

На правах рукописи

**ЗМАНОВСКАЯ
Вера Анатольевна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ
ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ БОТУЛИНОТЕРАПИИ**

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Гюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Левитина Елена Владиславовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Мякотных Виктор Степанович
Куренков Алексей Львович

Ведущая организация: Федеральное Государственное учреждение «Московский Научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» июня 2011 г. в 10 часов на заседании совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «6» мая 2011 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03
доктор медицинских наук, профессор

В.В.Базарный

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Детский церебральный паралич (ДЦП) является наиболее частой причиной тяжелой физической инвалидизации в детстве [Семенова К.А. 1999; Скворцов И.А., 2003; Ковтун О.П. и соавт., 2008; Cooley W., 2004; Harvey A. et al., 2008]. Несмотря на большое число работ, посвященных данной проблеме, в современной научной литературе отсутствует единое понимание критериев диагностики ДЦП, оценки степени его тяжести, а также факторов, влияющих на течение болезни [Яворский А.Б., 2001; Куренков А.Л., 2005; Varni J. et al., 2006; Sakzewski L. et al., 2007; Thompson P. et al., 2008; Beaino G. et al., 2010]. Недостаточно четко определены прогностические критерии и патогенетические подходы к лечению и профилактике этого заболевания [Бабина Л.М., 2002; Исмагилов М.Ф. и соавт., 2005; Eliasson A. et al., 2006].

У 80% детей с ДЦП расстройства движения являются результатом спастичности мышц. В резидуальной стадии заболевания на основе нередуцированных стволовых автоматизмов и нарушенной функции поврежденных отделов мозга формируется устойчивое патологическое состояние [Бехтерева Н.П., 1980]. Обладая стабильностью, оно поддерживает весь симптомокомплекс той или иной формы ДЦП, проявляясь на периферии в виде патологического двигательного стереотипа с постепенным формированием контрактур и деформаций суставов конечностей [Gage J., 2004]. Несмотря на интенсивное консервативное лечение, эти нарушения приходится корректировать методами ортопедохирургического вмешательства. Однако динамическое наблюдение за больными с ДЦП показывает, что у части оперированных детей в процессе роста возникают рецидивы и происходит формирование еще более тяжелых деформаций и патологических установок конечностей [Журавлев А.М., Перхурова И.С. 1996; Доценко В.И., 2006; Shevel M. et al., 2008; Himpens E. et al., 2008; Kim W. et al., 2011]. Поэтому важным является стремление к проведению однократной операции и сведение к минимуму неблагоприятных последствий раннего и повторного ортопедохирургического вмешательства у детей с ДЦП в период их активного роста [Умнов В.В., 2007; Olver J. et al., 2010; Rawicki V. et al., 2010].

В связи с этим нормализация мышечного тонуса у детей со спастическими формами ДЦП является неотъемлемой частью комплекса реабилитационных мероприятий [Куренков А.Л., 2004; Грибовская В.А. и соавт., 2007; Størvold G. et al., 2010]. Применение антиспастических препаратов системного действия является эффективным, но лимитировано развитием нежелательных явлений [Белоусова Е.Д., 2001; Vakheit A. et al., 2001; Hoving M. et al., 2007; Delgado M. et al., 2010]. Локальные инъекции ботулинического нейротоксина типа А (БТА) стали методом выбора в случаях с высокой некурабельной спастичностью, обладая минимумом побочных эффектов [Дамулин И.В., 2003; Сальков В.Н., 2005; Stawek J. et al., 2006; Kawamura A. et al., 2007; Kim K. et al., 2010]. Ботулинотерапия эффективна у всех больных со спастичностью. Однако актуальными остаются на сегодняшний день вопросы прогнозирования результатов инъекций БТА в зависимости от возраста ребенка, степени спастичности, кратности инъекций или сочетания их с другой терапией.

В современной литературе обсуждается целый ряд аспектов применения БТА у детей с ДЦП. Большая часть проводимых исследований посвящена анализу краткосрочного его действия. В исследованиях сообщается о положительных, но временных эффектах ботулинотерапии относительно увеличения объема движений в суставах конечностей, снижения мышечного тонуса, изменения длины мышцы и улучшения рисунка походки [Дутикова Е.М., 2005; Чемериз А.В. и соавт., 2005; Кислякова Е.В., 2006; Lannin N. et al., 2006; Blackmore A. et al., 2007; Lukban M. et al., 2009; Love S. et al., 2010].

Наряду с положительной оценкой краткосрочного действия БТА, в литературе недостаточно данных о наличии функциональных долгосрочных эффектов этого метода лечения [Blackmore A. et al., 2007; Ryll U. et al., 2011]. Нет на сегодняшний день единого мнения по вопросу расчета доз ботулотоксина для групп инъецируемых мышц [Delgado M. et al., 2010], а также о временных промежутках между сериями повторных инъекций [Lannin N. et al., 2006; Sakzewski L. et al., 2010]. Остается малоизученной эффективность повторных инъекционных программ БТА в сочетании с традиционной терапией у детей с ДЦП [Ryll U. et al., 2011].

Цель работы: оценить эффективность ботулинотерапии в комплексной реабилитации в зависимости от различных клинических вариантов и длительности применения у детей со спастическими формами церебрального паралича.

Задачи исследования:

1. Разработать методику расчета дозы препарата ботулотоксина типа А для групп инъецируемых мышц у детей со спастическими формами церебрального паралича.

2. Проанализировать эффективность ботулинотерапии в комплексной реабилитации спастических форм церебрального паралича в зависимости от возраста ребенка, степени тяжести двигательных нарушений и исходного динамического компонента движений в суставах конечностей.

3. Сравнить результаты комплексной реабилитации с применением ботулинотерапии и традиционных методов лечения без инъекций ботулотоксина типа А у детей со спастическими формами церебрального паралича.

4. Оценить влияние комплексной реабилитации с повторными инъекциями ботулотоксина типа А на двигательные возможности ребенка и темпы формирования фиксированных контрактур и деформаций суставов конечностей при спастических формах детского церебрального паралича.

Научная новизна. Впервые на основе оценки степени выраженности синдромов двигательных нарушений в клинической картине у детей со спастическими формами ДЦП разработана методика расчета дозы препарата БТА для групп инъецируемых мышц.

В результате проведенного исследования установлено влияние степени тяжести двигательных нарушений и динамического компонента движений в суставах конечностей на краткосрочные и долгосрочные эффекты ботулинотерапии у детей с ДЦП.

На достаточном клиническом материале показано положительное влияние повторных инъекционных программ БТА на двигательные возможности ребенка и замедление темпов формирования фиксированных контрактур и деформаций суставов конечностей.

Практическая значимость. Предложенная методика дифференцированного расчета дозы БТА для групп инъецируемых мышц оптимизирует метод ботулинотерапии в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича.

Выявленная зависимость эффективности ботулинотерапии от исходного динамического компонента движений в суставах конечностей и степени тяжести проявлений двигательных нарушений позволяет прогнозировать результаты комплексной реабилитации с инъекциями БТА у детей с различными клиническими вариантами спастических форм ДЦП. Отсутствие влияния возрастного фактора на краткосрочные и долгосрочные эффекты ботулинотерапии дает возможность рекомендовать этот метод лечения в широком возрастном диапазоне до развития фиксированных контрактур и деформаций суставов конечностей.

Проведение комплексной реабилитации с повторными инъекциями БТА позволяет улучшить двигательные возможности и уменьшить потребность в ортопедохирургической коррекции у детей со спастическими формами церебрального паралича

На основании полученных данных в 2008 году в соавторстве изданы методические рекомендации для врачей «Диспорт® в лечении спастических форм детского церебрального паралича».

Основные положения, выносимые на защиту

1. Предложенная методика дифференцированного расчета дозы ботулотоксина типа А для групп инъецируемых мышц оптимизирует метод ботулинотерапии в структуре комплексной реабилитации у детей со спастическими формами церебрального паралича, позволяя достичь максимального эффекта увеличения двигательной активности у конкретного пациента.

