

Дистонические синдромы: современное состояние проблемы

В. С. Костич (Vladimir S. Kostić)

Институт неврологии Медицинского университета (Белград, Сербия)

Термин «дистония» был предложен Оппенгеймером в 1911 году и использовался для обозначения «синдрома постоянных мышечных сокращений, часто вызывающих повторяющиеся, «скручивающие» движения либо патологические позы туловища, шеи, рук, ног и спазмы мышц лица» [4]. Однако, существующие дефиниции не полностью покрывают весь спектр феноменологии дистонии. Именно поэтому L. Geuser и S. Bressman [5] выделили ряд дополнительных нижеследующих характеристик, важных для правильной диагностики дистонии.

- (1) Скорость сокращений может быть быстрой или медленной, но она поддерживается постоянной на пике движения.
- (2) Сокращения в одной и той же группе мышц почти всегда имеют стереотипный, повторяющийся характер (направленность движения, конкретный «сгибательный» паттерн, принимаемая поза и т.п.).
- (3) В гиперкинез стабильно вовлекается одна или более частей тела.
- (4) Гиперкинез обычно усиливается во время произвольных движений (*дистония действия*, или *акционная дистония*) и может иметь место только выполнении специальных заданий (*задачеспецифичная дистония*; например, писчий спазм, спазм музыканта и т.д.).
- (5) Гиперкинез может прогрессировать с вовлечением новых частей тела или появлением новых движений, сохраняющихся в покое. Чаще всего

распространение происходит на соседние части тела; как правило, чем моложе возраст манифестации дистонии, тем более велика вероятность ее генерализации.

- (6) Характер гиперкинеза обычно меняется с изменением позы.
- (7) Дистония усиливается при стрессе, усталости и, напротив, уменьшается после отдыха, сна или на фоне гипноза.
- (8) Определенные сенсорные стимулы между сокращениями – тактильные либо проприоцептивные (*жесты-антагонисты*, или *корректирующие жесты*) могут частично помогать контролировать дистонические движения. Например, легкое прикосновение к щеке уменьшает выраженность кривошеи. Интересно, что у некоторых пациентов такое улучшение может быть достигнуто даже не при реальном выполнении корректирующего жеста, а при его мысленном представлении.
- (9) На постоянные дистонические движения могут накладываться быстрые спазмы, напоминающие тремор.

Некоторые из перечисленных клинических признаков могут быть полезными в дифференцировании дистонии с другими типами дискинезий (например, направленность дистонии помогает отличить ее от миоклонии и тремора, а наличие стереотипного двигательного паттерна отличает дистонию от хореи, которая

длится постоянно и случайно «перетекает» от одной части тела к другой).

Эпидемиология

Дистония традиционно считается редким заболеванием, хотя она занимает третье по частоте место среди всех расстройств движений. Есть основания полагать, что в отношении дистонии имеет место существенная гиподиагностика и ложная диагностика, что связано с отсутствием специфических клинических критериев. Недавно G.Defazio et al. [2] провели анализ 14 опубликованных эпидемиологических исследований дистонии, соответствующих наиболее строгим методологическим критериям. Авторы предположили, что, с учетом вероятного процента гиподиагностики в конкретном регионе, наиболее точная оценка распространенности дистонии может быть следующей: 111 на 10^6 для дистонии с ранним началом среди евреев ашкенази в районе Нью-Йорка; 600 на 10^6 для поздней дистонии в северной Англии; 3000 на 10^6 для поздней дистонии в итальянской популяции старше 50 лет.

На основе больших когортных клинических исследований было установлено, что соотношение между случаями первичной и вторичной дистонии составляет 7:3.

Классификация

Классификация дистонии базируется на: а) распределении вовлекаемых частей тела; б) возрасте начала симптомов; в) этиологии (таблица 1).

Термин *первичная* торсионная дистония был предложен вместо длительно использовавшегося термина *идиопатическая дистония*. Для диагностики этого состояния должно быть соответствие следующим клиническим критериям:

- (1) дистония присутствует в качестве единственного симптома заболевания (за исключением тремора и, иногда, миоклоний, которые не противоречат диагнозу первичной дистонии);
- (2) отсутствие лабораторных и нейровизуализационных изменений, а также отсутствие драматического ответа на препараты леводопы (дофа-чувствительная дистония, по этой классификации, относится к вторичным формам — см. далее);
- (3) отсутствие анамнестических данных об известных патологических факторах (инфекция, травмы, токсины и т.п.), способных вызвать синдром дистонии.

Таблица 1. Классификация дистонии.

- А. По распределению (локализации) гиперкинеза:
1. фокальная (вовлечен один регион):
 - блефароспазм (форсированное, непроизвольное смыкание век)
 - оромандибулярная дистония (лицо, челюсти или язык)
 - спастическая дисфония (голосовые связки)
 - тортиколлис (мускулатура шеи)
 - писчий спазм (дистонические сокращения мышц руки, провоцируемые письмом);
 2. сегментарная (вовлечены ≥ 2 прилегающих областей тела);
 3. мультифокальная (вовлечены ≥ 2 неприлегающих областей тела);
 4. гемидистония (вовлечены ипсилатеральные рука и нога);
 5. генерализованная (вовлечены нога или ноги, туловище и еще одна часть тела).
- В. По возрасту начала симптомов:
1. с ранним началом (дебют в возрасте ≤ 20 –30 лет; обычно начинается с ноги или руки и часто прогрессирует с вовлечением других областей);
 2. с поздним началом (обычно начинается с шеи, краниальной мускулатуры или руки, тенденция к ограниченности гиперкинеза).
- С. По этиологии:
1. Первичные дистонии:
 - генетические формы;
 - спорадические формы.
 2. Вторичные дистонии:
 - синдромы «дистония-плюс»;
 - наследственно-дегенеративные дистонии;
 - дистония, вызванная приобретенными/экзогенными причинами;
 - дистония, ассоциированная с первичным паркинсонизмом.

Считается, что формы первичной торсионной дистонии и дистонии-плюс в большинстве случаев имеют генетическую причину. На сегодняшний день, как минимум, 16 различных типов дистонии могут быть дифференцированы генетически, и эти формы обозначаются как DYT1–15 (таблица 2).

Вторичные дистонии включают большую и разнообразную группу состояний, ведущих к дистонии, включая

наследственно-дегенеративные заболевания с известной нейроморфологической картиной, лекарственно-индуцированные дистонии и дистонии, обусловленные приобретенными причинами и внешними факторами (например, травма центральной и периферической нервной системы, инсульт, инфекции, демиелинизирующие и неопластические процессы).

Группа «дистония-плюс» включает дистонические синдромы, сочетающиеся с другими дополнительными неврологическими проявлениями; при этом результаты клинических и лабораторных исследований позволяют предполагать определенные нейрохимические нарушения без признаков нейродегенерации (дофа-чувствительная дистония, миоклонус-дистония, дистония-паркинсонизм с ранним началом симптомов).

Пароксизмальная дистония характеризуется кратковременными эпизодами дистонии, при нормальном неврологическом статусе между пароксизмами.

