Фокальные дистонии и их лечение препаратом диспорт (ботулинический токсин типа А)

О.Р. ОРЛОВА, С.Л. ТИМЕРБАЕВА, С.Е. ХАТЬКОВА, В.В. КОТЛЯРОВ, Л.А. КОРЕНКО, З.А. ЗАЛЯЛОВА, И.В. ФАЛЬКОВСКИЙ, Л.П. ШПЕРЛИНГ, Л.Н. АНТИПОВА, Е.А. АНТИПЕНКО, Л.Р. МИНГАЗОВА, М.И. СОЙХЕР, Д.А. КРАСАВИНА

Межрегиональная общественная организация специалистов ботулинотерапии

Focal dystonias and their treatment with dysport (botulinum toxin type A)

O.R. ORLOVA, S.L. TIMERBAEVA, S.E. KHAT'KOVA, V.V. KOTLYAROV, L.A. KORENKO, Z.A. ZALYALOVA, I.V. FAL'KOVSKY, L.P. SHPERLING, L.N. ANTIPOVA, E.A. ANTIPENKO, L.R. MINGAZOVA, M.I. SOIKHER, D.A. KRASAVINA

Russian botulinum toxin society

Ключевые слова: *фокальные дистонии, лечение, диспорт.*

Key words: *focal dystonia, treatment, dysport.*

Дистония — неврологический синдром, характеризующийся продолжительными мышечными сокращениями, часто приводящими к повторяющимся деформирующим движениям и патологическим позам в вовлеченных областях тела.

Цервикальная дистония (ЦД) и блефароспазм (БСП) являются формами мышечной дистонии. Они нередко сочетаются у одного пациента и имеют общие клинические проявления. Распространенными формами дистонии являются краниальная дистония, включающая синдромы БСП, оро-мандибулярной дистонии (ОМД), ларингеальной и фарингеальной дистонии; а также ЦД, писчий спазм и другие профессиональные дистонии. Редкой формой является фокальная дистония стопы.

Фокальные дистонии поражают лиц трудоспособного возраста. При этой патологии высока степень социальной дезадаптации и инвалидизации больных вследствие формирования у них выраженного функционального дефекта (функциональной «слепоты» при БСП, нарушения речи, жевания и глотания — при ОМД и фарингеальной дистонии, голосообразования — при ларингеальной дистонии, удержания головы в прямом положении — при ЦД, нарушения письма — при писчем спазме и т.д.).

Существующие классификации дистонических синдромов основаны на следующих 5 принципах: 1) выраженность клинических проявлений: нарушение только одного действия, нескольких действий, наличие в покое, фиксированные позы, контрактуры; 2) клиническая характеристика: скорость, длительность и время проявления насильственных движений (быстрые, медленные, продолжительные, фиксированные, пароксизмальные); 3) распределение по телу: фокальная, сегментарная, мультифокальная, гемидистония, генерализованная форма; 4) возраст начала: младенческий (до 2 лет), детский (2—12 лет), ювенильный (13—20 лет), зрелый (старше 20 лет); 5) этиология: первичная (спорадическая или семейная) и вторичная (со специфической этиологией).

Наиболее часто встречающейся формой дистонии является первичная дистония.

Распространенность первичных фокальных дистоний, дебютирующих в зрелом возрасте, на 100 000 населения в США составляет не менее 40, в Европе — 15,2, из них ЦД — 5,7, БСП — 3,6. Женщины преобладают во всех группах. Наиболее распространенными формами первичных фокальных дистоний являются БСП и ЦД (ранее использовался термин спастическая кривошея). Морфологический субстрат заболевания не обнаружен, поэтому рутинные нейровизуализационные техники не выявляют при дистонии каких-либо структурных изменений. В этиологии дистонии значимая роль отводится генетической предрасположенности (гены *DYT-1 — DYT-21*) в сочетании с воздействием внешних факторов. В патогенезе обсуждается наследственно обусловленное изменение центральных механизмов афферентации, корковая дизингибиция, патологическая нейропластичность и нарушение сенсомоторной интеграции. Существенную роль играют периферические факторы патогенеза и симптомообразования фокальных дистоний — афферентные и эфферентные — играющие пусковую роль в развитии заболевания, «выборе» локализации и латерализации дистонического синдрома и в возникновении асимметрии клинических проявлений. Значительна также роль ортопедических

© Коллектив авторов, 2012

Тел.: +7 (495) 223-5405

Zh Nevrol Psikhiatr im SS Korsakova 2012;112:5:81

факторов нарушения постуральной регуляции в патогенезе ЦД.

Подавляющее большинство больных как с первичной, так и со вторичной дистонией нуждаются в терапии. До сих пор она является неспецифической и симптоматической и не направлена на причину заболевания. Общепризнано, что как генерализованная, так и различные формы фокальных дистоний не имеют специфических различий в реакциях на применение фармакологических средств. Для лечения дистонии применяются различные группы препаратов, воздействующих на обмен дофамина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, ГАМК и других биологически активных веществ. Практика показывает, что средняя терапевтическая эффективность подобных препаратов не превышает 20%, и их влияние носит, как правило, преходящий характер. Более выраженный терапевтический эффект характеризует действие клоназепама, баклофена (баклосан) и холинолитиков.

Хирургические методы лечения включают глубокую стимуляцию мозга — DBS (Deep Brain Stimulation), реже — таламотомию и паллидотомию, а также периферические операции (цервикальную радикотомию, декомпрессию добавочного нерва, селективную денервацию и ризотомию, миоэктомию). Обычно хирургическое лечение применяется в случаях стойкой резистентности к ботулинотерапии (отсутствие эффекта от 5—6 процедур ботулинотерапии в достаточной дозе и при правильном выборе мышц для инъекций, подтвержденное электромиографическим исследованием) или при генерализации дистонии.