2. Сочетанное применение ботулинотерапии в комплексном лечении спастических форм детского церебрального паралича имеет большую клиническую эффективность по сравнению с традиционной терапией и зависит от исходных показателей динамического компонента движений в суставах конечностей и степени тяжести двигательных нарушений.

3. Комплексная реабилитация с повторными инъекциями ботулотоксина типа А дает возможность улучшить двигательные возможности детей со спастическими формами церебрального паралича, оказывая влияние на темпы формирования фиксированных контрактур и деформаций суставов конечностей, и уменьшить потребность в ортопедохирургической коррекции.

Внедрение результатов работы. Результаты исследования используются в лечебной работе ГЛПУ ТО «Центр восстановительной медицины и реабилитации детей с психо-неврологической патологией «Надежда» г. Тюмень при оказании специализированной помощи детям с ДЦП. Материалы проведенного ис-

следования включены в учебный процесс на кафедре неврологии ФПК и ППС Тюменской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России и используются при проведении сертификационных циклов по обучению врачей неврологов Уральского федерального округа методикам применения препарата ботулинического нейротоксина типа А.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы применения ботулотоксина в неврологии и эстетической медицине» (Сочи, 2006); на Всероссийской научно-практической конференции «Современные инновационные методы лечения двигательных расстройств» (Москва, 2007); на научно-практической конференции «Современные методы лечения спастичности у детей с ДЦП» (Тюмень, 2008); на научно-практической конференции «Современные возможности реабилитации детей с психо-неврологической патологией» (Тюмень, 2009); на заседании проблемной комиссии «Современные технологии диагностики, лечения и профилактики внутренних болезней» при ГОУ ВПО ТюмГМА Минздравсоцразвития России (Тюмень, 2011); на Всероссийской научно-практической конференции «VIII Всероссийский день Дискорта» (Москва, 2011).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 1 методические рекомендации и 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов кандидатских диссертаций.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Список литературы включает 122 отечественных и 172 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 77 таблицами, 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. В работе представлен анализ комплексного обследования и наблюдения 149 детей со спастическими формами ДЦП в возрасте с 2 до 13 лет за период с 2005 по 2009 гг. Исследование выполнено в ГОУ ВПО Тюменской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития России (ректор – д.м.н., профессор Э.А. Кашуба) на базе ГЛПУ ТО «Центр восстановительной медицины и реабилитации для детей с психо-неврологической патологией «Надежда» г. Тюмень (главный врач – Н.Д. Семенова).

Критерии включения детей в исследование: установление спастических форм ДЦП (спастическая диплегия и двойная гемиплегия), отсутствие указаний на предшествующее лечение БТА, информированное согласие родителей/опекунов на обследование и лечение. Из исследования были исключены пациенты с наличием фиксированных контрактур и деформаций суставов пораженных конечностей, дети с другими формами ДЦП, а также при условии

недоступности наблюдения за пациентом в течение всего периода исследования.

Работа проводилась в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации, требованиями Good Clinical Practice; проведение настоящего исследования одобрено Комитетом по этике ГОУ ВПО ТГМА Минздравсоцразвития России.

Диагноз спастической формы ДЦП устанавливался согласно клинической классификации К.А. Семеновой [1978] и эволюционно-динамической классификации Л.О. Бадаляна с соавт. [1988].

При динамическом проспективном клиническом исследовании изучена сравнительная эффективность двух видов лечебно-реабилитационных программ. Основную группу составили 108 детей со спастическими формами ДЦП, получавшими в комплексе реабилитации инъекции препарата БТА. Группа сравнения включала 41 ребенка, прошедшего аналогичное комплексное лечение без инъекций БТА. Выделенные группы детей не имели статистически значимых различий по полу, возрасту и клиническим формам заболевания до начала лечения (табл. 1).

Таблица 1

Распределение детей по полу, возрасту и клиническим формам церебрального паралича

Анализируемые данные		Основная группа, n=108	Группа сравнения, n=41	p
Пол	Девочки	52	19	$p_2=0,989$
	Мальчики	56	22	$p_2=0,989$
Возраст, лет		$5,5\pm 2,1$	$5,5\pm 2,4$	$p_1=1,000$
Спастическая диплегия, n(%)		87(81%)	32(78%)	$p_2=0,911$
Двойная гемиплегия, n(%)		21(19%)	9(22%)	$p_2=0,911$

Примечание: p_1 - достоверность различий показателей по t-критерию Стьюдента; p_2 - достоверность различий частоты признака по критерию χ^2

Характеристика реабилитационных мероприятий у детей с ДЦП основной группы и группы сравнения представлена в табл.2.

Для анализа эффективности ботулинотерапии в зависимости от клинических вариантов спастических форм детского церебрального паралича из 108 детей, получающих один цикл ботулинотерапии в комплексной реабилитации, ретроспективно были сформированы следующие группы:

1) по возрасту (до 6 лет - 62 ребенка, средний возраст $4,0\pm 1,0$ лет и старше 6 лет - 46 детей, средний возраст $7,4\pm 1,3$ лет);

2) по степени тяжести двигательных нарушений (дети с легкими и умеренными нарушениями двигательного развития - 63 ребенка и дети с выраженными нарушениями двигательного развития - 45 детей);

3) по объему тыльной флексии в голеностопных суставах (ТФГС) (1 группа – 34 ребенка с ТФГС 70°–95°; 2 группа – 46 детей с ТФГС 96°–110°; 3 группа – 28 детей с ТФГС 111°–135°).

Таблица 2

Характеристика реабилитационных мероприятий у детей с ДЦП

Анализируемые группы	Реабилитационные мероприятия	Мероприятия, направленные на снижение мышечного тонуса
Основная группа, n=108	Дифференцированный комплекс лечебного массажа Лечебная физкультура Лечение методом динамической проприоцептивной коррекции (костюмы Адели, Гравитон) Корригирующие укладки Ортезирование	Инъекции ботулинического нейротоксина типа А (Диспорт®)
Группа сравнения, n=41	Электростимуляция ослабленных мышц Рефлексотерапия Водолечение (подводный душ массаж, ножные и ручные вихревые ванны)	Прием миорелаксантов (баклофен, толперизон)

При динамическом проспективном исследовании оценки эффективности повторных инъекционных программ ботулинотерапии у детей со спастическими формами ДЦП проанализированы результаты обследования 67 пациентов (средний возраст $5,1 \pm 1,8$ лет), прошедших три последовательных цикла инъекций БТА за 18 месяцев наблюдения, и 29 детей (средний возраст $5,0 \pm 1,6$ лет), получивших пять последовательных инъекций БТА в течение 30 месяцев наблюдения. Повторно БТА вводили не ранее, чем через 24 недели после предыдущей инъекции.

В качестве ботулинического нейротоксина типа А в исследовании был использован препарат Диспорт® (Ипсен, Франция). Ботулотоксин вводился в мышцы в расчетной дозе от 20 до 30 ЕД/кг, в среднем 27 ± 4 ЕД/кг.

Расчет дозы ботулотоксина для групп инъекцируемых мышц у детей с ДЦП осуществлялся по разработанной нами методике, основанной на математической обработке данных количественных показателей пассивных движений в суставах конечностей, с оценкой степени выраженности синдромов двигательных нарушений в клинической картине заболевания.

Пациентов с ДЦП осматривали через 2, 6, 10, 16 и 24 недели для контроля эффективности проводимого курса реабилитационной терапии и оценки нежелательных явлений ботулинотерапии.

Клинические методы исследования включали изучение анамнеза, комплексную оценку неврологического, ортопедического, соматического статусов, логопедическое, психологическое и другие специальные обследования. Проводилась оценка результатов нейровизуализационных методов диагностики (нейросонографии, компьютерной и магнито-резонансной томографии головного мозга).