Наконец, псевдодистония включает обширный ряд самых разных заболеваний, сопровождающихся нарушениями позы, которые могут напоминать дистонию.

Патофизиология

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе первичной торсионной дистонии, остаются не до конца ясными. Большинство новейших данных по данному вопросу базируется на исследованиях, выполненных у больных с фокальными дистониями, особенно писчим спазмом. Можно выделить 3 основных звена патологического процесса [1]:

- (1) распространенное нарушение ингибиторных механизмов, ведущее к неточностям «фокусировки» и выбора требуемых движений;
- (2) патологическая адаптационная пластичность;
- (3) дезорганизация сенсомоторного процессинга и интеграции.

Таблица 2. различные моногенные формы дистонии

Форма	Тип дистонии	Тип наследования	Хромосомный локус	Ген
DYT1	Ранняя генерализованная торсионная дистония	АД	9q	GAG-делеция в гене DYT1
DYT2	АР торсионная дистония	АР	?	?
DYT3	X-сцепленная дистония-паркинсонизм (синдром lubag)	ХР	Xq	Мутации в гене DYT3
DYT4	Не-DYT1 торсионная дистония; шепотная дисфония	АД	?	?
DYT5	Дофа-чувствительная дистония; синдром Segawa	АД АР	14q 11q	GTP-циклогидролаза, тирозингидроксилаза
DYT6	Торсионная дистония смешанного типа с началом в юношеском возрасте	АД	8p	?
DYT7	Фокальная торсионная дистония с началом во взрослом возрасте	АД	18p	?
DYT8	Пароксизмальная некинезиогенная дискинезия	АД	2q	Регулятор миофибриллогенеза-1
DYT9	Пароксизмальный хореоатетоз с эпизодической атаксией и спастичностью	АД	1p	?
DYT10	Пароксизмальный кинезиогенный хореоатетоз	АД	16p-q	?
DYT11	Миоклонус-дистония	АД	7q	ε-саркогликан
DYT12	Дистония-паркинсонизм с быстрым началом	АД	19q	Na/K АТРаза, α3-субъединица
DYT13	Мультифокальная/сегментарная дистония	АД	1p	?
DYT14	Дофа-чувствительная дистония	АД	14q	?
DYT15	Миоклонус-дистония	АД	18p	?
DYT16	Дистония-паркинсонизм	АР	2q	PRKRA

Примечание: ? – неизвестен; АД – аутомно-доминантный; АР – аутомно-рецессивный; ХР – X-сцепленный рецессивный.

Например, эффективность сенсорных приемов (корригирующих жестов) в уменьшении выраженности дистонии позволяет предполагать патофизиологическую роль нарушений сенсомоторного взаимодействия. Травма периферических нервов — доказанный фактор, повышающий предрасположенность к дистонии — также может нарушать нормальные взаимоотношения афферентного и эфферентного потоков в процессе контроля частых и привычных двигательных актов, вызывая тем самым сенсомоторный дисбаланс.

До последнего времени при первичной торсионной дистонии не было описано сколь-нибудь постоянных нейроратологических изменений. Отсутствие клеточной дегенерации позволяет говорить о том, что в основе первичной торсионной дистонии лежат функциональные нарушения соответствующих нейронов. Однако недавно К. McNaught et al. [8] описали у 4 больных с ДYT1-дистонией перинуклеарные включения в клетках ретикулярной формации среднего мозга и околосредоводопроводного серого вещества, а также тау/убиквитин-иммунореактивные агрегаты в пигментированных нейронах компактной части черной субстанции и голубоватого пятна; эти изменения отсутствовали в контроле. Последние работы, выполненные с применением специальных режимов нейровизуализации (воксел-ориентированная морфометрия, диффузионно-тензорная МРТ), также показывают, что, в противоположность ранее существовавшему мнению, у пациентов с фокальной дистонией могут иметь место тонкие анатомические изменения вещества мозга [1].

Таким образом, высказывается предположение, что дистония является результатом генетической предрасположенности, реализуемой при триггерном воздействии средовых факторов (патологическое переутомление кисти при выполнении повторных движений, периферическая травма и др.).

Лечение

Если в области генетики и патофизиологии дистонии недавно достигнуты большие успехи, то прогресс в лече-

нии за последние годы был лишь минимальным (таблица 3). Счастливыми исключениями являются активно распространяющийся метод высокочастотной электро-стимуляции GPi (*globus pallidus internus*), а также перспективы получающей бурное развитие технологии подавления экспрессии гена путем использования интерферирующих РНК [1, 3, 6, 7].

Таблица 3. Лечение дистонии.

- А. Генерализованная и мультифокальная/ мультисегментарная дистония
1. лекарственные препараты:^{*а}
 - антихолинергические (тригексифенидил, 6–80 мг/день; бензтропин, 4–8 мг/день);
 - баклофен (включая интратекальное введение);
 - тетрабеназин;
 - бензодиазепины, карбамазепин, габапентин, дефенгидрамин, мексилетин, агонисты и антагонисты дофамина (по поводу последних препаратов нет единой точки зрения);
 2. инъекции ботулинического токсина (если есть определенный пораженный регион, вызывающий наиболее инвалидизирующие проявления);
 3. хирургия:
 - глубинная электростимуляция мозга (область GPi);
 4. поддерживающая/физическая терапия.
- Б. Фокальная дистония:
1. инъекции ботулинического токсина;
 2. поддерживающая/физическая терапия;
 3. хирургия
 - глубинная электростимуляция мозга (область GPi);
 - периферическая денервация.

*Примечание: * могут применяться и при фокальной дистонии; а у пациентов с генерализованной или фокальной дистонией неустановленной этиологии следует проводить пробу с карбидопой/леводопой или бензеразидом/леводопой с целью исключить дофа-чувствительную дистонию.*

Литература

1. Breakfield X.O., Blood A.J., Li Y. et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nature Rev. Neurosci.* 2008; 9: 222–234.
2. Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P., Berardelli A. Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 673–678.
3. EFNS Task Force. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13: 433–444.
4. Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden C.D., Fahn S. (eds.) *Movement Disorders 2*. London: Butterworths, 1987: 332–358.
5. Geyer L.H., Bressman S.B. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 780–790.
6. Gonzalez-Alegre P., Bode N., Davidson B.L., Paulson H.L. Silencing primary dystonia: lentiviral-mediated RNA interference therapy for DYT1 dystonia. *J. Neurosci.* 2005; 25: 10502–10509.
7. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 864–872.
8. McNaught K.S., Kapustin A., Jackson T. et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann. Neurol.* 2004; 56: 540–547.

Перевод с английского: С.Н. Иллариошкин.

