Український національний консенсус з лікування пацієнтів із цервікальною дистонією

Я.Є. Саноцький[1], Т.М. Слободін[2], Л.В. Федоришин[3], В.В. Білошицький[4], І.Р. Гаврилів[5], А.В. Гребенюк[6], І.Б. Третяк[4], С.В. Фєдосєєв[7]

Загальні відомості про захворювання

Цервікальна дистонія (ЦД) — це руховий розлад, який пов'язаний із сенсомоторною дисфункцією та характеризується неадекватно зміненим тонусом шийних м'язів, що призводить до патологічної постави голови, часто супроводжується підняттям плеча і може спричиняти мимовільні рухи шиєю та головою [2, 5]. Клінічний спектр ЦД надзвичайно широкий: практично не зустрічається двох однакових випадків. Це пояснюється великою кількістю можливих комбінацій дистонії у декількох із 54 м'язів, які відповідають за рухи шиєю та головою [4, 5].

Історія вивчення

Згадки про хворих із порушенням постави голови та болями в шиї зустрічаються в античних медичних текстах, у трактатах середньовічних лікарів, творах письменників епохи Ренесансу. Так, перше використання терміна *torticollis* знайдено в славетному творі Франсуа Рабле «Ґарґантюа та Пантаґрюель». Експерти ідентифікували зображення ЦД в численних творах не тільки європейського мистецтва, але й у артефактах матеріальної культури доколумбової Америки [35]. Отже, цей руховий розлад не є феноменом Нового часу, а притаманний людству від початку його історії.

Тривалий час ЦД вважалась психогенним захворюванням. Ж.М. Шарко і його учень Е. Бріссо вважали ЦД руховим неврозом. Описаний Г. Мейджем та Л. Файнделем коригувальний жест також розцінювали як сильний аргумент на користь психологічного походження ЦД. Із часів З. Фройда бере початок психоаналітична традиція інтерпретації ЦД, що розглядає симптоми дистонії як символічно трансформовані несвідомі конфлікти, породжені психологічною травмою в дитинстві. Тільки в 50-ті роки XX ст. ситуація почала змінюватись. Праці К. Вільсона, а згодом і Д. Марсдена, лягли в основу сучасного погляду на ЦД як органічне захворювання нервової системи [47].

Епідеміологія

Поширеність ЦД становить 5,7–8,9 випадків на 100 тис. населення. ЦД зустрічається дещо частіше у жінок, ніж у чоловіків, у пропорції 1,2:1 (6,48:100000 і 4,98:100000, відповідно).

ЦД може розвиватись у будь-якому віці, проте пік захворюваності припадає на п'яте десятиліття життя [61].

Класифікація

ЦД належить до категорії фокальних дистоній.

На сьогодні існує дві клінічні класифікації ЦД [4, 2]. Згідно з першою ЦД поділяють на чотири типи залежно від положення голови:

1) torticollis — поворот голови вправо або вліво в горизонтальній площині;

2) laterocollis — голова схилена в напрямку правого або лівого плеча;

[1]Львівська обласна клінічна лікарня, ГО «Українське Товариство Рухових Розладів». [2]Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. [3]Львівський обласний Центр екстрапірамідних порушень нервової системи. [4]ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України». [5]Інсультний центр МЦ «Універсальна клініка» Оберіг»». [6]Харківська медична академія післядипломної освіти. [7]ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМНУ».

Таблиця 1. Класифікація цервікальної дистонії (COL-CAP Concept)

Клінічний прояв	Дистонія м'язів, що кріпляться до шийних хребців	Дистонія м'язів, що кріпляться до черепа
Поворот вправо або вліво	Torticollis	Torticaput
Нахил вправо або вліво	Laterocollis	Laterocaput
Нахил уперед	Anterocollis	Anterocaput
Нахил назад	Retrocollis	Retrocaput
Поєднання laterocollis та контрлатерального laterocaput	Зміщення в латеральній площині (lateral shift) вліво або вправо	
Поєднання anterocollis та retrocaput	Зміщення в сагітальній площині вперед (anterior sagittal shift)	
Поєднання anterocaput та retrocollis	Зміщення в сагітальній площині назад (posterior sagittal shift)	

3) anterocollis — голова опущена вперед із зігнутою шиєю;

4) retrocollis — голова закинена назад із перерозгинанням шиї.

2011 року було запропоновано нову класифікацію ЦД (COL-CAP Concept) [2, 4]. В її основі лежать два критерії — положення голови та шиї (*torti-*, *latero-*, *antero-*, *retro-*) та група задіяних м'язів. Оскільки в патологічному процесі можуть брати участь різні групи м'язів, розрізняють шийний та краніальний типи ЦД (*-collis* та *-caput*, відповідно).

Отже, згідно із цією класифікацією ЦД розглядається як родове поняття, яке поєднує в собі як ЦД у вузькому сенсі (дистонічними є м'язи, що кріпляться до шийних хребців С3–С7), так і краніальну дистонію (дистонічними є м'язи, що кріпляться до черепа чи хребця С1).

Таким чином, отримуємо 8 + 4 клінічних типів ЦД (табл. 1).

Природний перебіг та прогноз

Початок захворювання найчастіше поступовий, хоча буває і раптовий дебют. Наростання симптомів ідіопатичної ЦД зазвичай триває 5 років, після чого настає стабілізація (плато). Надалі симптоми залишаються незмінними впродовж усього життя. Ремісія настає рідко і є переважно тимчасовою [61].

Досить часто ЦД не обмежується лише шиєю. У 30 % пацієнтів виникає дистонія інших м'язів, зокрема обличчя та плечей, тобто відбувається трансформація фокальної дистонії у сегментарну. Характерною особливістю ЦД є наявність коригувальних жестів, які приводять до тимчасового полегшення [39, 60].

ЦД є серйозним захворюванням, що суттєво обмежує фізичну і соціальну активність пацієнтів, призводить до порушення їхнього ментального здоров'я й тим самим зумовлює тривалу інвалідизацію [2, 60].

Немоторні симптоми

Окрім моторних порушень частими симптомами ЦД є біль, психологічні та сенсорні розлади, погіршення якості сну [49, 59].

На біль скаржаться 70–80 % пацієнтів із ЦД. Найчастіше він локалізується в шиї, за характером біль належить до міофасціального типу і зумовлюється надмірним напруженням м'язів шиї. Однак інколи біль має корінцевий характер (радикулопатія) та іррадіює в плече. Виникає він у 30 % пацієнтів. ЦД є ймовірною причиною пришвидшення розвитку вікових дегенеративних змін у шийному відділі хребта, що своєю чергою є самостійним джерелом больового синдрому.

Депресія й тривога спостерігаються у 25 % пацієнтів із ЦД. Вторинний (нозогенний) характер цих розладів підтверджується їхнім суттєвим зменшенням після ефективного лікування

ЦД ботулотоксином. Водночас можливі коморбідні первинна депресія та обсесивно-компульсивний розлад, що виникли задовго до появи дистонії.

Порушення сну в пацієнтів із ЦД зазвичай проявляються зниженням загальної якості сну без виразних порушень його структури.

Сенсорні порушення представлені переважно підвищенням порогу часової та просторової дискримінаційної чутливості (порушення здатності розрізняти два стимули, нанесені почергово в сусідні точки). Це порушення соматотопічної організації сенсорної кори є характерним і для інших типів дистонії та, очевидно, є причиною патогномонічного для шийної дистонії феномену коригувальних жестів.

Лікування

Ботулінотерапія. Ботулінічний нейротоксин (БНТ) уперше застосували для лікування ЦД на початку 80-х років XX ст. [47]. Сьогодні це терапія першої лінії, рекомендована при всіх формах ЦД [2, 18, 63].

Лікування БНТ є високоефективним і зменшує виразність симптомів на 60–80 % у більшості хворих із ЦД. Після 10 років ботулінотерапії 60 % пацієнтів оцінюють її позитивно. Застосування БНТ зменшує як ступінь дистонії і патологічні рухи, так і асоційований із ними біль. В опублікованому 2016 року звіті експертів Американської академії неврології (AAN) зазначено, що на підставі результатів проведених досліджень рекомендація із застосування БНТ при ЦД має найвищий рівень доказовості *A*.

Лікування БНТ слід розпочинати вже на ранніх етапах розвитку захворювання, щоб не допустити виникнення ускладнень дистонії, таких як контрактури та дегенеративні зміни в шийному відділі хребта. Завдяки впровадженню ботулінотерапії в клінічну практику такі небажані наслідки нелікованої ЦД сьогодні зустрічаються значно рідше, ніж до ери терапії БНТ.