К методам локальной денервационной фармакотерапии относится внутримышечное введение препаратов ботулинического токсина, спирт-новокаиновой смеси и фенола. Инъекции фенола, несмотря на низкую стоимость, не получили широкого распространения, поскольку вызывают побочные эффекты в виде стойких дизестезий. Спиртовые блокады болезненны, и их эффект кратковремен. Наиболее распространенным в мире способом лечения фокальных дистоний являются повторные локальные инъекции препаратов ботулинического токсина. Лечение мышечных дистоний препаратами ботулинического токсина типа А (БТА) за рубежом проводится уже более 20 лет, в России — более 15 лет.

Ботулинический токсин вырабатывает грамположительная бактерия *Clostridium botulinum*, штаммы которой синтезируют 7 антигенразличных нейротоксинов, обозначаемых A, B, C, D, E, F, G. Наиболее изучены и используются в клинической практике 2 серотипа — А и В. Тип А, применяемый в качестве лечебного средства, является сильным нейротоксином, который блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптического нервного окончания, нарушая таким образом периферическую холинергическую передачу в нервно-мышечном синапсе. Это уменьшает сокращение мышц и приводит к дозозависимому обратимому снижению мышечной силы. Восстановление передачи нервного импульса происходит постепенно по мере образования новых «дочерних» нервных окончаний (этот процесс называется спрутингом) и формирования их контактов с постсинаптической мембраной поперечнополосатой мышцы, а затем и восстановления заблокированного «материнского» синапса. Длительность клинического эффекта хемоденервации составляет 8—16 нед.

В последние годы открыты и другие эффекты ботулинического токсина: уменьшение боли (в частности, при болевых формах ЦД и других болевых синдромах — головной и лицевой боли, миофасциальной боли); блокирование функции экзокринных желез (например, при избыточном потовыделении, слюнотечении, слезотечении).

Исследование нейрофизиологических эффектов локальных инъекций БТА на моторные и сенсорные проявления локального дистонического синдрома показало, что лечебный эффект БТА связан не только с его симптоматическим действием как локального миорелаксанта, но также и с влиянием на афферентные потоки на сегментарно-периферическом и надсегментарном уровне, что позволяет говорить о патогенетической роли ботулинотерапии в лечении фокальных дистоний и локальных болевых синдромов. Результаты многих фармако-экономических исследований показали высокую фармако-экономическую эффективность лечения фокальных дистоний с применением ботулинического токсина. В сборнике официальных рекомендаций Европейской федерации неврологических обществ (2011) препараты БТА рекомендованы при фокальных дистониях и гемифациальном спазме (ГФС) как препараты первого выбора.

Препарат диспорт, представляющий собой комплекс БТА и гемагглютинина, производится компанией «Ipsen Biopharm Ltd.» с 1989 г. Сейчас он с успехом используется более чем в 60 странах мира для лечения широкого спектра неврологических заболеваний и других расстройств, проявляющихся локальным мышечным спазмом. На территории Российской Федерации диспорт применяется с 1999 г. по неврологическим показаниям, в том числе, для лечения фокальных дистоний.

Локальные инъекции БТА в мышцы-мишени — метод выбора в лечении фокальных дистоний для устранения патологических сокращений мышц при сохранении их функции. Основная цель лечения фокальных дистоний — достижение устойчивой ремиссии заболевания.

Рассмотрим его применение при отдельных формах патологии.

Цервикальная дистония

Имеются определенные трудности диагностики ЦД, которые связаны с разнообразием жалоб. Среди них ведущими являются ротация, дрожание или подергивания головы, болевой синдром, а также флюктуации симптомов болезни во времени. Правильный диагноз в дебюте заболевания устанавливается в 55% случаев, а средний срок от появления первых симптомов до установления диагноза составляет 1,5—3 года. Ротация является характерным признаком любой дистонии. Пациенты часто испытывают боль (75—90% случаев) в шейно-воротниковой зоне, плечевом суставе, верхней конечности. Начало заболевания в большинстве случаев подострое или постепенное (в течение нескольких недель или месяцев). Многим пациентам на ранних стадиях ЦД удается уменьшать ее выраженность корригирующими жестами (прикасание к подбородку). Динамичность этого гиперкинеза проявляется в тесной связи с движением, позой. Так, при произвольных движениях и вертикализации он усиливается, а в положении лежа значительно уменьшается. Дистония усугубляется при усталости и психоэмоциональном напряжении. Характерен феномен суточных флюктуаций: уменьшение выраженности ЦД после сна. Прием алкоголя кратковременно уменьшает симптомы в первые месяцы после дебюта заболевания. Идиопатическая (первичная) ЦД

обычно прогрессирует в течение первых 2—5 лет заболевания, затем (без лечения) симптоматика достигает «плато». Как правило, это заболевание служит не только причиной нетрудоспособности, но и в значительной степени ограничивает бытовую активность пациентов. Депрессия, тревожные расстройства и социальные фобии — наиболее частые состояния, ассоциированные с ЦД, что еще более углубляет социальную значимость и обосновывает разработку тщательных подходов к лечению данного заболевания. В 75% случаев отмечается феномен гиперэкплексии.

Характерной чертой ЦД являются ремиссии, которые в анамнезе выявляются у 25% больных. Средняя длительность ремиссий — 6 мес. Длительное время у многих пациентов сохраняется волевой контроль над непроизвольным движением головы. Закономерно сочетание ЦД с другими дистоническими синдромами (в 82%): писчим спазмом (45%), БСП (35%), ОМД (10%), дистоническим тремором кисти (27%).

Многие больные ЦД отмечают провоцирующие периферические факторы в виде длительных позных нагрузок, болевого синдрома в области головы и шеи, легких травм головы и шеи за 0,5—2 года до дебюта заболевания. Длительное существование синдрома «короткой ноги» является одним из основных факторов, способствующих формированию латерализованных миофасциальных и мышечно-тонических синдромов в трапециевидной, ременной, лестничной мышцах, мышце, поднимающей лопатку, грудиноключично-сосцевидной мышце. Стойкое латерализованное болезненное мышечное напряжение является одним из важных афферентных периферических факторов патогенеза ЦД. Коррекция короткой ноги подпяточником является дополнительным терапевтическим воздействием у больных ЦД.