Эффективность лечения определялась по результатам клинического неврологического осмотра больного, а также путем применения бальной оценки по различным шкалам, включавшим:

- оценку двигательного развития по шкале уровней степени тяжести клинических проявлений ДЦП [Семенова К.А., 1999];
- оценку степени повышения мышечного тонуса по модифицированной шкале спастичности Ашворта (Modified Ashworth scale for Grading Spasticity) [Bohannon R. et al., 1987];
- определение объема движений в суставах конечностей посредством гониометрии [Перхурова И.С. и соавт., 1997];
- определение активных движений в голеностопных суставах по шкале индивидуального двигательного контроля [Boyd R. et al., 1997];
- видеоанализ походки по шкале начального контакта стопы с опорой по разделу шкалы Physican's Rating Scale [Koman L. et al., 1993];
- оценку энергоэффективности ходьбы с помощью физиологического кост-индекса [Butler P. et al., 1984];
- оценку общей эффективности курса лечения в результате консультации с врачом, не принимающим участие в проведении исследования, по врачебной рейтинговой шкале [Bakheit A., 2003];
- оценку эффективности по шкале общего клинического впечатления, оцениваемой родителями и/или опекунами [Love S. et al., 2001].

Методы статистического анализа. Анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием программ для статистической обработки данных «Microsoft Office Excel 7.0» и «SPSS 17.0». Данные представлены в виде среднего (M) и его стандартного отклонения (SD). При анализе качественных признаков использовались количество наблюдений, процентные соотношения. После проверки гипотезы о нормальности распределения по критерию Колмогорова-Смирнова уровень значимости различий сравниваемых средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента или с применением однофакторного дисперсионного анализа. Для тестирования межгрупповых различий частот в несвязанных выборках применяли критерий χ^2 , а для связанных выборок – критерий Мак-Нимара. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Клинико-функциональная характеристика детей со спастическими формами ДЦП. В анамнезе 149 наблюдаемых детей выявлено, что среди факторов риска формирования спастических форм ДЦП ведущее место занимает патологическое течение беременности (83%) и родов (97%). Большинство детей (95%) родились недоношенными, причем в 77% случаев ранее 34 недель беременности. 99% детей находились на кислородотерапии (искусственной вентиляции легких и респираторной поддержке – nCPAP), продолжительностью от 2 до 82 суток. В периоде новорожденности тяжелое состояние у части детей ус-

гублялось церебральной ишемией различной степени тяжести (85%), респираторным дистресс-синдромом (67%) и пневмонией (28%).

Первые жалобы на задержку развития ребенка, как правило, были предъявлены к 5-6 месячному возрасту. Двигательное и психо-речевое развитие больных с ДЦП задерживалось. Овладение позой сидения возникало у 51% больных с ДЦП после 1-го года жизни, а у части больных после двух-трех лет или не наступало вовсе у 24% детей. Стояние и ходьба у пациентов с ДЦП оказались затруднительными (28%) или недоступными (43%). 96% детей с ДЦП развивались с задержкой психо-речевого развития.

Анализ неврологического статуса выявил у всех пациентов с ДЦП повышенный тонус мышц пораженных конечностей, о чем свидетельствовали средний балл спастичности по шкале Ашворта – $3,15 \pm 0,38$, показатель опорности стопы по шкале видеоанализа походки (ВП) – $2,99 \pm 0,98$ слева и $2,98 \pm 0,97$ справа, объем активных движений в голеностопных суставах по шкале индивидуального двигательного контроля (ИДК) – $1,18 \pm 0,88$ слева и $1,19 \pm 0,79$ справа.

В клинической картине у детей с ДЦП были представлены все клинические синдромы двигательных нарушений. Наиболее часто при этом диагностировались трицепс и гамстринг синдромы (98% и 82%, соответственно), существенно влияющие на проявление патологического двигательного стереотипа. Реже отмечались положительный аддукторный и ректус синдром (65% и 31%, соответственно).

При оценке степени тяжести двигательных нарушений у пациентов, включенных в исследование, 0 уровень двигательного развития отмечен у 14 детей (9%), 1 уровень – у 22 детей (15%), 2а уровень – у 28 детей (19%), 2б уровень – у 40 детей (27%). Самостоятельно ходячими были 45 пациентов (30%), из них передвигались на короткие расстояния 14 детей (9%) (3а уровень), на длительные расстояния – 31 ребенок (21%) (3б уровень).

Методика расчета доз ботулинического нейротоксина типа А для групп инъеклируемых мышц у детей с ДЦП. Предложенная методика дифференцированного расчета доз БГА для групп инъеклируемых мышц основывается на оценке степени выраженности синдромов двигательных нарушений в клинической картине детей с ДЦП и состоит из следующих этапов:

1) определение дефицита объема движений в суставах конечностей, выраженного в процентах от нормативных показателей, для каждого из тестов (*аддукторный тест, гамстринг тест, трицепс тест, ректус тест*);

2) суммирование показателей дефицитов объемов движений по всем вышеперечисленным тестам;

3) определение дозы БГА, необходимой для коррекции условной единицы дефицита объема движений (*отношение общей расчетной дозы ботулотоксина для конкретного пациента к полученному суммарному показателю дефицитов объемов движений по всем тестам*);

4) расчет дозы БГА для каждой группы мышц (*умножение дефицита объема движений по каждому из тестов, выраженного в процентах, на показатель дозы ботулотоксина, необходимой для коррекции условной единицы дефицита объема движений*).

Применение данной методики расчета доз БТА с учетом выделения в клинике двигательных нарушений ведущего синдрома позволяет индивидуально распределить дозу ботулотоксина между группами инъецируемых мышц по единому протоколу процедуры, адекватно воздействуя на патологический двигательный стереотип у конкретного пациента с ДЦП.

Влияние инъекции ботулотоксина типа А в комплексной реабилитации на показатели двигательного развития детей с ДЦП. При динамическом наблюдении за 108 пациентами с ДЦП, получавшими комплексную реабилитацию с инъекциями препарата Диспорт®, установлено, что положительный эффект в виде увеличения диапазона пассивных движений в голеностопных суставах через 2 недели после инъекции БТА был достигнут у 93 детей (86%). К 6-й неделе количество положительно отреагировавших на инъекцию детей увеличилось до 99 (92%). С 10-й по 16-ю неделю происходило постепенное уменьшение числа положительно реагирующих на препарат до 73 пациентов (68%). К 24-й неделе положительный эффект сохранялся у 55 детей (51%).

Спустя 6 недель после инъекции БТА наблюдались статистически значимые улучшения по модифицированной шкале Ашворта, по шкале ИДК, по шкале ВП. Через 24 недели не отмечено возвращения вышеперечисленных показателей к исходному доинъекционному уровню ($p < 0,001$) (рис.1).

