

Ю.И. Вайншенкер, А.Д. Коротков, Л.А. Мелючева,
И.М. Ивченко, С.В. Медведев

Мультипаттерный подход в ботулинотерапии двигательных расстройств при посткоматозных нарушениях сознания

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук, Санкт-Петербург

Резюме. Представлен анализ эффективности мультипаттерного подхода в ботулинотерапии генерализованных двигательных расстройств у больных, находящихся в посткоматозных состояниях нарушенного сознания. Ботулинотерапия всех паттернов повышенного тонуса для коррекции генерализованной спастичности с гиперкинезами и без таковых с введением 600–1400 единиц ксеомина (до 30 ед/кг массы тела) за один курс лечения проведена 25 пациентам, находящимся в вегетативном состоянии и состоянии малого сознания различной этиологии, продолжительностью от 3 месяцев до 10 лет. Изменение состояния после ботулинотерапии оценивалась по данным клинико-нейрофизиологического мониторинга. При повторном нарастании тонуса через 6–10 месяцев лечение и обследования повторяли, максимально до 8 раз. Длительность наблюдений составила до 5,5 лет. У всех пациентов на предыдущих этапах специализированного лечения улучшения сознания не было, у 20 (80%) пациентов спастичность оценивали как фармакорезистентную. За 2–3 недели после ботулинотерапии у всех пациентов наблюдалась достоверная ($p < 0,001$) положительная динамика: ожидаемая редукция мышечного гипертонуса, а также улучшение функционального состояния мозга, коммуникативной активности и высших корковых функций мозга. Негативных побочных эффектов и осложнений не было. Мультипаттерная ботулинотерапия является безопасным и эффективным методом лечения генерализованных и резистентных к обычной терапии двигательных расстройств у больных, находящихся в посткоматозных состояниях нарушенного сознания, а ее главной и одновременно новой целью у этой категории больных является опосредованное улучшение осознанности пациентов. Мультипаттерная ботулинотерапия может быть целесообразна и при других поражениях центральной нервной системы с соответствующими двигательными расстройствами.

Ключевые слова: спастичность, ксеомин, ботулинотерапия, двигательные расстройства, нарушения сознания, вегетативное состояние, состояние малого сознания, восстановление сознания.

Введение. Посткоматозные нарушения сознания (ПКНС) – вегетативное состояние (ВС) и состояние малого сознания (СМС) – всегда сопровождаются двигательными расстройствами, проявляющимися синдромом верхнего мотонейрона, часто усугубленного различными гиперкинезами. В большинстве случаев у пациентов развиваются генерализованная спастичность с разнообразными патологическими позами и контрактурами, нередко фармакорезистентная, а также мышечные спазмы, часто протекающие в структуре диэнцефальных кризов [10, 15].

По существующим представлениям главная цель лечения спастичности у больных в ВС – обеспечение ухода за пациентом. Наряду с этим, у больных в СМС и при дальнейшем восстановлении осознанности – создание условий для произвольной и функциональной двигательной активности [15]. Генерализованный характер спастичности и сомнительный прогноз функционального восстановления при продолжительных и хронических ПКНС определяет общую тенденцию лечения – дешевые и простые методы, с учетом нахождения пациента дома или под сестринским наблюдением. В результате у больных в ПКНС для лечения спастичности обычно используют фармакотерапию,

комбинируя в высоких дозах препараты, обладающие миорелаксирующим действием. Это часто не приносит ожидаемого результата, но сопровождается негативными побочными эффектами [15]. Баклофеновая помпа – один из наиболее эффективных методов коррекции спастичности, однако кроме возможного отсутствия чувствительности к препарату и необходимости дополнительного снижения тонуса в руках, у больных с ПКНС имеет ряд ограничений, связанных с высоким риском нарушений ликвородинамики, гнойно-септических осложнений и ряда парамедицинских проблем [10].

Мышечную боль, очевидно сопровождающую хроническую спастичность и гиперкинезы, как самостоятельную цель лечения не рассматривают. Лишь в последние годы начали обсуждать возможность восприятия ноцицепции пациентами в ВС и СМС. Рекомендации по лечению боли у этих больных еще не разработаны, однако применение сильнодействующих анальгетических и седатирующих средств считают нежелательным из-за вероятного снижения уровня осознанности [14].