ЦД проявляется следующими непроизвольными и аномальными движениями и положением головы и шеи: поворот головы и шеи (*torticollis*); наклон головы вперед (*anterocollis*); наклон головы назад (*retrocollis*); наклон головы к плечу (*laterocollis*).

Нередко у пациентов отмечается сагиттальное или поперечное смещение основания шеи от средней линии («шифт»).

Г. Райхелем (Германия) были выделены движения в шее (относительно туловища) и движения головы относительно шеи («тортиколлис», «тортикапут», «латероколлис», «латерокапут», «антероколлис», «антерокапут», «ретроколлис», «ретрокапут»). Учет различий типов движений головы и шеи позволяет более точно выбирать мышцы для инъекции при лечении ЦД.

Наиболее типичным проявлением ЦД является ротация головы (подбородка) — тортиколлис, обусловленная, главным образом, гипертонусом ипсилатеральной ременной мышцы головы и контралатеральной грудиноключично-сосцевидной (кивательной) мышцы. По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются новые мышцы, что может сопровождаться изменением положения головы не только в одной, двух, но и в трех плоскостях. Как правило, имеется сочетание патологических поз (например, поворот головы в сторону и наклон головы к плечу). Направление ротации головы оценивается по направлению смещения подбородка. Голова может осуществлять движения в горизонтальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях, а также производить боковое смещение («шифт»).

Для удобства восприятия и наглядности в технологии приведены основные патологические позы головы и их сочетания, характерные для ЦД.

Выбор мышц для инъекции диспорта при цервикальной дистонии

ЦД — динамичное расстройство, которое у одного и того же пациента может проявляться различными позами головы и, соответственно, напряжением разных мышц, даже в течение одного дня. Все 24 мышцы шеи (по 12 с каждой стороны) в различной степени участвуют в реализации фокального дистонического синдрома, поэтому при планировании процедуры необходимо выявить максимальное число «дистоничных» мышц и ввести в них препарат. Дополнительная сложность этого поиска состоит в том, что одно и то же движение головы (например, наклон с поворотом) может осуществляться разными мышцами, кроме того, мышцы шеи, в отличие от большинства мышц конечностей, действуют в зависимости от задачи либо как синергисты, либо как антагонисты. Для объективной оценки тяжести дистонии в баллах и оценки результатов терапии могут использоваться различные шкалы, которые приведены в приложении к медицинской технологии.

Применение ЭМГ-контроля инъекций при использовании БТА является «золотым стандартом» и залогом эффективности лечения ЦД. В России для этой цели используется портативный аппарат «МИСТ» (производство ООО НМФ «НейроТех»); официальный дистрибьютор — Институт биотехнологий и междисциплинарной стоматологии, Москва) — многофункциональное электромиографическое устройство, предназначенное не только для регистрации биосигналов мышц накожно и при игольчатом отведении, стимуляции их в процессе проведения инъекции, но и для тренировки парализованных и ослабленных мышц с помощью метода биологической обратной связи (БОС), а также для проведения сеансов аппаратной физиотерапии (методом электротерапии). Большинство мышц выбирается и инъецируется в соответствии с анализом дистонических движений, топографической анатомии, пальпации мышц.

Положение пациента во время осмотра — сидя или стоя, для максимальной активации мышц, вовлеченных в дистонию. Пациента следует попросить не пытаться удерживать голову в прямом положении, а, наоборот, придать голове максимально патологическое положение. Иногда для уменьшения волевого контроля со стороны пациента можно попросить его закрыть глаза, расслабиться и оставаться в вертикальном положении. В ряде случаев при клиническом осмотре симптомы ЦД не очевидны. В этих ситуациях с диагностической целью для усиления дистонических проявлений мы предлагаем использовать разработанные нами провоцирующие приемы, которые выполняются следующим образом: 1) в положении стоя больного просят повернуть голову на 45° в сторону ротации головы и удерживать в течение 20 с, затем на 45° в сторону, противоположную ротации головы; во втором случае больной испытывает неудобство, усиливается дистоническая ротация головы в сторону кривошеи, часто сопровождающаяся подергиваниями; 2) в положении стоя при максимально возможном прямом положении головы больного просят фиксировать взгляд в сторону кривошеи в течение 10 с, затем в противоположную сторону в течение 10 с;

во втором случае больной испытывает «неудобство взора», усиливается дистоническая ротация головы; 3) в положении больного сидя или стоя врач интенсивными щипковыми движениями пальпирует кивательную мышцу, контралатеральную направлению ротации (т.е. участвующую мышцу) либо ременную мышцу на стороне ротации (также участвующую мышцу), что усиливает выраженность дистонической ротации головы; 4) ходьба на месте в течение 20 с с фиксацией взгляда вверх. Эти провоцирующие пробы могут использоваться для уточнения вовлеченных в дистонию мышц в процессе проведения ботулинотерапии.

Видеозапись больного ЦД является важным этапом диагностики, планирования процедуры, а также последующей оценки ее результатов. Заметим, что во время видеозаписи пациент должен быть раздет.

Видеопротокол включает следующие этапы: стоя в полный рост, положение головы — произвольное, без усилий со стороны пациента удержать голову прямо перед камерой — 20 с; пациент удерживает голову усилием воли — 10 с; пациент удерживает голову с помощью корригирующего жеста; поворот головы в сторону ротации и удержание в крайнем положении — 10 с; поворот головы в сторону, противоположную насильственной ротации, и удержание — 10 с; пациент старается удержать голову усилием воли в прямом положении и фиксирует взгляд поочередно в обе стороны — по 10 с; ходьба 4 раза по 10 м, видеозапись фиксирует пациента спереди, сзади и с каждой стороны; стоя — выполнение пальце-носовой пробы каждой рукой; сидя за столом перед камерой — пациент пишет в течение 30 с; пациент рассказывает о своих жалобах, рукой (пальцем) показывает точки максимальной болезненности мышц.