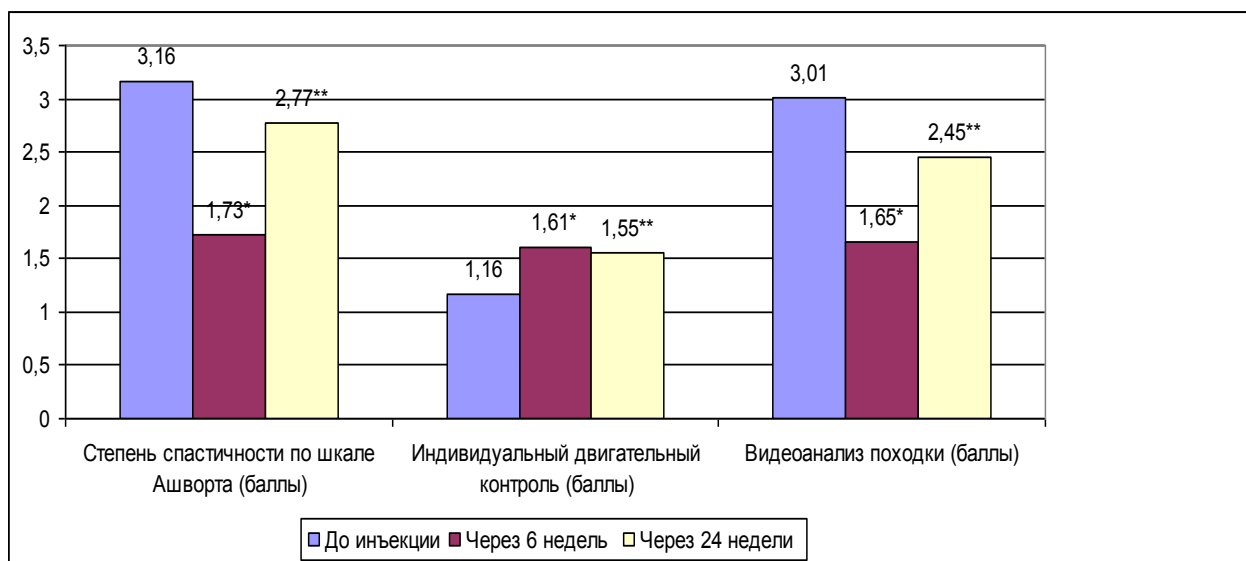


Рис. 1. Оценка краткосрочных эффектов ботулинотерапии у детей с ДЦП по шкале Ашворта, индивидуальному двигательному контролю и видеоанализу походки. *Примечание:* * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до инъекции и через 6 недель; ** - $p < 0,05$ при сравнении показателей до инъекции и через 24 недели по t-критерию Стьюдента.

Показано, что через 6 недель после инъекции БТА у наблюдаемых детей статистически значимо увеличивался диапазон пассивных движений в суставах конечностей по аддукторному, гамстринг и трицепс тестам ($p < 0,001$). Спустя 24 недели также не отмечено возвращения анализируемых показателей к исходному доинъекционному уровню ($p < 0,001$) (рис. 2).

При оценке долгосрочных эффектов ботулинотерапии через 6 недель после инъекции Диспорта® 3 ребенка перешли на новый двигательный уровень, 27

детей (25%) улучшили движения, перейдя с подуровня а) на подуровень б) в пределах исходного уровня двигательного развития с суммарным баллом улучшения $1,14 \pm 0,59$. Спустя 24 недели после введения БТА 23 ребенка (21%) приобрели новые двигательные навыки и 24 ребенка (22%) перешли с подуровня а) на подуровень б) в пределах исходного уровня двигательного развития с суммарным баллом улучшения $1,65 \pm 0,88$. Различия показателей динамики двигательного развития у наблюдаемых детей с ДЦП через 6 и 24 недели были статистически значимыми ($p < 0,001$).

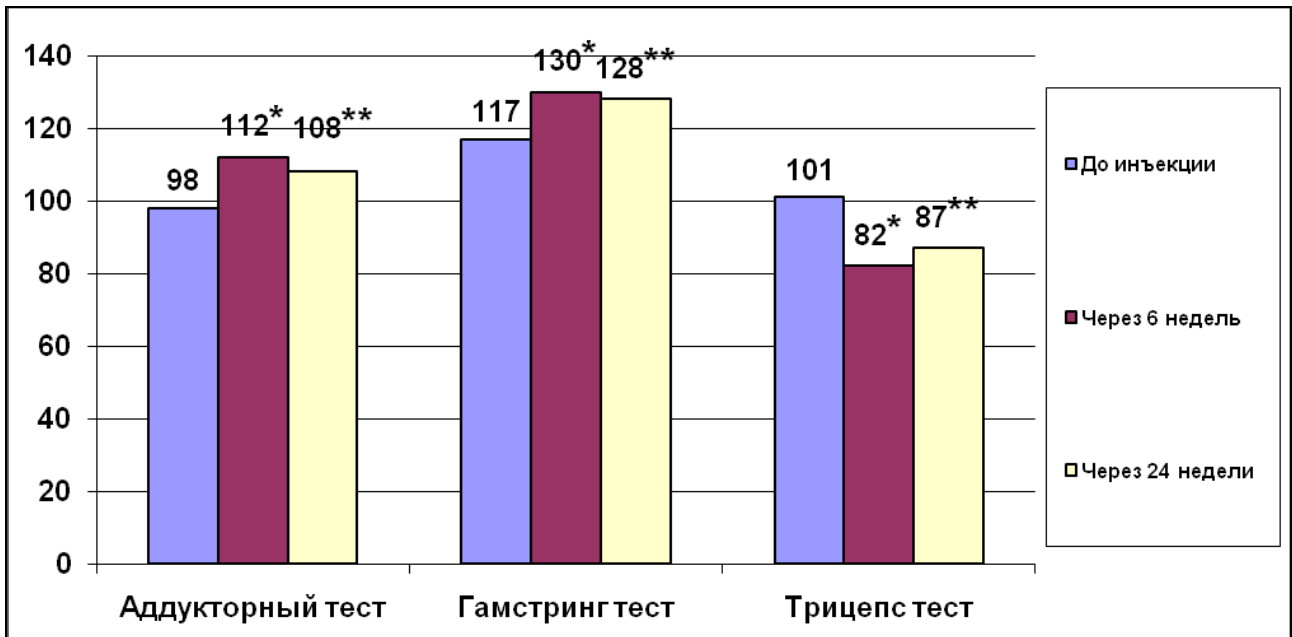


Рис. 2. Оценка краткосрочных эффектов ботулинотерапии у детей с ДЦП по данным гониометрии. *Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении показателей до инъекции и через 6 недель; ** - $p < 0,05$ при сравнении показателей до инъекции и через 24 недели по t-критерию Стьюдента.*

Побочные реакции при введении БТА в нашем исследовании были отмечены у 26 детей (24%). Чаще встречались проходящая мышечная слабость у 16 (15%) детей, лихорадка у 10 (9%) детей. Реже отмечались нарушение рисунка походки (6 человек), гриппоподобные симптомы (5 детей) и боль в месте инъекции (4 пациента). У 2 детей наблюдались симптомы недержания мочи, у 1 ребенка осиплость голоса. Не наблюдалось ни одного случая развития избыточной мышечной слабости, опасной для жизни. Все побочные эффекты ботулинотерапии были не тяжелыми и проходили самостоятельно.

Анализ эффективности ботулинотерапии в зависимости от возраста ребенка, степени тяжести двигательных нарушений и исходного динамического компонента движений в суставах конечностей. Для оценки эффективности ботулинотерапии у детей с ДЦП в зависимости от возраста пациентов сравнили две группы: 1 группа детей в возрасте до 6 лет (62 ребенка, средний возраст $4,0 \pm 1,0$ лет) и 2 группа детей старше 6 лет (46 детей, возраст $7,4 \pm 1,3$ лет). Выделенные группы были сопоставимы по клиническим формам

заболевания и структуре двигательных нарушений. Дети из разновозрастных групп достоверно не отличались по степени спастичности, по диапазону активных и пассивных движений в суставах конечностей, по показателю опорности стопы.

Пациентам двух групп БГА вводился по единой методике, в среднем 27 ± 4 ЕД/кг. При сравнительном анализе эффективности лечения детей с ДЦП инъекциями Диспорта® в зависимости от возраста пациентов, мы не увидели достоверных различий в полученных результатах по краткосрочным и долгосрочным эффектам ботулинотерапии. Результаты лечения детей с ДЦП в выделенных группах по данным гониометрии представлены в табл.3.