Все это обосновывает целесообразность лечения, которое позволит на продолжительное время

снизить тонус и мышечный болевой синдром «на уровне мышц». Ботулинотерапия (БТ) – безопасный и эффективный метод лечения не только спастичности (уровень доказательности А у взрослых и детей) [24], дистонии других экстрапиримидных двигательных расстройств при локальных формах, но и мышечных болевых синдромов (болевы спазмы, миофасциальные боли), а также целого ряда других состояний [1, 10, 19], наблюдающихся у больных, находящихся в ПКНС. С учетом генерализованного характера двигательных расстройств, в первую очередь спастичности, БТ у больных, находящихся в ПКНС, применяют редко и лишь для снижения тонуса в одной или нескольких группах мышц, соответственно в комплексе с другими видами лечения [7, 10, 15]. Главной причиной неиспользования БТ при лечении генерализованных двигательных расстройств является необходимость введения суммарно высокой дозы препарата ботулотоксина.

Механизм БТ широко освещен в специальной литературе [1, 2, 6, 7, 10, 19]. Эффект препарата ботулотоксина при внутримышечной инъекции – местный, дозозависимый. В зоне инъекции блокирует высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей аксона, что приводит к снижению активности мышечных рецепторов растяжения и эфферентной активности альфа- и гамма-мотонейронов; проявляется в расслаблении инъекцированных мышц и уменьшении боли в них [13]. Миорелаксация начинается через несколько дней, достигает максимума через две недели, а через 2,5 месяца начинает медленно уменьшаться, продолжаясь обычно около 4 месяцев [1, 7, 19]. Уменьшение боли может наблюдаться и при отсутствии миорелаксирующего эффекта [2]. По экспериментальным данным при многократных повторных инъекциях необратимой деиннервации и атрофий (в отличие от введений спирта или фенола) не развивается [6, 10].

Ранее, начав лечение фармакорезистентной генерализованной спастичности у больных в ВС путем мультипаттерной БТ (МБТ) с коррекцией гипертонуса во всех паттернах спастичности, было замечено, что кроме уменьшения мышечного тонуса и мышечных спазмов у пациентов улучшался уровень осознанности [4, 11].

Цель исследования. Проанализировать эффективность МБТ у больных, находящихся в ПКНС, и изучить влияние патологически повышенного мышечного тонуса на функциональное состояние мозга.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 25 пациентов, из них 17 мужчин и 8 женщин в возрасте 18–64 лет, которые к началу МБТ находились в ПКНС от 3 месяцев до 10 лет. Этиология ПКНС у 17 больных была травматическая (6 находились в хроническом ВС, длительностью более года), у 8 больных – нетравматическая (5 в хроническом ВС, длительностью более 6 месяцев). К началу МБТ у всех больных спастичность была генерализованная с повы-

шением тонуса в диапазоне от 3 до 5 баллов по шкале modified Ashworth scale (MAS) [18]. У 21 пациента тонус был повышен достаточно равномерно в соответствии с наблюдающимися паттернами, у 4 больных – максимальное повышение было преимущественно региональным или мультифокальным. Различные гиперкинезы и дискинезии наблюдались у 12 пациентов.

Все пациенты до госпитализации в Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН) получали лечение в различных специализированных отделениях и лечебных учреждениях. С учетом данных анамнеза у 20 больных спастичность была расценена как фармакорезистентная. У этих больных на фоне приема фармакопрепаратов с миорелаксирующим действием в максимально допустимых дозах в различных сочетаниях, тонус и мышечные спазмы сохранялись или незначительно уменьшались, но были выраженные негативные побочные эффекты (снижение артериального давления, уменьшение периода бодрствования и др.). С учетом этого, терапия спастичности была прекращена или уменьшена еще до начала обследования. У 5 больных на фоне фармакотерапии в высоких дозах (и снижении артериального давления) наблюдалось снижение тонуса в отдельных группах мышц.

Обследование и лечение пациентов, находящихся в ПКНС, проводилось по протоколу обследования и лечения пациентов этой категории, принятой в отделении анестезиологии-реанимации ИМЧ РАН, в соответствии с решением этической комиссии ИМЧ РАН, решением ученого совета ИМЧ РАН, и после получения информированного согласия родственников (опекунов) пациентов.

Клинико-неврологическое обследование пациентов, включающее электроэнцефалографию (ЭЭГ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой, проводили до и через 2–3 недели после МБТ спастичности и гиперкинезов. В этот период других видов лечения пациентам не проводили, длительно получаемую терапию не меняли. Через 6–10 месяцев при повторном нарастании мышечного тонуса весь комплекс обследования и лечения повторяли. Длительность наблюдений составила до 5,5 лет. Мышечный тонус оценивали по MAS [18], уровень сознания/коммуникативной активности по шкале Loewenstein communication scale (LCS) [15].