Фармакотерапія. Інші медикаменти (холінолітики, бензодіазепіни) можуть застосовуватись як ад'ювантна терапія за недостатньої ефективності БНТ або ж у разі неможливості використання БНТ (резистентність, непереносимість, недоступність) [2, 63, 18, 30].

Із холінолітиків найчастіше застосовують тригексифенідил. Хоча його ефективність при фокальних дистоніях у дорослих набагато нижча, ніж за дитячих форм генералізованих чи сегментарних дистоній, в окремих випадках його використання може дати гарний ефект. З огляду на потенційні побічні ефекти найкраще починати з низьких дозувань із поступовим титруванням угору. Початкова доза тригексифенідилу становить 1 мг двічі на день упродовж тижня з поступовим збільшенням протягом 4–8 тижнів до 8–15 мг на добу [2, 30].

Найчастіше з бензодіазепінів використовують клоназепам. В одному відкритому дослідженні він виявився ефективним у 21 % пацієнтів. Початкова доза клоназепаму становить 0,5–1 мг двічі або тричі на день із поступовим підвищенням до максимальної добової дози 6–8 мг [2, 30].

Хірургічне лікування. У резистентних до терапії БНТ випадках рекомендовано оперативне втручання, що включає операції на уражених м'язах, різні види денервації спазмованих м'язів, стереотаксичні операції на підкіркових структурах, а також їх комбінацію [1, 2].

Селективна периферична денервація [11] є відносно безпечною та широковживаною процедурою, що дає змогу досягти відмінних результатів і розглядається як стандарт хірургічного лікування ЦД. Вона передбачає виключення рухових нервів, які іннервують дистонічні м'язи шиї, із максимальним збереженням неуражених рухових та чутливих нервів. Селективна периферична денервація має низку переваг перед іншими методами хірургічного лікування, зокрема найнижчий відсоток ускладнень, достатню прогнозованість результатів, досить ефективне усунення насильницьких рухів голови, збереження нормальних чи близьких до нормальних рухів голови. До проведення вибіркової денервації м'язів шиї зазвичай препарати БНТ вводять у вибрані м'язи для модулювання ефекту хірургічного лікування. Досягнення задовільного результату після введення БНТ дає підставу розраховувати на ефект оперативного втручання.

Як зазначено у багатьох дослідженнях, електрична стимуляція глибинних структур головного мозку, а саме внутрішньої частини блідої кулі (GPi-DBS), також є ефективним та безпечним

методом лікування ЦД [2]. Порівняльних досліджень ефективності цього методу та терапії БНТ ще не проводили.

Лікування немоторних симптомів. При больовому синдромі рекомендовано надавати перевагу ад'ювантним аналгетикам, зокрема прегабаліну або габапентину. Нестероїдні протизапальні препарати застосовують коротким курсом.

Дуже важливим є відновлення психологічного стану та повернення пацієнта до нормального життя. Для лікування афективних розладів зазвичай призначають селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) або трициклічні антидепресанти у звичайних дозах [49].

Актуальність проблеми своєчасної діагностики та лікування цервікальної дистонії та шляхи її вирішення в Україні

Щоб попередити інвалідизацію пацієнта з ЦД, необхідно вчасно встановити діагноз і оцінити наявність показань для введення БНТ із подальшим скеруванням хворого до спеціаліста, що має досвід ботулінотерапії. На початкових стадіях ЦД біль у шиї може помилково розцінюватись як цервікокраніалгія, із приводу якої пацієнтам призначають знеболювальні, міорелаксанти, мануальну терапію, голкотерапію. У випадках, коли діагноз встановлено правильно, призначення холінолітиків, бензодіазепінів, антиконвульсантів і нейролептиків здебільшого не приводить до очікуваного результату і викликає небажані побічні ефекти [5, 2, 3]. Якщо пацієнтам із ЦД вчасно не призначити ботулінотерапію, яка наразі є терапією вибору при фокальних і сегментарних дистоніях, це призведе до зміни трофіки м'язової тканини і заміщення її сполучною [17, 62, 28]. За таких ситуацій навіть хірургічне лікування із застосуванням методу електричної стимуляції глибинних структур головного мозку(GPi-DBS) уже не приведе до відновлення нормальної функції м'язів [2, 5]. Для правильної та своєчасної діагностики та адекватного лікування ЦД необхідна широка поінформованість неврологів і лікарів загальної практики щодо цієї патології [60].

В Україні працюють центри «Паркінсонізму та рухових розладів» (РР), які є першою ланкою в наданні допомоги пацієнтам із ЦД. Ці центри об'єднані в «Українське товариство рухових розладів». У багатьох із цих центрів у регіонах здійснюється освітня робота, створено регіональні реєстри пацієнтів із дистоніями.

Маршрут пацієнта має починатися з регіональних центрів РР, де фахівець визначає тактику ведення хворого. Керівники і співробітники регіональних центрів РР надалі скеровують пацієнтів до експертів у сфері ботулінотерапії (друга ланка) у випадку, якщо самі не володіють технікою введення БНТ. Паралельно з лікувальною роботою досвідчені фахівці з експертних центрів проводять навчальні тренінги для лікарів, які хочуть поглибити свої знання в цій темі та опанувати техніку введення БНТ.

Важливою ланкою є «Пацієнтська організація хворих із первинною дистонією», завданням якої є сприяння забезпеченню хворих сучасним і ефективним лікуванням.

На сьогодні хірургічне лікування первинної дистонії, яка є орфанним захворюванням, повністю забезпечує держава, але лікування БНТ, що є терапією першої лінії при ЦД, не фінансується державою, отже, хворі змушені оплачувати таке лікування самостійно [2]. Тісна взаємодія центрів РР, «Українського товариства рухових розладів» і «Пацієнтської організації хворих із первинною дистонією» із залученням їх представників до проведення вебінарів та лекцій, створення інформаційних ресурсів у медіа та інтернеті допоможе змінити ситуацію щодо діагностики та лікування ЦД на краще.

Сучасні підходи до ботулінотерапії при цервікальній дистонії

Перспективи лікування та постановка цілей

При проведенні ботулінотерапії потрібно враховувати потреби пацієнта, варіабельність захворювання та прогресування симптомів. Розпочинаючи лікування, важливо допомогти пацієнту сформувати реалістичні очікування, а також дійти згоди у постановці цілей та методах їх досягнення [16].

Слід пам'ятати, що ефективність ботулінотерапії щодо моторних симптомів ЦД становить від 60 % до 80 %. Частина пацієнтів частково, або зовсім не відповідають на введення БНТ [44].

Щоб виявити резистентність, необхідно провести діагностичний тест: введення ботулотоксину в *m. frontalis* з одного боку. Наявність парезу свідчить про відсутність резистентності. У такому разі потрібно скоригувати схему лікування. Важливо використовувати ультразвукове дослідження (УЗД) та/або електроміографію (ЕМГ) для забезпечення точності введення препарату.

Введення БНТ необхідно розпочинати якомога раніше, щоб запобігти розвитку вторинних змін у задіяних м'язах (контрактур) та дегенеративних змін у шийному відділі хребта. Для тривалого ефекту рекомендовано вводити препарат регулярно, що 3–4 місяці [5, 60].

Рухові патерни можуть змінюватись у часі внаслідок гіпертрофії задіяних м'язів та появи дистонії в інших, тому пацієнтів необхідно детально обстежувати перед кожним наступним введенням БНТ, оцінювати за відповідними шкалами, документувати м'язи, в які проводились ін'єкції, фіксувати пацієнта на відео [2, 5, 23].

Головна мета лікування пацієнтів із ЦД — поліпшення їхньої якості життя [62, 28]. Але важливо розуміти, що успішна ботулінотерапія не завжди чинить вплив на немоторні прояви ЦД. Отже, для їхнього лікування потрібно застосовувати відповідні медикаментозні та немедикаментозні методи [49].

Необхідно враховувати, що у разі застосування надмірної дози ботулотоксину виникають побічні явища: дисфагія, надмірна м'язова слабкість. Щоб уникнути цих ускладнень, рекомендовано застосовувати мінімальні ефективні дози токсину та вводити його не в одну, а в декілька точок. Правильно визначений руховий патерн та введення у відповідні м'язи адекватних доз БНТ значно знижує ризик виникнення побічних ефектів. Пацієнтів слід попереджати про можливі побічні явища та акцентувати увагу на їх тимчасовому характері [17].