Обычно продолжительность видеозаписи не превышает 5 мин. При отсутствии видеокамеры может проводиться фоторегистрация по тому же протоколу.

Во время инъекции положение больного — сидя на стуле или стоя (для того чтобы обеспечить максимально полный подход к мышцам при максимально выраженной патологической позе). Пациент не должен пытаться удерживать голову, думая, что он создает удобство для врача. В ременные и полуостистые мышцы препарат нужно вводить иглой длиной не менее 4 см (такую длину имеет тефлоновая электромиографическая игла), в остальные мышцы препарат можно вводить обычной инсулиновой иглой. После прокола мышцы надо слегка вытянуть поршень шприца, чтобы убедиться в отсутствии крови, после чего медленно ввести раствор. Шея является вместилищем жизненно важных органов, поэтому врач должен хорошо изучить ее анатомию, чтобы избежать случайного повреждения их во время инъекции. При инъекции кивательных мышц и горизонтальной порции трапециевидной мышцы брюшко мышцы следует приподнять и оттянуть, зажав его между двумя пальцами, с тем чтобы не травмировать сонную артерию или верхушку легкого. После инъекции пациент должен находиться в вертикальном положении (не ложиться) под наблюдением в течение 1 ч.

Дисфагия — самый частый побочный эффект, который может наблюдаться у пациентов с тонкой шеей при инъекции диспорта в обе кивательные или обе лестничные мышцы, и связан с избыточной диффузией препарата в соседние глотательные мышцы. При необходимости введения диспорта в обе кивательные мышцы дозу препарата следует уменьшить на 50%. В случае появления симптомов дисфагии следует рекомендовать больному принимать протертую пищу до исчезновения затруднений глотания. Часто отмечается нарушение (осиплость) голоса (дисфония). Указанные побочные эффекты требуют наблюдения, об их появлении пациенту следует сообщить лечащему врачу, избегать приема твердой пищи. В большинстве случаев указанные побочные эффекты регрессируют в течение 2—3 нед. Более длительно может сохраняться слабость разгибателей шеи, особенно когда препарат вводился во все слои задней группы мышц. Это может восприниматься как «свисание головы» и даже нарушать некоторые бытовые действия. Данный побочный эффект связан с тем, что терапевтическое окно для задних глубоких мышц шеи мало в сравнении с боковыми мышцами. В случае развития слабости при планировании очередной инъекции доза диспорта в полуостистые мышцы должна быть уменьшена.

В качестве примера приводим иллюстрацию по технике инъекций диспорта в грудиноключично-сосцевидную мышцу (рис. 1).

Напомним, что грудиноключично-сосцевидная (кивательная) мышца отходит от сосцевидного отростка височной кости; место ее прикрепления — стернальная часть передней поверхности рукоятки грудины. Ключичная часть прикрепляется к верхнему краю передней поверхности средней трети ключицы. Эта мышца иннервируется добавочным нервом (XI черепной). При билатеральном сокращении грудиноключично-сосцевидная мышца сгибает шейный отдел позвоночника (антероколлис). При унилатеральном сокращении грудиноключично-сосцевидная мышца поворачивает голову в противоположную сторону.

Перед тем как сделать инъекцию, нужно попросить пациента сдерживать непроизвольные вращательные дви-



Рис. 1. **Примеры инъекций диспорта в грудиноключично-сосцевидную мышцу.**

жения головы, придерживая рукой подбородок. Затем, захватив пальцами напряженные участки грудиноключично-сосцевидной мышцы, делается инъекция в верхнюю ее треть, чтобы снизить риск возникновения нарушения глотания. Кроме того, для снижения риска дисфагии иглу направляют к сосцевидному отростку височной кости под плоским углом в 45° по отношению к оси мышцы.

Доза диспорта в этих случаях составляет 60—200 ЕД препарата.

Аналогичным образом в медицинской технологии детально описана и хорошо проиллюстрирована техника и методика инъекции препарата диспорт во все основные задействованные в ЦД мышцы, в том числе при дистоническом треморе головы и клонических вариантах ЦД.

Блефароспазм

Для БСП характерен полиморфизм двигательных проявлений. В клинической практике наблюдаются следующие его варианты: 1) учащенное моргание — у 10% больных; 2) эпизоды зажмуривания в виде частых, кратковременных, ритмичных спазмов круговых мышц глаз — у 17%; 3) эпизоды длительного зажмуривания глаз — у 46%; 4) эпизоды частых ритмичных спазмов круговых мышц глаз в сочетании с отдельными подергиваниями век — у 7%; 5) закрывание глаз, называемое больными «опусканием век», — у 20%.

