



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.3.044>



Яковлев А.Н.¹, Шалькевич Л.В.², Чернуха Т.Н.³, Сташков А.К.¹✉, Мелюкова А.А.¹,
Гаманицкая М.В.¹, Гирис К.О.¹

¹ Минский городской центр медицинской реабилитации детей
с психоневрологическими заболеваниями, Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Ботулинотерапия неврологических нарушений при синдроме Клиппеля – Фейля в детском возрасте: клинический случай

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Яковлев А.Н., Шалькевич Л.В., Чернуха Т.Н., Сташков А.К.; обработка, анализ результатов, написание текста, обзор публикаций по теме статьи – Сташков А.К.; участие в лечении пациента – Яковлев А.Н., Сташков А.К., Мелюкова А.А., Гаманицкая М.В., Гирис К.О.

Информированное согласие: получено письменное согласие законных представителей пациента на обработку персональных данных с последующим опубликованием в медицинском издании.

Подана: 13.09.2023

Принята: 20.09.2023

Контакты: artqwe_stash@mail.ru

Резюме

Синдром Клиппеля – Фейля (СКФ) представляет собой врожденный порок развития позвоночника (преимущественно шейных и верхнегрудных позвонков) в виде их аномального сращения, нарушения деления или физиологической сегментации. Развитие синдрома Клиппеля – Фейля преимущественно ассоциировано с генетическими мутациями в следующих генах: GDF6, GDF3, MEOX1, MYO18B, RIPPLY2, BAZ1B, FREM2, SUFU, VANGL1, KMT2D. Клинически синдром проявляется мультисистемной патологией, среди которой ведущие симптомы представлены неврологическими нарушениями. В статье приводится опыт off-label-терапии ботулиническим токсином типа А рефлекторно-тонического и болевого синдромов у ребенка вследствие СКФ. Проведенная ботулинотерапия в раннем постинъекционном периоде привела к оптимизации мышечного тонуса мышц-мишеней – musculus trapezius и musculus levator scapulae с обеих сторон, увеличению активных и пассивных движений головы, снижению выраженности болевого синдрома. Таким образом, ботулинотерапия при СКФ может использоваться для повышения качества жизни пациентов, профилактики соединительнотканного перерождения вовлеченных в патологический процесс мышц, может позволить отсрочить оперативное вмешательство или избежать его использования.

Ключевые слова: синдром Клиппеля – Фейля, педиатрия, ботулинотерапия, лечение, профилактика

Alexander N. Yakovlev¹, Leanid V. Shalkevich², Tatyana N. Charnukha³,
Artyom K. Stashkov¹✉, Hanna A. Meliukova¹, Margarita V. Hamanitskaya¹,
Kseniya O. Giris¹

¹ Minsk City Center for Medical Rehabilitation for Children with Psychoneurological Diseases, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Botulinotherapy of Neurological Disorders in Children with Klippel-Feil Syndrome: A Case Report

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – Alexander N. Yakovlev, Leanid V. Shalkevich, Tatyana N. Charnukha, Artyom K. Stashkov; processing, analyzing results, text writing, reviewed the publications related to the topic of the article – Artyom K. Stashkov; participation in patient treatment – Alexander N. Yakovlev, Artyom K. Stashkov, Hanna A. Meliukova, Margarita V. Hamanitskaya, Kseniya O. Giris.

Informed consent: written consent was obtained from the patient's legal representatives for the processing of personal data with subsequent publication in a medical journal.

