

Первый опыт применения в России ботулинического токсина типа А в комплексной терапии у ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова, выявленной в 12-летнем возрасте

Д.А. Красавина¹, Д.О. Иванов¹, О.Р. Орлова², В.К. Валиев³, О.Н. Васильева¹

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119992 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³ООО «Профессорская клиника «ОДА»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Северный проспект, 4, корп. 1

Контакты: Диана Александровна Красавина krasa-diana@yandex.ru

Основными формами орфанной болезни Вильсона–Коновалова являются церебральная, абдоминальная и смешанная; при накоплении меди в центральной нервной системе в клинической картине дебютируют спастические и дистонические атаки.

Авторы демонстрируют на клиническом примере эффективность и безопасность применения ботулинического токсина типа А для купирования спастических, дистонических атак и болевого синдрома у ребенка 12 лет с резистентной формой болезни Вильсона–Коновалова. У пациента наблюдались выраженные нарушения по пирамидно-экстрапирамидному типу с множественными контрактурами (языка, девиацией нижней челюсти, приводящей контрактурой правого плечевого сустава, сгибательной контрактурой правого локтевого сустава, сгибательно-ульнарной контрактурой правого лучезапястного сустава, сгибательной контрактурой пальцев кисти и тяжелой разгибательно-ульнарной контрактурой левого лучезапястного сустава, эквиноварусной контрактурой голеностопных суставов). Пациенту проведена двухэтапная ботулинотерапия по протоколу спастичности и дистонии.

После проведения первого этапа ботулинотерапии по протоколу спастичности получена положительная динамика. Частота и длительность дистонических атак уменьшились, купировался болевой синдром. Сохранилась разгибательная контрактура, в связи с чем был проведен второй этап ботулинотерапии, чтобы избежать формирования стойкой костной контрактуры локтевого сустава для последующего проведения операции (мягкотканной пластики).

Таким образом, проведение терапии ботулиническим нейропротеином является основополагающим в лечении резистентных форм болезни Вильсона–Коновалова с целью купирования дистонических атак и многоуровневой спастичности с образованием множественных контрактур и болевого синдрома, что способствует сохранению анатомии и функции суставов.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, ботулотоксин типа А, спастичность, дистония, контрактура

Для цитирования: Красавина Д.А., Иванов Д.О., Орлова О.Р. и др. Первый опыт применения в России ботулинического токсина типа А в комплексной терапии у ребенка с болезнью Вильсона–Коновалова, выявленной в 12-летнем возрасте. Русский журнал детской неврологии 2024;19(3):78–88.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-78-88>

First experience of botulinum toxin type A therapy in Russia in comprehensive therapy for Wilson–Konovalov disease diagnosed at the age of 12 years

D.A. Krasavina¹, D.O. Ivanov¹, O.R. Orlova², V.K. Valiev³, O.N. Vasilyeva¹

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., Saint Petersburg 194100, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119992, Russia;

³ODA Professorial Clinic LLC; Build. 1, 4 Severnyy Prospekt, Saint Petersburg 194354, Russia;

Contacts: Diana Aleksandrovna Krasavina *krasa-diana@yandex.ru*

The main forms of orphan Wilson–Konovalov disease – cerebral, abdominal and mixed forms, with copper accumulation in the central nervous system, patients debut spastic and dystonic attacks.

The authors demonstrate the clinical example of the efficiency and safety of botulinum toxin type A for the relief of spastic and dystonic attacks and pain syndrome in a 12-year-old child with severe multiple contractures of the upper and lower limbs with a resistant Wilson–Konovalov disease’s form.

A 12-year-old patient (male) with primary diagnosed resistant form of Wilson–Konovalov disease with deformities of pyramidal-extropyramidal type was diagnosed with contractures of the tongue, deviation of the mandible; contractures of the right shoulder joint, flexor contracture of the right elbow joint, flexion-ulnar contracture of the right wrist joint, flexion contracture of the fingers and severe extensor contracture of the left elbow joint, extensor-ulnar contracture of the left wrist joint, equinovarus contracture of the ankle joints. The patient received two-stage botulinum therapy according to the spasticity and dystonia protocol.

