

Изменение характера дистонического гиперкинеза у больных спастической кривошеей под влиянием повторных инъекций ботулотоксина типа А

С.А. Лихачев, Т.Н. Чернуха

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

Представлены данные 6-летнего наблюдения за 101 больным со спастической кривошеей (СК), получавшим регулярное лечение ботулотоксином типа А (БТА) в Белоруссии. Группу сравнения составили 74 пациента с СК, получавшие традиционное медикаментозное лечение без БТА. Выявлен стабильный позитивный эффект БТА при повторных введениях препарата через 6–10 месяцев. На фоне повторных инъекций ботулотоксина возросло количество комбинированных форм СК, увеличилось число случаев ретро- и латероколлиса, у части больных был выявлен симптом «штыка». Изменение позной установки головы потребовало изменений в выборе мышц-мишеней для введения препарата. Представлен клинический пример высокой эффективности длительной терапии после проведения 8 последовательных инъекций. Даже при длительных интервалах (9–18 месяцев) между повторными инъекциями БТА степень тяжести СК не достигала первоначальной.

Ключевые слова: спастическая кривошея, ботулотоксин А, диспорт.

Дистония – синдром поражения центральной нервной системы с преимущественным вовлечением экстрапирамидных образований, характеризующийся нерегулярно и неритмично повторяющимися изменениями мышечного тонуса в различных мышечных группах (чаще лица, шеи, конечностей) с развитием произвольных движений или фиксированных поз [1, 3, 9].

Спастическая кривошея, или цервикальная дистония, – синдром, проявляющийся тоническими, клоническими или тонико-клоническими гиперкинезами мышц шеи, чаще ротационного характера, в результате чего возникает постоянное или периодическое насильственное отклонение головы и шеи. СК может быть фокальной формой дистонии либо представлять один из симптомов сегментарной, мультифокальной или генерализованной дистонии. При дебюте СК в подростковом возрасте, как правило, дистония захватывает все новые части тела и трансформируется в генерализованную форму. При начале заболевания в 30–40 лет в большинстве случаев СК протекает как фокальная форма дистонии [5, 6]. По данным литературы, частота сочетания СК с другими формами дистонии достигает 5–10% [3, 9].

В большинстве случаев СК начинается постепенно или подостро в течение нескольких недель или месяцев. Для нее характерно развитие спонтанных ремиссий, которые возникают у 10–22% больных, но через какое-то время болезнь вновь возвращается. Ремиссии случаются чаще в первые 3 года заболевания у 70–95% пациентов [5, 7]. В

литературе имеются описания больных спастической кривошеей с инверсией поворота головы [2]. Основная клиническая симптоматика СК развивается в течение 1–3 лет, после чего течение принимает стационарный характер. У части больных описаны волнообразные колебания выраженности основных симптомов.

Наиболее типичным элементом СК является ротация головы (тортиколлис), более редко встречается наклон головы в сторону (латероколлис), запрокидывание назад (ретроколлис), наклон вперед (антеколлис). По мере прогрессирования заболевания в патологический процесс вовлекаются все новые и новые мышцы, при этом наблюдается изменение положения головы не только в одной, но и в двух-трех плоскостях, возникают комбинации вышеописанных положений [1, 6, 12].

Показатель общей заболеваемости дистонией в Республике Беларусь на начало 2008 г. составил 6,48 на 100 тыс. взрослого населения, в Европе аналогичный показатель – 11,7 [9]. Наиболее распространена СК – 4,12 на 100 тыс. взрослого населения.

Самым эффективным методом лечения СК признаны локальные инъекции ботулотоксина. Впервые ботулотоксин типа А был разрешен к клиническому применению в декабре 1989 г. в США при страбизме, блефароспазме и гемифациальном спазме [7]. На сегодняшний день локальные инъекции БТА рекомендованы Европейской федерацией неврологических обществ как первая линия лечения при СК [6].

Однако при длительном лечении БТА возникает проблема развития резистентности. Снижение эффективности лечения препаратами БТА при повторных инъекциях связано с несколькими причинами. Одна из них – образование антител к препарату. К факторам риска образования антител относят проведение так называемых бустерных инъекций (малыми дозами через короткие промежутки времени) [7, 14]. Причины резистентности к БТА, по мнению W. Roewe, разнородны и включают неправильное определение мышц для инъекций, неудачи при идентификации глубоких мышц, а также возможность наличия низких титров нейтрализующих антител [4].