В связи с высоким риском воспалительных процессов у больных, находящихся в ПКНС [15] для проведения МБТ был выбран ксеомин, поскольку он в отличие от остальных препаратов, разрешенных к БТ, очищен от комплексообразующих белков [16]. Курс МБТ включал в себя введение ксеомина во все мышцы конечностей, тела, лица с патологическим гипертонусом [11]. При этом доза, вводимая в отдельную мышцу (группу мышц) в большинстве случаев соответствовала среднему допустимой [20], но общая доза составляла 600–1400 ед (до 30 ед/кг массы тела).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного пакета

Statistica for Windows V11.0 (Serie 0112, SN-AXA207F396330FA-5). Использовали непараметрические методы анализа. Частотные показатели анализировали с помощью методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для оценки количественных параметров рассчитывали средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных $M \pm m$ (min-max), а также медианы и квартили. Сравнивали их с помощью критериев Манна – Уитни, Вальда, медианного χ^2 и модуля ANOVA. Рассчитывали коэффициенты линейной корреляции Пирсона и ранговой корреляции Спирмена. Характеристики качества алгоритма оценивали по стандартным формулам доказательной медицины. Для визуализации применяли «Box & Whisker Plot».

Результаты и их обсуждение. За 2–3 недели наблюдения после МБТ у всех 25 пациентов мышечный тонус снижался на 1 и более балла по MAS ($p < 0,001$), рисунок 1. Сознание и высшие корковые функции повышались ($p < 0,001$), однако степень улучшения была различной. Прирост общего балла шкалы LCS за один курс МБТ представлен на рисунке 2. Улучшение

осознанности реализовывалось за счет улучшения двигательной реактивности пациентов $4,32 \pm 0,44$ (0–11) балла, зрительного восприятия $3,78 \pm 0,57$ (0–12) балла, слухового восприятия $2,43 \pm 0,34$ (0–8) балла и вербальной коммуникации $1,78 \pm 0,40$ (0–10) балла. Дыхательные функции или не менялись или также несколько улучшались $0,43 \pm 0,15$ (0–4) балла, рисунок 3.

Одновременно наблюдалось изменение биоэлектрической активности (БЭА) мозга по данным ЭЭГ. В типичном случае после МБТ регистрировалось уменьшение амплитуды медленных волн, нарастала выраженность бета-активности, в ряде случаев появлялись вспышки альфа-активности. ЭЭГ становилась более организованной и более богатой ритмами (рис.4). Уменьшались в размере и более четко локализовались очаги медленных волн. Улучшение сознания иногда проходило через транзиторное усиление выраженности эпилептиформной активности, или через уменьшение исходно регистрирующейся эпилептиформной активности.

За 2–3 недели наблюдения отмечалось улучшение метаболизма (по данным ПЭТ) в тех областях мозга, в которых он был исходно снижен. Чаще у больных с грубой генерализованной спастичностью, находящихся в ВС, при первом курсе МБТ улучшение наблюдалось в стволе и мозжечке; в СМС – кроме того супратенториально и в том числе в ассоциативных областях мозга. Обычно изменения энергетического метаболизма мозга (по данным ПЭТ) соответствовали клинической динамике на момент обследования, но у двух больных предшествовали дальнейшим поведенческим признакам осознанности.

До возврата спастичности уровень сознания или продолжал улучшаться, или сохранялся на достигнутом уровне. При начальных признаках повышения тонуса мышц положительная динамика прекращалась. При возврате спастичности могла наблюдаться отрицательная динамика (клинически, по данным ЭЭГ и ПЭТ), но после проведения по-

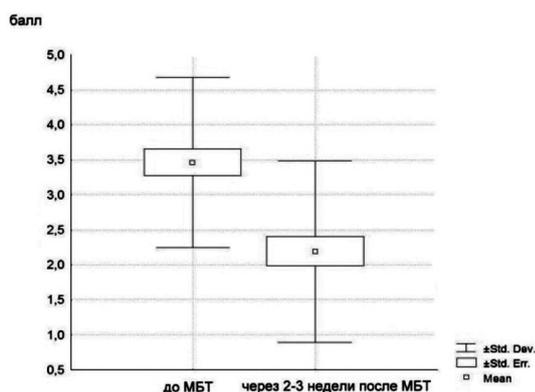


Рис. 1. Мышечный тонус (MAS) пациентов, находящихся в ПКНС, с генерализованной спастичностью до и через 2–3 недели после МБТ