Carrying out the first stage of botulinum therapy according to the spasticity protocol gave positive dynamics. Less frequency of the dystonic attacks, the relief of pain syndrome. The extensor contracture was preserved, and a second stage of botulinum therapy was performed to preserve the joint for the soft tissue surgery.

Botulinum neuroprotein therapy is fundamental in the treatment of resistant forms of Wilson–Konovalov disease in order to relief dystonic attacks, spasticity and pain syndrome, that can keep joints healthy.

Keywords: Wilson–Konovalov disease, botulinum toxin type A, spasticity, dystonia, contracture

For citation: Krasavina D.A., Ivanov D.O., Orlova O.R. et al. First experience of botulinum toxin type A therapy in Russia in comprehensive therapy for Wilson–Konovalov disease diagnosed at the age of 12 years. *Russkiy zhurnal detskoy neurologii* = Russian Journal of Child Neurology 2024;19(3):77–88. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2024-19-3-78-88>

Болезнь Вильсона–Коновалова (БВК), или гепатоцеребральная дистрофия (синоним: гепатолентикулярная дегенерация), – редкое (орфанное) генетически обусловленное заболевание, в основе которого лежит нарушение выведения меди из организма с избыточным ее накоплением преимущественно в печени и центральной нервной системе (ЦНС). Рецессивный ген, ответственный за развитие болезни, обозначенный как *ATP7B*, расположен на длинном плече хромосомы 13 и кодирует синтез фермента, транспортирующего медь, – АТФазы протонного типа. Зарегистрировано около 600 мутаций этого гена [1].

В соответствии с критериями аутосомно-рецессивного типа наследования болезнь развивается в тех случаях, когда оба родителя являются гетерозиготными носителями патологического гена. Носителем дефектного гена, по ориентировочным оценкам, является 1 (1 %) человек из 90–100 [1]. Риск рождения больного ребенка составляет 25 %. У родителей (а также детей), больных БВК, вероятность заболевания составляет 0,5 %. Информация о встречаемости БВК в Российской Федерации в настоящее время отсутствует, однако на основе ранее полученных по территории СССР эпидемиологических данных минимальная оценка может варьировать от 0,29 до 2,6 на 10 тыс. населения. Органами-мишенями накопления меди могут быть головной мозг, почки (мочекаменная болезнь, проксимальная канальцевая дисфункция), роговица глаз, значительно реже болезнь дебютирует с поражения

кровеносной системы (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения), эндокринной системы (аменорея, гинекомастия, замедленное половое созревание, гипопаратиреоз).

Распространенность БВК составляет 1:30 000, а частота носительства гетерозиготной мутации *ATP7B* – 1:90–100 [3, 6].

Выделяют абдоминальную, церебральную и смешанную формы БВК. У большинства больных появление первых симптомов наблюдается в возрасте от 5 до 35 лет. Однако известны случаи манифестации и в 55 лет. Вместе с тем возраст дебюта и клиническое течение БВК характеризуются значительной вариабельностью. Примерно у 45–50 % больных заболевание впервые проявляется признаками поражения печени. Еще у 50 % больных при наличии латентно протекающего поражения печени заболевание проявляется неврологической симптоматикой и/или изменениями психики. Клинические проявления включают дистонию, атаксию с постуральным и интенционным тремором, ранний паркинсонизм с гипокинезией, ригидность и тремор в покое. В 1–5 % случаев отмечен дебют заболевания с симптомов внепеченочного висцерального поражения. Хорошо известна абдоминальная форма БВК, которая может приводить к смерти еще до развития симптомов поражения ЦНС. У части больных прогноз определяется тяжелыми неврологическими нарушениями. Своевременная диагностика и патогенетическое лечение позволяют кардинально изменить прогноз [3, 4].

Основной причиной вариабельности клинического течения БВК считается множественность мутаций гена *ATP7B*, однако результаты исследования по определению корреляций между генотипом (мутациями гена *ATP7B*) и фенотипическими проявлениями болезни противоречивы. В метаанализе исследований, проведенных до 2004 г., установлено, что при гомозиготности по мутации гена *H1069Q* наблюдается более поздний дебют БВК и первые симптомы связаны с поражением ЦНС [7]. В последующих работах, однако, не выявлено четких корреляций между фенотипическими проявлениями и генотипом [2, 4].