Многие исследователи отмечают, что лечение БТА остается эффективным даже после 10–15 и более введений без повышения частоты побочных эффектов и появления неожиданных или ранее неизвестных реакций на БТА [12]. P. Haussermann и соавторы при исследовании больных цервикальной дистонией на протяжении 10–12 лет лечения (до 9 курсов инъекций) подтвердили сохранение эффективности лечения препаратами БТА [11]. Большинство исследований в данной области сконцентрированы на частоте формирования нейтрализующих антител к ботулотоксину [13, 14]. Сообщения о долгосрочном лечении наиболее частой формы фокальных дистоний – СК – являются до сих пор сравнительно редкими. Некоторые авторы, имеющие опыт длительного наблюдения за пациентами с СК, получавшими инъекции БТА, отмечают изменение характера гиперкинеза, что требует изменения точек введения препарата. По мнению D.J. Gelb и соавторов, изменение дистонического паттерна мышц шеи может быть главной причиной вторичной нечувствительности [10].

Целью нашего исследования было оценить изменение характера дистонического гиперкинеза у больных СК под влиянием повторных инъекций препаратов БТА, а также сравнить естественное течение заболевания с динамикой клинической картины при длительном лечении БТА.

Характеристика больных и методов исследования

В основную группу были включены данные наблюдения за 101 больным СК, получавшим лечение БТА с 2001 по 2007 год. Из нее исключили случаи с неполной информацией (неявка на контрольный осмотр). Пациентов осматривали до проведения инъекции БТА, через 5 недель после инъекции, затем через 6 месяцев.

Средний возраст больных в начале лечения составил $44,3 \pm 0,9$ года (от 21 до 68 лет), средняя продолжительность болезни до начала лечения – $7,5 \pm 0,8$ года (от 2 до 42 лет). Соотношение мужчин и женщин было 1:1,15. В группу сравнения вошли 74 человека с СК, получавшие традиционное медикаментозное лечение с 2000 по 2005 год. Причины неназначения ботулотерапии были различными: временное отсутствие препарата, отказ пациентов от инъекций БТА и т.д. В эту группу включили тех, кто регулярно (1–2 раза в год) являлся на осмотр. Средний возраст пациентов в группе сравнения на начало наблюдения составил $45,2 \pm 0,7$ года (от 29 до 68 лет), средняя продолжительность болезни – $8,2 \pm 0,7$ года (от 2 до 40 лет). Соотношение мужчин и женщин – 1:1,17. По возрасту, полу, средней продолжительности заболевания обе обследованные группы были идентичны ($P > 0,05$).

В основной группе у 89 больных (88,1%) зарегистрирована фокальная форма дистонии в виде СК, у 12 больных (11,9%) она представляла один из симптомов сегментарной дистонии, но при этом была ведущим клиническим проявлением. Обычно СК сочеталась с писчим спазмом (5 больных), дистонией руки (3), блефароспазмом (3), оромандибулярной дистонией (1). Аналогичное распределение по форме дистонии наблюдалось и в группе сравнения: фокальная форма в виде СК имела у 65 больных (87,8%), а СК в качестве одного из симптомов сегментарной дистонии – у 9 (12,2%).

С целью объективизации и стандартизации клинической симптоматики использовались общепринятые шкалы, позволяющие оценить выраженность дистонических проявлений при СК (Tsui, TWSTRS) и болевого синдрома (визуально-аналоговая шкала – ВАШ) [1, 3, 9].

Для инъекций использовался препарат диспорт, который получали во флаконах по 500 ЕД БТА. 500 ЕД препарата разводились в 1,0 мл изотонического раствора. Мышцы, вовлеченные в дистонический процесс, выявлялись при визуальном осмотре и пальпации, детально изучалась девиация головы в состоянии покоя и при физических нагрузках.

Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами с использованием программ MS Excel и БИОСТАТ.

Результаты и обсуждение

Естественное течение заболевания (группа сравнения)

В группе сравнения в начале наблюдения тортиколлис встречался наиболее часто и зафиксирован у 48 больных (64,9%), латероколлис отмечен у 2 пациентов (2,7%), ретроколлис – у 1 (1,4%). Комбинированные формы, отличающиеся более сложным рисунком насильственных движений, когда голова отклоняется от средней линии в нескольких плоскостях, выявлены у 23 человек (31,1%). Сочетание поворота и наклона головы (тортиколатероколлис) наблюдалось у 8 пациентов (10,8%), несколько чаще регистрировалось запрокидывание и поворот головы (ретротортиколлис) – у 12 (16,2%). Комбинация с наклоном головы к грудной клетке (антеротортиколлис) выявлена в 1 случае (1,4%). Более сложные комбинированные формы СК, сопровождавшиеся отклонением головы в 3 плоскостях, выявлены у 2 пациентов (2,7%).