Таблица 3

Результаты лечения детей с ДЦП разновозрастных групп по данным гониометрии

Анализируемые показатели	Дети до 6 лет, n=62, M±SD		Дети старше 6 лет, n=46, M±SD		p
Абдукторный тест					
До инъекции	99±26	p ₁ <0,001	97±23	p ₁ =0,001	p ₂ =0,679
Через 6 недель	114±18		111±16		p ₂ =0,372
Через 24 недели	108±22		106±18		p ₂ =0,615
Гамстринг тест					
До инъекции	117±21	p ₁ <0,001	115±16	p ₁ <0,001	p ₂ =0,590
Через 6 недель	133±19		129±13		p ₂ =0,222
Через 24 недели	130±17		126±14		p ₂ =0,196
Трицепс тест					
До инъекции	101±15	p ₁ <0,001	102±14	p ₁ <0,001	p ₂ =0,725
Через 6 недель	79±12		82±14		p ₂ =0,234
Через 24 недели	86±13		89±15		p ₂ =0,269

Примечание: p₁ - достоверность различий показателей по t-критерию Стьюдента до и через 6 недель после инъекции, p₂ - достоверность различий показателей по t-критерию Стьюдента в сравниваемых группах детей с ДЦП разного возраста.

Для оценки эффективности ботулинотерапии у детей с ДЦП в зависимости от степени тяжести двигательных нарушений сравнили результаты лечения в двух группах детей с легкими и умеренными нарушениями двигательного развития (63 ребенка, средний возраст $6,1 \pm 2,4$ лет) и с выраженными нарушениями двигательного развития (45 детей, средний возраст $5,3 \pm 2,0$ лет). У детей с тяжелым двигательным дефектом показатели уровня спастичности по шкале Ашворта, ИДК, ВП, данных гониометрии статистически значимо отличались от показателей группы сравнения. При этом пациенты двух клинических групп достоверно не отличались по возрасту, полу и методике введения ботулотоксина. При расчете суммарной дозы БГА у детей учитывалась степень проявления спастичности по шкале Ашворта.

Через 6 недель после инъекции БГА уровень спастичности по шкале Ашворта статистически значимо уменьшался как у детей с легкими и умеренными двигательными нарушениями с $3,06 \pm 0,44$ баллов до $1,64 \pm 0,51$ баллов ($p < 0,001$), так и у детей с тяжелым двигательным дефектом с $3,41 \pm 0,51$ баллов до $2,09 \pm 0,51$ баллов ($p < 0,001$). Также улучшались показатели опорности стопы по

шкале ВП: в группе детей с легкими и умеренными двигательными нарушениями – с $2,89 \pm 1,07$ баллов до $1,51 \pm 0,82$ баллов слева ($p < 0,001$), с $2,78 \pm 0,98$ баллов до $1,49 \pm 0,71$ баллов справа ($p < 0,001$); в группе детей с тяжелым двигательным дефектом – с $3,33 \pm 0,93$ баллов до $1,95 \pm 1,02$ баллов слева ($p < 0,001$), с $3,41 \pm 0,87$ баллов до $1,9 \pm 1,04$ баллов справа ($p < 0,001$). При сравнительной оценке активных движений в голеностопных суставах 17 детей (27%) с легкими и умеренными двигательными нарушениями значительно улучшили результат по шкале ИДК. В группе детей с выраженным двигательным дефектом аналогичной динамики не отмечено (табл. 4).

Таблица 4

Оценка динамики показателей индивидуального двигательного контроля у детей с ДЦП через 6 недель от начала комплексного лечения, включающего Диспорт®

Анализируемые показатели	1 группа, n=63	2 группа, n=45	p
Индивидуальный двигательный контроль			
Значительное улучшение (на 3 и более баллов), n (%)	17(27)	0	$p < 0,001$
Улучшение (на 2 балла), n (%)	24(38)	17(38)	$p = 0,867$
Слабая динамика (на 1 балл), n (%)	16(25)	17(38)	$p = 0,244$
Без динамики, n (%)	6(10)	11(24)	$p = 0,067$

Примечание: p - достоверность различий частоты признака по критерию χ^2

При оценке динамики двигательного развития через 24 недели после инъекции БТА значительное улучшение показателей было достигнуто в группе детей с легкими и умеренными двигательными нарушениями: 35 детей (56%) улучшили двигательное развитие (18 детей перешли на новый уровень и 17 детей – с подуровня а) на подуровень б) в пределах своего достигнутого уровня двигательного развития). В группе детей с тяжелыми двигательными нарушениями положительная динамика отмечена у 12 детей (27%): 5 детей перешли на новый двигательный уровень и 7 детей – с подуровня а) на подуровень б) в пределах достигнутого уровня двигательного развития. Межгрупповые различия имели статистически значимый характер ($p = 0,005$). Отсутствие улучшения показателей отмечено только у детей с исходно тяжелыми двигательными нарушениями.

При анализе эффективности ботулинотерапии у детей с ДЦП в зависимости от исходного динамического компонента движений в суставах конечностей было выделено три группы по объему тыльной флексии в голеностопных суставах (табл.5). Как следует из приведенных в табл.5 данных, статистически значимые исходные межгрупповые различия отмечены по уровню спастичности по шкале Ашворта, показателю ИДК, ВП и данным гониометрии.

В результате комплексной терапии, включающей инъекции препарата Диспорт®, у детей выделенных групп отмечалось достоверное снижение мышечного тонуса по шкале Ашворта, но значимых межгрупповых различий в показателях спастичности не выявлено. При сравнительном анализе динамики показателей объема активных движений в голеностопных суставах по шкале ИДК отмечено, что улучшение на 2 и более баллов достоверно чаще регистрировалось у

детей в группах с исходно большим диапазоном движений в голеностопных суставах (рис. 3).

Таблица 5

Оценка исходных параметров двигательных нарушений у детей с ДЦП в зависимости от дефицита объема движений в голеностопных суставах

Анализируемые показатели	1 группа – тыльная флексия 70°-95°, n=34	2 группа – тыльная флексия 96°-110°, n=46	3 группа – тыльная флексия 111°-135°, n=28	p
Возраст, лет	5,8±2,6	5,8±1,91	4,92±1,65	p=0,165
Уровень спастичности по шкале Ашворта, баллы	2,87±0,53	3,16±0,53	3,33±0,42	p=0,002
ИДК, баллы	1,53±1,32	1,11±0,99	0,82±0,78	p=0,032
ВП, баллы	2,5±1,2	3,3±0,87	3,5±0,64	p<0,001
Дефицит объема движений в % от нормального	23,9±6,6	42,3±5,9	58,7±6,9	p<0,001

Примечание: p - достоверность различий по однофакторному дисперсионному анализу.

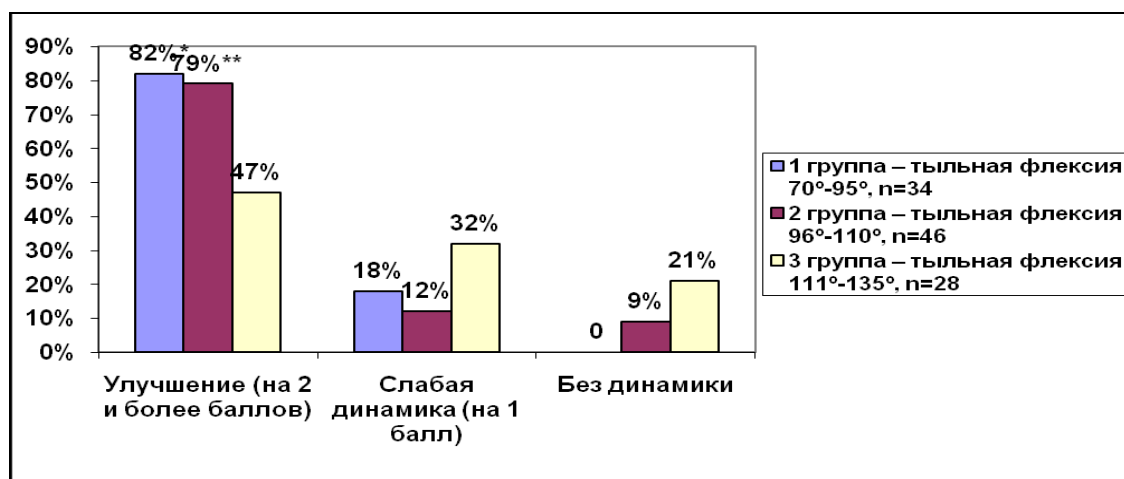


Рис. 3. Сравнительная оценка показателей двигательного развития у детей с ДЦП по шкале индивидуального двигательного контроля, имевших различный объем движений в голеностопных суставах, через 6 недель комплексного лечения, включающего Диспорт®. Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей из 1 и 3 групп по критерию χ^2 ; ** $p < 0,05$ при сравнении показателей у детей из 2 и 3 групп по критерию χ^2 .