Патогенез данного заболевания связан с ферментом мРНК АТФазой 7В, которая обнаружена в гепатоцитах и капиллярах мозга; именно этот фермент участвует в выведении меди из организма (из крови в желчь, из головного мозга в кровь), и недостаток АТФазы 7В вызывает БВК.

Поражение ЦНС сопровождается ухудшением когнитивных функций, изменением поведения, дистоническими атаками, дизартрией, ухудшением почерка, усилением слюнотечения, изменением внешности, явлениями дисфагии.

Неврологические проявления БВК – аритмогиперкинетическая (ранняя) форма – манифестируют чаще в возрасте от 7 до 15 лет, характеризуются аритмичными гиперкинезами, чаще торсионно-дистонического характера, сопровождаются резким болевым синдромом. Дрожательно-ригидная форма отличается от предыдущей более поздним началом (от 15 до 25 лет) и более доброкачественным течением [5]. Эта форма встречается чаще других и ближе всего соответствует форме, описанной Вильсоном. Дрожательная форма имеет более позднее начало (в 20–25 лет), также дебют возможен в 40 и даже в 50 лет. Мышечный тонус при этой форме не страдает.

Основной ряд препаратов, включенных в протокол лечения БВК в мире: D-пеницилламин, триентин, цинк, тетраиомолибдат и димеркапрол. Весь период лечения можно разбить на 2 фазы: начальную фазу и поддерживающую терапию. Критерием перехода на поддерживающую терапию является нормализация обмена меди при 2 последовательных исследованиях.

Купирование дистонических атак до сих пор остается самым важным вопросом у пациентов с БВК, как и лечение мышечных контрактур верхних и нижних конечностей и других вовлеченных в спастичность мышечных групп. Лечение выраженного болевого синдрома – также серьезная задача, стоящая перед клиницистами.

Представляем описание клинического случая наблюдаемого нами пациента.

Клинический случай

Пациент Б., 12 лет. В сентябре 2020 г. был доставлен санитарным авиатранспортом из Кировской области в неврологическое отделение Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Диагноз при экстренном поступлении: «Органическое поражение ЦНС. Тетрапарез невыясненной этиологии. Смешанный гиперкинетический синдром. Дистонические атаки, резистентные к терапии». Сопутствующий диагноз: «Фиброз печени. Артериальная гипертензия вторичная. Катаральный цистит. Хронический бронхолит. Хронический аспирационный синдром. Хронический гастродуоденит, *H. pylori*-ассоциированный, обострение».

Жалобы при поступлении: на утрату моторных навыков, избыточные насильственные движения в конечностях, нарушение глотания.

Из анамнеза жизни: ребенок от 2-х родов, при рождении масса тела 3450 г, длина тела 54 см. Рос и развивался по возрасту.

Наследственный анамнез отягощен: у родного дяди пациента по матери в возрасте 30 лет наблюдались изменения психики, моторные нарушения, и он умер в молодом возрасте. В семье 2 сестры (24 и 6,5 года), обе здоровы.

Из анамнеза болезни: с осени 2019 г. стал заниматься боксом, в начале августа 2020 г. – травма головы (на тренировке), жаловался на головную боль, головокружение. 18.08.2020 внезапно появились выраженные гримасы на лице, навязчивый смех; данные симптомы купировались самостоятельно. С 19.08.2020 появились изменение речи, слюнотечение. 21.08.2020 госпитализирован в стационар; в стационаре появилось изменение походки (пришлепывал правой ногой, появилась шаткость при ходьбе, падал). Со слов матери, весной 2020 г., до травмы, наблюдались эпизоды повышения тонуса («сводило руки»). При поступлении в стационар в неврологическом статусе отмечены дизартрия, шаткость при ходьбе, изменение осанки. Назначен дексаметазон в дозе 1,5 мг/кг/сут, пациент получил курс цитофлавина. На фоне ожидаемого результата генетического анализа (проведенного в г. Кирове) с учетом имеющихся клинических симптомов и показателей концентрации церулоплазмينا (альфа-2-глобулинов) был установлен предварительный диагноз БВК (гепатоцеребральной дистрофии) и назначен купренил в дозе 750 мг/сут. У пациента отмечалось ухудшение состояния в виде усиления неврологической симптоматики. К терапии добавлены цинктерал, клоназепам в дозе 2 мг/сут, доза купренила снижена до 250 мг/сут; с целью снижения интенсивности дистонических атак к терапии добавлен мидазолам. С 04.09.2020 отмечались эпизоды повышения температуры без других проявлений

воспалительного процесса (расценена как температура центрального генеза).