У всех больных выявляется динамичность клинических проявлений. Наибольшая выраженность БСП отмечается во время тех видов деятельности, для выполнения которых требуется специфическое использование зрения (чтение, просмотр телевизионных передач, фильмов и спектаклей в зрительном зале, слежение за перемещением какого-либо предмета, нахождение в незнакомой обстановке, переход проезжей части и т.д.). У 75% больных наблюдается зависимость выраженности проявлений БСП от положения тела: ослабление (а у некоторых больных — исчезновение) непроизвольных движений в положении лежа и их усиление в положении сидя и стоя. У всех больных выраженность проявлений БСП зависит от эмоционального состояния: ухудшение возникает при эмоциональном напряжении (чаще — при отрицательных эмоциях), утомлении, ходьбе, в многолюдном помещении, при разговоре, во второй половине дня, при ярком освещении, а улучшение — утром, после сна, в расслабленном состоянии, на отдыхе, на фоне положительных эмоций, при уменьшении внешнего освещения. Прием алкоголя кратковременно улучшает состояние у половины больных. На ранних этапах заболевания сохранен частичный волевой контроль над непроизвольными движениями. Корригирующие жесты использует большинство больных. Наиболее распространенные из них, использующиеся больными для ослабления или временного устранения БСП, могут быть подразделены на 3 группы: 1) приемы, приводящие к изменению зрительной афферентации (закрывание одного глаза, прищуривание, ношение очков с затемненными стеклами, снимание и надевание очков); 2) различные движения в верхней половине лица (прикосновение или надавливание пальцами на область висков, надбровий, лба, переносицы, верхнего века); 3) различные движения в нижней половине лица (прикосновение к подбородку, курение и манипуляции с сигаретой во рту, наличие постороннего предмета во рту — жевательной резинки, семечек, косточек, конфет; кашель, совершение различных произвольных движений мышцами нижней половины лица). Типичные парадоксальные кинезии: уменьшение или исчезновение непроизвольных движений на приеме у врача, при взгляде вниз (пользовании нижним полем зрения), при отведении глазных яблок в крайние наружные положения, во время приема пищи, разговора, при зевании. У некоторых больных парадоксальные кинезии бывают столь выражены, что в диагностических целях можно использовать провоцирующий прием: по команде врача больного просят на 5 с максимально зажмурить глаза, затем на 5 с максимально открыть. Через 4—6 повторов таких движений симптомы БСП становятся очевидными. Спонтанные ремиссии для больных БСП менее характерны, чем для больных ЦД.

Представленность клинических вариантов блефароспазма (О.Р. Орлова, 2000)

Клинический вариант	Число больных, %
Изолированный БСП	40
БСП + ОМД	30
БСП + ОМД + ЛД	13
БСП + ОМД + ФД	4
БСП + ОМД + ЛД + ФД	13

Примечание. ЛД — ларингеальная дистония; ФД — фарингеальная дистония.

Изолированный БСП наблюдается приблизительно у 40% больных. В остальных случаях он сочетается с проявлениями дистонии в нижней половине лица, что объединяется термином краниальная дистония (см. таблицу). Изменение нормального положения рта, губ, щек, нижней челюсти при выполнении конкретного действия и/или в покое как проявление ОМД представлено у разных больных в виде непроизвольного открывания и/или закрывания рта, сжимания челюстей (дистонический тризм), искривления губ, щек, языка, непроизвольного высовывания и других движений языка, боковых движений нижней челюсти, сжимания челюстей. Наибольшая выраженность этих симптомов отмечается во время тех видов деятельности, в которых целенаправленно используется мускулатура нижней половины лица (речь, прием пищи и т.д.). Отмечено гораздо менее заметное колебание выраженности проявлений ОМД в зависимости от положения тела по сравнению с влиянием этого фактора на выраженность БСП. Для ослабления или временного устранения симптомов ОМД больные используют такие корригирующие жесты, как различные манипуляции руками в нижней половине лица (прикосновение, надавливание и т.п.), прикусывание губы, движения языком в полости рта, жевание или сосание различных предметов — косточек, семечек, конфет, совершение других произвольных движений мышцами нижней половины лица. Парадоксальные кинезии и волевой контроль наблюдаются редко.

Основными проявлениями ларингеальной дистонии являются осиплость голоса, прерывистость голоса во время разговора, сдавленный голос, «лающий» голос. У многих больных остается нормальной шепотная речь, дисфония может полностью отсутствовать при пении (парадоксальная кинезия). Усиление дистонических спазмов при обычной речи происходит под влиянием речевой нагрузки, эмоционального напряжения, общего утомления.

Фарингеальная дистония проявляется в виде затруднения глотания (чаще — при употреблении твердой пищи), периодически возникающего чувства «кома в горле» при глотании и/или в покое.

При анализе анамнеза заболевания могут быть выявлены различные факторы, воздействовавшие на область лица кратковременно или длительно и предшествовавшие развитию заболевания (за 2 мес — 2 года): 1) частые, травматичные и неудачные стоматологические процедуры (экстракции, протезирование зубов); 2) травмы в области лица; 3) хирургические операции в области лица (удаление папиллом, других образований); 4) воспалительные заболевания глаз; 5) синуситы; 6) невропатия лицевого нерва; 7) лицевые тики. Кроме того, отмечена связь заболевания с профессиональной деятельностью, связанной с длительным напряжением зрения и мимических мышц. Характерным для больных миопией является избегание ношения очков. Вышеперечисленные воздействия на область лица являются периферическими факторами патогенеза дистонии.

Детальный анализ первых симптомов БСП показывает, что как сами пациенты, так и врачи нередко ошибочно формулируют и трактуют жалобы больного и объективные проявления заболевания. Частое моргание может игнорироваться пациентом, а врачи нередко трактуют его как «тики». Зажмуривание иногда расценивается как «светобоязнь». Характерной диагностической ошибкой является трактовка жалоб на «опускание век» как на проявления миастении (25%). Правильный диагноз БСП и исключение миастении имеют принципиальное значение, так как миастения является ограничением для лечения ботулиническим токсином.