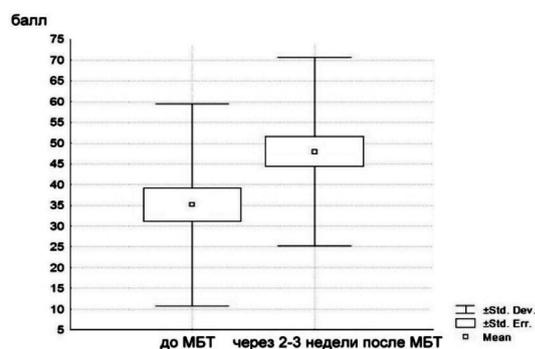


Рис. 2. Уровень сознания /коммуникативной активности (LCS) пациентов, находящихся в ПКНС с генерализованной спастичностью до и через 2–3 недели после МБТ

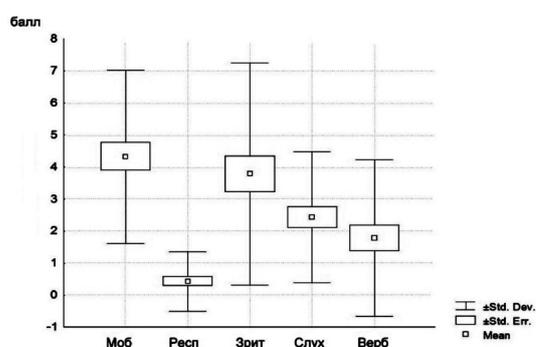


Рис. 3. Динамика отдельных модальностей LCS за 2–3 недели наблюдения после применения МБТ у больных, находящихся в ПКНС с генерализованной спастичностью

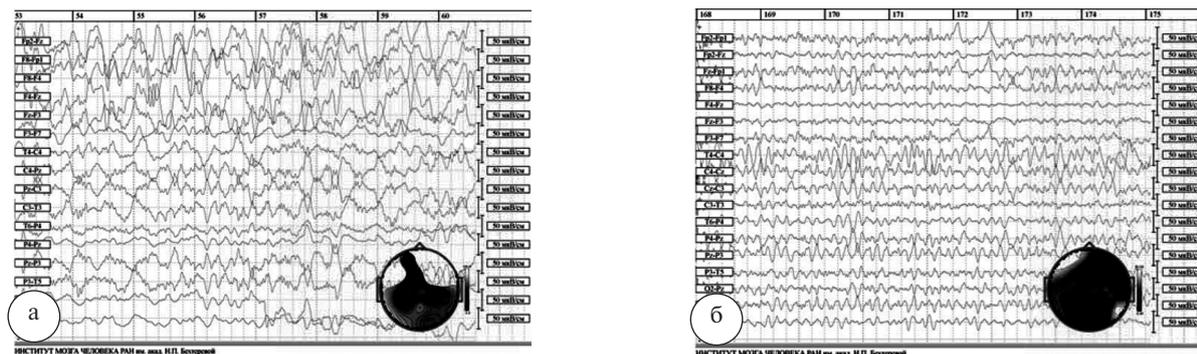


Рис. 4. ЭЭГ больного, находящегося в ВС. Регресс медленноволновой активности за 3 недели после МБТ: а – доминируют медленные тета- и дельта-волны; б – ЭЭГ более организована и богата ритмами, появилась более частая активность тета- и альфа-диапазона

вторного курса МБТ достигнутое ранее улучшение восстанавливалось и, нередко, отмечалась дальнейшая положительная динамика. С учетом повторных госпитализаций пациентов установлена достоверная ($p < 0,001$) выраженная ($R = -0,52$) отрицательная корреляционная связь между мышечным тонусом (MAS) и уровнем коммуникативной активности/сознания (LCS), причем значение коэффициента линейной корреляции Пирсона совпадало со значением ранговой корреляции Спирмена, рисунок 5. Сопоставимые изменения метаболизма мозга (по данным ПЭТ) в зависимости от мышечного тонуса представлены на рисунке 6.

Течение заболевания у одних и тех же пациентов до МБТ и после МБТ различалось достоверно ($p < 0,001$). До МБТ, на фоне других лечебных мероприятий, дальнейшего восстановления из ВС/СМС или не наблюдалось, или отмечалось ухудшение сознания (у 3 больных); на фоне курсов МБТ наблюдалось постепенное улучшение сознания и высших корковых функций (степень улучшения различна), рисунок 7.

