction. Spasticity – the basic and the most common clinical syndrome of cerebral palsy. Most of the time child's functional and movement disorders depend on this. Botulinum toxin is a drug that relaxes muscles by blocking the release of acetylcholine (ACH) in neuro muscular connection and reduces level of spasticity. The short-term effect of BTX has been proven in scientific literature and it is well known. The effect of treatment with BTX –A in a long-term remains insufficiently studied.

Purpose. To evaluate the effect on changes in child's with cerebral palsy conditions of ankle and child's mobility over the long time (over 1 year) in the treatment with BTX-A.

Method. 98 children with cerebral palsy were treated. The main indication for the treatment of BTX- A was a dynamic ankle joint contracture, resulting in functional status or movement disorders. Condition of all children were evaluated 1 month before starting the treatment with BTX; prior to each injection; within 1 – 2 months after the beginning of treatment with Dysport and after 4 months while planning further treatment with botulinum toxin.

The passive ROM of child's ankle joint was assessed with goniometer measuring the ankle of dorsiflexion while stretching the

child's knee. The functional movement of the child was assessed using the GMFM -88 scale.

Results. The average age of children after first BTX-A injection was 33.29 ± 16.235 months. The majority of children (n = 45) were mobile belonging to I - II level at the GMFCS and partly mobile belonging to level III (n = 35). The number of injections of BTX –A ranged from 2 to 8 times per child. The data suggest that despite long-term treatment with BTX –A and physical therapy with the increase of child's age the contracture of the ankle joint forms. In all cases the only criteria which are statistically significant is time. It means that passive changes in ankle joint dorsiflexion depend on its treatment time.

Assessment of child's functional movement with GMFM -88 scale showed that with each injection of BTX –A the functional movement of a child is enhanced. The highest improvement in motion has been established after the sixth injection of botulinum toxin.

Conclusion. Treatment with BTX-A doesn't have an impact on increase of passive amplitude of ankle and it doesn't affect the formation of contractures. Functional movements of a child improvement depend on treatment time: the best result was reached after sixth injection of BTX.

Correspondence to: laima.mikulenaite@raida.lt

Gauta 2014-11-13