Submitted: 13.09.2023

Accepted: 20.09.2023

Contacts: artqwe_stash@mail.ru

Abstract

Klippel-Feil syndrome is a congenital malformation of the spine (mainly the cervical and upper thoracic vertebrae), in the form of their abnormal fusion, division disorders or physiological segmentation. Emergence of KFS is mostly associated with genetic mutations in following genes: GDF6, GDF3, MEOX1, MYO18B, RIPPLY2, BAZ1B, FREM2, SUFU, VANGL1, KMT2D. Clinically, the syndrome is manifested by multisystem pathology in which the leading symptoms belong to neurological disorders. The article presents the experience of off-label therapy with botulinum toxin type A (BTA) reflex- tonic and pain syndrome in a child due to KFS. The botulinum toxin therapy performed in the early post-injection period led to the optimization of the muscle tone of the target muscles: musculus trapezius and musculus levator scapulae on both sides, an increase in active and passive head movements, and a decrease in the severity of pain syndrome. Therefore, botulinum toxin therapy in the case of KFS can be used for increasing patient life quality, prevention of connective tissue muscles degeneration and can allow to delay or avoid surgery.

Keywords: Klippel-Feil syndrome, pediatrics, botulinotherapy, treatment, prevention

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Клиппеля – Фейля (СКФ) представляет собой врожденный порок развития позвоночника с поражением шейных и верхнегрудных позвонков, что проявляется их аномальным сращением, нарушением деления или физиологической сегментации [1, с. 154; 2, с. 35; 3, с. 2]. Формирование порока происходит в раннем внутриутробном периоде. Встречаемость СКФ составляет в среднем 1 случай



на 20 000–42 000 новорожденных, однако ряд авторов предполагает, что истинная распространенность синдрома несколько выше и данные показатели обусловлены низкой настороженностью специалистов в отношении данной нозологии. Среди заболевших преобладают лица женского пола – до 60% всех случаев [1, с. 154; 2, с. 35; 3, с. 2].

Точная этиология синдрома Клиппеля – Фейля неизвестна. Отечественные и зарубежные специалисты предполагают, что характер наследования СКФ зависит от клинического варианта нозологии. Исходя из этих данных, выделяют три типа синдрома Клиппеля – Фейля [1, с. 154; 3, с. 2; 4, с. 69]:

- KFS1, 1-й тип – характеризуется уменьшением общего числа шейных позвонков (в среднем до 4–5), наследуется аутосомно-доминантно;
- KFS2, 2-й тип – представлен синостозом всех позвонков шейного отдела, их спаянностью с затылочной костью и верхнегрудными позвонками, наследуется аутосомно-рецессивно;
- KFS3, 3-й тип – комбинация KFS1 и KFS2 с синостозом нижнегрудных и поясничных позвонков, наследуется аутосомно-доминантно.

Развитие синдрома Клиппеля – Фейля преимущественно ассоциировано с генетическими мутациями в следующих генах: GDF6, GDF3, MEOX1, MYO18B, RIPPLY2, BAZ1B, FREM2, SUFU, VANGL1, KMT2D [1, с. 154; 2, с. 36]. Неправильная сегментация приходится на период с 3-й по 8-ю неделю беременности, также немаловажным является влияние эпигенетических факторов в данный временной интервал. В таблице приведены сводные сведения о генах, которые, при вовлечении в патологический процесс, участвуют в развитии СКФ.

Гены, их функциональная роль в развитии синдрома Клиппеля – Фейля Genes and their functional role in the development of Klippel – Feil syndrome

Ген	Хромосома	Функция
GDF6	8q22.1	Кодирует лиганд надсемейства белков TGF-бета, отвечающий за релевантное формирование костной системы
GDF3	12p13.31	Кодирует лиганд надсемейства белков TGF-бета, отвечающий за развитие костной системы, органов зрения
MEOX1	17q21.31	Кодирует белок, участвующий в молекулярной сигнальной сети, которая регулирует развитие сомита
MYO18B	22q12.1	Кодирует белок, регулирующий специфичные для мышц гены (при нахождении в ядре), влияющий на внутриклеточный перенос (при нахождении в цитоплазме)
RIPPLY2	6q14.2	Кодирует ядерный белок, необходимый для сомитогенеза
BAZ1B	7q11.23	Кодирует белок, участвующий в хроматин-зависимой транскрипции
FREM2	13q13.3	Кодирует интегральный мембранный белок, который участвует в эпидермально-дермальных взаимодействиях
SUFU	10q24.32	Кодирует негативный регулятор, отвечающий за формирование клеточных структур и пролиферацию
VANGL1	1p13.1	Кодирует белок, отвечающий за репарацию слизистой оболочки кишечника. Мутации в гене ассоциированы с дефектами нервной трубки
KMT2D	12q13.12	Кодирует белок (часть белкового комплекса ASCOM), который является регулятором транскрипции генов рецепторов бета-глобина и эстрогенов