Клінічне обстеження та оцінка пацієнта

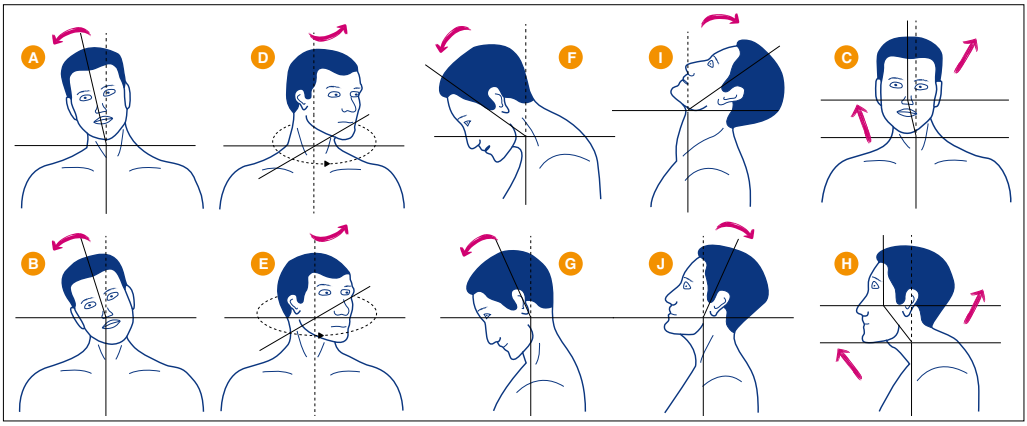
Для досягнення хорошого ефекту лікування та виключення інших причин ЦД важливо проаналізувати історію хвороби, провести детальний фізикальний огляд та бажано нейровізуалізаційне обстеження, для виключення вторинних дистоній (КТ, МРТ) [2, 5, 63].

Нейровізуальні дослідження не відіграють ролі в діагностиці ЦД. Звичайна (конвенційна) магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку зазвичай не виявляє патології. МРТ шийного відділу хребта може виявити гіпертрофію шийних м'язів та дегенеративні зміни міжхребцевих дисків. Це може бути корисним, але не має діагностичного значення [72].

Багатоканальна електроміографія (ЕМГ) може допомогти виявити м'язи, що задіяні у формуванні патологічного положення голови та шиї. Виявлення тривалих сплесків електричної активності, які визначаються в потенційно дистонічних м'язах, є корисним для діагностики ЦД. Тестування пар м'язів агоністів / антагоністів дозволяє порівняти їх активність, що також може допомогти розрізнити найактивніші м'язи, що беруть участь у виробленні патологічного положення [72].

Під час клінічного фізикального обстеження необхідний високий рівень співпраці з пацієнтами. Фізикальний огляд включає оцінку спонтанної постави голови, її положення під час рухової та емоційної активності, повільних рухів головою та пасивного стану. Пацієнтів слід просити виключити будь-яку довільну компенсаторну м'язову активність у недистонічних м'язах, уникнути використання коригувальних прийомів та точно повідомити про тяжкість болю.

Їх слід просити виконати повільні рухи головою за всіма загальними напрямками (згинання — розгинання, нахили голови праворуч і ліворуч, повороти праворуч і ліворуч). Оцінювання постави виконують у сидячому положенні, коли пацієнт стоїть і повільно ходить, і в лежачому положенні. У сидячому положенні пацієнта треба попросити продемонструвати свій улюблений коригувальний прийом. Насамкінець пацієнтів слід попросити тримати голову в нейтральному положенні максимально довго за допомогою компенсаторної активності м'язів-антагоністів. Для документування результатів обстеження рекомендована відеозйомка [63].



Примітки: A – Laterocollis; B – Laterocaput; C – Lateral shift; D –Torticollis; E –Torticaput; F – Anterocollis; G – Anterocaput; H – Sagittal shift; I – Retrocollis; J – Retrocaput.

Адаптовано згідно з Jost W.H. and Tatu L. Selection of Muscles for Botulinum Toxin Injections in Cervical Dystonia. *Movement Disorders - Clinical Practice*. 2015. Vol. 2, № 3. P. 224–226.

Під час проведення обстеження важливо звертати увагу на підняте плече, що часто зустрічається у пацієнтів із ЦД. В окремих випадках це не дистонічний, а компенсаторний рух. Тому, оцінюючи руховий патерн, необхідно вирівнювати плечі пацієнта і тільки тоді визначати дистонічні м'язи [66, 60].

Перед початком лікування БНТ слід відповісти на такі питання:

1. Патологічне положення голови, шиї, плеча зумовлене дистонією чи іншою патологією, що імітує дистонію?
2. Чи це не псевдодистонія, викликана:
- структурними змінами на рівні С1–С2, С2–С3;
- патологією IV пари черепно-мозкових нервів (компенсаторно нахилена голова);
- слабкістю м'язів («падаюча голова»);
- психогенними причинами.
3. Чи ЦД є первинною патологією?
4. Чи пов'язане виникнення ЦД із прийманням медикаментів (метоклопрамід, прометазин, нейролептики та інші)?
5. Чи має пацієнт генералізовану міастенію або інші захворювання нервово-м'язового синапсу?
6. Чи виникли вже вторинні зміни в м'язах, сухожилках? [2, 66]

За планування лікувальних заходів першим кроком є визначення феноменології ЦД у конкретного пацієнта (рисунок).

Це дає змогу ідентифікувати м'язи, залучені до формування аномальних рухів і поз (табл. 2).

Клінічний спектр порушень положення голови та шиї при ЦД є надзвичайно різноманітним. Причина цього — велика різноманітність дистонічних патернів за участю 54 м'язів, що визначають поставу голови та шиї. М'язи можуть бути задіяні як з одного боку, так і з обох боків. Дистонічні м'язи можуть мати домінантну тонічну, міоклонічну або тремтливу активність, часто в складних поєднаннях. Ступінь вторинних змін у м'язах, сполучній та кістковій тканинах може відрізнятися від пацієнта до пацієнта та щодо їхнього впливу на аномальну поставу голови та шиї [63]. Наріжним каменем діагностики ЦД є клінічне обстеження аномальних мимовільних рухів і поз. Визначення м'язів, що залучені до патологічного стану і можуть бути мішенню для лікування, ґрунтується на характеристиках (патернах) дистонічних рухів голови, шиї та/або плеча, тремору та болю. Лікарі мають бути добре обізнаними з регіональною анатомією та кінезіологією окремих м'язів, що відповідають за аномальні рухи голови, і можуть бути розташовані або на боці конкретного руху, або контралатерально [63].

Таблиця 2. М'язи, що беруть участь у формуванні патернів цервікальної дистонії, їхні анатомія та функція