Ботулинический токсин типа А (Диспорт) как основа лечения расстройств движений

О.Р. Орлова, С.Л. Тимербаева, С.Е. Хатькова, Е.М. Дутикова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Научный центр неврологии РАМН, Центр реабилитации Росздрава, Центр реабилитации инвалидов «Преодоление» (Москва)

Структура и механизм действия ботулотоксина

Ботулинический токсин типа А (БТ–А) – белок, состоящий из тяжелой (100 кД) и легкой (50 кД) цепочек, соединенных дисульфидным мостиком, представляет собой наиболее сильнодействующий токсин из 7 антигенно различных нейротоксинов, синтезируемых анаэробной бактерией *Cl. botulinum*. Высокая тропность БТ–А к холинергическим нервным окончаниям и его способность блокировать экзоцитоз ацетилхолина (АЦХ) в синаптическую щель нервно-мышечного синапса за счет деструкции белкового комплекса SNAP-25 позволяют достигнуть состояния долговременной химической денервации при локальном внутримышечном введении токсина. Клинический эффект БТ–А проявляется в виде мышечной релаксации и возможности коррекции нарушений тонуса мышц и движений. Однако терапевтическое действие БТ–А обратимо. Трансмиссия АЦХ восстанавливается путем спраутинга нервных терминалей и формирования новых синаптических контактов, что обычно происходит в течение 3–4 месяцев и вновь обеспечивает иннервацию парализованной мышцы. Поэтому инъекции БТ–А следует повторять.

Возможность использования терапевтического потенциала ботулинического токсина впервые была высказана J.Kerner в начале XIX столетия. Пророческое предсказание Кернера сбылось в 1981 г., когда офтальмолог A.Scott опубликовал первое сообщение о лечении косоглазия с помощью БТ–А. Он же проложил путь клиническим исследованиям БТ–А во многих медицинских специальностях – офтальмологии, неврологии, отоларингологии, педиатрии, гастроэнтерологии, урологии, косметологии и др. За прошедшие четверть века наметилась устойчивая тенденция к расширению как официальных, так и потенциальных показаний к терапии БТ–А.

Чистая форма ботулинического токсина типа А была выделена в 1920-х гг. в Калифорнийском Университете

д-ром Herman Sommer, а изолированную кристаллическую форму в 1946 году получил микробиолог и токсиколог Dr. Edward J. Schantz в Висконсинском университете. В 1949 году Burgen с коллегами продемонстрировал, что ботулинический экзотоксин блокирует передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах. В 1979 году Edward J. Schantz получил высокоочищенный ботулинический токсин типа А (БТА), пригодный для терапевтических целей, а упомянутый выше калифорнийский офтальмолог A.B.Scott успешно применил полученный чистый токсин для лечения косоглазия у людей. В 1989 г. в США было получено разрешение на клиническое применение препарата, который до 1992 года назывался Oculinum (с 1992 он стал называться Ботокс). В 1990 в Великобритании разрешен разрешен к применению препарат ботулотоксина А Диспорт. С того времени ботулотоксин типа А прочно завоевал репутацию самого эффективного, безопасного и популярного лекарственного средства для лечения мышечных спазмов. В 1994 году Ботокс, а в 1999 году Диспорт были зарегистрированы в России по неврологическим показаниям, а в 2004 году – также и по эстетическим показаниям. В настоящее время в мире продолжается тотальное расширение сфер применения ботулотоксина и синтез новых лекарственных форм различных серотипов.

При внутримышечной инъекции ботулотоксина развиваются 2 эффекта: прямое ингибирование терминалей альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование гамма-мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Клинически это проявляется в выраженном расслаблении инъецированных мышц и значительном уменьшении боли в них. При внутривенной инъекции развивается блокада постганглионарных симпатических нервов и прекращается потоотделение на 6–8 месяцев.

При локальном введении в терапевтических дозах ботулотоксин не проникает через гематоэнцефаличе-

ский барьер и не вызывает существенных системных эффектов. По-видимому, имеются минимальный пресинаптический захват и обратный аксональный транспорт из места его введения, что может служить основой для проявления дистантных эффектов препарата. Процесс пресинаптического расщепления транспортных белков ботулотоксином является необратимым и занимает в среднем 30–60 минут, поэтому специфический ботулинический антитоксин эффективен лишь в течение часа после поступления токсина к органам-мишеням. Несмотря на то, что клеточные эффекты развиваются очень быстро и необратимо, клиническое миорелаксирующее действие препарата после проведенной инъекции начинает проявляться через несколько дней: в мелких мышцах лица, гортани, кисти — через 2–7 дней, в крупных мышцах шеи, конечностей и туловища — через 7–14 дней, в коже и экзокринных железах — через 1–5 дней. Однако, имеются наблюдения как мгновенного наступления эффекта, так и отсроченного на 3–4 недели.

Клиническая сфера применения ботулотоксина может включать 4 группы различных синдромов:

- 1) гиперактивность поперечно-полосатых мышц (страбизм, гемифациальный спазм, блефароспазм, спастическая кривошея и другие фокальные дистонии, спастичность, ДЦП, ригидность, гиперфункциональные мимические морщины, тремор, тики и др.);
- 2) гиперактивность мышц сфинктеров (ахалазия кардии, нарушения мочеиспускания — детрузорно-сфинктерная диссинергия, спастический запор, геморрой и трещины прямой кишки, вагинизм);
- 3) гиперфункция экзокринных желез (гипергидроз, гиперсаливация, слезотечение);
- 4) болевые синдромы (миофасциальные и мышечно-тонические синдромы, головная боль напряжения, мигрень, лицевые боли).

Многие из перечисленных показаний официально зарегистрированы в большинстве стран мира, в том числе в России. По другим ведутся или уже успешно завершены клинические испытания по всем правилам доказательной медицины.

Размер поля денервации, вызываемой инъекцией токсина, зависит от дозы токсина и объема вводимого раствора. Наилучшие результаты достигаются при равномерном распределении препарата в несколько точек вдоль одной мышцы. Кроме того, более полная блокада

нервных терминалей наступает при инъекции токсина вблизи концевых моторных пластинок периферического нерва.

Биологическая активность препаратов БТ–А выражается в единицах, одна единица определяется как 50%-ная летальная доза для самок мышей Swiss–Webster с массой тела 18–20 г при интраперитонеальном введении. Во флаконе Диспорта содержится 500 ЕД БТ–А. Средние лечебные дозы препарата составляют 100–1500 ЕД. Хранится Диспорт при температуре от +5 до +8 °С. Рекомендуется использовать Диспорт в течение 8 часов после приготовления.

Физиологические и клинические эффекты ботулотоксина-А

К настоящему времени накопились факты, свидетельствующие о том, что эффекты БТА при лечении фокальных дистоний и других неврологических расстройств значительно сложнее и шире, чем временный локальный блок проведения в терминалях альфа-мотонейронов. По-видимому, имеется блокада как интрафузальных, так и экстрафузальных волокон, что может объяснить более широкую зону действия препарата после локального введения. Предполагается действие токсина и на терминали чувствительных волокон различной модальности. В частности, это может объяснить быстрый анальгетический эффект инъекции БТА. За счет механизма деафферентации рецепторов мышечных веретен и других видов чувствительных систем БТА может оказывать не прямые эффекты на вышележащие отделы ЦНС. При исследовании моторного потенциала выявлено уменьшение латентных периодов его компонентов, снижение активации париетальной коры и каудальной дополнительной моторной области при ПЭТ, изменение реципрокного торможения на уровне спинного мозга у больных с дистонией руки, отдельных компонентов стволовых тригеминальных и слуховых вызванных потенциалов.