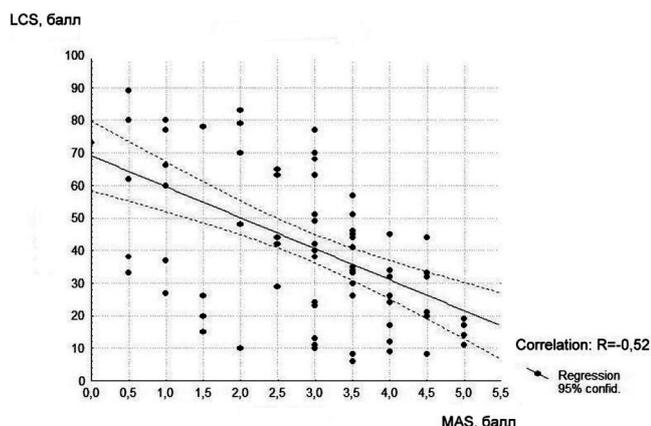


Рис. 5. Корреляционная связь между мышечным тонусом (MAS) и уровнем сознания/коммуникативной активности (LCS) у больных, находящихся в ПКНС с генерализованной спастичностью

Выявлено, что при первом курсе лечения у трех больных развились эпилептические приступы (в дальнейшем не повторялись), у одной пациентки, напротив, наблюдался регресс эпилептических припадков. Эти проявления соответствовали изменениям, наблюдавшимся на ЭЭГ, антиэпилептическая терапия не менялась.

На фоне улучшения сознания (после МБТ) повторное нарастание мышечного тонуса иногда не захватывало все ранее инъецированные мышцы, а проявлялось в мышцах, в которых ранее тонус представлялся неизменным. Этот феномен наблюдался в мышцах, включенных в начинающиеся восстанавливаться двигательные акты. Например, в период появления артикуляции или первых попыток речи он проявлялся в изменении паттерна гиперактивности оромандибулярной группы мышц, нарушая артикуляцию. Схожие «перестройки» тонуса мышц конечностей и тела сопровождали вертикализацию и расширение двигательной активности пациента.

Улучшение функционального состояния мозга наблюдалось при инъецировании ксеомином максимально возможного числа мышц с патологическим гипертонусом. Например, у пациента А., 18 лет, постгипоксическое ВС с генерализованной спастичностью и торсионной дистонией, «количественно» сознание восстановилось на фоне повторных курсов МБТ. Затем, при очередном курсе дальнейшего улучшения функционального состояния мозга (клинически и по данным ПЭТ) не наблюдалось, однако, не смотря на появление у пациента признаков камптокормии были инъецированы только спастичные мышцы конечностей. Через 10 месяцев при повторном инъецировании тех же «целевых» мышц имт. iliopsoas (psoasmajor) с двух сторон за три недели уменьшилась камптокормия, астазия-абазия, улучшились внимание, поведение, обучаемость, появился частичный контроль функции тазовых органов, что отразилось в улучшении метаболизма глюкозы в лобных долях мозга (по данным ПЭТ).

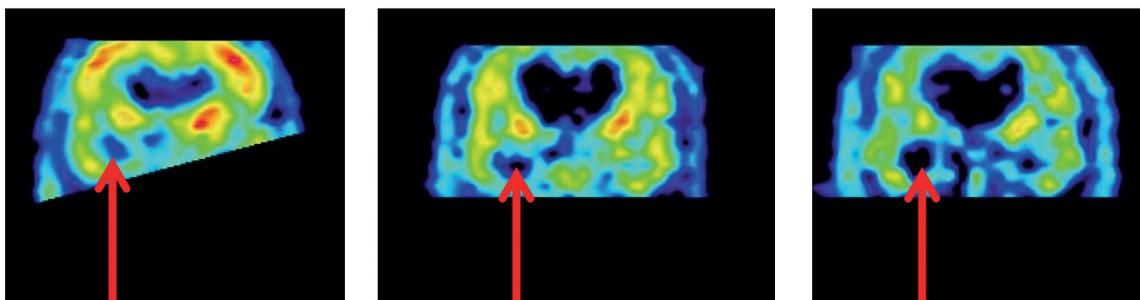


Рис. 6. Изменение энергетического метаболизма мозга (ПЭТ) при изменении мышечного тонуса:

а – исходное состояние, наблюдается снижение энергетического метаболизма в nucleus Lentiformis на 18% по сравнению с контрлатеральной зоной (превышает физиологическую вариабельность); б – через 3 недели после МБТ восстановление энергетического метаболизма (нет асимметрии); в – через 6 месяцев при повторном нарастании мышечного тонуса вновь наблюдается снижение энергетического метаболизма в nucleus Lentiformis на 14% по сравнению с контрлатеральной зоной (превышает физиологическую вариабельность)

При МБТ эффективная доза, достаточная для снижения тонуса в одном «паттерне спастичности», оказывалась меньше (и сохранение результата продолжительнее), чем доза, необходимая для достижения аналогичного результата по снижению тонуса при «монопаттерной» БТ. Данные получены от трех больных, которые до или между госпитализациями в ИМЧ РАН получили «традиционную» БТ ксеомином, причем улучшения сознания также не было отмечено.

Негативных побочных эффектов и осложнений при проведении одного и повторных курсов МБТ не наблюдалось. У 2 больных отмечалась легкая гиперемия конъюнктив, регрессировавшая за несколько часов (оба страдали хроническим конъюнктивитом). У одного – сразу после инъекции проявилось гриппоподобное состояние, но вызванное острым респираторным вирусным заболеванием (заболели пациент и ухаживающий). Мышечные спазмы регрессировали, дизэнцефальные кризы упрощались и урежались. Кахексия и мышечная дистрофия постепенно уменьшались, особенно при повторных курсах лечения.

Наибольшее число повторных курсов МБТ проведено пациенту М., 23 лет, вследствие клинической

смерти в течение 9 мин в результате поражения электрическим током. К началу МБТ он 2 года находился в хроническом ВС с генерализованной фармакорезистентной спастичностью (5 баллов по MAS), патологической позой, контрактурами, деформациями суставов, мышечными спазмами, включающими в том числе дыхательную мускулатуру, трофическими нарушениями кахексией. За 4 года МБТ проводилась 8 раз (1300 ед, 1000 ед, 1200 ед, 1300 ед, 1300 ед, 1300 ед, 1300 ед, 1300 ед ксеомина за курс), уровень сознания улучшился с 17 до 77 баллов по LCS: пациент начал читать, понимать смысл отвлеченных высказываний. При первом курсе МБТ реализовался эпилептический приступ (более приступов зарегистрировано не было), прекратились мышечные спазмы. Постепенно регрессировала мышечная дистрофия и кахексия: при росте 190 см масса тела пациента к первому курсу МБТ составляла 54 кг, к четвертому курсу – 80 кг.

У 80% пациентов, находящихся в ПКНС, спастичность была оценена как фармакорезистентная, что в целом сопоставимо с данными других исследователей [15]. Проводимая нами МБТ эффективно снижала мышечный гипертонус у всех пациентов. Учитывая тяжесть общего состояния и кахексию пациентов, МБТ ксеомином в курсовой дозе 600–1400 ед (до 30 ед/кг массы тела) безопасна в том числе при повторных курсах: негативных побочных эффектов и осложнений не наблюдалось. Это соответствует данным D. Dressler [17], показавшего безопасность и отсутствие системных осложнений у 100 пациентов при введении ксеомина в дозе 400–1200 ед на протяжении повторных курсов БТ. Рассматривая ВС с позиции теории Н.П. Бехтерева об устойчивом патологическом состоянии (УПС) мозга [3, 5], появление эпилептиформной активности и реализация приступов являются ожидаемыми клиническими проявлениями разбалансировки УПС, сопровождающимися восстановлением сознания, а не негативными побочными эффектами МБТ. Изменения паттернов гипертонуса мышц (увеличение), включенных восстанавливаемых двигательных актов, отражает

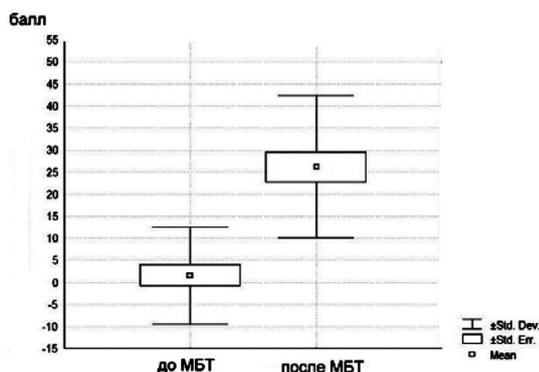


Рис. 7. Изменение сознания /коммуникативной активности (LCS) у больных до МБТ (другие методы лечения) и после МБТ с учетом повторных курсов

устойчивость УПС к разбалансировке. Этим же, вероятно, объясняется малая эффективность традиционной БТ у больных, находящихся в ПКНС, по сравнению с мультипаттерным подходом.