Магнитно-резонансная томография головного мозга (24.08.2020): регистрируется патологический сигнал от скорлупы и хвостатого ядра обоих полушарий мозга симметрично. Дифференциальный диагноз включал токсико-метаболическое поражение, энцефалит, дебют болезни Крейтцфельдта—Якоба.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости: выявлен формирующийся цирроз печени. В анализе мочи повышен уровень меди — 3,99 (норма до 0,94). Концентрация церулоплазмينا в крови снижена — 43 мг/л (норма: 200—540 мг/л). Проведена люмбальная пункция: данных, указывающих на острый воспалительный процесс, не получено, антитела к NMDA-рецепторам не обнаружены.

Ребенок в тяжелом состоянии переправлен авиатранспортом в Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, госпитализирован в неврологическое отделение.

Соматический статус при поступлении: состояние по заболеванию тяжелое. Кожа чистая, слизистая оболочка языка сухая, обложена налетом. В легких дыхание жесткое, проводные хрипы по всей поверхности. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот безболезненный, мягкий. Стул в норме, мочится достаточно. Питание через зонд.

В реанимации: дыхание через трахеостому. Питание через гастростому.

В неврологическом статусе при поступлении: пациент в сознании, состояние медикаментозной седации (получал микроструйно мидазолам в течение 10 дней). Интеллектуально-мнестические функции достоверно оценить невозможно, но складывается впечатление о понимании инструкций, задания выполняет согласно физическим возможностям. Речь отсутствует.

Глазные щели равномерные. Зрачки равномерные. Фотореакция сохранена. Движение глазных яблок в полном объеме, снижена конвергенция. Нистагм в крайних отведениях. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Сухожильные рефлексы оживлены; слева выше, чем справа, на руках и ногах. Мышечный тонус резко повышен в разгибателях левых конечностей, более выражен в руке; в правых конечностях отчетливое изменение тонуса по типу «зубчатого колеса»; эквиноварусная установка стоп, пронаторное положение левой руки, формирующиеся контрактуры в кистях и голеностопных суставах. Чувствительность оценить невозможно. Симптом Бабинского положителен справа. Координаторные пробы не выполняет. В позе Ромберга не стоит. Самостоятельно не сидит, не стоит, не ходит.

15.09.2020 проведен врачебный консилиум: в настоящее время у ребенка имеет место органическое поражение головного мозга с вовлечением пирамидной, экс-

трапирамидной системы, корковыми нарушениями. Дифференциальный диагноз рекомендовано проводить между гепатолентикулярной дегенерацией (БВК), другими нейродегенеративными заболеваниями с преимущественным поражением экстрапирамидной нервной системы и болезнью Крейтцфельдта—Якоба.

16.09.2020 консультирован главным внештатным детским неврологом Минздрава России, заведующей кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, д.м.н., профессором В.И. Гузевой: остро текущее органическое поражение головного мозга с вовлечением пирамидной, экстрапирамидной системы, корковыми нарушениями. Дифференциальный диагноз проводится между БВК, другими нейродегенеративными заболеваниями, болезнью Крейтцфельдта—Якоба.

Консультирован офтальмологом, стоматологом — без выявленной патологии.

Ультразвуковая двухточечная эластография печени от 17.09.2020: в стандартном акустическом доступе, при нормативных значениях глубины выполнено исследование во внесосудистых участках паренхимы правой доли печени. Медиана плотности печени: 15 кПа. IRQ 29 % (что соответствует тяжелой стадии фиброза печени по METAVIR F4).

Консультация диетолога от 17.09.2020: прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность средней степени, смешанного генеза. Нарушения обмена меди.

17.09.2020 консультирован анестезиологом-реаниматологом Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. С учетом частых повторяющихся приступов дистонических атак, не поддающихся медикаментозной коррекции, выраженного болевого синдрома (интенсивность боли до 10 баллов по визуально-аналоговой шкале боли) с целью купирования болевого синдрома к терапии добавлен парацетамол в дозе 10 мг/кг каждые 6 ч, кетамин 5 % раствор 0,3 мг/кг/ч постоянно микроструйно.