Спонтанная ремиссия длительностью 8 мес. была зарегистрирована у 1 человека, имевшего небольшой срок заболевания (12 мес.). При сборе анамнестических сведений наличие ремиссий отмечено у 15 больных (20,3%), их средняя длительность составила $12,8 \pm 1,1$ мес. У одной пациентки (1,4%) ремиссии зарегистрированы более 1 раза. В подавляющем большинстве случаев (98,6%) ремиссии развивались в первые три года заболевания.

При естественном течении заболевания имела динамика позной установки головы: так, на 8,7% увеличилось число больных с комбинированной формой СК, достигнув 25 человек (33,8%), латероколлис сохранялся у 2 пациентов (2,7%), ретроколлис – у 1 (1,4%), на 4,3% уменьшилось число больных с тортиколлисом – до 46 человек (62,2%).

На момент начала наблюдения тяжесть клинической симптоматики у больных СК в группе сравнения составила по шкале Tsui $11,0 \pm 0,3$ балла, средняя оценка по шкале TWSTRS — $17,4 \pm 0,4$ балла, по шкале ВАШ — $4,6 \pm 0,3$ балла. При анализе аналогичных показателей через 5 лет оценка по шкале Tsui была $11,6 \pm 0,3$ балла, по шкале TWSTRS — $17,9 \pm 0,4$ балла, по шкале ВАШ — $4,3 \pm 0,4$ балла. Статистически значимого изменения показателей по всем трем шкалам по окончании периода наблюдения не выявлено.

На протяжении 5 лет наблюдения у 63 пациентов (85,1%) отмечено стационарное течение заболевания, колебания по шкале Tsui были не более 1–2 баллов. У 5 пациентов (6,8%) зафиксировано прогрессирование заболевания в виде нарастания степени тяжести СК, наблюдалось увеличение показателей по шкале Tsui на 3 и более баллов. У 6 больных (8,1%) отмечено волнообразное течение, показатели по шкале Tsui уменьшались на 3–6 баллов, затем возвращались к исходным данным. У 3 больных (4,1%) зафиксировано вовлечение в дистонический процесс других частей тела.

Течение болезни на фоне инъекций БТА (основная группа)

В основной группе до начала лечения БТА распределение по формам СК было аналогично таковому в группе сравнения. Тортиколлис зафиксирован у 64 больных (63,4%), латероколлис — у 3 (3,0%), ретроколлис — у 2 (2,0%). Комбинированные формы выявлены у 32 человек (31,7%), в том числе тортиколатероколлис — у 11 (10,9%), ретроортиколлис — у 14 (13,9%), комбинации с наклоном головы к грудной клетке (антеро-, латерортиколлис) — у 3 (3,0%). Более сложные комбинированные формы СК, сопровождавшиеся отклонением головы в 3 плоскостях, выявлены в 4 случаях (4,0%).

На фоне повторных инъекций БТА отмечалось изменение характера дистонического рисунка СК. При этом значительно, более чем в 1,5 раза, увеличилось количество комбинированных форм, достигнув 53,5% случаев (54 больных). Возросло число больных с относительно редкими формами поздней установки головы: латероколлисом — в 4 раза (12 человек — 11,9%), ретроколлисом — также в 4 раза (8 пациентов — 7,9%). Положение головы в форме антеколлиса сохранялось у одного пациента. Тортиколлис на фоне повторных инъекций БТА встречался у 26 человек (25,7%), что на 58,7% меньше по сравнению с той же группой до начала лечения препаратами БТА. Увеличилось число больных с комбинированной установкой головы в виде тортиколатероколлиса (на 190,9%): эта форма наблюдалась у 32 человек (31,7%). Более редкие комбинации, такие как ретроортиколлис и антерортиколлис, зарегистрированы соответственно у 13 (12,9%) и 1 (1,0%) больного. Более сложные комбинированные формы СК, сопровождавшиеся отклонением головы в 3 плоскостях, выявлены у 5 пациентов (5,0%).