По современным представлениям сенсорные расстройства включены в патофизиологию и патогенез центральных двигательных расстройств, последние не только сопровождаются сенсорными феноменами, но и индуцируются ими [12, 22]. Вероятно, ввиду «привычной установки» рассматривать сознание отдельно от других неврологических проявлений ПКНС, взаимосвязь патологической сенсомоторной интеграции и нарушенного сознания не рассматривалась. Между тем, известны случаи улучшения сознания при постановке баклофеновой помпы, вестибулярной дерецепции, стимуляции задних столбов спинного мозга и др. [9, 21, 23].

С позиции теории о полифункциональности нейронов [8], блокирование патологической гипер- и эфферентации на уровне мышц высвобождает нейроны головного мозга для обеспечения ими других видов деятельности, что отражается в улучшении сознания и высших корковых функций (степень восстановления различна) [4]. Имеющиеся пролонгированные наблюдения позволили установить обратную связь между состоянием гипертонуса мышцы функциональным состоянием мозга, что свидетельствует об участии нарушений сенсомоторной интеграции в поддержании нарушенного сознания и высших функций мозга. Это следует учитывать при разработке лечебных и реабилитационных программ и при прогнозе восстановления сознания.

Заключение. Установлено, что мультипаттерный подход при проведении ботулинотерапии ксеомином в дозе до 1400 ед за курс (до 30 ед/кг массы тела) является безопасным и эффективным при лечении генерализованных и резистентных к обычной терапии двигательных расстройств у больных, находящихся в ПКНС. Такой подход к лечению спастичности и гиперкинезов может быть рекомендован и при других поражениях центральной нервной системы.

Наиболее важным феноменом, «положительным побочным эффектом», наблюдавшимся при мультипаттерной ботулинотерапии у больных, находящихся в ПКНС, являлось улучшение сознания и высших функций мозга – главная стратегическая цель лечения этой категории пациентов.