М'язи	Анатомія	Дія
Грудинно-ключично-соскоподібний (m. sternocleidomastoideus)	Соскоподібний відросток скроневої кістки, бічна частина потиличної кістки, передня поверхня ручки грудини, грудинний кінець ключиці	Повертає голову в протилежний бік, піднімає підборіддя догори в протилежний бік, нахиляє голову у свій бік. Увага! Яремна вена, сонна артерія
Передній драбинчастий м'яз (m. scalenus anterior) Середній драбинчастий м'яз (m. scalenus medius) Задній драбинчастий м'яз (m. scalenus posterior)	Передні горбки поперечних відростків шийних хребців С2–С4, верхня поверхня I ребра. Поперечні відростки шийних хребців С2–С7, верхня поверхня I ребра. Задні горбки поперечних відростків шийних хребців С4–С6, верхній край зовнішньої поверхні II ребра	Піднімають I–II ребро, при двобічному скороченні нахиляють голову вперед, при однобічному — нахиляють та повертають голову у свій бік
Трапецієподібний м'яз, низхідна частина (m.trapezius, pars descendens)	Вертикально: потилична кістка, остистий відросток останнього грудного хребця. Поперечно: остисті відростки шийних та грудних хребців, надплечовий відросток лопатки, прилеглі відрізки ключиці, лопаткової ості	Піднімає лопатки догори, розгинає голову та шию, однобічно — нахиляє у свій бік
М'яз-підіймач лопатки (m. levator scapulae)	Поперечні відростки шийних хребців С1–С4, верхній кут лопатки	Піднімає лопатку, втримує її, наприклад, коли людина несе вантаж. Якщо фіксувати плечі, то двобічне скорочення м'яза приводить до розгинання голови, однобічне — до нахилу голови в свій бік
Ремінний м'яз голови (m. splenius capitis)	Остисті відростки шийних хребців С4–С7 та грудних хребців Th1-Th3, соскоподібний відросток скроневої кістки, потилична кістка	При двобічному скороченні розгинає голову та шию назад, при однобічному — повертає та нахиляє голову у свій бік
Ремінний м'яз шиї (m. splenius cervicis)	Остисті відростки грудних хребців Th3–Th7, задні горбки поперечних відростків шийних хребців С1–С3	При двобічному скороченні розгинає шию, при однобічному — нахиляє шию та повертає голову у свій бік
Півостьовий м'яз голови (m. semispinalis capitis)	Остисті відростки шийних хребців С4–С7 та грудних хребців Th1–Th3, потилична кістка	Двобічне скорочення — розгинає хребет і закидає голову назад, однобічне — нахиляє хребет і голову в той самий бік
Півостьовий м'яз шиї (m. semispinalis cervicis)	Поперечні відростки грудних хребців Th1–Th6, остисті відростки шийних хребців С2–С5	Двобічне скорочення — відхиляє голову назад. Однобічне скорочення — нахиляє голову в свій бік, повертає голову в протилежний бік
Довгий м'яз голови (m. longus capitis)	Передні горбки поперечних відростків шийних хребців С3–С6, нижня поверхня основної частини потиличної кістки	Двобічне скорочення — закидає голову назад, однобічне — повертає голову в свій бік
Довгий м'яз шиї (m. longus colli)	Передньо-бічна поверхня тіл шийних хребців С1–С3 та С5, грудного хребця Th3, поперечні відростки шийних хребців С3–С5; передня, передньо-бічна поверхня тіл шийних хребців С3–С4, поперечні відростки шийних хребців С5–С7	Двобічне скорочення — згинає шийну частину хребта, однобічне — нахиляє у свій бік. При скороченні верхньої косої частини голова повертається у свій бік, при скороченні нижньої косої частини — у протилежний бік
Нижній косий м'яз голови (m. obliquus capitis inferior)	Остистий відросток шийного хребця С2, поперечний відросток шийного хребця С1	Двобічне скорочення — фіксує С1, однобічне — повертає голову у свій бік

Таблиця 3. Дозування ботулінічного нейротоксину в лікуванні цервікальної дистонії

М'язи	БНТ-А/она-, інко-(ОД)	БНТ-А/або-(ОД)	Кількість точок введення
Грудинно-ключично-соскоподібний (m. sternocleidomastoideus)	5–50	20–200	1–3
Передній, середній, задній драбинчасті м'язи (mm. scaleni anterior, medius, posterior)	5–25 на м'яз	20–100	3
Трапецієподібний м'яз, низхідна частина (m. trapezius, pars descendens)	5–20	20–80	1–4
М'яз-підіймач лопатки (m. levator scapulae)	5–60	20–200	1–2
Ремінний м'яз голови (m. splenius capitis)	10–100	40–400	1–3
Ремінний м'яз шиї (m. splenius cervicis)	20–60	60–200	1–3
Півостьовий м'яз голови (m. semispinalis capitis)	20–100	80–400	1–3
Півостьовий м'яз шиї (m. semispinalis cervicis)	20–100	60–400	1–3
Довгий м'яз голови (m. longus capitis)	5–15	20–60	1
Довгий м'яз шиї (m. longus colli)	15–30	20–60	1
Нижній косий м'яз голови (m. obliquus capitis inferior)	10–20	50–80	1

Примітки: БНТ-А – ботулінічний нейротоксин типу А; она-онаботулотоксин, інко-інкоботулотоксин, або-абоботулотоксин.

Хоча гіпертрофія м'язів або відчутне їх напруження можуть бути корисними для виявлення цільових м'язів, важливо розрізняти первинні м'язи (агоністи), відповідальні за дистонію, та компенсаторно скорочені м'язи (антагоністи) [44, 72]. Пацієнти можуть використовувати компенсаторні рухи для подолання вимушених патологічних поз, наприклад, згинання шиї або антерофлексію тулуба для подолання ретроколісу, і такі рухи треба відрізняти від первинних ознак ЦД [1]. Суб'єктивне повідомлення пацієнта про локалізацію болю також може бути неінформативним. Наприклад, у разі антероколісу (згинанні вперед) часто виникає компенсаторне скорочення розгиначів шиї і пов'язаний із цим біль у них і в трапецієподібних м'язах. Якщо обрати ці м'язи мішенями для ін'єкцій ботулотоксину, лікування може призвести до посилення мимовільного згинання шиї (Thengana). Крім скорочення м'язів, причинами хронічного болю можуть бути перерозтяжіння м'язів-антагоністів та місцеве вивільнення медіаторів болю або м'язово-сухожилкове запалення [1].

Початок лікування ботулінічним нейротоксином

Для початку лікування необхідно виконати:

1. Вибір 3–4 м'язів згідно з концепцією «Голова—шия».
2. Підбір дози БНТ з урахуванням таких правил:

- зазвичай для першого введення використовують нижчі дози препарату;
- дози у молодших пацієнтів мають бути вищими;
- жінки з тонкою шиєю потребують менших доз;
- чоловіки атлетичної будови з розвинутими м'язами шиї потребують введення більших доз;
- при двобічному введенні в грудинно-ключично-соскоподібні м'язи доза на кожен із них дорівнює половині звичайного дозування;
- при двобічному введенні в ремінні чи півостьові м'язи доза на один м'яз має бути знижена на 60 % від звичайної, щоб запобігти слабкості в шиї (табл. 3) [2, 5, 17, 16].

Таблиця 4. Вибір м'язів голови для введення ботулінічного нейротоксину при різних патернах

М'язи	CAPUT				
	Torticaput		Anterocaput (bilateral)	Retrocaput (bilateral)	Laterocaput (ipsilateral)
	Ipsilateral	Contralateral			
M. sternocleidomastoideus		x	x*		x
M. trapezius, pars descendens		x		x	x
M. splenius capitis	x*			x*	x
M. semispinalis capitis				x	x*
M. obliquus capitis inferior	x			x	
M. longissimus capitis	x*				x*
M. longus capitis			x		
M. levator scapulae	x*		x		x*
M. scalenus anterior					
M. scalenus medius					
M. splenius cervicis					
M. semispinalis cervicis					
M. longissimus cervicis					
M. longus cervicis					
Submental complex					

Примітки: x — головні, x* — другорядні.

Початкова загальна доза для абоботулотоксину А (Диспорт®) становить 500 ОД із мінімальним інтервалом між ін'єкціями 10–12 тижнів, для інкоботулотоксину А (Ксеомін) — 120–150 ОД із можливістю використати гнучкі інтервали від 6–14 тижнів між введенням та онаботулотоксину А (Ботокс®) — 120–150 ОД з інтервалом 12 тижнів.

М'язи, що найчастіше уражаються при цервікальній дистонії, їхня функція та дози ботулінічного нейротоксину

Значним досягненням у лікуванні ЦД стало впровадження концепції «Голова— шия» (COL-CAP Concept), яка базується на розумінні анатомічної локалізації та функцій м'язів голови та шиї (табл. 4, 5) [2, 5, 44].

Із функціональної точки зору виділяють два рухові рівні шийного відділу хребта: верхній між черепом і С2 і нижній між С2 і С7. С2 хребець вважають фіксованою «перехідною» точкою.

Голова згинається і розгинається в сагітальній площині, нахиляється вправо-вліво у фронтальній площині та повертається вправо-вліво в горизонтальній площині. Це відбувається завдяки атланто-потиличному та атланто-осьовому з'єднанням.

Максимальний кут нахилу голови в цих з'єднаннях зумовлений анатомічною будовою:

1) уперед (*anterocaput*);
2) назад (*retrocaput*);
3) нахил убік (*laterocaput*);
4) поворот (*torticaput*).

Більший кут вказує на те, що рух відбувається нижче рівня С2 і пов'язаний із шиєю. Правильно визначити, який рівень більш задіяний — Caput (C1) чи Collis (C3—C7) — допомагає розміщення кадика відносно югулярної ямки.

Таблиця 5. Вибір м'язів шиї для введення ботулінічного нейротоксину при різних патернах

М'язи	COLLIS				
	Torticollis		Anterocollis (bilateral)	Retrocollis (bilateral)	Laterocollis (ipsilateral)
	Ipsilateral	Contralateral			
M. sternocleidomastoideus					
M. trapezius, pars descendens		x*		x*	x*
M. splenius capitis					
M. semispinalis capitis		x*			
M. obliquus capitis inferior					
M. longissimus capitis					
M. longus capitis					
M. levator scapulae	x		x	x*	x
M. scalenus anterior			x		x*
M. scalenus medius					x
M. splenius cervicis	x*			x*	x*
M. semispinalis cervicis		x		x	x
M. longissimus cervicis				x*	x*
M. longus cervicis			x*		
Submental complex					

Примітки: x — головні, x* — другорядні.