На фоне повторных инъекций БТА у 15 человек (14,9%) с изолированным латероколлисом и его комбинациями с другими формами отмечен так называемый «шифт» (или позиция «штыка») — положение головы со смещением срединной линии головы и шеи относительно срединной линии туловища. Подобный феномен не наблюдался у пациентов до начала лечения БТА и в группе сравнения. Вероятно, это связано с вовлечением в дистонический процесс более глубоких мышц шеи.

Согласно опросу пациентов, начало улучшения состояния после первой инъекции БТА наступило в период от 1 до 14 дней (в среднем через 4,8 дня). После проведения 3–5-й инъекции начало клинического улучшения больные отмечали позже — в промежутке от 2 до 16 суток (в среднем через 6,8 дня). Максимальная выраженность эффекта в среднем после проведения первой инъекции БТА зафиксирована на 3-й неделе ($2,3 \pm 0,1$), при повторных инъекциях этот период несколько увеличился — до $2,7 \pm 0,15$ недели.

В целом 101 пациент получил 330 инъекций БТА, что составило по 3,26 инъекции на каждого больного (от 1 до 10). Средний период наблюдения за больными после первой инъекции составил 3,9 лет (от 1 до 7). Средняя доза препарата была $518 \pm 17,6$ ЕД (диапазон от 250 до 1000). Дозу БТА определяли индивидуально, она зависела от тяжести симптоматики, степени развития мышц, их напряжения. Средняя доза первой инъекции составила $502 \pm 11,2$ ЕД. Доза диспорта при проведении повторных инъекций определялась с учетом эффективности предыдущих; в целом средняя доза диспорта при второй инъекции несколько увеличилась и достигла $521 \pm 19,4$ ЕД. Доза препарата была повышена при выполнении 2-й инъекции у 12 больных, имевших недостаточно хороший эффект от первого введения ($727 \pm 38,5$ ЕД), в остальной группе у 89 человек доза уменьшалась или сохранялась прежней ($464 \pm 41,4$ ЕД). При проведении 3–6-й инъекции отмечалась тенденция к небольшому снижению дозы БТА. Средние дозы диспорта при повторных введениях, динамика тяжести СК до и после инъекции по оценочным шкалам Tsui, TWSTRS и ВАШ приведены в таблице 1.

таблица 1: Динамика средней дозы препарата БТА (диспорт), степени тяжести СК до и после инъекции по оценочным шкалам Tsui, TWSTRS, ВАШ

№ инъекции	Кол-во инъекций	Доза	Шкала Tsui		Шкала TWSTRS		Шкала ВАШ	
			до	после	до	после	до	после
1	101	$502 \pm 11,2$	$12,07 \pm 0,29$	$5,57 \pm 0,27$	$18,44 \pm 0,36$	$10,46 \pm 0,39$	$4,26 \pm 0,19$	$2,0 \pm 0,14$
			P < 0,001 *		P < 0,001 *		P < 0,001 *	
2	81	$521 \pm 19,4$	$9,34 \pm 0,24$	$4,13 \pm 0,23$	$17,00 \pm 0,42$	$8,60 \pm 0,46$	$3,52 \pm 0,18$	$2,16 \pm 0,15$
			P < 0,001 *		P < 0,001 *		P < 0,01 *	
3	56	$515 \pm 24,6$	$9,39 \pm 0,28$	$3,66 \pm 0,23$	$16,18 \pm 0,38$	$7,51 \pm 0,41$	$3,22 \pm 0,25$	$2,23 \pm 0,22$
			P < 0,001 *		P < 0,001 *		P < 0,05 *	
4	43	$517 \pm 18,5$	$8,64 \pm 0,31$	$3,40 \pm 0,26$	$15,47 \pm 0,47$	$7,1 \pm 0,49$	$2,74 \pm 0,23$	$2,21 \pm 0,18$
			P < 0,001 *		P < 0,001 *		P < 0,05	
5	27	$505 \pm 19,4$	$8,89 \pm 0,39$	$4,00 \pm 0,26$	$15,1 \pm 0,71$	$7,3 \pm 0,52$	$2,19 \pm 0,35$	$1,98 \pm 0,25$
			P < 0,001 *		P < 0,001 *		P < 0,05	
6	11	$495 \pm 50,1$	$8,17 \pm 0,44$	$4,08 \pm 0,33$	$15,6 \pm 1,02$	$6,4 \pm 0,68$	$2,20 \pm 0,35$	$2,00 \pm 0,28$
			P < 0,001 *		P < 0,001 *		P < 0,05	
7	6	$486 \pm 66,6$	$9,14 \pm 0,34$	$4,29 \pm 0,28$	$15,6 \pm 0,89$	$6,6 \pm 0,52$	$2,19 \pm 0,43$	$1,88 \pm 0,47$
			P < 0,001 *		P < 0,001 *		P < 0,05	

* Различия статистически значимы (P < 0,05–0,001).