Литература

1. Артеменко, А.Р. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание / А.Р. Артеменко [и др.]. – М.: Практ. мед., 2014. – 416 с.
2. Артеменко, А.Р. Токсин ботулизма типа А в лечении болевых синдромов / А.Р. Артеменко [и др.] // Росс. мед. журн. – 2008. – Св 25 января. – С.40–44.
3. Бехтерева, Н.П. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга / Н.П. Бехтерева, Д.К. Камбарова, В.К. Поздеев. – М.: Медицина, 1978. – 240 с.
4. Вайншенкер, Ю.И. Полифункциональность нейронов: блокирование патологической экстремальной афферентации приводит к улучшению высших функций мозга (на примере больных в вегетативном состоянии) / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Физ. чел. – 2013. – Т. 39, №1. – С. 26–29.
5. Вайншенкер, Ю.И. Вегетативное состояние (длительная кома) как проявление устойчивого патологического состояния / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Физ. чел. – 2010. – Т. 36, №1. – С.138–141.
6. Королев, А.А. К вопросу о ботулинотерапии постинсультного спастического пареза: механизмы действия ботулотоксина, алгоритм восстановительного лечения / А.А. Королев // Леч. врач. – 2012. – № 2. – С. 78–82.
7. Ласкави, Р. Ботулинический токсин типа А: практическое руководство / Р.Ласкави, Т.Вогт; пер. с нем. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 103с.
8. Медведев, С.В. Некоторые аспекты функционирования динамических систем обеспечения психической деятельности в головном мозге человека / С.В. Медведев, Е.М. Кроль // Физ. чел. – 1986. –Т. 12, № 4. –С. 633.
9. Нарышкин, А.Г. Клинические и методологические аспекты вестибулярной дерецепции как нового метода функциональной нейрохирургии (на примере цервикальной дистонии (спастической кривошеи): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Г. Нарышкин. – СПб., 2006. – 39с.
10. Райхель, Г. Спастичность – дистонии: терапевтическое руководство / Г. Райхель. – Бремен: УНИ-МЕД, 2013. – 216 с.
11. Пат. № 2502503 Российской Федерация, МПК А61К 8/64, А61К 35/66, А 61Р 21/00, А 61Р 25/28, А 61Р 43/00 (2006.01) Способ лечения спастичности, сопровождающийся улучшением сознания у больных в вегетативном состоянии / Ю.И. Вайншенкер [и др.]; опубл. 27.12.2013, БИ № 36. – С 76–78.
12. Abbruzzese, G., Berardelli, A. Sensorimotor integration in movement disorders / G. Abbruzzese, A. Berardelli // Mov Disord. – 2003. – Vol. 18. – P. 231–240.
13. Bakheit, A.M. The beneficial antispasticity effect of botulinum toxin type A is maintained after repeated treatment cycles / A.M. Bakheit, N.V. Fedorova, A.A. Skoromets // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – Vol. 75. – P. 1558–1561.
14. Chatelle, C. Pain issues in disorders of consciousness / C. Chatelle [et al.] // Brain Inj. – 2014. – Vol. 28, № 9. – P. 1202–1208.
15. Dolce, G. The posttraumatic vegetative state / G. Dolce [et al.]. – Stuttgart-New York.: Thieme, 2002. – 158p.
16. Dressler, D. Five-year experience with incobotulinumtoxinA (Xeomin®): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins / D. Dressler // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 19, №3. – P. 385–389.
17. Dressler, D. Safety aspects of incobotulinumtoxinA high-dose therapy / D. Dressler [et al.] // J. Neural. Transm. – 2015. – Vol. 122. – P.327–333.
18. Gregson, J. M. Reliability of the tone assessment scale and the Modified Ashworth Scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity / J.M. Gregson [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 1999. – Vol. 80. – P.1013–1016.
19. Jankovic, J. Botulinum toxin in clinical practice / J. Jankovic // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 2004. – Vol. 75. – P.951–957.
20. Jost, W. Pictorial atlas of botulinum toxin injection: dosage, localization, application / W. Jost, C. P. Valerius. – New-Malden UK.: Quintessence Publishing Co Ltd., 2008. – 264p.
21. Kanno, T. Dorsal column stimulation in persistent vegetative state / T. Kanno [et al.] // Intern. Neuromodul. Society. – 2009. – Vol. 12, №1. – P.33–38.
22. Patel, N. Sensory aspects of movement disorders / N. Patel, J. Jankovic, M. Hallett // Lancet Neurol. – 2014. – Vol. 13. – P. 100–112.

23. Sarà, M. Intrathecal Baclofen in Patients With Persistent Vegetative State: 2 Hypotheses / M. Sarà [et al.] // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2009. – Vol. 90. – P. 1245–1249.
24. Simpson, D.M. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): report of

the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology / J.M. Gracies[etal.]// Neurology. – 2008. – Vol.70, № 19. – P.1691–1698.

Yu.I. Vainshenker, A.D. Korotkov, L.A. Melucheva, I.M. Ivchenko, S.V. Medvedev

Multipattern approach in botulinum toxin therapy of movement disturbances in disorders of consciousness after coma

Abstract. *The analysis of the effectiveness of the multipatterns approach in botulinum toxin therapy of generalized movement disorders in patients with disorders of consciousness after coma is presented. Botulinum toxin therapy of all patterns of increased muscle tone was performed for the reduction of generalized spasticity with or without hyperkinesia. Injection of 600–1400 units of xeomin (30 U/kg body weight) per course was performed in 25 patients with post-comatose disorders of consciousness. Treatment was repeated in 6–10 months after recurring increase of muscle tone with a maximum of 8 times. The duration of monitoring was up to 5,5 years. At the previous stages of specialized treatment, none of the patients exhibited any improvement of consciousness; in 20 (80%) patients spasticity was considered pharmacoresistent. In 2–3 weeks after botulinum toxin therapy in all patients statistically significant positive dynamic ($p < 0,001$) was observed including reduction of muscle hypertone and improvement of the functional state of the brain, communicative activity and higher brain functions. Neither negative side effects nor complications were detected. Multipattern botulinum toxin therapy is a safe and effective method of treatment of generalized and resistant to usual therapy of movement disturbances in patients with postcomatose disorders of consciousness, its main and simultaneously new objective is indirect improvement of consciousness. Multipattern botulinum toxin therapy can be reasonably applied in other disorders of central nervous system with corresponding movement disorders.*

Key words: *spasticity, xeomin, botulinum toxin therapy, movement disorders, disorders of consciousness, vegetative state, minimal consciousness state, restoration of consciousness.*

Контактный телефон: 8-921-934-06-37; e-mail: juliavajn@mail.ru