Наряду с первыми проявлениями БСП в виде частого моргания, зажмуривания или опускания век обращает внимание частота сенсорных симптомов (75%) — чувство раздражения слизистой оболочки глаз, сопровождающееся слезотечением, боль в области глаз, чувство «песка» в глазах и жжение, дискомфорт в области глаз, сухость глаз (вплоть до синдрома «сухого глаза»), причем у большинства больных имеется их сочетание. Интенсивность сенсорных симптомов ослабевает, когда доминирующими становятся собственно проявления БСП. Сенсорные симптомы больные связывают с перенесенными ранее специфическими воздействиями на область лица («боль — травма», «чувство жжения или песка в глазах — конъюнктивит»). Наличие сенсорных симптомов в дебюте заболевания, их сочетание и полиморфность у большинства больных приводят к неправильной интерпретации соответствующих жалоб врачами и ставится диагноз текущего офтальмологического заболевания. Трудности, испытываемые врачами, часто усугубляются тем, что у больных БСП могут возникать парадоксальные кинезии, например прекращение БСП на приеме у врача. Кроме того, распространенным пока является представление о нетипичности сенсорных симптомов для двигательных расстройств вообще и дистонии в частности. Наличие сенсорных симптомов при небольшой выраженности или отсутствии других проявлений (двигательных и, например, воспалительных) нередко приводит к постановке таких диагнозов, как «истерия», «невроз», «косметический дефект», «психогенное расстройство» (и даже — «симуляция»), что является дополнительной психической травмой для этих больных. Из всего вышеизложенного следует, что, во-первых, сенсорные симптомы часто встречаются в дебюте БСП, могут сохраняться в течение длительного времени до появления развернутого дистонического гиперкинеза, а их выявлению должно уделяться серьезное внимание при диагностике этого заболевания. Во-вторых, существование сенсорных симптомов в дебюте дистонии определенно указывает на роль сенсорных систем в патогенезе и симптомообразовании заболевания. В пользу того, что лицевая боль и другие сенсорные симптомы являются важными компонентами синдрома БСП, и им принадлежит определенная роль в патогенезе заболевания, могут свидетельствовать полученные нами результаты, свидетельствующие об уменьшении боли и других сенсорных проявлений БСП после ботулинотерапии. У половины больных в дебюте заболевания имеется асимметрия симптомов, что является одной из причин неправильной диагностики БСП как ГФС или невропатии лицевого нерва.

Положение больного во время инъекции — сидя или полулежа, затылок должен быть прислонен к опоре (к стене). С целью провокации или усиления спазма больного просят несколько раз зажмуриться или оскалить зубы. Также можно спровоцировать спазм ударом молоточка по надбровью или по скуловой дуге. Перед инъекцией следует попросить больного сильно зажмуриться в течение 5 с и по команде быстро открыть глаза, так повторить 7—10 раз. Во время данной пробы выявляются элементы «апраксии поднимания век», когда открывание глаз происходит замедленно и без видимого спазма век. В случае выявления этого феномена доза препарата диспорт на 1 инъекцию может быть уменьшена. Также при этой пробе можно выявить миоклонические подергивания и напряжение круговой мышцы глаза непосредственно в нижней (ресничной) порции верхнего века (претарзальный БСП). В этих случаях следует дополнительно вводить препарат в претарзальную порцию круговой мышцы глаза.

Видеопротокол проводится по следующей программе: пациент смотрит вперед — 10 с; зажмуривание и открывание глаз — 10 раз; следящие движения за молоточком с фиксацией в крайних положениях по 5 с; счет вслух от 1 до 20; открывание рта — 7 с; имитиция жевания — 10 с; зажмуривание и открывание глаз — 5 раз; фиксация взгляда вперед — 10 с.

Видеокамера должна находиться прямо напротив лица пациента, мышцы шеи также должны быть хорошо видны. Наиболее вероятное и ожидаемое побочное явление после инъекции — преходящий полуптоз, который может в течение 2—3 нед доставлять пациентам неудобства. В этих случаях можно рекомендовать фиксировать пластырем край века к коже под бровью.

В качестве примера приводим иллюстрацию инъекций диспорта при блефароспазме (рис. 2).

Дозировки диспорта

Круговая мышца глаза: доза препарата диспорт 40—140 ЕД, разделенная на несколько точек, при этом локальные дозы колеблются в диапазоне от 5 до 15 ЕД на точку. Старайтесь не вводить препарат в среднюю зону верхнего века — в проекции мышцы, поднимающей верхнее веко, поскольку это может привести к опущению века (птозу).

Другие мышцы, которые могут быть вовлечены при блефароспазме:

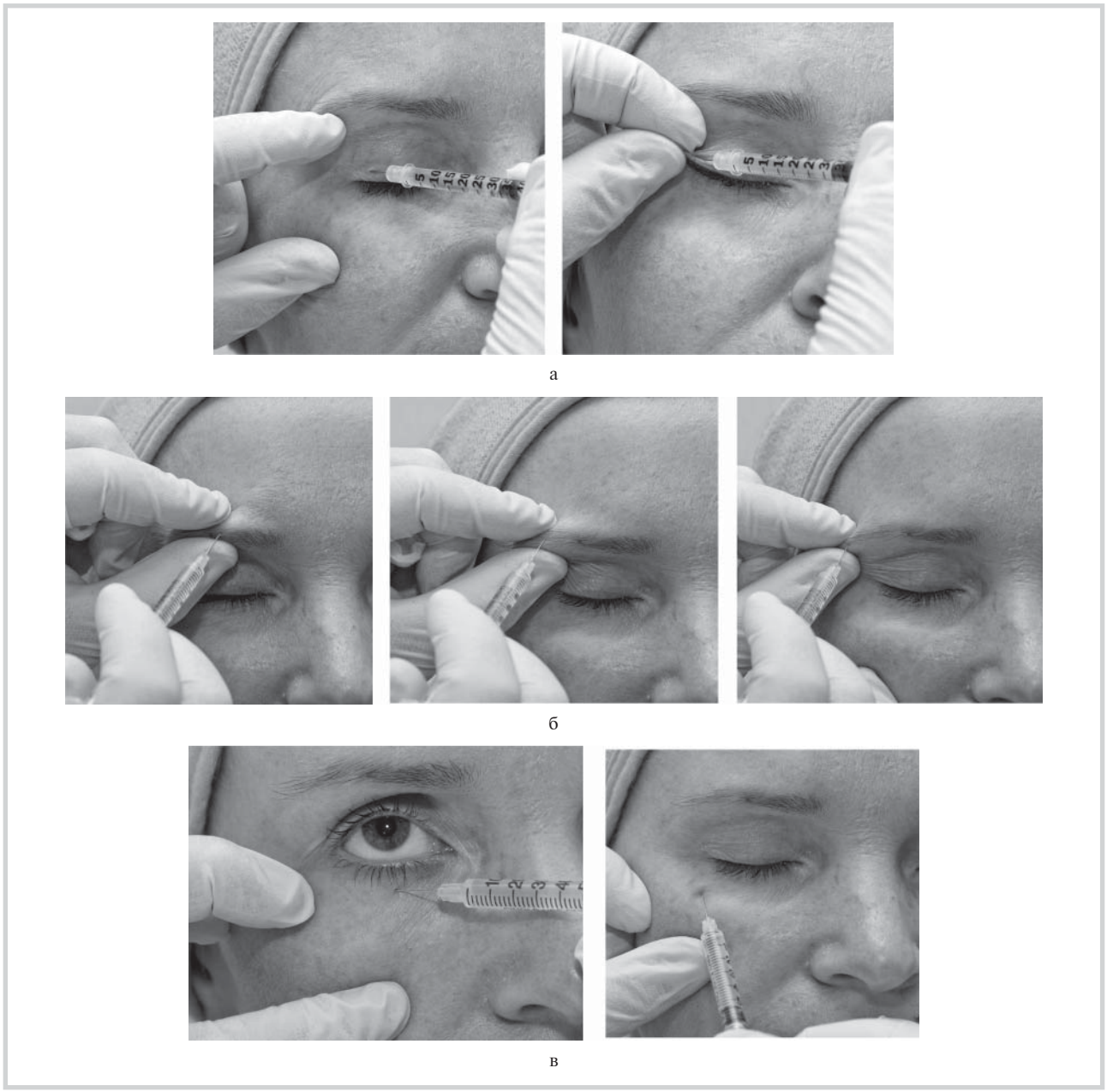

Рис. 2. **Примеры инъекций диспорта при блефароспазме.**

а — инъекция в претарзальную порцию круговой мышцы глаза; б — инъекция в орбитальную порцию круговой мышцы глаза; в — инъекция в нижнюю порцию круговой мышцы глаза.

— мышца гордецов: доза препарата диспорт 15—30 ЕД;

— носовая мышца: доза препарата диспорт 15—25 ЕД;

— мышца, сморщивающая бровь: доза препарата диспорт 15—30 ЕД.

Однако для каждого пациента должен быть определен индивидуальный диапазон терапевтического окна, поэтому для первой инъекции следует выбирать минимально эффективную дозу, которую при необходимости нужно увеличивать.

Односторонний блефароспазм и гемифациальный спазм

Первые проявления БСП нередко бывают односторонними, напоминая ГФС, однако отличительным признаком этих двух расстройств является положение брови в момент спазма. При БСП бровь втянута в орбиту, а при ГФС — приподнята (за счет спазма лобной мышцы).

Несмотря на то что ГФС является периферическим гиперкинезом (вследствие нейроваскулярного конфликта корешка лицевого нерва на основании мозга), лечение препаратом диспорт проводится аналогично одностороннему БСП. При ГФС препарат обычно вводится как в круговые мышцы глаза, так и в остальные мышцы лица, иннервируемые лицевым нервом (межбровные, спинки носа, скуловые, периоральные, подбородочные, платизму). С целью сохранения симметричности мимики при одностороннем БСП и ГФС инъекции целесообразно выполнять с двух сторон, при этом дозу для инъекции в нево-

влеченную сторону можно снизить на 25—50% по сравнению с вовлеченной стороной.

Практическая рекомендация: при инъекции в мышцы во избежание попадания раствора БТА в сосуд после введения иглы следует оттянуть поршень шприца и убедиться в отсутствии крови в нем. В случае попадания в сосуд следует извлечь иглу, прижать место инъекции и повторить введение.

Эффективность использования БТА

В сборнике официальных рекомендаций Европейской федерации неврологических обществ — EFNS, опубликованном в 2011 г., приведены согласованные данные этого общества и Общества двигательных расстройств — MDS по проблеме дистонии. Согласно этим рекомендациям, БТА рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения фокальных дистоний (БСП, ЦД). Лечение БТА было рекомендовано также Национальным институтом здоровья США еще в 1990 г. для пациентов с БСП, ОМД со смыканием челюстей и спастической кривошеей.

В нескольких Кокрановских обзорах были приведены результаты изучения эффективности лечения БТА при ЦД. В одном из них был приведен анализ данных 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием 680 пациентов. Была показана эффективность как единичных инъекций, так и последующих поддерживающих введений. Большинство отмеченных побочных явлений были незначительно выраженными. Они были представлены дисфагией, слабостью мускулатуры шеи, локальной болью в месте инъекции, сухостью во рту. Серьезные побочные явления отсутствовали. Еще в одном обзоре сравнивалась эффективность БТА и антихолинергических препаратов в лечении аналогичной патологии. На материале 66 пациентов показана существенно большая эффективность БТА.

В большом числе клинических исследований была подтверждена эффективность и безопасность применения препаратов БТА при лечении фокальных дистоний. Американская неврологическая академия рекомендует инъекции БТА в качестве метода выбора при лечении ЦД, а также для лечения БСП.

В литературе отмечена связь между дозой препарата и длительностью клинического эффекта; также отмечается корреляция между количеством зарегистрированных нежелательных явлений и общей дозой введенного препарата. В настоящее время в Европе прослеживается тенденция к использованию более низких доз препаратов БТА (чтобы снизить риск возникновения побочных эффектов). Однако в исследовании эффективности и безопасности лечения ЦД диспортом (международное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в США и России) была продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость дозы 500—1000 ЕД. Для минимизации риска возникновения побочных эффектов рекомендуется начинать лечение с 500 ЕД с последующей титрацией в зависимости от эффекта и чувствительности пациента. Было установлено, что терапия препаратами БТА показана при всех формах ЦД, и лечение должно быть начато максимально рано для профилактики развития вторичных осложнений. Введение препаратов БТА приводит к уменьшению боли, корригирует патологическую установку шеи и развитие мышечной дистрофии, улучшает качество жизни (включая депрессию).