Клинические проявления при СКФ (в 40–50% случаев) представлены классической триадой симптомов: низкая линия роста волос, короткая шея и ограничение движений в шейном отделе позвоночника. Однако синдром Клиппеля – Фейля не ограничивается этими проявлениями и часто сопровождается нарушениями со стороны следующих органов и систем [1, с. 154; 2, с. 37; 3, с. 2]:

1. Скелетно-мышечная система: аномалия Шпренгеля; наличие шейных ребер и клиновидных позвонков; сколиотическая деформация позвоночника; синдром верхней апертуры грудной клетки; spina bifida; черепно-лицевые деформации, аномалии развития верхних и нижних конечностей.
2. Нервная система: нарушение психического и моторного развития; синдром зеркальных движений; судорожный синдром; нарушение двигательных паттернов (чаще в виде гемиплегии или тетрапареза); умственная отсталость; сирингомиелия; менингоцеле; гидроцефалия; поражения плечевого сплетения; наличие атаксии, астерогноза, парестезий; холестеатомы мозжечка; дермоидные кисты в структурах центральной нервной системы.
3. Сердечно-сосудистая система: аортальная, митральная недостаточность; пролапс митрального клапана; коарктация или декстрапозиция аорты; дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки.
4. Мочеполовая система: хроническая болезнь почек; аномалии развития почек (в частности агенезия почек), мочевого пузыря и уретры; агенезия матки; наличие кист почек.
5. Патология со стороны органов дыхания: дополнительные легочные доли; ночное апноэ.
6. Желудочно-кишечный тракт: пороки и аномалии развития кишечника.
7. Эндокринная система: гипопаратиреоидизм.
8. Патология органов зрения: сходящееся косоглазие, нистагм; атрофия сосудов сетчатки.
9. Патология со стороны лор-органов: нейросенсорная, кондуктивная и смешанная тугоухость (вплоть до глухоты), структурные деформации органа слуха; мальформация гортани.
10. Патология со стороны системы крови: анемия Фанкони.

Данный полиморфизм клинических проявлений является основополагающим фактором, приводящим к несвоевременной, а в некоторых случаях ошибочной диагностике. Немаловажным аспектом является то, что совокупность клинически значимых аномалий определяет возможности дальнейшего лечения, реабилитационных мероприятий, а также оценки и прогнозирования качества жизни пациентов.

В диагностический пул СКФ входят генетические, лабораторные и инструментальные методы исследования [1, с. 155; 2, с. 37; 3, с. 2; 4, с. 67; 5, с. 449; 6, с. 359].

Основным методом диагностики синдрома Клиппеля – Фейля является прямое секвенирование кодирующей области генов, ответственных за развитие нозологии (ДНК-диагностика).

Лабораторные методы исследования используются для оценки функционального состояния систем органов, вовлеченных в патологический процесс (в частности, сердечно-сосудистая, мочевыделительная, эндокринная и пищеварительная системы, также исключается патология со стороны системы крови).



Инструментальные методы исследования включают в себя ультразвуковое (УЗИ) и рентгенологическое исследования, компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ).

УЗИ используется для исключения патологических изменений внутренних органов при наличии отклонений в лабораторных исследованиях, а также клинических проявлений со стороны органов-мишеней.

Рентгенологическое обследование выполняется в 3 проекциях для визуализации костных деформаций позвоночника, оценки стабильности атлантаксиального, атлантозатылочного и субаксиального суставов; выявления сколиотической деформации позвоночника.

КТ используется с целью уточнения характера поражений костных структур позвоночника (в частности уровня и характера сращения позвонков, их видоизменения).