При оценке долгосрочных эффектов ботулинотерапии в приобретении ребенком с ДЦП новых двигательных навыков статистически значимо лучшие клинические результаты получены в группах детей с исходно большим диапазоном движений в голеностопных суставах (табл. 6).

Динамика двигательного развития детей с ДЦП через 24 недели от начала комплексного лечения, включающего инъекции препарата Диспорт®, в зависимости от исходного диапазона движений в суставах конечностей

Анализируемые показатели	1 группа – тыльная флексия 70°-95°, n=34	2 группа – тыльная флексия 96°-110°, n=46	3 группа – тыльная флексия 111°-135°, n=28	p
Количество детей, перешедших на новый двигательный уровень и с подуровня а) на подуровень б), n (%)	22(65)	22(48)	3(11)	p ₁₋₂ =0,203 p ₂₋₃ =0,003 p ₁₋₃ <0,001
Суммарный балл улучшения двигательного развития, M±SD	1,93±0,74	1,71±0,64	1,31±0,51	p ₄ =0,001

Примечание: p - достоверность различий частоты признака по критерию χ^2 : p₁₋₂ в 1 и 2 группах детей; p₂₋₃ во 2 и 3 группах детей; p₁₋₃ в 1 и 3 группах детей; p₄- достоверность различий по однофакторному дисперсионному анализу.

Эффективность повторных инъекционных программ ботулинотерапии в комплексной реабилитации детей со спастическими формами ДЦП

При динамическом наблюдении за 67 детьми, получившими три последовательных инъекций Диспорта®, через 6 недель после каждой инъекции регистрировалось статистически достоверное снижение мышечного тонуса по шкале Ашворта и увеличение объема активных движений в голеностопных суставах по шкале ИДК. К 24 неделе показатели спастичности и ИДК имели отрицательную динамику, но не достигали исходных доинъекционных показателей (рис. 4).

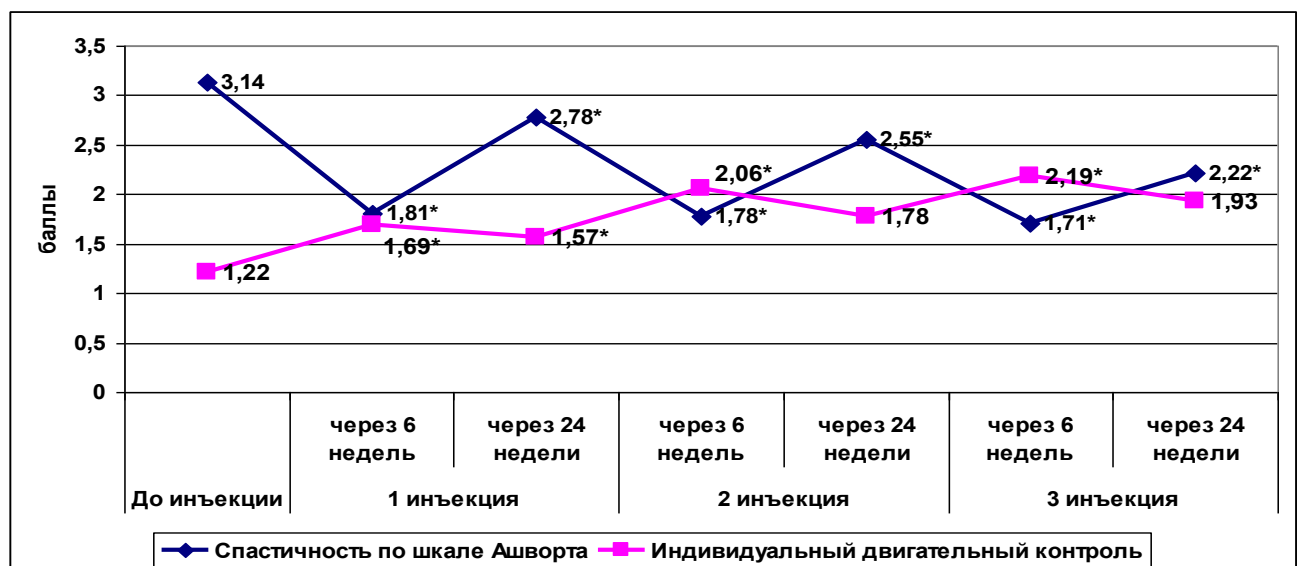


Рис. 4. Динамика показателей спастичности по шкале Ашворта и индивидуального двигательного контроля у детей с ДЦП в результате 3-х последовательных инъекций Диспорта® (n=67 детей). Примечание: *- p < 0,05 при сравнении показателей с доинъекционным уровнем.

При динамическом наблюдении за 29 детьми, получившими пять последовательных инъекций Диспорта®, снижение мышечного тонуса по шкале Ашворта и улучшение показателей ИДК статистически достоверно происходило через 6 недель после первых трех инъекций.

В результате 4-й и 5-й инъекций БТА через 6 недель достоверно улучшались только показатели спастичности по шкале Ашворта, данные ИДК не имели значимых отличий между собой. При этом результаты 5-й инъекции БТА достоверно отличались как от исходных (до 1-й инъекции) показателей, так и от результатов, достигнутых после 1-й инъекции (рис. 5).

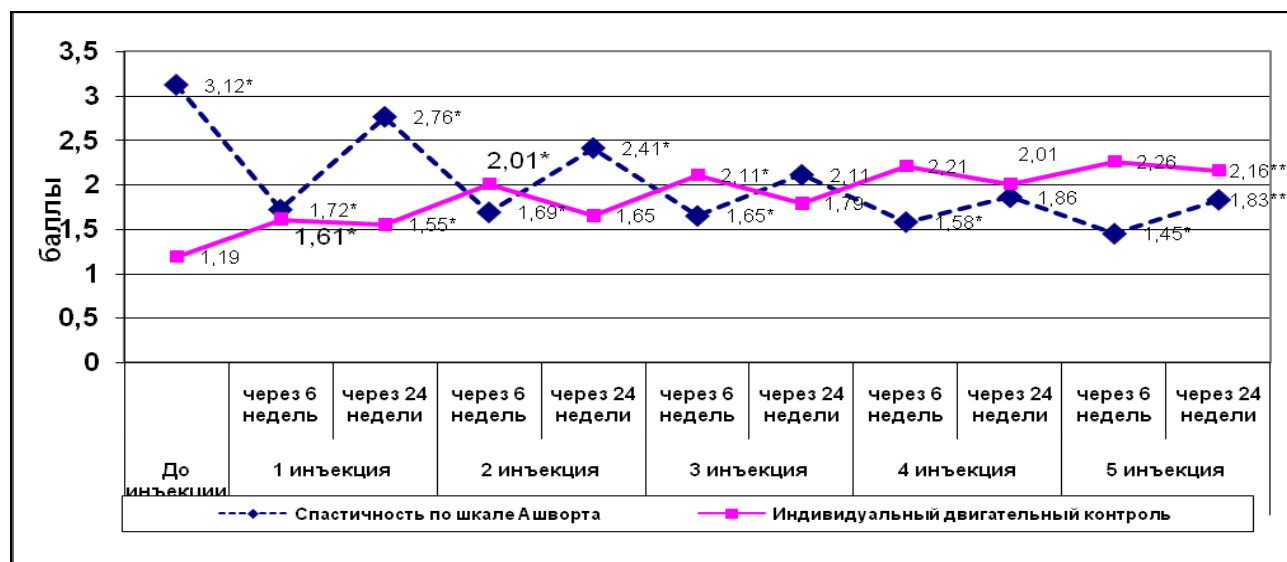


Рис. 5. Динамика показателей спастичности по шкале Ашворта и индивидуального двигательного контроля у детей с ДЦП в результате 5-ти последовательных инъекций Диспорта®. Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей с предшествующим инъекции уровнем; ** $p < 0,05$ при сравнении результатов 5 инъекции с исходным до 1 инъекции уровнем.