Центральные механизмы действия БТА были исследованы нами при лечении больных краниальной дистонией (КД) и цервикальной дистонией (ЦД). В 25% случаев обнаружено дистантное действие: после инъекции препарата в мышцы одной области у больных с мультифокальной дистонией наблюдалось уменьшение дистонических расстройств в других областях. Этот эффект нельзя объяснить диффузией препарата в соседние мышечные группы, так как действие могло проявляться в

уменьшении дистонии в отдаленных мышцах (например, уменьшение проявлений писчего спазма при лечении ЦД и КД). При исследовании вызванных брюшных рефлексов было показано достоверное снижение интернейронной гиперактивности, характерной для дистонии, хотя и не достигающее нормальных показателей после первой инъекции. Уменьшение возбудимости спинальных интернейронов может свидетельствовать о воздействии БТА на нейрональные системы ЦНС через снижение афферентного потока к спинному мозгу. Такое опосредованное влияние ботулотоксина на стволовые и спинальные интернейроны может быть одним из наиболее вероятных объяснений дистантных эффектов, наблюдающихся в терапевтической практике. Ясно, что механизм действия ботулотоксина шире, чем только локальное миорелаксирующее действие. Клинические ремиссии в течении дистонии, нередко вызываемые инъекциями препарата, также, возможно, обусловлены тем, что вызываемая этим препаратом деафферентация рецепторов мышечных веретен способна привести к перестройке в нейродинамическом субстрате дистонии. Это позволяет считать БТА средством не только симптоматического, но и патогенетического лечения дистонии. Воздействие БТА на афферентные механизмы подтверждается также динамикой болевых проявлений: боль исчезает раньше, чем проявляется полное миорелаксирующее действие препарата.

Противопоказания к лечению ботулотоксином следующие: миастения, миастенические и миастеноподобные синдромы, повышенная чувствительность к компонентам препарата, гемофилия, воспалительный процесс в месте инъекции, беременность, лактация. Относительным противопоказанием (ограничением) является прием препаратов, влияющих на нервно-мышечную передачу: антибиотиков-аминогликозидов, эритромицина, тетрациклина, полимиксинов, кураре-подобных миорелаксантов.

Побочное действие БТА зависит, главным образом, от локализации инъецированных мышц и дозы препарата. Местные реакции наблюдаются 2–5 % случаев — микрогематомы (до 7 дней), боль в месте инъекции (до 1 суток). Системные реакции могут возникать при применении препарата в высоких дозах — незначительная общая слабость, гриппоподобные явления в течение недели. Реакции, связанные с распространением препарата на мышечные группы, расположенные вблизи места инъекции, зависят от области введения препарата.

При лечении блефароспазма, гемифациального спазма ожидаемым побочным эффектом является птоз (10–20% случаев), слезотечение (0,5–1%). Крайне редко (менее 0,1% случаев) могут развиваться эктропион, кератит, диплопия, энтропион, экхимоз. При инъекции в обидательные мышцы в 2–5% случаев может наблюдаться дисфагия, продолжающаяся 3–4 недели. Как правило, указанные побочные эффекты не требуют дополнительной терапии и регрессируют в пределах 1 месяца после инъекции. Не отмечено отрицательного влияния препарата на способность к вождению автомобиля и управлению движущимися механизмами.

Ботулотоксин в лечении расстройств движений

Ботулинотерапия двигательных расстройств представляет сегодня отдельный, хорошо изученный раздел неврологии. Научным и клиническим аспектам ботулотоксина посвящено множество исследований и фундаментальных монографий, в том числе в России [1, 3]. Не будет преувеличением сказать, что именно начало применения ботулотоксина дало всплеск интереса к изучению патофизиологии фокальных дистоний и других дискинезий.

Фокальные дистонии. Термин «дистония» используется для описания неврологического синдрома, характеризующегося продолжительными мышечными сокращениями, часто приводящими к повторяющимся деформирующим движениям и устойчивым патологическим позам в вовлеченных областях тела. Существующие классификации дистонических синдромов основаны на следующих пяти 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 (выделяют дистонию фокальную, сегментарную, мультифокальную, гемидистонию, генерализованную);
- 4) возраст начала — младенческий (до 2 лет), детский (2–12 лет), ювенильный (13–20 лет), зрелый (старше 20 лет);
- 5) этиология — первичная (идиопатические спорадические или семейные случаи) и вторичная (со специфической этиологией).

Первичная дистония является самой частой формой дистонии. Распространенность фокальных дистоний, дебютирующих в зрелом возрасте, в США составляет не менее 40 на 100 тыс. населения, в Европе – 15–16 на 100 тыс. населения, из них цервикальная дистония – 5,7, блефароспазм – 3,6, писчий спазм – 1,4, ларингеальная дистония – 0,67, дистония конечностей – 0,21, оромандибулярная – 0,09 на 100 тыс. населения. Женщины преобладают во всех группах.

Наиболее распространенными формами фокальных дистоний являются: краниальная дистония (КД), включающая синдромы блефароспазма, оромандибулярной дистонии, ларингеальной и фарингеальной дистонии; цервикальная дистония (ЦД); писчий спазм (ПС) и другие «профессиональные» дистонии (у машинисток, телеграфистов, музыкантов и др.). Редкой формой является фокальная дистония стопы. Фокальные дистонии поражают лиц трудоспособного возраста, высока степень социальной дезадаптации и инвалидизации больных вследствие формирования у них выраженного функционального дефекта (функциональной «слепоты» при блефароспазме, нарушения речи, жевания и глотания – при оромандибулярной и фарингеальной дистонии, голосообразования – при ларингеальной дистонии, удержания головы в прямом положении – при ЦД, нарушения письма – при ПС и т.д.).

Наиболее распространенным в мире способом лечения фокальных дистоний являются повторные локальные инъекции токсина ботулизма. Предпочтительнее, чтобы лечение фокальных дистоний ботулотоксином проводил врач-невролог, специализирующийся и имеющий опыт и интерес в области двигательных расстройств, поэтому следует приветствовать организацию амбулаторных клинических центров двигательных расстройств и ботулинотерапии. Оптимальная доза для локального внутримышечного введения при лечении блефароспазма составляет 120–200 ЕД Диспорта на 1 процедуру, при лечении спастической кривошеи – 500–800 ЕД Диспорта (на 1 процедуру). Инъекции повторяются 2–3 раза в год, однако нередки случаи, когда повторные инъекции индуцируют ремиссию в течении заболевания, и последующие инъекции могут производиться по мере необходимости, иногда 1 раз в 2–3 года.

К. R. Kessler и соавт. [3] провели первое проспективное исследование длительной эффективности 16 введений Диспорта в период свыше 4 лет у больных ЦД и показали, что терапия БТ–А является безопасной и дает хорошие

стабильные результаты даже после 5 лет лечения. При этом степень эффекта не зависела от тяжести заболевания, сложности паттерна ЦД, возраста начала болезни, ее длительности, половой принадлежности больного или дозы препарата. Данные исследования показали, что у большинства больных выраженное улучшение происходит после нескольких первых инъекций со стабилизацией состояния между 4-м и 8-м введениями. В связи с этим истинное качество лечения не может быть правильно оценено до 6-й или 8-й инъекции, особенно у больных с недостаточным начальным эффектом [8].