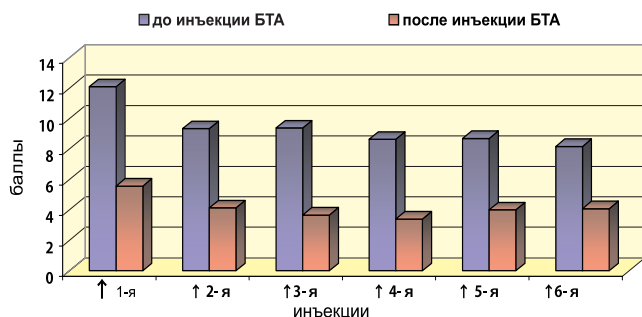


рис. 1: Динамика показателей по оценочной шкале Tsui до и после инъекции БТА

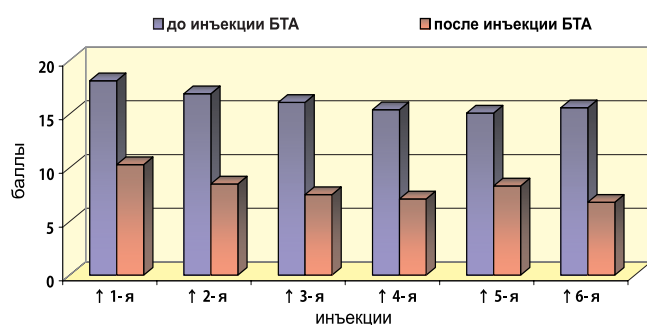


рис. 2: Динамика показателей по оценочной шкале TWSTRS до и после инъекции БТА

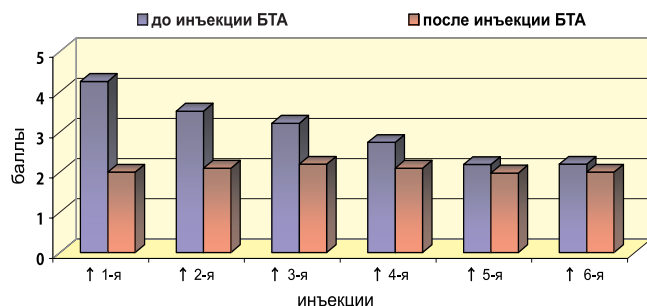


рис. 3: Динамика показателей по визуально-аналоговой шкале ВАШ до и после инъекции БТА

Тяжесть симптоматики до лечения составляла в среднем по шкале Tsui $12,1 \pm 0,3$ балла. Наибольшее облегчение симптомов наблюдалось в основном после первой инъекции БТА: средняя оценка по шкале Tsui уменьшилась на $6,5 \pm 0,5$ балла и составила $5,6 \pm 0,3$ балла; при повторных введениях уменьшение показателей варьировалось от $5,1 \pm 0,4$ до $4,8 \pm 0,3$ балла ($P < 0,001$). Больные с более высокой начальной оценкой (12–18 баллов) в большинстве случаев оставались на более высокой оценке и в последующем (отличие в 2 балла) в сравнении с менее тяжелыми пациентами (от 6 до 8 баллов). При сравнении динамики показателей по шкале Tsui, начиная с 1-й и 2-й инъекции, наблюдалось уменьшение с $12,07 \pm 0,29$ до $9,34 \pm 0,24$ балла ($P < 0,001$), при последующих введениях дальнейшего достоверного снижения не выявлено (рис.1).

Средняя оценка по шкале TWSTRS до проведения первой инъекции БТА составила $18,4 \pm 0,4$, после – $10,5 \pm 0,4$ балла, т.е. она уменьшилась на $9,0 \pm 0,5$ балла, тогда как при повторных введениях уменьшение показателей

варьировалось от $8,7 \pm 0,5$ до $7,8 \pm 0,4$ балла ($P < 0,001$). Средний промежуток между инъекциями составил $10,4 \pm 0,6$ мес. (рис. 2).