При наблюдении за динамикой двигательного развития в результате трех последовательных инъекций Диспорта® показано, что наибольшее число детей, улучшивших движение, наблюдалось только после 1-й инъекции. С каждой последующим циклом ботулинотерапии число детей, перешедших на новый двигательный уровень, уменьшалось: после 2-й и 3-й инъекции положительный ответ был получен только у 8 (12%) и 2 (3%) детей соответственно. После трех циклов инъекций БТА 39 детей (58%) перешли на новый двигательный уровень развития (рис. 6).

При анализе долгосрочных эффектов у детей с ДЦП, получивших пять циклов ботулинотерапии, в ходе первых трех инъекций отмечена динамика, аналогичная вышеописанной. В результате 4-й и 5-й инъекций БТА не было прироста числа детей с ДЦП, перешедших на новый двигательный уровень. Улучшение отмечалось, но в пределах достигнутого уровня развития, о чем свидетельствовал суммарный балл улучшения - $1,14 \pm 0,44$ после 4-й и $1,07 \pm 0,26$ после 5-й инъекций Диспорта® (рис. 7).

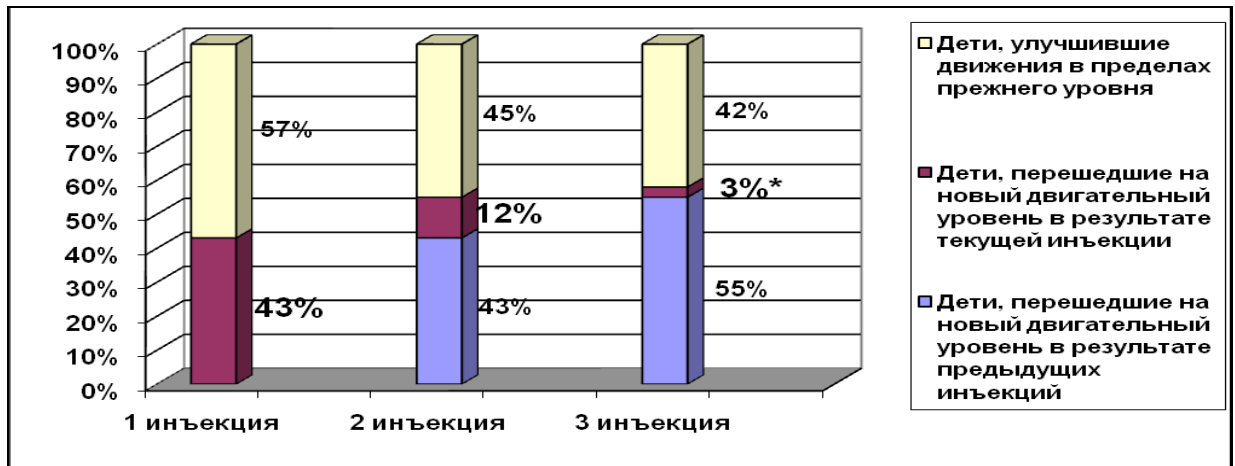


Рис. 6. Динамика показателей двигательного развития детей с ДЦП в результате трех последовательных инъекций Диспорта®. Примечание * $p < 0,05$ при сравнении показателей по критерию Мак-Нимара.

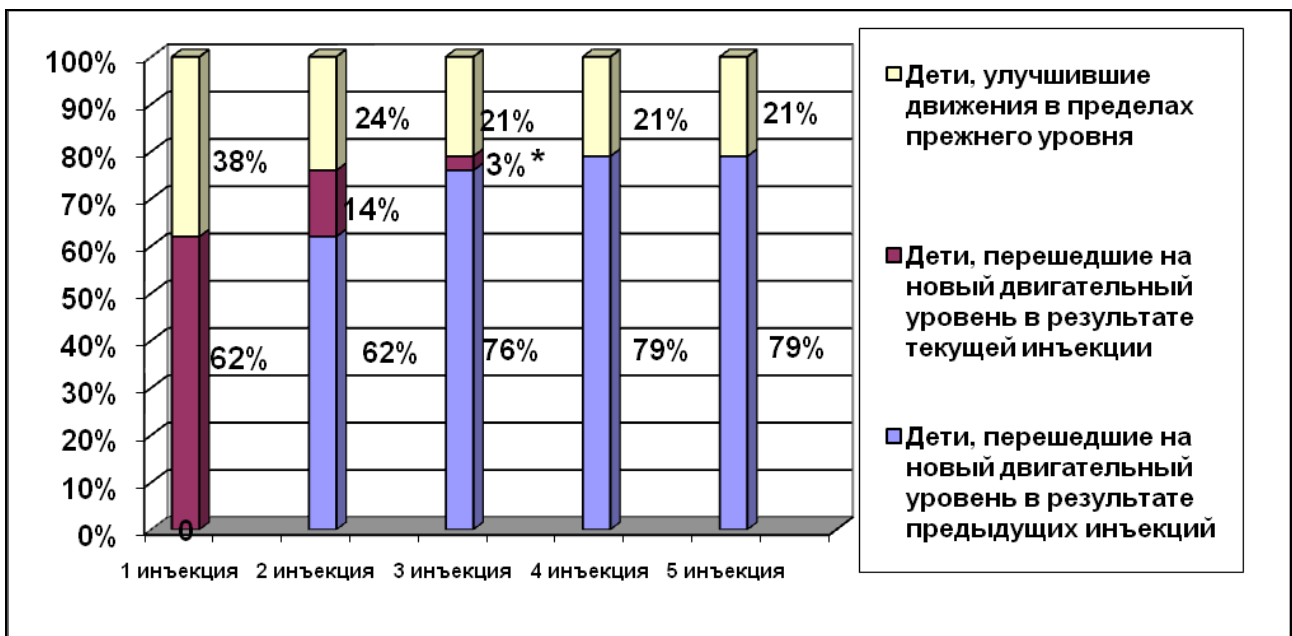


Рис. 7. Динамика показателей двигательного развития детей с ДЦП в результате пяти последовательных инъекций Диспорта® (n=29 детей). Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении показателей по критерию Мак-Нимара.

При проспективном наблюдении в течение 18 месяцев за пациентами с ДЦП, получившими 3 цикла инъекций Диспорта® в комплексной реабилитации, была отмечена незначительная тенденция уменьшения частоты формирования фиксированных контрактур и деформаций суставов конечностей по сравнению с детьми, у которых БТА не применялся (60% против 68%).

При наблюдении в течение 30 месяцев за детьми с ДЦП, получившими пять повторных циклов ботулинотерапии, выявлено статистически значимое снижение потребности в ортопедохирургической коррекции по сравнению с детьми без инъекций БТА в комплексной реабилитации (76% против 95%, $p=0,015$).

ВЫВОДЫ

1. Предложенная авторская методика дифференцированного расчета доз ботулотоксина типа А для групп инъеклируемых мышц, основанная на математической обработке данных объема движений в суставах конечностей, оптимизирует метод ботулинотерапии в структуре комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича, позволяя достичь максимального эффекта увеличения двигательной активности у конкретного пациента.