Поскольку терапия БТ–А подразумевает проведение регулярных повторных инъекций, вопрос безопасности лечения на протяжении длительного периода очень важен. Опубликованные исследования долгосрочного применения БТ–А подтверждают сохранение благоприятного профиля безопасности. Наблюдавшиеся при этом нежелательные явления обычно локализовались в месте инъекции, были легкой или умеренной степени выраженности, являлись обратимыми и несистемными. Мета-анализ безопасности и переносимости БТ–А показал, что единственными побочными эффектами, которые наблюдались достоверно чаще при лечении ЦД и БСП в сравнении с контролем, были локальная слабость и птоз [9]. В целом результаты рандомизированных контролируемых испытаний и опыт многолетнего применения БТ–А в клинике характеризуют данный метод лечения как **безопасный**, с потенциально более низким риском осложнений в сравнении с альтернативными видами терапии.

Гемифациальный спазм. Гемифациальный спазм (ГФС) – периферический миоклонический гиперкинез, проявляющийся кратковременными произвольными сокращениями мышц одной половины лица, иннервируемых лицевым нервом (все мимические мышцы, *m. platyzma* и *m. stapedius* в среднем ухе). Самая частая причина ГФС – раздражение или компрессия корешка лицевого нерва в месте его выхода из варолиева моста аномально расположенной артерией на основании мозга. Кроме того, другие процессы в области мосто-мозжечкового угла (опухоль) могут проявляться симптомами ГФС, поэтому нейровизуализация (МРТ головы) должна проводиться каждому пациенту для исключения объемного процесса. ГФС возникает в зрелом возрасте, чаще у женщин и в 70–90% – на левой половине лица. Стойкий эффект может дать хирургическое лечение (микроваскулярная декомпрессия), однако операция на задней

черепной ямке всегда связана с риском для жизни. Инъекции ботулотоксина являются средством выбора для большинства больных ГФС. Тактика инъекций – такая же, как при блефароспазме, но только с одной стороны. Доза Диспорта – 60–100 ЕД на 1 процедуру.

Опубликованный отчет о долгосрочном лечении ГФС Диспортом продемонстрировал его высокую эффективность и безопасность, которые сохранялись на протяжении 12 лечебных сессий [7]. Так, только 3% курсов инъекций оказались неэффективными, но при последующем лечении реакция на препарат все же имела место.

Спастичность и ДЦП. Лечение спастичности и детского церебрального паралича – всегда этапное, комплексное. Предпочтительнее, чтобы оно проводилось в специализированных центрах, где ботулотоксину отведена своя ключевая роль в ряду других реабилитационных методик. Задачи лечения ботулотоксином спастичности у взрослых должны быть реалистичными: улучшение функциональных возможностей, лечение боли и мышечных спазмов, облегчение физиотерапевтических занятий, облегчение ухода за обездвиженным больным, устранение косметического дефекта, улучшение функциональных возможностей, лечение нарушений мочеиспускания (спазм сфинктера), в итоге – как можно более ранняя активизация больного.

Функциональные результаты применения БТА в лечении спастичности очевидны: увеличение скорости ходьбы, длины шага, увеличение функциональных возможностей руки, улучшение управления инвалидной коляской, облегчение обслуживания обездвиженных больных, предупреждение скелетно-мышечных осложнений (контрактур, подвывихов, мышечных спазмов и др.) и косметических дефектов.

Среди факторов, влияющих на эффективность терапии спастичности с помощью БТ–А, дополнительно выделяют сочетание инъекций с физиотерапией и другими реабилитационными методиками. Комбинированное применение различных видов лечения на ранней стадии восстановления (менее 12 месяцев после инсульта) может улучшить долгосрочную мобильность пациентов. Изучение безопасности и эффективности повторных курсов лечения постинсультной спастичности руки показало, что внутримышечные инъекции 1000 ЕД Диспорта с интервалами в 12 недель являются эффективным, безопасным и хорошо переносимым пациентами методом лечения, не приводящим к повышенной

частоте развития побочных эффектов [6]. Инъекции БТ–А (400–750–1000–1500 ЕД Диспорта) также способствуют объективному функциональному улучшению ходьбы у пациентов со спастическим эквиноварусом стопы после перенесенного инсульта [2, 4, 10].

Цели лечения спастичности при ДЦП можно разделить на краткосрочные и долгосрочные. Краткосрочные – улучшить функцию конечности, уменьшить боль и дискомфорт, улучшить самообслуживание. Долгосрочные – предотвратить изменения в мышечной ткани, удлинить мышечные волокна, улучшить рост конечности, предотвратить развития динамичных и фиксированных контрактур, предотвратить изменения в сухожилиях, деформаций и дистопий суставов и скелета в более позднем периоде, избежать или отодвинуть сроки операции. Применение ботулотоксина при ДЦП показано при относительной сохранности функции мышц, в случаях динамичной (не фиксированной) контрактуры, при возможности использования в реабилитации функции мышц синергистов и антагонистов, при сохранности мотивационного поведения. В России ботулотоксин включен в обязательном порядке в стандарт лечения ДЦП.

Многие исследования свидетельствуют о положительных эффектах инъекций БТ–А в плане повышения диапазона движений, снижения мышечного тонуса или улучшения походки у пациентов, страдающих ДЦП. К особенностям применения БТ–А в детской практике относятся введение токсина в растущую мышцу и расчет требуемой дозы с учетом веса пациента. Ретроспективное многоцентровое исследование с наибольшим числом наблюдений (758 больных) было проведено А.М.О. Vakhait, сообщившим о достижении при ДЦП хорошего клинического эффекта со средней длительностью 19 недель в 82% случаев введения БТ–А. Главной целью применения Диспорта в этом исследовании являлось улучшение функционального статуса больных [5].

Данные о дозах диспорта у детей варьируют у разных авторов и по нашему личному опыту – от 20 ЕД/кг до 30 ЕД/кг. Рекомендации исследователей относительно наиболее благоприятного возрастного диапазона для лечения БТ–А детей, страдающих ДЦП, достаточно схожи. Средний возраст пациентов в большинстве публикаций составлял 5–6 лет. Пути повышения эффективности БТ–А при ДЦП включают корректный отбор больных, корректный выбор мышц–мишеней, обязательное сочетание с физиотерапией и другими методами реабилитационной программы.