На фоне терапии положительной динамики не отмечалось, болевой синдром сохранялся, практически отсутствовал ночной сон. В связи с тяжестью состояния, выраженным болевым синдромом 18.09.2020 ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

За время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии проведена терапия: седативная, противосудорожная (микроструйное введение сибазона, фентанил, дексдор); антигиперкинетическая (баклофен, клоназепам) с коррекцией дозы; продленная периневральная блокада (плечевое сплетение слева) с целью уменьшения болевого синдрома и разработки контрактур суставов; наложение трахеостомы, санация трахеобронхиального дерева (антибактериальная терапия: инванз + ванкомицин, с 01.10.2020 — цефоперазон + сульбактам); наложение гастростомы (энтеральное питание,



Рис. 1. Состояние ребенка в момент первичного осмотра, проведение сессии ботулинотерапии под контролем электромиографии (Dentac)

Fig. 1. Child's condition at the first examination; electromyography-guided botulinum therapy session (Dentac)

сохранение частичного парентерального питания). Продолжена хелатная терапия (увеличение дозы купренила до 500 мг/сут).

25.09.2020 пациент консультирован генетиком. Диагноз: БВК. Рекомендованы прием купренила, обследование семьи (выявление носительства патологических мутаций в гене АТР7В для прогноза потомства).

25.09.2020 получен результат генетического анализа: обнаружена патологическая мутация Н1069Q в гене АТР7В в исследуемом локусе с.3942del.АТ(ex. 17).

Магнитно-резонансная томография головного мозга от 25.09.2020: картина поражения в базальных ядрах с обеих сторон, наиболее характерна для гепатоленцикулярной дегенерации.

Прокальцитониновый тест отрицательный.

Анализ мочи от 24.09.2020: уровень меди – 620 (норма: 3–50), в динамике от 08.10.2020 – 701.

Анализ крови от 24.09.2020: уровень меди – 0,761 (норма: 0,75–1,45), в динамике от 08.10.2020 – 0,66.

28.10.2020 проведен консилиум; на основании представленных данных о пациенте принято коллегиальное решение о проведении 1-го этапа ботулинотерапии препаратом Диспорт.

Состояние пациента на момент коллегиального осмотра: менингеальные симптомы отрицательные. Дистонические атаки множественные, с отчетливым дистантным костным треском в локтевом суставе, с открыванием рта, скручиванием языка, девиацией нижней челюсти, приведением и пронацией правой верхней конечности и усилением мышц-разгибателей в левом локтевом суставе (рис. 1), приведение и в положение пальцев стоп в экстензии (больше левой).

Принято решение о применении ботулинического нейропротеина (Диспорт 500 Ед) для купирования дистонических атак и болевого синдрома, а также спастических установок. В процедурном кабинете под контролем электромиографического аппарата (Dentac) проведена сессия ботулинотерапии восстановленным препаратом Диспорт 500 в дозе 1000 Ед (табл. 1).

Таблица 1. Протокол 2 сессий ботулинотерапии (09.10.2020 и 28.10.2020)

Table 1. Protocol of two sessions of botulinum toxin therapy (09.10.2020 and 28.10.2020)

Мышца Muscle	Первая сессия ботулинотерапии (09.10.2020), Ед (общая введенная доза 1000 Ед) First session of botulinum toxin therapy (09.10.2020), Units (total injected dose 1000 Units)	Вторая сессия ботулинотерапии (28.10.2020), Ед (общая введенная доза 500 Ед) Second session of botulinum toxin therapy (28.10.2020), Units (total injected dose 500 Units)
Собственные мышцы языка Intrinsic tongue muscles	20	—
Мышцы лица (<i>m. orbicularis oris</i> , <i>m. depressor anguli oris</i>) Facial muscles (<i>m. orbicularis oris</i> , <i>m. depressor anguli oris</i>)	20	—
Жевательные мышцы (<i>m. masseter</i>) Muscles of mastication (<i>m. masseter</i>)	60	—
Крыловидные мышцы (<i>m. pterogoideus lateralis et medialis</i>) Pterygoid muscles (<i>m. pterogoideus lateralis et medialis</i>)	40	—
Большая грудная мышца (<i>m. pectoralis major (d)</i>) Pectoralis major muscle (<i>m. pectoralis major (d)</i>)	50	—