Якщо при повороті вони перебувають на одній лінії, то задіяний рівень Caput, при зміщенні кадика вбік — Collis. Проте ізольована дистонія м'язів голови чи шиї зустрічається рідко. Більшість пацієнтів страждають від комбінацій відхилень голови та шиї. За поворот голови вбік відповідають задні глибокі м'язи голови, що кріпляться від атланта (С1) та осьового хребця (С2) до черепа, зокрема нижній косий м'яз голови (*m. obliquus capitis inferior*).

М'яз-підіймач лопатки (*m. levator scapulae*), також повертає голову в свій бік. Варто зауважити, що роль грудинно-ключично-соскоподібного м'яза (*m. sternocleidomastoideus*) в повороті голови та шиї часто переоцінюється.

Згинання голови здійснюють над- і під'язиковими м'язами (*mm. supra- et infrahyoideus*). Шию нахиляють уперед драбинчасті м'язи (*mm. scaleni anterior et medius*) та передні глибокі м'язи шиї, такі як довгий м'яз шиї (*m. longus colli*), довгий м'яз голови (*m. longus capitis*).

Розгинання голови відбувається завдяки двобічному скороченню ремінного м'яза голови (*m. splenius capitis*) та задніх глибоких м'язів шиї.

Двобічна активація комплексу трапецієподібного / півостьового м'язів (*mm. trapezius / semispinalis*) реалізує розгинання шиї.

Нахил голови вбік відбувається завдяки скороченню іпсилатеральних м'язів — грудинно-ключично-соскоподібного (*m. sternocleidomastoideus*) та ремінного (*m. splenius capitis*).

Нахил шиї відбувається за допомогою:

- драбинчастих м'язів (*mm. scaleni*);
- м'яза-підіймача лопатки (*m. levator scapulae*);
- комплексу трапецієподібного / півостьового м'язів (*mm. trapezius/semispinalis capitis*) [додаток 1].

Значення методів навігації та техніка проведення ін'єкції

Правильне визначення дистонічного м'яза та прицільне введення в нього БНТ — ключ до успіху в лікуванні ЦД (табл. 4 і 5). Раніше для пошуку м'яза використовували пальпацію та/або анатомічні орієнтири, електроміографію у комбінації з електростимуляцією. Однак кожен із цих методів має низку обмежень щодо точності визначення потрібного м'яза [63].

Використання пальпації та анатомічних орієнтирів на перший погляд видається дуже простою методикою, але у кожного окремого пацієнта можуть бути:

- індивідуальні анатомічні варіанти чи просторова структурна реорганізація внаслідок спастичності/контрактури;
- різна глибина знаходження м'яза залежно від статури пацієнта, виразності підшкірно-жирової клітковини, атрофії м'язів;
- утруднення пальпації глибоких м'язів у зонах їх перекриття [17, 44].

Усе це обмежує застосування анатомічних орієнтирів. ЕМГ-метод також не завжди точно визначає уражені дистонією м'язи.

Адже за такі помилково можуть бути прийняті:

- компенсаторні м'язи;
- м'язи-антагоністи;
- співдружньо активовані м'язи [2, 43].

Водночас УЗ-метод навігації:

- легкий у використанні, неінвазивний метод;
- не має побічних впливів порівняно з КТ чи МРТ;
- дає змогу чітко визначити потрібний м'яз;
- візуалізує сусідні анатомічні структури (інші м'язи, судини, нерви, органи);
- дає можливість бачити голку та процес введення токсину [2, 43].

Використання УЗД особливо важливе при ЦД з огляду на те, що при зміненій поставі голови та шиї важко ідентифікувати потрібний м'яз [2].

Застосування УЗД дає змогу виявити гіпертрофовані дистонічні м'язи та провести введення медикаменту в глибоко розташовані м'язи (наприклад, *m. obliqus capitis inferior*).

Ін'єкції БНТ під контролем УЗД проводять голками 20 мм/27 калібр, 40 мм/27 калібр для поверхневих м'язів та 80 мм/23 калібр, 120 мм/25 калібр для глибоких м'язів. Під час вибору довжини голки необхідно брати до уваги індивідуальні конституційні особливості пацієнта. Дезінфекцію шкіри проводять засобами, що не містять спирту. Спирт має руйнівний вплив на поверхню ультразвукового датчика та частково нейтралізує БНТ. Використання бактеріостатичного гелю для УЗД повністю безпечне.

Ін'єкцію під контролем УЗД проводять двома способами — у площині *(in plain)*, коли голка проводиться паралельно до поверхні датчика і її повністю видно на зображенні, та поза площиною *(out of plain)*, коли видно тільки кінчик голки. Для введення БНТ переважно використовують спосіб поза площиною. Він менш травматичний для інших анатомічних структур, дає змогу встановити потрібний м'яз по центру зображення, бачити судини та нерви під час введення голки, досягнути потрібної глибини введення.

Для вибору правильного напрямку введення можна потиснути на шкіру в планованому місці ін'єкції. Введення розчину БНТ чітко видно на ультразвуковому зображенні, тому в разі сумнівів можна ввести невелику кількість медикаменту, переконавшись, що голка перебуває в запланованому місці, продовжити ін'єкцію.

Оцінка ефективності ботулінотерапії

Для оцінювання виразності моторних і немоторних проявів ЦД та ефективності лікування запропоновано декілька шкал. Найбільш вживаними є шкала TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale) і шкала Tsui [додатки 2 і 3]. Їх рекомендовано застосовувати не тільки в клінічних випробуваннях, а й у рутинній практиці. Ці шкали дозволяють об'єктивно визначити

початок лікувальної дії, її тривалість, відтворюваність ефекту за повторних ін'єкцій та його відсутність у разі утворення антитіл до ботулотоксину [23, 63].

Оцінювання зазвичай виконують до початку лікування, під час пікового ефекту (здебільшого через 1 місяць після ін'єкцій) і перед повторними ін'єкціями, що дає змогу, за потреби, скоригувати дози БНТ і м'язи-мішені [1].

Причини неефективності ботулінотерапії та їх корекція

Близько 30 % пацієнтів із ЦД із часом припиняють терапію БНТ через її недостатню ефективність [44,15].

Незадовільною реакцією на лікування (неефективним лікуванням) вважають суб'єктивну чи об'єктивну відсутність поліпшення або наявність виражених побічних ефектів під час лікування БНТ [2, 64].

Розрізняють два основні види відсутності відповіді (ВВ) на лікування:

1) первинна ВВ (ПВВ) — лікування БНТ ніколи не допомагало, тобто ефект був менше 25 % від очікуваного після 2–3 послідовних циклів ін'єкцій у дозах, що зростали [20, 32, 64];

2) вторинна ВВ (ВВВ) — незадовільна реакція на два послідовних цикли ін'єкцій після щонайменше одного успішного циклу лікування [32, 64].

Втрата ефективності може бути частковою або повною. Зазвичай ефективність терапії знижується поступово, починаючи зі скорочення тривалості клінічного ефекту до повної відсутності відповіді на лікування [20].

Як свідчать дані літератури, у більшості випадків недостатня ефективність лікування БНТ була зумовлена одним або кількома з таких чинників:

- діагностична помилка;
- недостатня доза медикаменту;
- неправильний вибір м'язів;
- неправильна техніка введення чи навігації;
- неправильне зберігання медикаменту;
- побічні ефекти;
- імунорезистентність [20, 64, 14, 68, 41, 9].

Крім того, ВВВ може бути пов'язана з прогресуванням основного захворювання [26]. На наш погляд, на особливу увагу заслуговує проблема імунорезистентності.

Згідно з висновками низки досліджень основними чинниками розвитку імунорезистентності були:

- високі дози на одну ін'єкцію та значні кумулятивні дози [41, 6];
- склад деяких препаратів ботулотоксину (утворення антитіл є найбільш імовірним при високому вмісті білка) [37, 54, 56, 45, 7];
- короткі інтервали між ін'єкціями, особливо «бустерні» ін'єкції, які робили через 1–2 тижні після основного циклу лікування [45, 41, 22, 6, 52].

Водночас слід зазначити, що потреба пацієнтів у більш гнучких графіках ін'єкцій та дозуванні сприяла розробці таких продуктів, як інкоботулотоксин А та даксіботулотоксин А (не зареєстрований), позбавлених комплексоутворювальних білків для зниження їх імуногенності [50, 58, 19, 36].