Заключение

Результаты многочисленных исследований и наш личный многолетний опыт свидетельствуют о том, что инъекции препаратов БТ—А являются методом лечения с высоким терапевтическим потенциалом. Локальное применение БТ—А отчетливо ослабляет дистонические

и недистонические гиперкинезы, снижает выраженность спастичности, улучшая тем самым качество жизни больных и их функциональные возможности. Терапия БТ—А хорошо переносится пациентами и характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Литература

1. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение токсина ботулизма типа А в клинической практике. М., 2000.
2. Скоромец А.А., Тиммербаева С.Л., Коренко Л.А. и др. Использование ботулинического токсина типа А (диспорта) в лечении спастичности нижней конечности после перенесенного инсульта: двойное слепое проспективное плацебо-контролируемое испытание. Неврол. журн. 2001; 5: 34–37.
3. Тиммербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Левин О.С. Лечение экстрапирамидных расстройств ботулотоксином. В кн.: В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин (ред.) Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002: 567–77.
4. Abbruzzese G., Lentino C., Diociaiuti S. et al. Baropodometric analysis of stance in stroke patients treated with botulinum toxin type A for spastic equinovarus foot. Arch. Pharmacol. 2002; 365 (suppl.2): R9.
5. Bakheit M.O. Dysport® (Botulinum toxin type A) in the management of pediatric spasticity associated with cerebral palsy: results of a retrospective, multicentre study. Mov. Disord. 1999; 15 (Suppl.2): 46.
6. Bakheit A.M.O., Fedorova N.V., Skoromets A.A. et al. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 1558–1561.
7. Jitpimolmard S., Tiamkao S., Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of hemifacial spasm: a report of 175 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1998; 64: 751–777.
8. Kessler K.R., Skutta M., Benecke R. Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: efficacy, safety and antibody frequency. J. Neurol. 1999; 246: 265–274.
9. Newmann W.J., Davis T.L., Padaliya B.B. et al. Botulinum toxin type A therapy during pregnancy. Mov. Disord. 2004; 19: 1384–1385.
10. Pittock S.J., Moore A.P., Hardiman O. et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. Cerebrovasc. Dis. 2003; 15: 289–300.

Результаты двусторонней электростимуляции медиального сегмента бледного шара при торсионной дистонии

*А.А. Томский, В.А. Шабалов, А.В. Декопов, Э.Д. Исагулян, Е.М. Салова
НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН (Москва)*

Дистония представляет собой двигательное расстройство, характеризующееся меняющимся, неравномерным распределением мышечного тонуса в отдельных частях тела, сопровождающееся своеобразными гиперкинезами, которые приводят к формированию патологических установок конечностей и туловища. В зависимости от этиологии заболевания различают первичную дистонию и вторичные дистонические синдромы. Первичная (идиопатическая) дистония большинством исследователей рассматривается как гетерогенное наследственное заболевание, обусловленное несколькими мутантными генами, преимущественно с аутосомно-доминантным типом наследования (реже встречается аутосомно-рецессивное и X-сцепленное рецессивное наследование). По области преимущественного распространения гиперкинезов различают фокальную, сегментарную, мультифокальную и генерализованную формы. Низкая эффективность медикаментозного лечения и повторных инъекций ботулинического токсина может являться показанием к хирургическому лечению дистонии. В зависимости от формы заболевания, современные подходы к хирургическому лечению дистонии различаются.

При генерализованной дистонии до настоящего времени наиболее эффективны хирургические вмешательства на глубоких структурах головного мозга. В период широкого применения стереотаксических деструкций для разрушения использовались различные подкорковые структуры. Наиболее часто, начиная с 50-х годов XX века (Cooper, 1953), использовалась таламотомия. Результаты лечения больных с первичной и вторичной дистонией существенно не различались. Положительные результаты получены у 25-80% больных. Лучшие результаты отмечались после двусторонних и комбинированных деструкций. При этом частота неврологических осложнений (псевдобульбарный паралич и дизартрия, атаксия, парезы, когнитивные расстройства)

увеличивалась пропорционально числу повторных операций. В отдаленном периоде количество положительных результатов уменьшалось (Сунгуров, 1998; Tasker, 1988).

В 90-е годы XX века широкое распространение получила вентролатеральная паллидотомия, сначала для лечения медикаментозных дискинезий при болезни Паркинсона (Laitinen, 1992), а затем и для лечения дистонии (Iacono, 1996; Lozano, 1997; Vitek, 1998). Отмечена более высокая эффективность двусторонней паллидотомии при первичной дистонии, нарастание степени клинического улучшения в отдаленном периоде, меньшее количество неврологических осложнений в сравнении с таламотомией (Lozano, 2000, Yoshor, 2001).

При спастической кривошее положительные результаты хирургического лечения были получены как при деструкциях глубоких структурах головного мозга, так и при различных вариантах операций на мышцах и нервных структурах, иннервирующих мышцы, участвующие в патологической установке головы. Сравнение эффективности и отдаленных результатов лечения спастической кривошеи различными методами привело к наибольшему распространению селективной периферической денервации мышц шеи (Bertrand, 1987). Начало широкого использования препаратов ботулинического токсина значительно уменьшило потребность в хирургическом лечении спастической кривошеи. Лечение ботулиническим токсином неэффективно или малоэффективно у 6-14% пациентов, в основном, у больных с ретро- и антероколлизом. При длительном применении эффективность проводимого лечения может снижаться.

Современной тенденцией в функциональной нейрохирургии экстрапирамидной патологии является переход от деструктивных операций (паллидотомия, таламотомия, периферические денервации) к недеструктивной высокочастотной электростимуляции (ЭС) глубоких

структур головного мозга. Основным преимуществом метода является обратимость и регулируемость ЭС, что позволяет избежать стойких неврологических осложнений, ранее отмечавшихся после деструкций (Benabid, 1987, 2006; Lang, 1998, 2006; Jankovic, 2001).

С 2002 года в НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН оперировано 32 пациента с различными формами дистонии. Всем пациентам стереотаксическая имплантация электродов в область GPI (globus pallidus internus) проведена с двух сторон в течение одной операции. Для стереотаксического планирования использовались модифицированный аппарат Riechert-Munding (ВНИИОФИ) и аппарат CRW (Radionics). С 2008 года мы используем стереотаксический аппарат Leksell G (Elekta) с компьютерным программным обеспечением Leksell G SurgiPlan, которое позволяет проводить расчеты «точек-целей» и моделирование операции на основе данных МРТ и КТ в режиме 3D-реконструкции, что позволяет повысить точность манипуляции. После периода тестовой стимуляции и подтверждении корректного положения электродов по данным КТ и/или МРТ больным имплантировался подкожный генератор импульсов Kinetra™ (Medtronic). В послеоперационном периоде для каждого пациента подбирались индивидуальная программа нейростимуляции.

Особенностью ЭС GPI является отсроченный окончательный результат лечения. Критерием благоприятного прогноза является снижение тяжести двигательных расстройств в течение первых суток нейростимуляции. В дальнейшем тяжесть двигательных нарушений продолжает снижаться и достигает максимума к 9-12 месяцам после операции.

В настоящем сообщении представлены результаты лечения 19 пациентов (11 мужчин, 8 женщин), срок казначественного наблюдения которых составил минимум 1 год (от 1 до 6 лет). Возраст больных — $31,4 \pm 12,7$ года, длительность заболевания — $8,4 \pm 6,2$ лет. Генерализованная и сегментарная формы имели место у 13 пациентов. В 9 случаях диагностирована первичная дистония (в том числе с мутацией в гене *DYT-1* — у 2 больных), в 4 случаях — вторичная дистония (2 случая ДЦП, посттравматическая и постинфекционная дистония). Тестирование на носительство мутации (делеции GAG) в гене *DYT-1* проводилось в ДНК-лаборатории нейрогенетического отделения Научного центра неврологии РАМН (Н.И. Миклина). Среди 6 пациентов с фокальной дистонией (во всех случаях — первичная спа-

стическая кривошея) у 1 пациента отмечался ретроколлиз, у 5 — тортиколлис.

