

t.f.n., dotsent **Abdukadirova D.T.**

Andijon davlat tibbiyot instituti

Nevrologiya kafedrası

Email: dr.abdukadirova1967@gmail.com

ORCID ID: 0009-0003-4470-4085

DISTONIYA - ZAMONAVIY DAVOLASH TAKTIKASI

Annotatsiya: Ushbu maqolada distoniya muammosi tadqiqotchilar uchun yorqin va g'ayrioddiy klinik ko'rinish, genlar funksiyalari va kasallik patogenezining sensorimotor mexanizmlarini o'rganish imkoniyatlari, shuningdek, target terapiya – botulinoterapiya in'yeksiyasining dramatik ta'sir nuqtai nazaridan motor buzilishlarining eng "jozibali" shakli bo'lib qolgani haqida so'z yuritiladi.

Kalit so'zlar: distonia, botulinoterapia.

Distoniyani o'rganish tarixi 100 yildan ortiq: 1908-yilda V. Shvalbe "spazmlar va isterik alomatlar bilan surunkali sindrom" ni tasvirlab berdi va 1911-yilda G. Oppenxaym "dysbasia lordotica progressiva" ("progressiv lordotik disbaziya") va "dystonia musculorum deformans" ("mushak distoni deformasiyasi") va u kasallikning asosiy ko'rinishlarini – mushaklarning tonusini o'zgartirishi va patologik pozitsiyalarini vujudga kelishini tasvirlab berdi. 1926-yilda S. N. Davidenkov birinchi marotaba oila shakllarini tasvirlab berdi va irsiy distoniya ehtimolini taklif qildi. Distoniyani o'rganish 1970-1980 yillarda harakat buzilishi nazariyasining shakllanishi, neyrogenetikaning rivojlanishi va neyrogenetik klinik amaliyotga botulinum terapiyasining kiritilishi bilan paralel ravishda botulinoterapiya rivojlandi. O'sha vaqtdan to hozirgi kungacha distoniya tadqiqotchilar uchun yorqin va g'ayrioddiy klinik ko'rinish, genlar funksiyalari va kasallik patogenezining sensorimotor mexanizmlarini o'rganish imkoniyatlari, shuningdek dramatik ta'sir nuqtai nazaridan motor buzilishlarining eng "jozibali" shakli bo'lib qolmoqda.

Distoniya - bu mushaklarning doimiy (turgun) yoki noregulyar (noturgun) qisqarishi bilan tavsiflangan harakat buzilishi, bu g'ayritabiiy, odatda takrorlanadigan, harakatlari va/yoki g'ayritabiiy pozitsiyalarni keltirib chiqaradi, bu esa tananing jalb qilingan joylarida muayyan harakatlarni buzadi. Distonik harakatlari, qoida tariqasida, bir xil turdagi va aylanish xarakteriga ega, shuningdek, tremor bilan birga namoyon bo'lishi mumkin.

Distoniya odatda o'zini namoyon qiladi yoki ixtiyoriy harakatlari bilan kuchayadi va mushaklarning haddan tashqari faollashishi bilan birga keladi [1-3].

Distoniya harakat buzilishlarining barcha shakllari orasida 2-3-o'rinlarni egallaydi. Distoni tarqalishi quyidagi xarakterga ega: tarqoq (generallashgan) shakllari 100 000 axoliga 3-11 xodisani tashkil qilishi mumkin (irsiy tabiatga ega va ko'pincha hayotni 1-2 o'n yilligida debyuti namoyon bo'ladi), fokal shakliga 100 000 axoliga 30-60 xodisani tashkil qilishi mumkin va odatda katta yoshda namoyon bo'ladi [1-3].

Distoniyaning ikki shakli eng keng tarqalgan:

1) blefarospazm - fokal distoniya turiga kiradi, ko‘zning miltillashi va beixtiyor yopilishi bilan tavsiflanadi; 2) servikal distoniya (spastik distoni) – bosh va bo‘yinning patologik pozitsiyalari shakllanishi bilan bo‘yin mushaklarining beixtiyor qisqarishi bilan tavsiflangan fokal distoni.