Окончание табл. 1
End of table 1

Мышца Muscle	Первая сессия ботулинотерапии (09.10.2020), Ед (общая введенная доза 1000 Ед) First session of botulinum toxin therapy (09.10.2020), Units (total injected dose 1000 Units)	Вторая сессия ботулинотерапии (28.10.2020), Ед (общая введенная доза 500 Ед) Second session of botulinum toxin therapy (28.10.2020), Units (total injected dose 500 Units)
Двуглавая мышца плеча (<i>m. biceps brachii (d)</i>) Biceps brachii muscle (<i>m. biceps brachii (d)</i>)	60	30
Плечевая мышца (<i>m. brachialis (d)</i>) Brachialis muscle (<i>m. brachialis (d)</i>)	45	25
Плечелучевая мышца (<i>m. brachioradialis (d)</i>) Brachioradialis muscle (<i>m. brachioradialis (d)</i>)	30	15
Круглый пронатор (<i>m. pronator teres (d)</i>) Pronator teres muscle (<i>m. pronator teres (d)</i>)	20	10
Локтевой и лучевой сгибатели кисти (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris (d)</i>) Flexor carpi ulnaris and flexor carpi radialis muscles (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris (d)</i>)	50	25
Глубокий и поверхностный сгибатели пальцев (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis (d)</i>) Flexor digitorum profundus muscle and flexor digitorum superficialis muscles (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis (d)</i>)	35	20
Приводящая, отводящая, короткий сгибатель большого пальца (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis (d)</i>) Adductor pollicis muscle, opponens pollicis muscle, and flexor pollicis brevis muscle (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis (d)</i>)	20	—
Малая круглая мышца (<i>m. teres minor (s)</i>) Teres minor muscle (<i>m. teres minor (s)</i>)	20	—
Трехглавая мышца плеча (<i>m. triceps brachii</i>) Triceps muscle (<i>m. triceps brachii</i>)	60	45
Разгибатели пальцев (<i>m. extensor pollicis (s)</i>) Extensor pollicis longus muscle (<i>m. extensor pollicis (s)</i>)	40	30
Локтевой и лучевой разгибатели кисти (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis (d)</i>) Extensor carpi ulnaris and extensor carpi radialis muscles (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis (d)</i>)	45	30
Икроножные мышцы (<i>m. gastrocnemius (d/s)</i>) Gastrocnemius muscle (<i>m. gastrocnemius (d/s)</i>)	235	180
Камбаловидные мышцы (<i>m. soleus (d/s)</i>) Soleus muscle (<i>m. soleus (d/s)</i>)	140	100

На фоне улучшения состояния и купирования дистонических атак 15.11.2020 пациент был выписан домой для проведения реабилитации в амбулаторных условиях.

Дома ребенок занимается с утяжелителями, самостоятельно встает на колени, удерживает равновесие;

отмечаются активные движения в правой руке (рис. 2, 3). Сохраняется разгибательная контрактура левой руки.

В сентябре 2021 г. при плановом поступлении в стационар отмечено нарастание спастичности в верхних и нижних конечностях.



Рис. 2. Реабилитационные мероприятия в домашних условиях
Fig. 2. Rehabilitation measures at home

На фото: состояние голеностопных суставов с эквинорусной деформацией (рис. 4), лучезястных – с выраженной сгибательной контрактурой (рис. 5), локтевых: правого сустава в положении сгибания, левого – в положении разгибания (рис. 6).



Рис. 4. Эквинорусная деформация голеностопных суставов
Fig. 4. Equinovarus deformity of the ankle joints



Рис. 3. Самостоятельный подъем на колени
Fig. 3. The patient can rise on his knees without support



Рис. 5. Сгибательная контрактура лучезястных суставов
Fig. 5. Flexion contracture of wrist joints



Рис. 6. Разгибательная контрактура левого локтевого сустава
Fig. 6. Extensor contracture of the left elbow joint

Таблица 2. Протокол инъекционной сессии ботулинотерапии Диспортом 500 в общей дозе 1000 Ед в сентябре 2021 г.