Показанием к операции явилась инвалидизация пациентов вследствие заболевания при низкой эффективности консервативного лечения. Динамика неврологического статуса исследовалась по шкале Fahn-Marsden для генерализованной и сегментарной форм, а также шкале Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale для спастической кривошеи. Общая эффективность лечения оценивалась по шкале исходов хирургического лечения дистонии GOS (Global Outcome Scale) Техасского методического госпиталя.

При первичной генерализованной и сегментарной дистонии в 7 случаях из 9 отмечено значительное уменьшение тяжести двигательных расстройств с выраженным улучшением функции (на 4 балла по шкале GOS), в 1 случае — умеренное уменьшение двигательных расстройств с улучшением функции (3 балла по шкале GOS). Высокая эффективность ЭС GPI при первичной генерализованной дистонии в нашем наблюдении согласуется с данными современной литературы. Только в одном случае мы отметили минимальное уменьшение двигательных нарушений без улучшения функции (1 балл GOS). У данного пациента наряду с положительным результатом анализа на мутацию *DYT-1* имелись указания на перинатальную патологию.

При вторичной генерализованной и сегментарной дистонии результаты оказались значительно хуже. В 2 случаях (посттравматическая дистония, ДЦП) из 4 отмечены минимальные положительные изменения в неврологическом статусе (1 балл по шкале GOS). В 2 других случаях (постинфекционная дистония, ДЦП) результат был оценен как 2 балла GOS (минимальное или умеренное уменьшение двигательных нарушений с минимальным улучшением функции или его отсутствием), что не оказало существенного влияния на качество жизни пациентов.

При спастической кривошее результаты распределились следующим образом: при ретроколлизе — 4 балла GOS, при тортиколизе в 2 случаях — 4 балла GOS, в 2 случаях — 3 балла GOS, в 1 случае — 2 балла GOS.

В трех случаях в связи с недостаточным эффектом нейростимуляции больные были повторно оперированы. Пациентам была проведена реимплантация одного (2 случая) или двух электродов (1 случай) для нейростимуляции. Во всех случаях повторная операция улучшила окончательный результат лечения. Стойких

неврологических осложнений не отмечено. Преходящие неврологические расстройства (дизартрия, парезы в конечностях, фосфены) отмечались на этапах подбора программы нейростимуляции и устранялись изменением программы нейростимуляции.

Таким образом, хроническая двусторонняя электростимуляция медиального сегмента бледного шара является эффективным и малотравматичным методом лечения первичной генерализованной и сегментарной торсионной дистонии. При низкой эффективности кон-

сервативного лечения данных пациентов целесообразно направлять к функциональному нейрохирургу до наступления инвалидизации и глубокой социальной дезадаптации. При спастической кривошее электростимуляция медиального сегмента бледного шара представляет собой вспомогательный метод лечения и может быть рекомендована в случаях низкой эффективности повторных инъекций ботулинического токсина (не менее 4–5 проведенных инъекций).

Литература

1. Alterman R., Snyder B. Deep brain stimulation for torsion dystonia. In: Operative Neuromodulation, vol.2. Acta Neurochir. 2007; 97 (Suppl.): 191–200.
2. Krauss J.K. Deep brain stimulation for treatment of cervical dystonia. In: Operative Neuromodulation, vol.2. Acta Neurochir. 2007; 97 (Suppl.): 201–206.
3. Villavicencio A., Friedman A. Surgery for spasmodic torticollis. In: Movement Disorders Surgery. Basel: Karger, 2000, vol 15: 296–330.
4. Yohshor D., Hamilton W., Desaloms J. et al. Stereotactic surgery for dystonia. In: Movement Disorders Surgery. Basel: Karger, 2000, vol. 15: 279–295.

Нейрохирургические подходы к реабилитации больных со спастичностью

*А.В. Декопов, В.А. Шабалов, Э.Д. Исагулян, А.А. Томский, Е.М. Трошина
НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н.Бурденко РАМН (Москва)*

Спастичностью называют пружинящее сопротивление мышц при их пассивном растяжении, которое характеризуется зависящим от скорости растяжения мышцы усилением тонического стретч-рефлекса (рефлекса на растяжение мышцы), что сопровождается повышением сухожильных рефлексов и мышечными клонусами.

Этиология спастических синдромов разнообразна и включает как церебральную, так и спинальную патологию. У детей доминирующей причиной развития спастических синдромов являются детские церебральные параличи. Во взрослой популяции к возникновению спастических парезов в основном ведут позвоночно-спинномозговая травма, нарушения церебрального и спинального кровообращения, а также рассеянный склероз.

В развитии спастического синдрома большая роль придается ослаблению влияний центров экстрапиримидной системы на сегментарный аппарат спинного мозга, что приводит к:

- 1) нарушению пресинаптического торможения 1А-волокон, повышению тонуса α -мотонейронов и

патологической активации дуги миотатического рефлекса;

- 2) растормаживанию α -мотонейронов и нарушению реципрокного торможения мотонейронов мышц-антагонистов, а также к появлению феномена ко-контракции.

При этом нарастание активности тонических мотонейронов приводит к повышению тонуса мышц, а активация фазических мотонейронов является причиной мышечных клонусов.

Причиной повышения мышечного тонуса считается нарушение медиаторного баланса в различных системах сегментарного контроля, пресинаптическое 1А-торможение, реципрокное торможение, возвратное торможение, постактиваационная депрессия и некоторые другие.

Возникновение спастичности приводит к нарушению выполнения произвольных движений и формированию миогенных контрактур. В случае длительного существования спастического синдрома происходит дегенерация интра- и экстрафузальных волокон нервно-

мышечных синапсов, что в конечном итоге ведет к фиброзу мышечных волокон.

Изменения происходят также и в суставно-связочном аппарате: динамические мышечные контрактуры, вызванные спазмированными мышцами, переходят в фиксированные, что сопровождается укорочением сухожилий и формированием анкилозов в суставах. Все это приводит к грубой инвалидизации больных.

Для клинической картины спастичности характерно появление феномена «складного ножа» — более сильное сопротивление пассивному сгибанию-разгибанию в начале движения и снижение сопротивления в конце. Феномен «схватывания» проявляется в значительном усилении мышечного сопротивления при резком пассивном движении. Также характерно усиление сухожильных и надкостничных рефлексов, появление патологических рефлексов и мышечных клонусов.

Для количественной оценки тяжести спастического синдрома используется стандартная шкала Ashworth [3], для оценки возможностей передвижения — шкала Agens [2] и шкала GMFM-66 [4].

К физиологическим методам оценки спастического синдрома относятся методы стимуляционной миографии: регистрация М-ответа, Н-рефлекса и F-волны. Эти показатели позволяют оценить степень возбудимости дуг миотатических рефлексов. При этом большое значение имеет соотношение амплитуды Н-рефлекса и М-ответа (Н/М), так как этот показатель позволяет количественно оценить возбудимость α -мотонейронов. В норме значение Н/М находится в пределах 40-90%. Увеличение этого показателя свидетельствует о снижении нисходящих тормозных влияний и повышении возбудимости α -мотонейронов.