Лечение препаратами БТА оказалось высокоэффективным в отношении болевого синдрома, выраженность которого отчетливо уменьшилась у 98% больных (рис. 3). При этом степень эффекта не зависела от дозы препарата. Средняя оценка по шкале ВАШ до начала лечения БТА составила $4,3 \pm 0,2$ балла, после – $2,0 \pm 0,2$ балла ($P < 0,001$). При повторных введениях БТА колебания ВАШ были менее значительны (от $1,8 \pm 0,2$ до $2,2 \pm 0,3$ балла). Следовательно, болевой синдром значительно уменьшается при выполнении первой инъекции и не является ведущим в клинической картине СК при повторных введениях. Колебания по шкале ВАШ до и после 3–6-й инъекции были статистически не значимы.

Важно отметить, что степень улучшения по шкалам Tsui, TWSTRS, ВАШ не зависела от сложности паттерна СК. Так, не было найдено значимых различий в эффективности лечения у больных с классической чисто ротационной формой кривошеи (тортиколлисом) и пациентов с комбинированной формой и постуральными нарушениями в 2–3-х направлениях.

После проведения первой инъекции БТА лечение признано эффективным у 87,1% больных (положительная динамика по шкале Tsui 3 и более баллов); эффективность лечения после второй инъекции БТА составила 94,2%, после 3-й – 93,7%. 12 человек откликнулись на лечение не так быстро, значительное улучшение в данной группе наблюдалось после 2-й инъекции. Эффекта от лечения мы не наблюдали у одного пациента (колебания по шкале Tsui не более 1 балла), которому было выполнено 3 инъекции диспорта в дозе от 500 до 1000 ЕД. Отсутствие эффекта расценено как первичная резистентность к ботулинотерапии.

У 5 пациентов состояние после 3–4 инъекций стабилизировалось (средняя оценка по шкале Tsui 3,2 балла), и в течение 2 лет последующего наблюдения повторные введения БТА не понадобились. У 5 человек на фоне лечения зафиксировано отсутствие клинической симптоматики (индуцированная ремиссия) от 3 до 8,5 мес. Одна больная прекратила лечение из-за «неудовлетворительного» (по ее мнению) эффекта, хотя у нее наблюдалось объективное улучшение.

Случаев вторичной резистентности к терапии БТА не отмечено; возможно, это связано с достаточно длительными интервалами между инъекциями (6–10,5 мес.) в нашей группе больных. По данным литературы, средний промежуток между введениями БТА составляет 2,5–4 мес. [13]. При увеличении этого временного интервала токсин обладает меньшей иммуногенностью, что снижает вероятность образования антител к БТА.

Клинический пример

В качестве примера приводим историю болезни пациентки Р., 1957 г.р., жительницы Минска, которой за 9-летний период наблюдения выполнено 8 инъекций БТА. Больна в течение 10 лет. Все началось с того, что без видимой причины появился и начал нарастать насильственный поворот головы вправо. Ремиссий не

было, течение заболевания медленно прогрессирующее. Наследственность не отягощена. Медикаментозное лечение: баклофен, наком, мидантан, арфирил без эффекта, на фоне приема 6 мг клоназепама в сутки отмечалось улучшение, однако из-за плохой переносимости препарата (сонливость, снижение внимания и памяти, головокружение) доза была уменьшена до 3 мг в сутки. С 1998 г. признана инвалидом 3-й группы. Начало лечения препаратами БТА – 2001 г. В неврологическом статусе до введения препарата БТА отмечался выраженный насильственный поворот головы вправо, голова выводилась в срединное положение только с помощью корригирующих жестов на непродолжительное время. Были ограничены движения в шейном отделе позвоночника: поворот влево до 25°, наклоны в стороны до 20°, боли в шейном отделе позвоночника. Наблюдался тортиколлис, имели место гипертрофия левой сосцевидно-ключичной мышцы и напряжение правой трапециевидной и ременной мышц, правое плечо было приподнято. Степень выраженности дистонического рисунка по шкале Tsui составила 12 баллов, по шкале TWSTRS – 18 баллов. Из-за имеющихся нарушений трудовая деятельность была практически невозможна, также испытывала затруднения при самообслуживании, приеме пищи и т.д. При рентгенографии шейного отдела позвоночника в 2-х проекциях выявлено: левосторонний сколиоз II степени, унковертебральный артроз С4–С6, симметричный спондилез С3–С5, сглаженность лордоза, остеохондроз дисков С3–С4, С4–С5 и С6–С7 I степени.