2. Диапазон движений в суставах конечностей у детей со спастическими формами ДЦП влияет на краткосрочные и долгосрочные эффекты ботулинотерапии, определяя лучшие результаты лечения у пациентов, имеющих исходно больший динамический компонент суставной двигательной активности. Фактор тяжести двигательных нарушений оказывает влияние на динамику объема активных движений в суставах конечностей и темпы формирования новых двигательных навыков, обуславливая низкую эффективность лечения у детей с выраженным двигательным дефектом.

3. Оценка результатов применения ботулинотерапии в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича свидетельствует о выраженной положительной динамике показателей спастичности мышц, объема движений в суставах нижних конечностей по сравнению с детьми, прошедшими лечение без инъекций ботулотоксина типа А. Приобретение новых двигательных навыков через 24 недели после инъекции наблюдалось у 47 пациентов (43%), а в группе сравнения – только у 8 детей (19%).

4. Результаты оценки повторных инъекционных программ ботулинотерапии свидетельствуют о том, что количество детей, приобретающих новые двигательные навыки, уменьшается с каждой последующей инъекцией БТА по сравнению с результатами 1-й инъекции (у 43%): после 2-й инъекции положительный эффект отмечен у 12% детей, после 3-й инъекции только у 3% детей. Четвертая и пятая инъекции БТА не приводили к приросту числа детей, переходящих на новый двигательный уровень развития.

5. Проведение комплексной реабилитации с повторными инъекциями ботулотоксина типа А оказывает влияние на улучшение двигательных возможностей детей с ДЦП. После 3-х циклов ботулинотерапии за 18 месяцев наблюдения отмечена тенденция к уменьшению частоты формирования фиксированных контрактур и деформаций конечностей. После 5-ти циклов ботулинотерапии в течение 30-ти месяцев наблюдения установлена меньшая потребность в ортопедохирургической коррекции по сравнению с детьми, не получавшими инъекции БТА в комплексной реабилитации (76% против 95%, $p=0,015$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения эффективности метода ботулинотерапии в комплексной реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича рекомендуется использовать предлагаемую методику дифференцированного расчета доз ботулотоксина типа А для инъеклируемых групп мышц.

2. Для прогнозирования результатов эффективности ботулинотерапии у детей с различными клиническими вариантами спастических форм церебрального паралича следует учитывать исходные показатели динамического компонента движений в суставах конечностей и степень тяжести проявлений двигательных нарушений.

3. Для предупреждения развития фиксированных контрактур и деформаций суставов нижних конечностей и снижения потребности в ортопедохирургическом вмешательстве у детей со спастическими формами церебрального паралича необходима ранняя комплексная реабилитация с повторными инъекциями ботулотоксина типа А.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Змановская В.А.** Опыт реабилитации детей с детским церебральным параличом в городском центре восстановительного лечения / Соавт. Левитина Е.В./ Сборник научных трудов Российского государственного медицинского университета и Московского института медикосоциальной реабилитологии МЗ РФ. - Москва, 2003.- С.136-139.

2. **Змановская В.А.** Эффективность лечения ботулиническим токсином типа А Диспорт в комплексной реабилитации детей с церебральным параличом// Медицинская наука и образование Урала.- 2005. -№5.-С.45-47.

3. **Змановская В.А.** Лечение ботулотоксином типа А нарушений мышечного тонуса у больных со спастическими формами детского церебрального паралича/ Соавт. Левитина Е.В. //Медицинская наука и образование Урала.- 2006.-№3.-С.23-26.

4. **Змановская В.А.** Оценка двигательной активности больных детским церебральным параличом на фоне комплексного лечения, включающего ботулинический токсин типа А/ Соавт. Левитина Е.В./ Материалы V Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва, 2006.- С. 206-207.

5. **Змановская В.А.** Ботулинический токсин типа А Диспорт в практике детского невролога / Соавт. Левитина Е.В./ Сборник научных статей Кировской государственной медицинской академии, кафедра неврологии и нейрохирургии. Киров, 2006.-С. 38-40.

6. ***Змановская В.А.** Лечение больных со спастическими формами детского церебрального паралича / Соавт. Левитина Е.В.// Медицинская наука и образование Урала. 2007. -№1. - С.68-69.

7. **Змановская В.А.** Анализ эффективности ботулинотерапии при многократном применении препарата Диспорт у детей со спастическими формами ДЦП / Сборник материалов Российского национального конгресса (тезисы докладов) «Человек и лекарство. Урал - 2007» 14-16 ноября 2007 года. С. 52-53.

8. **Змановская В.А.** Влияние ботулинического токсина типа А на формирование двигательных навыков у детей со спастическими формами детского церебрального паралича / Соавт. Семенова Н.Д., Буторина М.Н., Бунькова С.А. и др./ Материалы I конгресса педиатров Урала «Актуальные проблемы педиатрии». // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2008. - №2(20). Прил. №1. - С. 56-57.

9. **Левитина Е.В.** Диспорт в лечении спастических форм детского церебрального паралича / Соавт. Змановская В.А./ Методические рекомендации для врачей. Тюмень: «Печатник», 2008. -104 с.

10. **Змановская В.А.** Роль ботулинотерапии в повышении эффективности реабилитации детей со спастическими формами церебрального паралича / Соавт. Омельченко Н.Н./ Материалы Седьмого Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 21-23 октября 2008 года.- С. 155.

11. **Змановская В.А.** Состояние вегетативной регуляции у больных детским церебральным параличом в сочетании с эпилепсией / Соавт. Омельченко Н.Н., Левитина Е.В. / Материалы Седьмого Российского Конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 21-23 октября 2008 года. С.161-162.

12. **Змановская В.А.** Коррекция синдрома спастичности детского церебрального паралича / Соавт. Левитина Е.В. / Сборник научных трудов «Актуальные вопросы педиатрии»./ под ред. А.Г. Муталова, Уфа – 2009.- С.83-85.

13. **Змановская В.А.** Ботулинотерапия: новые возможности эффективной реабилитации детей со спастическими формами детского церебрального паралича / Соавт. Левитина Е.В./ Сборник материалов XIV конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 15-18 февраля 2010. - С.300.

14. **Змановская В.А.** Оценка показателей движения у детей со спастическими формами детского церебрального паралича на фоне лечения препаратом Диспорт /Соавт. Левитина Е.В./ Сборник материалов Российского национального конгресса «Человек и лекарство. Урал – 2010», Тюмень, 26-28 октября 2010 года.- С. 84.

15. **Змановская В.А.** Факторы, определяющие эффективность лечения детей со спастическими формами церебрального паралича /Соавт. Левитина Е.В., Бондаренко О.В./ Материалы конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии», Москва, 19-21 октября 2010 года.- С.166.

16. ***Змановская В.А.** Динамика показателей двигательного развития у детей со спастическими формами детского церебрального паралича в результате

комплексно реабилитации, включая инъекции препарата Диспорт / соавт. Левитина Е.В., Бондаренко О.В.// Медицинская наука и образование Урала.-2010, № 4 (том 11). - С. 63-66.

17. ***Змановская В.А.** Влияние фактора тяжести двигательных нарушений на эффективность метода ботулинотерапии у детей со спастическими формами детского церебрального паралича / Соавт. Левитина Е.В. // Медицинская наука и образование Урала.-2010, № 4 (том 11), - С.117-119.

* отмечены журналы, рекомендованные ВАК, для опубликования основных результатов диссертации

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БГА – ботулинический нейротоксин типа А

ВП – видеоанализ походки

ДЦП – детский церебральный паралич

ИДК – индивидуальный двигательный контроль

ТФГС – тыльная флексия голеностопного сустава

nCPAP – nasal continuous positive airway pressure

ЗМАНОВСКАЯ
Вера Анатольевна

КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СПАСТИЧЕСКИХ
ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА
И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
БОТУЛИНОТЕРАПИИ

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России от 26 апреля 2011 года

Подписано в печать «26» апреля 2011 года
Тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии ОАО « »
Лицензия №