МРТ используется с целью выявить аномалии развития структур спинного мозга на уровне поражения, уточнить строение и целостность дискового пространства вовлеченных в патологический процесс позвонков, нервных корешков, связок и прилежающих мягких тканей.

Также при подозрении на патологию со стороны органов слуха, зрительной системы используют аудиологическое и офтальмологическое исследование соответственно.

Терапию СКФ делят на консервативные и оперативные методы лечения, в которых выбор конкретных методик обусловлен ведущими клиническими проявлениями синдрома [6, с. 360; 7, с. 3].

Консервативные методы лечения представляют собой лечебную физкультуру для улучшения импульсации от задействованных групп мышц, стимуляции локального обмена веществ в конечностях, активизации крово- и лимфообращения; формирование самоконтроля за осанкой, при необходимости с использованием функционально-корректирующих корсетов (в том числе модификация повседневной активности); массаж с целью улучшения кровоснабжения, передачи нервных импульсов, трофики мышц; механотерапию (занятия на тренажерах общего типа). Также являются эффективными следующие физиотерапевтические методики: электротерапия (электрофорез, гальванизация, СМТ), теплотечение (парафинотерапия, озокеритотерапия, грязелечение), водолечение (ванны и бассейн) – коррекция болевого синдрома и мышечного тонуса, увеличение мышечной силы, объема активных и пассивных движений, предотвращение вторичных осложнений, уменьшение психосоциального стресса [8, с. 41].

Отсутствие положительной динамики в состоянии пациента с СКФ на фоне вышеописанных методов реабилитации является основанием для включения в комплексную терапию симптоматической медикаментозной терапии, в первую очередь анальгетиков и миорелаксантов.

При наличии отклонений в психоречевой сфере проводятся регулярные занятия с учителем-дефектологом и психологом.

В случае нарастающего неврологического дефицита, обусловленного дестабилизацией отделов позвоночника, прибегают к оперативным методам лечения в виде декомпрессионно-стабилизирующих вмешательств (спондилодез, корпэктомия

с последующим использованием синтетического или костного трансплантата). В некоторых случаях пациенты нуждаются в установке кохлеарных имплантатов, слуховых аппаратов для коррекции патологии со стороны органов слуха [7, с. 3].

Хроническая неврологическая патология у пациентов с синдромом Клиппеля – Фейля требует расширения терапевтического подхода, в частности использования ботулинотерапии. Это особенно актуально у пациентов детского возраста для профилактики соединительнотканного перерождения задействованных в патологический процесс мышц, улучшения навыков самообслуживания и адаптации в социуме с последующим повышением качества жизни пациентов.

■ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приводим клинический случай использования ботулинического токсина типа А в лечении рефлекторно-тонического и болевого синдрома у ребенка вследствие СКФ. Необходимо отметить, что перед проведением данной терапии предварительно было получено информированное согласие на процедуру и письменное согласие законных представителей на обработку персональных данных.

Девочка Х., 10 лет (пребывает в детском доме семейного типа). Ребенок от 4-й беременности, 4-х родов. Данная беременность протекала на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, хронической никотиновой интоксикации. Роды в сроке 38 недель. Вес при рождении 2440 г. Оценка по шкале Апгар: 8/8 баллов. На 4-е сутки переведена на 4-й уровень оказания медицинской помощи в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Диагноз при выписке: церебральная ишемия. Маленькая к сроку гестации.

Ребенок с рождения развивался с задержкой моторного развития. Амбулаторно находился под динамическим наблюдением врача-невролога, ортопеда, офтальмолога и кардиолога; находился в категории часто болеющих детей.

В возрасте 1 года консультирована врачом-специалистом – детским ортопедом, выставлен диагноз: множественные врожденные пороки развития (синдром Клиппеля – Фейля, особенность строения ребер слева: раздвоение переднего отрезка второго ребра – ребро Люшке; синостоз задних отрезков 5-го и 6-го ребер).

В возрасте 1,5 года была прооперирована по поводу левосторонней паховой грыжи.

Постоянно получала лечение в реабилитационных центрах амбулаторного типа в виде лечебной физкультуры, массажа, курсов нейрометаболических препаратов.