Клинический диагноз: фокальная дистония – СК, тоническая форма 3-й степени тяжести. Выполнены инъекции БТА в дозе 500 ЕД препарата диспорт. Введение осуществлялось в левую сосцевидно-ключичную мышцу и правую трапециевидную и ременную мышцы, осложнений не наблюдалось. Начало улучшения после введения препарата отмечалось на 4–5-е сутки, значительное улучшение – в конце 4-й недели, при осмотре голова находилась в срединном положении, наблюдалось ограничение ее поворота влево до 10°, по шкале Tsui тяжесть СК составила 4 балла, по TWSTRS – 8 баллов. Через 3 мес. после инъекции при пересвидетельствовании инвалидность была снята. Ввиду постепенного нарастания насильственного поворота головы в сторону понадобились повторные инъекции БТА. С 2001 по 2008 годы было проведено 8 инъекций в дозе 400–500 ЕД. Эффект от введения препарата сохранялся длительно, между инъекциями пациентка медикаментозное лечение не получала. При повторных введениях выраженность СК не достигала первоначальной, оценка по шкале Tsui до инъекции колебалась от 7 до 10, после – от 2 до 4 баллов; по шкале TWSTRS, соответственно, от 11 до 16 и от 5 до 8 баллов. Сохраняет трудоспособность на протяжении всего периода лечения препаратами БТА с 2001 года. Качество жизни также значительно улучшилось. В неврологическом статусе перед проведением 4-й инъекции наблюдался тортиколлатероколлис, отмечался «шифт» головы (позиция «штыка»). Изменение позной установки головы потребовало изменения мышц-мишеней для введения препарата: дополнительно введение осуществлялось в переднюю лестничную мышцу. На рис. 4 представлена фотография пациентки после проведения 5-й инъекции.

Как показывает данное наблюдение, изменение позной установки головы требовало изменений в выборе мышц-



рис. 4: Фотография больной СК после проведения 5-й инъекции, сохраняется позиция «штыка»

мишеней для введения препарата. Увеличение комбинированных форм СК при повторных инъекциях БТА, в частности, значительное увеличение латероколлиса, требовало введения препарата в лестничные мышцы шеи. При наличии изолированного ретроколлиса инъекции проводились только в заднюю группу мышц шеи. В таблице 2 представлены инъекцируемые мышцы и средние дозы препарата диспорт при проведении 1-й и 4-й инъекций у больных СК.

таблица 2: Инъекцируемые мышцы и дозы БТА при проведении 1-й и 4-й инъекций у больных СК

Инъекцируемые мышцы	При 1-й инъекции (n=101)		При 4-й инъекции (n=43)	
	Число пациентов, которым проводилась инъекция в данную мышцу	Частота 2-стороннего введения препарата в мышцу, число пациентов (%)	Число пациентов, которым проводилась инъекция в данную мышцу	Частота 2-стороннего введения препарата в мышцу, число пациентов (%)
M. splenius capitis	100 (99,0 %)	27 (26,7 %)	42 (97,7%)	17 (39,5 %)
M. splenius cervicis	95 (94,1 %)	25 (24,8 %)	41 (95,3%)	15 (34,9 %)
M. trapezius	100 (99,0 %)	2 (1,98 %)	42 (97,7%)	4 (9,3 %)
M. sternocleidomastoideus	93 (92,1 %)	1 (0,99 %)	32 (74,4%)	1 (2,3 %)
Mm. scalenus anterior, medius	7 (6,9 %)	0 %	18 (41,9%)	0 %
M. semispinalis capitis	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)	6 (14,0%)	6 (14,0%)
M. levator scapulae	49 (48,5 %)	0 %	34 (79,1%)	0 %

Заключение

Проведение локальных инъекций БТА является высокоэффективным и безопасным методом лечения СК на протяжении длительного периода времени. Наше исследование показало высокую эффективность терапии даже после проведения 6–8 инъекций.