Tasnifi. Distoniyaning urganuvchi tibbiy tadqiqotlar fondi (Dystonia Medical Research Foundation), distoniyaning o‘rganish koalitsiyasi (Dystonia Coalition) va fan va texnika sohasidagi Evropa tashkilotini distoniyaning o‘rganishi hamkorlik va rahbarligida (European Dystonia Cooperation in Science and Technology) 2013-yilda distoniyaning yangi tasnifini joriy etilgan [4]. Ushbu tasnif ikkita prinsipga asoslanadi: klinik xususiyatlar va etiologiya

Yoshi bo‘yicha tasniflash. Bolalik distoniyasi - uning sababini aniqlash ehtimoli yuqori va distoniyaning bu turi fokaldan total (generallashtirilgan) shaklga o‘tish ehtimoli yuqori. Hayotning 1-yilidagi distoniyalar ko‘pincha tug‘ma metabolik kasalliklar bilan bog‘liq. 2 yoshdan 6 yoshgacha bo‘lgan distoniyalar distonik miya falajiga ko‘proq mos kelishi mumkin, ayniqsa, agar u xarakter rivojlanishining kechikishi davridan keyin kuzatilsa. Dopaga sezgir distoniya kabi boshqa sindromlar 6 yoshdan 14 yoshgacha rivojlanadi. Va nihoyat, sporadik fokal distoni odatda 50 yoshdan oshgan insonlarda namoyon bo‘ladi [1, 2, 4].

Tananing patologik jarayonga ta'sirlangan joylarini taqsimlashga asoslangan tasnif. Fokal va segmentar distoniyaning davolashda tanlangan davolash botulinum neyrotoksinlarini qo‘llashdir, tarqoq distoniyada esa tizimli dorilar yoki jarrohlik davolash ko‘proq qo‘llaniladi.

Tana qismlarini patologik jarayonga jalb qilishning taqsimlanishi vaqt o‘tishi bilan o‘zgarishi mumkin, odatda kasallik jadallashib borishi bilan ilgari ta'sirlanmagan joylar xam patologik jarayonda ishtirok etishni boshlaydi.

Lokalizatsiyaga qarab distoniyaning quyidagi shakllari ajratiladi.

* Fokal. Tananing bir sohasi ishtirok etadi (blefarospazm, oromandibulyar distoni, servikal distoni, laringeal distoni va b.).

* Segmentar. Tananing ikki yoki undan ortiq qo‘shni joylari ta'sirlanadi (kranial distoni, bibraxial distoni).

* Multifokal. Tananing ikki yoki undan ortiq qo‘shni bo‘lmagan joylari ta'sirlanadi (yuqori va pastki qo‘l-oyoq distoniyasi, kranial va oyoqlardistoniyasi).

* Tarqoq (generallashtirilgan). Tana (Torso) va kamida ikkita boshqa joy ishtirok etadi. Oyoqlarni jarayonda qatnashishi bilan kechuvchi tarqoq shakl alohida ko‘rib chiqiladi.

* Gemidistoniyasi. Bir tomondan tananing bir nechta joylari ta'sirlanadi. Odatda ikkilamchi bo‘ladi va qarama-qarshi (kontralateral) miya shikastlanishida kuzatiladi.

Vaqtga nisbatan tuzilish. Distoniyaning kechishini 4 turi mavjud.

* Pesestirlashgan (doimiy): distoniya belgilari kun davomida barqaror.

* Harakatga xos: distoniya faqat muayyan harakatlar yoki vazifalarni bajarishda sodir bo‘ladi.

* Sutka davomida o‘zgaruvchi: distoniyaning namoyon bo‘lish darajasi va yuzaga kelish fenomenologiyasi jihatidan sezilarli sutkalik o‘zgarishlarga ega.

* Paroksizmal: distoniyaning to'satdan o'z-o'zini hal qiladigan epizodlari, odatda qo'zg'atuvchi omil tomonidan qo'zg'atiladi, so'ngra asl nevrologik holat tiklanadi.

Xamkor xususiyatlar:

* izolyasiyalashgan distoni: birgina motor funksiyani buzilishi (lekin tremorni o'z ichiga olishi mumkin).

* kombinasiyalangan distoniya: boshqa xarakterat buzilishlari bilan birlashtirilgan (masalan, miyoklonus, parkinsonizm va boshqalar).

Etiologiya. Distoniya genetik yoki orttirilgan tabiatga ega bo'lishi mumkin. Ko'pincha distoniyaning turli xil variantlarini aniqlaydigan 25 genning butun spektrining muntazam diagnostikasi yo'qligi sababli kasallikning etiologiyasi noaniq bo'lib qolmoqda [3, 5-8]. Biroq, bemorning oilasida distonik doiradagi motor buzilishlarining yengil namoyon bo'lishi (masalan, bosh tremori va/yoki assimetrik qo'l tremori, tez – tez miltillash – blefarospazm, "yomon xusni xat" - yozish spazmi) bizga buzilishning irsiy tabiatini yanada ishonchli ko'rsatishga imkon beradi.