Table 2. Treatment protocol with botulinum toxin (Dysport®) injections; total dose 1000 Units in September 2021

Мышца Muscle	Сессия ботулинотерапии (d – справа/s – слева, Ед) Session of botulinum toxin therapy (d – right/s – left, Units)	
Двуглавая мышца плеча (<i>m. biceps brachii</i>) Biceps brachii muscle (<i>m. biceps brachii</i>)	50	–
Плечевая мышца (<i>m. brachialis</i>) Brachialis muscle (<i>m. brachialis</i>)	35	–
Плечелучевая мышца (<i>m. brachioradialis</i>) Brachioradialis muscle (<i>m. brachioradialis</i>)	30	–
Круглый пронатор (<i>m. pronator teres</i>) Pronator teres muscle (<i>m. pronator teres</i>)	20	–
Локтевой и лучевой сгибатели кисти (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris</i>) Flexor carpi ulnaris and flexor carpi radialis muscles (<i>m. flexor carpi radialis et ulnaris</i>)	50	–
Глубокий и поверхностный сгибатели пальцев (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis</i>) Flexor digitorum profundus muscle and flexor digitorum superficialis muscles (<i>m. flexor digitorum profundum et superficialis</i>)	35	–
Приводящая, отводящая, короткий сгибатель большого пальца (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis</i>) Adductor pollicis muscle, opponens pollicis muscle, and flexor pollicis brevis muscle (<i>adductor pollicis, opponens pollicis, m. flexor pollicis brevis</i>)	20	–
Трехглавая мышца плеча (<i>m. triceps brachii</i>) Triceps muscle (<i>m. triceps brachii</i>)	–	100
Разгибатели пальцев (<i>m. extensor pollicis</i>) Extensor pollicis longus muscle (<i>m. extensor pollicis (s)</i>)	–	50
Локтевой и лучевой разгибатели кисти (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis</i>) Extensor carpi ulnaris and extensor carpi radialis muscles (<i>m. extensor carpi ulnaris et radialis (d)</i>)	–	50
Икроножные мышцы (<i>m. gastrocnemius</i>) Gastrocnemius muscle (<i>m. gastrocnemius</i>)	90	90
Камбаловидные мышцы (<i>m. soleus</i>) Soleus muscle (<i>m. soleus</i>)	90	90
Задняя большеберцовая мышца (<i>m. tibialis posterior</i>) Tibialis posterior muscle (<i>m. tibialis posterior</i>)	100	100

В инъекционную сессию ботулинотерапии Диспортом 500 в общей дозе 1000 Ед в сентябре 2021 г. были включены мышцы, представленные в табл. 2.

В октябре 2021 г. ребенок поступил в Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта для решения вопроса о восстановлении анатомических и функциональных возможностей левого локтевого сустава. Предварительно в ряде стран были проконсультированы рентгенограммы пациента. Зарубежные специалисты сошлись во мнении только касательно возможности эндопротезирования локтевого сустава. На консультации профессора И.В. Шведовченко реко-

мендовано оперативное лечение. Оперативное вмешательство состояло из следующих этапов:

1. Удлинение во фронтальной плоскости сухожилия трехглавой мышцы плеча. Проведена щадящая редрессация, с минимальным усилием достигнуто сгибание в локтевом суставе до угла 40°, капсула локтевого сустава не являлась препятствием и осталась интактной.

2. Выделены сухожилия большой грудной мышцы и широчайшей мышцы спины. Указанные сухожилия отсечены от места прикрепления к плечевой кости, конечность свободно установлена в среднефизиологическое положение с нулевой ротацией.



Рис. 7. Контрактура левого локтевого сустава (состояние до оперативного вмешательства)

Fig. 7. Contracture of the left elbow joint (before surgery)

3. Отсечена от места прикрепления к лопатке сухожильная часть медиальной головки трехглавой мышцы плеча, что дополнительно дало возможность увеличить пассивное отведение в плечевом суставе.

4. Большая грудная мышца и широчайшая мышца спины вновь зафиксированы к плечевой кости с помощью «якорей», перемещение от точек первичного прикрепления на 55–60°.



Рис. 9. Состояние руки после проведенного оперативного вмешательства

Fig. 9. Arm condition after surgery

5. Раны послойно ушиты наглухо. Конечность зафиксирована в среднем положении задней гипсовой шиной.