Останні дослідження, проведені з інкоботулотоксином А (Ксеомін), демонструють відсутність утворення нейтралізаційних антитіл за гнучкого індивідуального графіка ін'єкцій (з інтервалом від 6 до понад 14 тижнів) та збільшенні дози медикаменту [22, 50, 19, 67].

Слід враховувати, що нейтралізаційні антитіла можуть бути наявні у людей із ботулізмом або щепленнями проти ботулізму в анамнезі [51, 45].

Дослідження ролі генетичної схильності в розвитку первинної імунорезистентності до БНТ не виявили жодних генетичних мутацій, які б мали вплив на зв'язування або розщеплення ботулотоксину [45].

Для своєчасного виявлення та корекції ВВ необхідно проводити ретельний моніторинг стану пацієнта з оцінюванням терапевтичного ефекту:

1. Оцінювання пацієнта перед ін'єкціями та через місяць після ін'єкцій із використанням рейтингових шкал та відеоматеріалів.

2. Детальне обстеження пацієнта з метою виявлення м'язових атрофій та побічних ефектів (зокрема, дисфагії, м'язової слабкості) до та після ін'єкції [44].

Побічні ефекти та м'язові атрофії знижують ефективність лікування та обмежують дозу препарату, проте вони є очевидним свідченням постійної чутливості пацієнта до БНТ.

У разі їх виявлення, за відсутності відповіді на лікування, потрібно переглянути діагноз та протокол ін'єкцій (підбір цільових м'язів, дози, техніки ін'єкції) [44, 9].

Якщо у пацієнта відсутній ефект від лікування, є побічні дії та м'язові атрофії, необхідно провести подальше дообстеження для раннього виявлення у нього імунорезистентності [44, 9].

Раннє виявлення ВВВ, спричиненої антитілами, дає змогу уникнути подальшого збільшення рівня нейтралізаційних антитіл та розвитку повної імунорезистентності [44].

Для цього на практиці використовують:

1) різноманітні клінічні тести з ботулотоксином, зокрема unilateral brow injection (UBI), frontalis antibody test (FTAT), extensor digitorum brevis (EDB) test, sternocleidomastoid (SCM) test, ninhydrin sweat test (NST) (описання зазначених тестів у додатку) [51, 41];

2) лабораторні дослідження (тест дослідження летальності мишей, мишачий діафрагмальний тест, тест ELISA).

Однак деякі дослідники вказують, що частина пацієнтів із нейтралізаційними антитілами продовжує демонструвати клінічну ефективність, водночас пацієнти з відсутністю клінічної відповіді можуть не мати нейтралізуючих антитіл [25].

У разі резистентності до БНТ-А є два шляхи [44]:

1. Припинити ін'єкції на 12–18 місяців. Під час перерви здійснюється ретельне спостереження за станом пацієнта. За погіршення якості життя розпочати новий цикл ін'єкцій, використовуючи альтернативний БНТ-А, надаючи перевагу вільним від комплексоутворювальних білків формам, що мають потенційно нижчу імуногенність. Дані декількох останніх досліджень демонструють зниження титру антитіл у пацієнтів із вторинною резистентністю під час лікування їх інкоботулотоксином А (Ксеомін) [31, 21].

2. Використати ін'єкції БНТ-В. Проте його вища імуногенність, особливо у пацієнтів, що вже мають резистентність до БНТ-А, може обмежувати його використання як терапевтичної альтернативи. У дослідженнях добра початкова чутливість до БНТ-В у пацієнтів із ВВВ до БНТ-А, поступово знижувалась, збільшуючи ймовірність розвитку ВВВ до БНТ-В [20, 64, 9]. Аналогічний ризик спостерігався в дослідженнях, що вивчали перехід від БНТ-А до БНТ-F [9].

Плазмаферез завдяки видаленню нейтралізаційних антитіл дає змогу відновити терапію, але це пов'язано зі збільшенням ризиків та витрат.

Внутрішньовенний імуноглобулін у дозах до 35 г виявився неефективним для зниження рівня нейтралізаційних антитіл [24].

Якщо клінічної відповіді немає, або якщо розвивається подальша імунорезистентність до БНТ-В, пацієнт потребує скерування до експертного центру для подальшого визначення тактики лікування.

Профілактика та лікування побічних ефектів

Препарати БНТ-А мають сприятливий профіль безпеки [32, 46]. Побічні ефекти найчастіше бувають легкими та минають самостійно, зазвичай уже протягом двох тижнів.

Усі зареєстровані лікарські форми БНТ-А (она-, або-, інко-) не відрізняються значущо один від одного за профілем небажаних явищ.

Побічні ефекти ботулінотерапії можна розділити на три групи:

1. Побічні ефекти, що пов'язані з технікою проведення ін'єкції.

2. Побічні ефекти, що пов'язані з місцевими фармакологічними ефектами препаратів ботулотоксину.

3. Побічні ефекти, що пов'язані із системним фармакологічним впливом препаратів ботулінічного нейротоксину на нервово-м'язові з'єднання інших м'язів і холінергічні синапси вегетативної нервової системи.

Що стосується побічних ефектів, пов'язаних із технікою проведення ін'єкції, то майже завжди наявні неспецифічні явища, зумовлені проколюванням шкіри і м'язів голкою. Можуть також виникати локальна болючість і крововиливи, а також шкірні інфекції в разі порушення правил антисептики.

Побічні ефекти, що пов'язані з місцевими фармакологічними ефектами препаратів ботулотоксину, включають надмірну слабкість м'язів-мішеней і парез сусідніх м'язів. Їх клінічний прояв різноманітний залежно від місця введення ботулотоксину.

Парез сусідніх м'язів розвивається у разі неточного введення медикаменту в цільові м'язи і дифузію ботулотоксину. На ризик проникнення токсину у сусідні м'язи можуть впливати не тільки техніка ін'єкцій, але й застосована доза, концентрація, об'єм уведеного медикаменту. Ін'єкція БНТ-А в низьких концентраціях і великих об'ємах призводить до більшої дифузії та більшої площі розподілу медикаменту [53].

Надмірна слабкість м'язів-мішеней пов'язана з уведенням високих доз медикаменту і також залежить від його об'єму. Збільшення об'єму ін'єкції токсину в п'ять разів зі збереженням дози токсину забезпечує збільшення хемоденервації на 50 % у відповідній ділянці [33].

Найчастішими побічними ефектами цієї групи за лікування ЦД є дисфагія і слабкість м'язів шиї. Дисфагія здебільшого пов'язана з двобічним уведенням препарату БНТ у грудинно-ключично-соскоподібні м'язи.

Що стосується системної дії препаратів БНТ, розглядають такі потенційні механізми: судинне поширення препарату завдяки абсорбції через капілярну систему; ретроградне аксональне поширення; засвоєння токсину моторними нейронами спинного мозку [53].

Основні системні побічні ефекти БНТ включають м'язову слабкість, дихальну недостатність, «грипоподібний» синдром, сухість у роті [48, 65]. Інгібування холінергічних рецепторів глотки і гортані через системне поширення БНТ може бути ще однією причиною дисфагії та дисфонії [53].

БНТ також може викликати такі вегетативні ефекти як жовчна колька, порушення вегетативної регуляції шлунково-кишкового тракту і серцево-судинної системи, пригнічення вегетативних холінергічних шляхів у сечовому міхурі [29, 57].

Ці системні побічні ефекти рідкісні та спостерігаються тільки при використанні високих доз або у пацієнтів із супутніми захворюваннями, що сприяють розвитку таких ускладнень.

Не можна забувати і про можливі алергічні реакції, зокрема анафілаксію, через алергію на компоненти, що наявні як допоміжні речовини в препаратах БНТ.