Distoniyaning tug'ma shakllariga genetik etiologiyasi isbotlangan shakllar kiradi:

* Autosomal dominant: ushbu turkumga DYT1 (OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – internet bazalari) #128100), DYT5 (OMIM #128230), DYT6 (OMIM #602629), DYT11 (OMIM #159900) kabi bir nechta autosomal dominant shakllar kiradi.;

* autosom resessiv: tug'ma distoniyaning autosomal resessiv shakllari ro'yxati doimiy ravishda kengayib bormoqda. Bularga DYT2 (OMIM #224500), shuningdek distoniya bilan assosiativ neyrodegenerativ kasalliklar - PKAN (NBIA1, OMIM #234200), PLAN (NBIA2, OMIM #256600), yuvenil parkinsonizm (PARK2, OMIM #600116) va bir qator metabolik kasalliklar kiradi.

* X-bog'liq resessiv: quyidagi sindromlarni o'z ichiga oladi; Lubag sindromi (DYT3, OMIM #314250); Lasha-Nayhan sindromi (OMIM #300322); Mora-Traneberg sindromi (OMIM #304700)

* Mitoxondrial: eng taniqli shakllari bu -Li sindromi (OMIM #256000) va kuruv nervi atrofiyasi va distoniya bilan kechuvchi Leber sindromi (OMIM #500001).

Ortirilgan shakllar ma'lum sabablarga ko'ra kelib chiqadi, masalan:

* perinatal miya shikastlanishi;

* infeksiya (virusli ensefalit, nimo'tkir sklerozlochi panensefalit, inson immunitet tanqisligi virusi va boshqalar);

* dori ta'siri (L-dofa va dofamin agonistlari, neyroleptiklar, antikonvulsantlar va kalsiy kanal blokatorlari);

* toksik ta'sir (marganes, kobalt, uglerod disulfid, siyanidlar, metanol, disulfiram, 3-nitropropion kislotasi);

* qon tomir kasalliklari (ishemiya, qon ketish, arteriovenoz malformasiyalar, shu jumladan anevrizmalar);

* neoplastik jarayonlar (bosh miya xajimli jarayonlari va paraneoplastik ensefalit);

* miya shikastlanishi;

* psixogen kasalliklar (funksional).

Agar distoniyaning" tashqi " sababi aniqlanmasa yoki kasallikning birlamchi (asoratlanmagan) shaklining rivojlanishi bilan bog'liq gen ma'lum bo'lsa, bunday distoni idiopatik deb tasniflanadi [1-5, 9, 10].

Diagnostika. Xalqaro ekspertlar distoniyani, birinchi navbatda, klinik ko'rinishiga qarab tashxislash kerak, deb tavsiya beradilar (dalillar ishonchliligi darajasi A, tavsiyalar ishonchli darajasi I) [1-4]. Tashxis qo'yish uchun maxsus g'ayritabiiy (distonik) holat (titroq bilan yoki bo'lmasdan) va o'ziga xos belgilar: ortiqcha va ko'zgu harakatlari, korreksiyalovchi imo-ishoralar, jismoniy va hissiy stress paytida namoyon bo'lishning kuchayishi va boshqalar.

Distoniyaning namoyon bo'lish darajasi tananing yoki uning alohida qismlarining holatiga va tananing ta'sirlangan qismidagi ixtiyoriy harakatlarga qarab o'zgarishi mumkin, bu bemorning kundalik faoliyati va hayotiy funksiyalariga turli yo'llar bilan ta'sir qiladi. Klinik ko'rinishlarning xususiyatlarini, distoniyaning namoyon bo'lish darajasi va og'irligini, giperkinezning o'zgaruvchan tabiatini va distoniyaning bemorlar hayotiga ta'sirini baholash uchun maxsus klinik shkalalar ishlab chiqilgan [2, 3].

Distoniyaning klinik diagnostikasini videoyozuv va tegishli shkalada baholash bilan o'tkazish tavsiya etiladi [11]. Distoni bilan og'rigan bemorni videoyozuv orqali nazorat qilish, botulinum toksinini inyeksiya qilish proseduralarini yoki boshqa davolash usullarini tashxislash va keyingi rejalashtirishda, shuningdek terapiya natijalarini keyingi baholashda muhim bosqich hisoblanadi [2]. Servikal distoni va blefarospazmni baholash uchun shkalalar, shuningdek, video yozish protokollari veb-saytda joylashtirilgan www.botulin.ru "mutaxassislar kutubxonasi" bo'limida va "botulinumterapiya Alifbosi" qo'llanmasida.