Таким образом, к настоящему времени накоплен мировой опыт более чем 20-летнего применения диспорта в клинической практике, на основании которого установлена его безопасность и эффективность при лечении ряда неврологических заболеваний, в том числе у больных фокальными дистониями и ГФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Орлова О.Р., Артемьев Д.В.* Лечение токсином ботулизма фокальных дистоний и лицевых гиперкинезов. Неврологический журнал 1998; 3: 3: 28—32.
2. *Орлова О.Р., Яхно Н.Н.* Применение ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике. М: Каталог 2001; 208.
3. *Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е., Дутикова Е.М.* Ботулинический токсин типа А диспорт как основа лечения расстройств движений. Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса «Болезнь Паркинсона и расстройства движений» 2008; 217—222.
4. *Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Левин О.С.* Глава «Лечение экстрапирамидных расстройств ботулотоксином». В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М: МЕДпресс-информ 2002.
5. *Тимербаева С.Л.* Клиническая жизнь ботулинических токсинов. Атмосфера. Нервные болезни 2004; 2: 34—38.
6. *Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al.* EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011; 18: 1: 5—18.
7. *Berardelli A., Abbruzzese G., Bertolasi L. et al.* Guidelines for the therapeutic use of botulinum toxin in movement disorders. Italian Study Group for Movement Disorders, Italian Society of Neurology. Ital J Neurol Sci 1997; 18: 5: 261—269.
8. *Brashear A.* The botulinum toxins in the treatment of cervical dystonia. Semin Neurol 2001; 21: 1: 85—90.
9. *Ceballos-Baumann A.O.* Evidence-based medicine in botulinum toxin therapy for cervical dystonia. J Neurol 2001; 248: Suppl 1: 14—20.
10. *Defazio G., Berardelli A., Abbruzzese G. et al.* Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 1: 25—32.
11. *Defazio G., Livrea P.* Epidemiology of primary blepharospasm. Mov Disord 2002; 17: 1: 7—12.
12. *Albanese A. et al.* EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. European Journal of Neurology 2011; 18: 5—18.
13. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J Neurol 2000; 247: 787—792.
14. *Grandas F., Elston J., Quinn N., Marsden C. D.* Blepharospasm: a review of 264 patients. J of Neurol Neurosurg and Psychiatry 1988; 51: 767—772.
15. *Hallett M.* Blepharospasm: recent advances. Neurology 2002; 59: 9: 1306—1312.
16. *Hallett M., Evinger C., Jankovic J., Stacy M.* Update on blepharospasm: report from the BEBRF International Workshop. Neurology 2008; 71: 1306—1312.
17. *Jankovic J., Leder S., Warner D., Schwartz K.* Cervical dystonia: clinical findings and associated movement disorders. Neurology 1991; 41: 7: 1088—1091.
18. *Jankovic J.* Botulinum toxin in clinical practice. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 7: 951—957.

19. *Jankovic J*. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. Mov Disord 2004; 19: Suppl 8: 109—115.

20. *Jankovic J., Tsui J., Bergeron C*. Prevalence of cervical dystonia and spasmodic torticollis in the United States general population. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13: 7: 411—416.

21. *Keam S.J., Muir V.J., Deeks E.D*. Botulinum toxin A (Dysport®): in dystonias and focal spasticity. Drugs 2011; 71: 8: 1043—1058.

22. *Marchetti A., Magar R., Findley L. et al*. Retrospective evaluation of the dose of Dysport and BOTOX in the management of cervical dystonia and blepharospasm: the REAL DOSE study. Mov Disord 2005; 20: 8: 937—944.

23. *Nutt J.G., Muenter M.D., Melton L.J. et al*. Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. Adv Neurol 1988; 50: 361—365.

24. *Poewe W., Deuschl G., Nebe A. et al*. What is the optimal dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Results of a double blind, placebo controlled, dose ranging study using Dysport. German Dystonia Study Group J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 13—17.

25. *Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. et al*. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008; 70: 19: 1699—1706.

26. *Skogseid I.M., Malt U.F., Røislien J., Kerty E*. Determinants and status of quality of life after long-term botulinum toxin therapy for cervical dystonia. Eur J Neurol 2007; 14: 10: 1129—1137.

27. *Slawek J., Friedman A., Potulska A. et al*. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. Funct Neurol 2007; 22: 2: 95—100.

28. *Swope D., Barbano R*. Treatment recommendations and practical applications of botulinum toxin treatment of cervical dystonia. Neurol Clin 2008; 26: Suppl 1: 54—65.

29. *Truong D., Comella C., Fernandez H.H., Ondo W.G*. Dysport Benign Essential Blepharospasm Study Group. Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. Parkinsonism Relat Disord 2008; 14: 5: 407—414.

30. *Truong D., Brodsky M., Lew M. et al*. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia.On behalf of the Global Dysport Cervical Dystonia Study Group. Parkinsonism Relat Disord 2010; 16: 5: 316—323.

31. *Tsai C.P., Chiu M.C., Yen D.J. et al*. Quantitative assessment of efficacy of dysport (botulinum toxin type A) in the treatment of idiopathic blepharospasm and hemifacial spasm. Acta Neurol Taiwan 2005; 14: 2: 61—68.

32. *Wissel J., Kanovsky P., Ruzicka E. et al*. Efficacy and safety of a standardised 500 unit dose of Dysport (clostridium botulinum toxin type A haemaglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. J Neurol 2001; 248: 12: 1073—1078.