Заходи запобігання та мінімізації побічних ефектів:

1) точна локалізація ін'єкцій, застосування методів навігації (УЗД, електроміографія) [43];

2) використання найнижчої ефективної дози (необхідно знайти тонкий баланс між досягненням оптимальної ефективності та уникненням небажаних явищ) [5];

3) застосування відповідних доз для кожного м'яза;

4) для зменшення ризику розвитку дисфагії потрібно проводити ін'єкції у верхню третину грудинно-ключично-соскоподібного м'яза, збільшивши концентрацію токсину та знизивши дозу на м'яз при проведенні двосторонніх ін'єкцій у грудинно-ключично-соскоподібний м'яз та під'язиковий м'яз [10];

5) у разі двосторонніх ін'єкцій у ремінний м'яз голови та півостьовий м'яз голови індивідуальну дозу для м'яза також слід знизити принаймні вдвічі [10];

6) для будь-яких м'язів, ослаблених після попередньої процедури, рекомендовано застосовувати знижену дозу;

7) при розвитку дисфагії необхідно утримуватися від вживання грубої їжі до зникнення симптомів (рекомендувати пацієнтові зміну консистенції рідини та їжі до желеподібної), перед

моментом проковтування їжі приводити підборіддя до грудини, застосовувати профілактичний кашель після ковтання;

8) за розвитку важких дихальних порушень потрібна шпиталізація хворого та штучна вентиляція легень, поки стан не повернеться до норми;

9) після проведення ін'єкції, особливо першої, протягом години пацієнт має перебувати під наглядом лікаря для контролю за розвитком гострих алергічних реакцій.

Медична реабілітація

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) дає таке визначення реабілітації: «сукупність заходів, покликаних забезпечити особам із порушеннями функцій внаслідок хвороб, травм і вроджених дефектів пристосування до нових умов життя в суспільстві». Відповідно до визначення ВООЗ реабілітація є процесом, спрямованим на надання всебічної допомоги хворим та інвалідам для досягнення ними максимально можливої при цьому захворюванні фізичної, психічної, професійної, соціальної та економічної повноцінності [69].

Медичну реабілітацію здійснюють за умови стабільності клінічного стану пацієнта і наявності перспективи відновлення функцій (реабілітаційного потенціалу) [69, 38].

ЦД в абсолютній більшості випадків не є патологічним станом, що потребує невідкладної допомоги, тому у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (I етап реабілітаційної допомоги) реабілітацію хворих на ЦД не проводять. Більше підходять для здійснення реабілітації цих хворих установи II (реабілітаційні центри, відділення реабілітації) і III етапів медичної реабілітаційної допомоги (кабінети реабілітації, фізіотерапії, лікувальної фізкультури, рефлексотерапії, психотерапії, медичної психології та інші) медичних організацій, що надають амбулаторно-поліклінічну допомогу, та приватних структур [1]. Реабілітаційні центри та відділення реабілітації (установи II етапу) є відповідним підґрунтям для створення мультидисциплінарної реабілітаційної команди. Мінімальний склад команди для реабілітації хворих на ЦД: невролог або лікар фізичної та реабілітаційної медицини, фахівець із введення ботулотоксину, фізичний терапевт, психолог.

При ЦД рекомендовані: фізична терапія, терапевтичні вправи в басейні, м'який релаксуючий масаж, комплекси сенсорного перенавчання, біологічний зворотний зв'язок. Маніпуляційні та інтенсивні тракційні техніки мануальної терапії не показано, але сучасні «м'які» техніки мають значні відновлювальні можливості. Важливо допомагати пацієнтам долати соціальну ізоляцію (залучення пацієнтів до груп підтримки, психотерапія) [3, 70, 71].

Основа реабілітації хворих на ЦД — фізична терапія. Загальновизнаною є програма фізичної терапії ЦД, яку розробив Жан П'єр Блетон.

Її цілі:

- підтримання плавності рухів хребта;
- зменшення інтенсивності спазмів м'язів, залучених до дистонії;
- активація роботи коригувальних м'язів;
- отримання довільного, а потім автоматичного контролю правильного положення голови;
- зменшення болю за його наявності [13].

Програма реабілітації містить самостійні вправи, спрямовані на досягнення визначених цілей, та доповнюється оглядами і спеціальними сеансами фізичного терапевта для збільшення позитивного ефекту.

ЦД потребує тривалих занять із фізичної терапії. Позитивний результат реабілітації слід очікувати через 6–12 місяців за регулярного наполегливого виконання вправ [12].

При застосуванні препаратів ботулотоксину корекція ЦД зазвичай відбувається швидше. Декілька тижнів після введення ботулотоксину є найкращим періодом для реабілітації. Вправи для нормалізації положення голови доцільно починати одразу після ін'єкцій, що до того ж сприяє дифузії ботулотоксину в м'язах.

В умовах послаблення м'язів, що викликають спастичну кривошию, збільшуються можливості зміцнення коригувальних м'язів.

Ефективність реабілітації залежить від:

- якості виконання вправ, що потребує контролю з боку фізичного терапевта;
- тривалості виконання вправ — чим довше залучаються коригувальні м'язи, тим скоріше вони повертаються до стану нормального функціонування;
- здатності коригувати кривошию в діяльності повсякденного життя.

Загальні рекомендації:

- кількість вправ для виконання підбирає індивідуально фізичний терапевт залежно від функціональних можливостей пацієнта;
- виконання вправ пропонується у вигляді коротких (до 10 хв) сеансів, що повторюються від 4 до 6 разів на день;
- починати реабілітацію з декількох вправ з поступовим збільшенням їх кількості, тривалості та інтенсивності протягом тижня;
- вправи виконувати повільно, намагатися утримувати голову в скоректованому положенні 6–8 секунд;
- для контролю якості виконання вправ доцільно виконувати їх перед дзеркалом;
- для отримання коригувального ефекту вправи виконувати в бік, протилежний спастичній кривошиї, і жодним чином не відтворювати положення спастичної кривошиї;
- будь-яка вправа, що посилює спазм, підвищує інтенсивність проявів спастичної кривошиї або викликає біль, виконується неправильно або протипоказана, необхідно виправити її або відмовитися від виконання і порадитися із фізичним терапевтом.

Існують певні відмінності фізичної терапії при міоклонічній і тонічній формах ЦД [13]. За міоклонічної форми метою програми реабілітації є розслаблення м'язів і майже повна нерухомість голови. Важливу роль відіграє положення очей: під час виконання вправ погляд потрібно спрямовувати в бік, протилежний кривошиї, що зменшує спазм і сприяє коригуванню шийної дистонії. Необхідно розвивати стабілізуючу роль глибоких шийних м'язів, зокрема півостьових. Тонічна форма потребує посилення активності м'язів, що коригують шийну дистонію.

Рекомендовано коригувати патологічну поставу голови, організовуючи свою повсякденну діяльність у такий спосіб, щоб тримати голову в бік, протилежний деформації. А також активно займатися спортом, таким як ходьба, плавання, йога та інші. Доцільно раціонально підходити до вибору виду спортивної діяльності, або хобі, враховуючи, що вони можуть як позитивно, так і негативно вплинути на перебіг ЦД. Розвиток рухових навичок разом зі специфічною реабілітацією коригувальних м'язів дає змогу досягти функціонального балансу між дистонічними м'язами, ослабленими ін'єкціями ботулотоксину, та коригувальними м'язами, зміцненими вправами.

Досягненню бажаного результату сприяють інші реабілітаційні заходи [27]. Зокрема, рекомендовані вправи в басейні. Вода підтримує тіло та полегшує виконання вправ із корекції ЦД. Реабілітацію проводять у басейнах із температурою води 32–34°С, що додатково сприяє релаксації м'язів. При ретроколлісі рекомендоване плавання на спині, натомість плавання на животі, наприклад брасом, з урахуванням збільшення відхилення голови назад при значному ретроколлісі, навпаки, обмежене. При ротаційній кривошиї, за умови розвороту обличчя в протилежний бік кривошиї, показане плавання брасом. Плавання кролем з руками, витягнутими вперед і розташованими на дошці, при скоректованому положенні голови сприяє витягненню хребта та зменшенню патологічної постави.

Окремі методики доводять суттєву ефективність за даними досліджень і в умовах практичного застосування, але для проведення потребують спеціального обладнання і напрацьованої методики [55, 42]. В Україні наразі їх застосування обмежене. Йдеться про електричну стимуляцію м'язів або змішаних та шкірних нервів для зміни рухових стереотипів [42]. Це досягається приладами, які продукують низькочастотний струм. Тривалість впливу струму становить 6–8 секунд, а час розслаблення м'яза приблизно вдвічі довше. Для поліпшення трофіки ослаблені м'язи інколи потребують повторної стимуляції до 2–3 разів на день тривалістю по 15–20 хвилин.

Зазвичай патологічний поворот голови коректує грудинно-ключично-соскоподібний м'яз, отже, саме його необхідно стимулювати. Нервово-м'язовий біологічний зворотний зв'язок (EMG-biofeedback) — метод використання обладнання, що реєструє м'язову активність та відтворює її у вигляді звукових або світових сигналів. Його мета — навчити людину управляти м'язами, керуючи відображеними сигналами [8]. Інтенсивність цих сигналів змінюється залежно від інтенсивності напруження та скорочення м'язів, активність яких реєструється. За допомогою цієї методики можна навчитися скорочувати коригувальні м'язи та розслабляти спазмовані.