С 4 лет регулярно проходит реабилитацию в УЗ «Минский городской центр медицинской реабилитации детей с психоневрологическими заболеваниями». За время нахождения в МГЦМР ребенок был обследован рядом специалистов:

1. Врач-генетик: множественные врожденные пороки развития, синдром Клиппеля – Фейля. Цитогенетическое исследование (GTG-banding): 46, XX-нормальный женский набор хромосом.
2. Врач – травматолог-ортопед: синдром Клиппеля – Фейля (врожденная аномалия развития костно-мышечной системы): аплазия 7-го шейного позвонка, сращение С1-С2, сращение остистых и поперечных отростков С2-С3 слева, блок на уровне тел С3-С4-С5, задняя spina bifida С3-С5, Th1, аномалия Киммерле, синостоз 5–6 ребер слева, раздвоение 2-го ребра слева, аплазия 2-го и 5-го ребер справа с костной деформацией позвоночника 2-й степени.



3. Врач – детский эндокринолог: низкорослость. Эутиреоз (клинико-лабораторный).
4. Врач-отоларинголог: двусторонняя тонзиллэктомия от 2020 г. Ревизия носоглотки с реаденотомией. Санирующая тимпанотомия с ревизией барабанной полости слева. Микрошунтирование барабанных полостей от 2017, 2018, 2020 г. Кондуктивная тугоухость легкой степени (по данным акуметрии) с обеих сторон. Искривление носовой перегородки влево. Дисфункция слуховых труб. Субмукозная расщелина твердого нёба. Гипотония мягкого нёба. Удвоение язычка мягкого нёба.
5. Врач-офтальмолог: расходящееся косоглазие с вертикальным компонентом. Гиперметропия ср. ст., спазм аккомодации обоих глаз.

Были проведены следующие виды исследований:

- УЗИ органов брюшной полости: пограничные размеры печени и селезенки. Особенности развития желчного пузыря;
- КТ шейного и грудного отделов: РКТ-признаки ВПР – синдрома Клиппеля – Фейля; аномалии Киммерле; буллезной эмфиземы S1, S2;
- УЗИ сердца: клапанный аппарат сердца не изменен. Полости сердца не расширены. Внутрисердечная гемодинамика не нарушена. Сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная. Регургитация на ТК 1-й степени, на МК и ЛК минимальная. АРХ (несколько) в полости левого желудочка.

Результаты данных обследований подтверждают полиморфизм клинических проявлений СКФ.

На момент последней госпитализации у ребенка появились жалобы на периодические боли в области шеи и спины (4–5 раз в неделю), головные боли (по визуально-аналоговой шкале интенсивности боли (ВАШ) соответствует 4–5 баллам). После проведенного дообследования:

- МРТ шейного и грудного отделов позвоночника: МР-признаки ВПР шейного отдела позвоночника, МР-патологических изменений спинного мозга на отрезке C1-Th7 не выявлено (рис. 1);



Рис. 1. МРТ шейного и грудного отделов позвоночника пациентки X. с клиническими признаками СКФ 1-го типа

Fig. 1. MRI of the cervical and thoracic spine of patient X with clinical signs of KFS type 1

- врач-генетик: симптомокомплекс множественных врожденных пороков развития в рамках синдрома Клиппеля – Фейля.

В дальнейшем посредством проведения врачебного консилиума было принято решение о проведении однократной сессии локальных внутримышечных инъекций ботулинического токсина типа А.