Состояние левого локтевого сустава до, в момент и после оперативного вмешательства приведено на рис. 7–9.

После 2-й сессии ботулинотерапии в 2021 г. пациент не нуждался в проведении последующих инъекционных сессий и теперь периодически проходит курсы реабили-



Рис. 8. Состояние конечности в момент операции

Fig. 8. Limb condition at the time of surgery



Рис. 10. Улучшение двигательных функций пациента: играет в теннис

Fig. 10. Improved motor functions: the patient is playing tennis



Рис. 11. Улучшение двигательных функций пациента: самостоятельно ездит на велосипеде

Fig. 11. Improved motor functions: the patient is riding a bicycle on his own

тации. В настоящее время ребенок занимается лечебной физкультурой, самостоятельно бегает, играет в настольный теннис, ездит на велосипеде (рис. 10, 11).

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Дистонии различной этиологии ставят перед врачами вопрос ранней реабилитации данных больных, вплоть до реанимационного этапа, доказательным методом ботулинотерапии.

2. Правильное и своевременное купирование дистонических атак препаратами ботулинического нейротропина позволяет купировать болевой синдром, уменьшить и ликвидировать тяжелые контрактуры различных суставов, уменьшить контрактуру мышц языка и девиацию нижней челюсти для восстановления функции ороромандибулярной системы.

3. Проведение этапного введения ботулинического нейротропина при клинических проявлениях позволило нашему пациенту сохранить капсулу крупного сустава и в меньшем объеме провести хирургическое вмешательство на сухожильно-мышечном аппарате без применения остеотомии и эндопротезирования локтевого сустава.

4. Терапия ботулиническим нейротропином является основополагающей в лечении резистентных форм дистонических атак и спастичности различной локализации при ряде заболеваний, в том числе при БВК.

5. Для пациентов с БВК обязательны продолжение пожизненной патогенетической медь-элиминирующей терапии и соблюдение диеты в связи с имеющимся генетически детерминированным нарушением метаболизма меди, в результате чего происходит избыточное отложение меди в органах-мишенях, в первую очередь в печени и базальных ганглиях головного мозга.

6. Дистония чаще всего сопровождается болезненными фиксированными дистоническими позами и часто не поддается медь-элиминирующей терапии; на современном этапе развития медицины возможно купирование дистонических атак ботулинотерапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Розина Т.П., Игнатова Т.М., Соловьева О.В. Болезнь Вильсона—Коновалова у 3 сестер: радикальное изменение прогноза при своевременной диагностике. *Терапевтический архив* 2014;86(4):80–4. Rozina T.P., Ignatova T.M., Solovyeva O.V. Wilson—Kononov disease in 3 sisters: A radical change in prognosis with timely diagnosis. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2014;86(4):80–4. (In Russ.).
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson’s disease. *J Hepatol* 2012;56:671–85. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.11.007
3. Ferenci P. Regional distribution of mutations of the *ATP7B* gene in patients with Wilson disease: Impact on genetic testing. *Hum Genet* 2006;120:151–9. DOI: 10.1007/s00439-006-0202-5
4. Ferenci P., Caca K., Loudianos G. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139–42. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x
5. Rodriguez-Castro K.I., Hevia-Urrutia F.H., Sturniolo G.C. Wilson’s disease: A review of what we have learned. *World J Hepatol* 2015;7(29):2859–70. DOI: 10.4254/wjh.v7.i29.2859
6. Wilson’s disease. Eds.: H. Scheinberg, I. Sternlieb. Philadelphia: WB Saunders, 1984.
7. Stremmel W., Meyerrose K.W., Niederau C. et al. Wilson disease: Clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991;115:720–6. DOI: 10.7326/0003-4819-115-9-720

ORCID авторов / ORCID of authors

Д.А. Красавина / D.A. Krasavina: <https://orcid.org/0000-0003-4255-7029>

Д.О. Иванов / D.O. Ivanov: <https://orcid.org/0000-0002-0060-4168>

О.Р. Орлова / O.R. Orlova: <https://orcid.org/0000-0003-2225-2642>

В.К. Валиев / V.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0003-3128-2613>

О.Н. Васильева / O.N. Vasilyeva: <https://orcid.org/0000-0002-7188-7185>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. Parents of patient signed an informed consent for the publication of his data.