Отже, реабілітація пацієнтів із ЦД охоплює фізичну терапію, сенсомоторну стимуляцію, біологічний зворотний зв'язок, фізичні чинники. Усі ці методи значною мірою спрямовані на досягнення нормальної постави голови, запобігання болю, тривалого скорочення м'язів та контрактури.

Дані досліджень підтвердили, що поєднання спеціальних реабілітаційних програм з ін'єкціями препаратів БНТ-А у хворих на цервікальну дистонію забезпечує помітне поліпшення та більш тривалий ефект, ніж ін'єкції БНТ-А окремо [2]. Оптимальним інструментом для планування етапів реабілітації, практичного ведення пацієнтів і оцінювання результатів виб раної реабілітаційної тактики є Міжнародна шкала функціонування (МКФ), прийнята ВООЗ 2001 року.

Етапами застосування МКФ є:

1. Установлення пріоритетних цілей для конкретного пацієнта, відповідно до класифікації МКФ (при ЦД найчастіше це зменшення симптомів ЦД та болю).
2. Вибір універсальних шкал для оцінювання зміни вибраних параметрів під час реабілітації.
3. Встановлення певного прогнозованого рівня значень за кожною обраною метою, а також терміну досягнення цього показника (із дотриманням принципу SMART).
4. Після закінчення терміну, що був запланований на досягнення вибраної цілі, проводять оцінювання зазначеного параметра.
5. За ступенем успішності досягнення цілі можна оцінити вибрану методику терапії та скласти подальший план лікування [34].

Висновки

Цервікальна дистонія — це руховий розлад, який пов'язаний із сенсомоторною дисфункцією та характеризується неадекватно зміненим тонусом шийних м'язів, що призводить до патологічної постави голови, часто супроводжується підняттям плеча і може спричиняти мимовільні рухи шиєю та головою [2, 5]. Для ЦД характерні ураження різних м'язів: поверхневих, глибоких або в поєднанні. Ці м'язи можуть бути залучені по-різному та формувати різні рухові патерни — тонічні, спастичні, треморні або складні їхні комбінації.

Рухові патерни можуть змінюватись із часом унаслідок гіпертрофії задіяних м'язів та появи дистонії в інших. Тому під час вибору терапії ЦД необхідно враховувати особливі потреби кожного конкретного пацієнта. Метою цієї публікації є формування консенсусного експертного висновку щодо практичних аспектів діагностики, лікування, методів навігації, техніки проведення ін'єкції ботулотоксину, оцінювання ефективності/неефективності ботулінотерапії, профілактики і лікування побічних ефектів та медичної реабілітації пацієнтів із ЦД. Цей консенсус рекомендований для працівників охорони здоров'я, які застосовують БНТ і проводять медичну реабілітацію хворих на ЦД, щоб допомогти їм досягнути якомога вищої ефективності в лікуванні та задоволеності терапією пацієнтів із цією патологією.

Література

1. Albanese A., Abbruzzese G., Dressler D. et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol.* 2015 Oct. Vol. 262, № 10. P. 2201–13.

2. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol.* 2011 Jan.Vol. 18, № 1. P. 5–18.

3. Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. et al. 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 May. Vol. 13, № 5. P. 433–44.

4. Albanese A., Bhatia K., Bressman S.B. et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013 Jun 15. Vol. 28, № 7. P. 863–873.

5. Alberto A., Giovanni A., Dirk D. et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. *J Neurol*. 2015 Oct. Vol. 262, № 10. P. 2201–13.

6. Albrecht P., Jansen A., Lee J.I. et al. High Prevalence of Neutralizing Antibodies after Long-Term Botulinum Neurotoxin Therapy. *Neurology*. 2019 Jan 1.Vol. 92, № 1. e48–e54.

7. Atassi M.Z., Dolimbek B.Z., Jankovic J. et al. Molecular recognition of botulinum neurotoxin B heavy chain by human antibodies from cervical dystonia patients that develop immunoresistance to toxin treatment. *Mol Immunol*. 2008 Sep. Vol. 45, № 15. P. 3878–88.

8. Basmajian J.V. Biofeedback, principles and practice for clinicians. Williams & Wilkins, 1989.

9. Bellows S., Jankovic J. Immunogenicity Associated with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins (Basel)*. 2019 Sep. Vol. 11, № 9. P. 491.

10. Benecke R., Moore P., Dressler D., Nauman M. Cervical and axial dystonia. In: Handbook of botulinum toxin treatment. Blackwell Science, 2003.

11. Bergenheim T. et al. long-term follow-up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015.Vol. 86. P. 1307–1313. doi:10.1136/jnnp-2014–307959

12. Bleton J.P. Spasmodic torticollis. Handbook of rehabilitative physiotherapy. Frison- Roche, 1994.

13. Bleton J.P. Physiotherapy of focal dystonia: a physiotherapist's personal experience. *Eur J Neurol*. 2010 Jul. Vol. 17, № 1. P. 107–12.

14. BOTOX®[Package Insert]; Allergan, Inc.: Madison, NJ, USA, 2019.

15. Brashear A., Bergan K., Wojcieszek J. et al. Patients' perception of stopping or continuing treatment of cervical dystonia with botulinum toxin type A. Mov Disord. 2000 Jan.Vol. 15, № 1. P. 150–3.

16. Contarino M.F., Smit M., van den Dool J. et al. Unmet Needs in the Management of Cervical Dystonia [published correction appears in Front Neurol. *Front Neurol*. 2016 Sep 28.Vol. 7. P. 165.

17. Contarino M.F., Van Den Dool J., Balash Y. et al. Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Front Neurol*. 2017 Feb 24.Vol. 8. P. 35.

18. Dressler D., Altenmüller E., Krauss J. (Eds.). Treatment of Dystonia. Cambridge University Press, 2018.

19. Dressler D., Bigalke H. Immunological Aspects of Botulinum Toxin Therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017 May.Vol. 17, № 5. P. 487–494.

20. Dressler D. Clinical presentation and management of antibody-induced failure of botulinum toxin therapy. *Mov Disord*. 2004 Mar.Vol. 19, № 8. S92–S100.

21. Dressler D., Pan L., Adib Saberi F. et al. Antibody-Induced Failure of Botulinum Toxin Therapy: Re-Start with Low-Antigenicity Drugs Offers a New Treatment Opportunity. *J Neural Transm (Vienna)*. 2018 Oct. Vol. 125, № 10. P. 1481–1486.

22. Dressler D., Saberi F.A. Safety of Botulinum Toxin Short Interval Therapy Using Incobotulinumtoxin A. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Apr. Vol. 124, № 4. P. 437–440.

23. Dressler D., Tacik P., Saberi F.A. et al. Botulinum toxin therapy of cervical dystonia: duration of therapeutic effects. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015 Feb.Vol. 122, № 2. P. 297–300.

24. Dressler D., Zettl U., Benecke R., Bigalke H. Can Intravenous Immunoglobulin Improve Antibody-Mediated Botulinum Toxin Therapy Failure? *Mov Disord*. 2000 Nov.Vol. 15, № 6. P. 1279–81.

25. Fabbri M., Leodori G., Fernandes R.M. et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurotox Res. 2016 Jan.Vol. 29, № 1. P. 105–17.

26. Ferreira JJ, Colosimo C, Bhidayasiri R, et al. Factors influencing secondary non-response to botulinum toxin type A injections in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015. Vol. 21. P. 111–15.

27. Franco JH, Rosales RL. Neurorehabilitation in Dystonia. In: Dystonia and Dystonic Syndromes. Springer-Verlag Wien, 2015.

28. Girach A, Vinagre Aragon A, Zis P. Quality of life in idiopathic dystonia: a systematic review. J Neurol. 2019 Dec;266(12):2897–2906.

29. Girlanda P., Vita G., Nicolosi C. et al. Botulinum toxin therapy: Distant effects on neuromuscular transmission andautonomic nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Sep. Vol. 55, № 9. P. 844–845.

30. Greene P., Shale H., Fahn S. Analysis of open label trials in torsion dystonia using high dosage of anticholinergics and other drugs. *Mov Disord*. 1988. Vol. 3. P. 6–60.

Повний список літератури, який уміщує 72 джерела, знаходиться в редакції.

Матеріал друкується у скороченому вигляді.

Повну версію статті з додатками читайте на сайті www.neuronews.com.ua