В результате как визуального, так и мануального функционального мышечно-го тестирования были намечены мышцы-мишени – *musculus trapezius* и *musculus levator scapulae* с обеих сторон. Ботулинотерапия проводилась под ультразвуковым контролем препаратом Диспорт® в дозе 400 Ед. (из расчета 10 Ед/кг).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

При динамическом наблюдении в раннем постинъекционном периоде наблюдалась следующая положительная динамика:

1. Оптимизация мышечного тонуса мышц-таргетов (мышечный тонус с обеих сторон стал близок к физиологическому, нивелировались явления локального мио-дефанса).
 2. Скорректировано вынужденное положение головы посредством увеличения объема активных и пассивных движений (рис. 2, 3) за счет шейного отдела позвоночника и пояса верхних конечностей:
- сгибание в шейном отделе позвоночника: с 60° до 70°;
 - разгибание: с 50° до 60°;



Рис. 2. Клинический эффект после проведения ботулинотерапии: частичная коррекция нарушений осанки (А – до проведения; В – после проведения локальных инъекций)

Fig. 2. Clinical effect after botulinum therapy: partial correction of postural disorders (A – before local injections; B – after local injections)



Рис. 3. Клинический эффект после проведения ботулинотерапии в анфас: частичная коррекция вынужденного положения головы (А – до проведения; В – после проведения локальных инъекций)

Fig. 3. Clinical effect after botulinum therapy in full face: partial correction of the forced position of the head (A – before local injections; B – after local injections)

- боковое сгибание: с 20° до 30° слева и с 30° до 40° справа соответственно;
- вращение: с 30° до 35° слева и с 35° до 40° справа соответственно.
- 3. Снижение выраженности болевого синдрома (с 4–5 до 2–3 баллов по ВАШ), а также снижение частоты цефалгии и миалгии (с 3–4 раз в неделю до 1 раза).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение в схему комплексной терапии СКФ с наличием рефлекторно-тонического синдрома регулярных сессий локальных внутримышечных инъекций ботулинотоксина типа А является оправданным для достижения следующих целей:

1. Снижение тонуса мышц, вовлеченных в патологическую рефлекторно-тоническую цепь деформирующей мышечной дистонии.
2. Снижение или купирование болевого синдрома (как острого, так и хронического).
3. Повышение качества жизни пациентов за счет улучшения возможности самообслуживания, самостоятельного передвижения, ориентации, а также афезиса при выполнении ведущей возрастной деятельности в пределах функционального класса.
4. Профилактика соединительнотканного перерождения вовлеченных в патологический процесс мышц путем увеличения амплитуды движений, продолжительности физической активности и включения их в оптимальный паттерн двигательных актов.
5. Возможность избежать использования оперативных методов лечения синдрома Клиппеля – Фейля или отсрочить их использование.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Limarenko M., Parshirova A. Klippel-Feil syndrome: review of literature and own observation. *Bulletin of urgent and recovery surgery*. 2018;3(2):154–157. (in Russian)
2. Frikha R. Klippel-Feil syndrome: a review of the literature. *Clinical Dysmorphology*. 2020;29:35–37. doi: 10.1097/MCD.0000000000000301
3. Samartzis D. "Clinical triad" findings in pediatric Klippel-Feil patients. *Scoliosis and Spinal Disorders*. 2016;11(15):9. doi: 10.1186/s13013-016-0075-x
4. Moses J.T. The prevalence of Klippel-Feil syndrome in pediatric patients: analysis of 831 CT scans. *Journal of Spine Surgery*. 2019;5(1):66–71. doi: 10.21037/jss.2019.01.02
5. Gruber J. The Prevalence of Klippel-Feil Syndrome: A Computed Tomography-Based Analysis of 2,917 Patients. *Spine Deformity*. 2018;6:448–453. doi: 10.1016/j.jspd.2017.12.002
6. Likhachev S.A. Fibromatosis of sternocleidomastoid muscle, imitating a spasmodic torticollis. *The Neurological Journal*. 2016;21(6):357–361. doi: 10.18821/1560-9545-2016-21-6-357-361. (in Russian)
7. Ding L. Prevalence and Risk Factors of Surgical Treatment for Klippel – Feil Syndrome. *Frontiers in Surgery*. 2022;9:7. doi: 10.3389/fsurg.2022.885989
8. Shalkevich L.V. Impact of rehabilitation technologies using virtual reality upon life quality of children with cerebral palsy. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(1):40–45. doi: 10.25298/2221-8785-2021-19-1-40-45. (in Russian)