Задачами лечения спастического синдрома являются: профилактика развития фиксированных контрактур, оптимизация ухода за больными, увеличение реабилитационных возможностей. Все методы лечения спастического синдрома так или иначе предполагают воздействие на дугу миотатического рефлекса. К ним относятся следующие виды воздействий:

- 1) рефлекторные — грязевые аппликации, озокерит, парафин, песок, водные и тепловые процедуры;
- 2) фармакологические — миорелаксанты центрального действия, ботулотоксин;
- 3) хирургические — деструктивные операции на спинном мозге, корешках и периферических нервах, хроническое интратекальное введение бак-

лофена, хроническая электростимуляция спинного мозга.

Принцип действия всех этих методов заключается в снижении патологической активности в дуге миотатического рефлекса, за счет чего достигается уменьшение мышечного тонуса.

При формировании фиксированных контрактур широко применяется ортопедохирургическое лечение, предполагающее восстановление нормального объема движений в суставах и коррекцию опорно-двигательных нарушений.

Фармакотерапия является начальным звеном в лечении спастического синдрома. Противоспастические препараты по механизмам действия подразделяются на центральные и периферические. Препараты центрального действия (баклофен, диазепам, тизанидин, мидокалм) влияют на медиаторные системы сегментарного уровня, препараты периферического действия (дантролен) влияют на нервно-мышечную передачу.

При неэффективности фармакотерапии прибегают к использованию нервно-мышечных блокад. Наиболее применимым препаратом для осуществления блокад на сегодняшний день является ботулотоксин А. Ботулотоксин вызывает функциональный блок проведения потенциалов действия через нервно-мышечный синапс за счет накопления в пресинаптических терминалиях и нарушения выделения ацетилхолина. После введения препарата регресс спастичности происходит в течение 1-2 недель. Стойкий клинический эффект сохраняется до 3-6 месяцев. Падение эффекта связывают с регенерацией мышцы и формированием новых нервно-мышечных синапсов. Длительное применение ботулотоксина у больных, страдающих локальными формами спастичности, приводит к значительному улучшению ходьбы и функций верхних конечностей. Однако при тяжелых спастических парапарезах и тетрапарезах эффективность данного метода недостаточна. Применение высоких доз токсина (более 1000 ЕД) чревато развитием системных осложнений. В этом случае используются нейрохирургические методики.

Хроническая интратекальная инфузия баклофена (лиорезала) предполагает непосредственное введение препарата в цереброспинальную жидкость при помощи имплантируемых помп. Баклофен, попадая в ликвор, связывается с ГАМК-ергическими рецепторами α -мотонейронов, что приводит к снижению их тонической активности и регрессу спастичности. Показаниями для

применения данной методики служат спастические тетрапарезы и гемипарезы [5]. Для оценки эффективности предстоящей интратекальной терапии, производится баклофеновый скрининг-тест. Он заключается в болюсноэндолюмбальном введении 50 мкг баклофена. Снижение мышечного тонуса на 1 балл и более свидетельствует о положительном результате скрининг-теста, что служит основанием для имплантации помпы.

Помпа содержит в себе резервуар для хранения лиорезала и устройство для дозированной подачи препарата в ликвор. Лиорезал из резервуара поступает в люмбальный катетер, который имплантируется в субарахноидальное пространство спинного мозга. Скорость интратекальной инфузии устанавливается индивидуально и задается при помощи программатора врача. Подзарядка помпы лиорезалом осуществляется посредством чрескожной инъекции препарата, в среднем эта процедура требуется 1 раз в 2-3 месяца.

Методика хронической электростимуляции спинного мозга основана на воздействии высокочастотного электрического тока (100-150 Гц) на структуры заднего рога, что приводит к функциональному блоку проведения потенциалов действия. Возникающая при этом функциональная деафферентация α -мотонейронов приводит к снижению мышечного тонуса. Показанием для применения данной методики служит спастический нижний парапарез [1, 7]. Система для электростимуляции состоит из электродов, имплантируемых в заднее эпидуральное пространство спинного мозга на уровне поясничного утолщения, и нейростимулятора, обычно размещаемого в подкожной жировой клетчатке живота. Для эффективного снижения мышечного тонуса в большинстве случаев используется периодический режим стимуляции: 3-6 раз в день по 10-60 минут. Параметры электростимуляции подбираются индивидуально.

Деструктивные нейрохирургические вмешательства предполагают разрушение цепи миотатического рефлекса, что приводит к понижению мышечного тонуса. Это производится на различных уровнях:

А) на уровне сенсорных корешков спинного мозга – ризотомия;

Б) на уровне входа 1А-афферентов в спинной мозг – DREZ-томия;

В) на уровне двигательных волокон периферических нервов – невротомия.

В настоящее время из деструктивных вмешательств наиболее часто применяется задняя селективная ризотомия на поясничном и шейном уровнях. Сутью операции является селективное пересечение задних сенсорных корешков: от 50% до 75% их объема. Во время операции применяется электрофизиологический мониторинг: пересекаются только те фасцикулы, при электростимуляции которых получают высокоамплитудные тонико-клонические моторные ответы.

Данная операция приводит к устойчивому снижению мышечного тонуса. Однако в ряде случаев после вмешательства может развиваться диффузная мышечная слабость, что значительно затрудняет реабилитационное лечение и может ухудшать функциональный прогноз больных [6]. Поэтому деструктивные методики применяют как правило у больных без существенных перспектив для двигательной реабилитации (для облегчения ухода), либо в случае неэффективности других нейрохирургических методов коррекции спастического синдрома.

В докладе представлен собственный многолетний опыт авторов по применению хронической нейростимуляции спинного мозга, задней селективной ризотомии и интратекальному введению баклофена для коррекции спастичности.

Литература

1. Шабалов В.А., Декопов А.В., Трошина Е.М., Предварительные результаты лечения спастических форм ДЦП методом хронической эпидуральной нейростимуляции поясничного утолщения спинного мозга. Журн. вопр. нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко 2006; 3: 10–13.
2. Arens L.J., Leary P.M., Goldsmid R.B. Experience with botulinum toxin in the treatment of cerebral palsy. S. Afr. Med. J. 1997; 87: 1001–1003
3. Damiano J., Quinlivan B., Owen P. et al. What does the Ashworth scale really measure and are instrumented measures more valid and precise? Dev. Med. Child Neurol. 2002; 44: 112–118.
4. Dianne J.R. Motor Function Measurement. User's manual. Ontario: Mc. Master University, 2002.
5. Emery E. Intrathecal baclofen. Literature review of the results and complications. Neurochirurgie 2003; 49: 276–288.
6. Peter J., Arens L. Selective posterior rhizotomy for the management of cerebral palsy spasticity. A 10-year experience. S. Afr. Med. J. 1993; 83: 745–747.
7. Pinter M. Epidural electrical stimulation of posterior structures of the human lumbosacral cord: control of spasticity. Spinal cord 2000; 38: 524–531.