Наибольшее облегчение симптомов отмечалось после первой инъекции БТА. Снижение показателей выраженности СК на фоне повторных введений наблюдается до 3–4-й инъекции, затем состояние стабилизируется. Даже при длительных промежутках (9–18 мес.) между повторными инъекциями степень тяжести СК не достигает первоначальной. Лечение препаратами БТА оказалось высокоэффективным в отношении болевого синдрома, выраженность которого на фоне повторных введений отчетливо уменьшилась у 98% больных.

У части пациентов улучшение наблюдалось только после 2-й инъекции. «Истинное» качество лечения и чувствительность больного к препарату БТА могут быть оценены только после 2–3 инъекций. Степень улучшения не зависела от сложности дистонического положения голо-

вы при СК. Не выявлено значимых различий в эффективности лечения при тортиколлизе и при более сложной позной установке головы. У части больных для достижения эффекта требовалось увеличить дозу препарата при 2-й инъекции, далее доза определялась индивидуально.

На фоне повторных инъекций БТА отмечалось изменение характера дистонического рисунка СК. При этом значительно возросло число комбинированных форм положения головы относительно туловища, увеличилось количество таких относительно редких форм, как ретроколлиз и латероколлиз, у части больных был выявлен симптом «штыка». Изменение позной установки головы потребовало изменений в выборе мышц-мишеней для введения препарата, схема и доза подбирались индивидуально. Тщательный выбор мышц при повторных инъекциях БТА позволил добиться максимального эффекта.

Одна из актуальных проблем ботулинотерапии СК на сегодняшний день – улучшение эффективности лечения путем тщательного выбора мышц-мишеней и смены инъецируемых мышц.

Список литературы

1. Лихачев С.А., Рушкевич Ю.Н., Веевник Е.В. и др. Фокальная мышечная дистония: этиология, патогенез, диагностика, лечение. Методическое пособие. Минск: Ольдевен, 2005.
2. Орлова О.Р., Голубев В.П. Феномен инверсии ротации при спастической кривошее. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1986; 3: 348–350.
3. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (БТА) в клинической практике. М.: Каталог, 2000.
4. Тимербаева С.Л. Ботулинистический токсин типа А (диспорт) – новое слово в клинической нейрофармакологии. Фарматека 2007; 17: 40–46.
5. Шток В.Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С. (ред.) Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
6. Albanese A. Update on dystonia. Teaching course 1.2. In: 10th Congress of the European Federation of Neurological Societies. Glasgow, Sept. 2–5, 2006: 1–17.
7. Brin M.F., Hallett M., Jankovic J. Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxic. N.Y.: Wilkins, 2002.
8. Collaborative Group. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE). A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. J. Neurol. 2000; 47: 787–792.
9. Dressier D. Botulinum toxin therapy. Stuttgart: Thieme-Verlag, 2000.
10. Gelb D.J., Yoshimura D.M., Olney R.K. et al. Change in pattern of muscle activity following botulinum toxin injections for torticollis. Ann. Neurol. 1991; 29: 370–376.
11. Haussermann P., Marzoch S., Klinger C. et al. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A. Mov. Disord. 2004; 19: 303–308.
12. Homann C.N., Suppan K., Wenzel K. et al. East-west differences in the organization of botulinum toxin use in nine Central European countries. Eur. J. Neurol. 2003; 10: 213–219.
13. 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; 6: 74–76.
14. Zuber M., Sebald M., Bathien N. et al. Botulinum antibodies in dystonic patients treated with type A botulinum toxin: frequency and significance. Neurology 1993; 43: 1715–1718.

Change of the nature of dystonic hyperkinesia in patients suffering from spasmodic torticollis following recurrent injections of botulotoxin A

S.A. Likhachev, T.N. Chernukha

*Republican Research and Practical Centre of Neurology and Neurosurgery,
Minsk, Belarus Republic*

Key words: spasmodic torticollis, botulotoxin A, dysport.

The data of the 6-year follow-up of 101 patients with spasmodic torticollis (ST) receiving regular treatment with botulotoxin type A (BTA) in Belarus are presented. The comparison group comprised 74 patients suffering from ST and receiving traditional therapy without BTA. Stable positive effect of BTA on repeat injections every 6–10 months was revealed. On this background, the amount of combined forms of ST, as well as the number of

cases of retro- and laterokollis, increased, and a part of the patients displayed the «bayonet» symptom. Change in the head posture required changes in the selection of target muscles for BTA injection. Clinical example of high efficacy of long-term therapy with 8 consecutive injections is presented. Even with long intervals (9–18 months) between repeat BTA injections, the degree of ST severity did not reach the initial values.