Davolash. Davolashning maqsadi bemorlarning mehnat qobiliyatini va ijtimoiy faolligini saqlab qolish va distoniya belgilarining qaytalanishini oldini olish bilan birga kasallikning barqaror remissiyasiga erishishdir [18]. Bunga faqat botulinum neyroprotein (botulinum toksini) preparatlarini spazmodik mushaklarga muntazam ravishda takroriy yuborish orqali erishish mumkin. Fokal distoniya bilan og'rigan bemorlarni eng yuqori darajadagi dalillarga (A dalillarning ishonchliligi darajasi, tavsiyalarning ishonuvchanlik darajasi I) davolashda tanlov usuli sifatida botulinum toksin A (BTA) mahalliy inyeksiyalari tavsiya qilingan [2, 3, 11, 14, 18-20].

Botulinumtoksin terapiyasi ishchi a'zoni funksiyasini saqlab, mushaklarning patologik qisqarishini bartaraf etishi mumkin. Barqaror remissiyaga erishish va hayot sifatini saqlab qolish uchun BTA preparatlari bemorga fokal distoniya tashxisi qo'yilgandan so'ng darhol buyurilishi kerak, chunki ular birinchi darajali dorilar. Inyeksiyalar muntazam ravishda, o'rtacha har 3-4 oyda o'tkazilishi kerak. Shu bilan birga, inyeksiya orasidagi interval bemorning sog'lig'iga qarab farq qilishi mumkin va 6 haftagacha qisqartirilishi yoki uzaytirilishi mumkin. Distoniya davolash bo'yicha amaldagi Evropa ko'rsatmalariga asoslangan xolda oldingi inyeksiya ta'siri kamayganda, "bemorning iltimosiga binoan" inyeksiyalar orasidagi "moslashuvchan intervallar"

taktikasini qoʻllaydi. Botulinum terapiyasining xavfsizligi va yuqori samaradorligi koʻplab nazorat ostida oʻtkazilgan tadqiqotlar va 30 yillik klinik amaliyot natijalari bilan tasdiqlangan.

Botulinum terapiyasi servikal distoniya (dalillar darajasi A), blefarospazm (dalillar darajasi B), gemifasiyal spazm (dalillar darajasi C), yuqori ekstremal fokal distoni (dalillar darajasi B), spastik adduktor disfoniyasi (dalillar darajasi B) (Amerika neurologiya Akademiyasining tavsiyalari) uchun tavsiya etiladi [3].

Hozirgi adabiyot ma'lumotlariga koʻra, servikal distoniyasini davolashda barcha botulinum neyrotoksin preparatlari A tavsiyalari darajasiga ega, Amerika neurologiya Akademiyasining klinik tavsiyalariga koʻra, servikal distoniyasini davolashda abobotulotoksin A turi (Botoks) va rimabotulotoksin B turi (Miblok) mavjud dalillar A, onabotulotoksin A turi (Disport) va inkobotulotoksin A turi (Xeomin) – dalillar darajasi A. Shuningdek, Amerika neurologiya Akademiyasi yuqori darajadagi klinik tadqiqotlar ma'lumotlariga asoslanib, turli xil BTA taqqoslanadigan samaradorligini aniqladi: bir xil davolash maqsadlariga erishish abobotulotoksinning 3:1 birlik optimal nisbati bilan mumkin A turi va onabotulotoksin turi A [3]. Blefarospazmni davolashda Onabotulotoksin A turi va inkobotulotoksin A turi dalillarning ishonchliligi darajasiga V, abobotulotoksin A turi esa C dalillarining ishonchliligi darajasiga ega.

Distoniyani davolashda BTA inyeksiyasidan keyingi klinik ta'sir 7-21-kunlarda sodir boʻladi va mushaklarning kuchlanishi, spazmlar va ogʻriqning aniq pasayishi shaklida namoyon boʻladi. BTA ning terapevtik ta'siri nafaqat uning mahalliy mushak boʻshashtiruvchi sifatida simptomatik ta'siri bilan, balki segmental-periferik va suprasegmental darajadagi afferent oqimlarga ta'siri bilan ham bogʻliq boʻlib, bu fokal distoniya davolashda botulinum terapiyasining patogenetik rolini koʻrsatadi [2, 3]. Soʻnggi yillarda BTA preparatlarining uzoq muddatli samaradorligi va xavfsizligi toʻgʻrisida ma'lumotlar mavjud va botulinum toksini B tipidagi preparatlar ishlab chiqilgan. Hozirda Rossiyada "500 birlik" va "100 birlik" BTA roʻyxatga olingan.

Barcha BTA dorilarining klinik dozalari ta'sir birliklarida ifodalanadi va ularni almashtirib boʻlmaydi. Kasallikning ogʻirligiga qarab, odatda yiliga 3-4 kurs inyeksiya qilinadi. Biroq, xavfsizligi va samaradorligi inkobotulotoksin A (Xeomin) ni davolashda isbotlangan "bemorning ehtiyojlariga koʻra" inyeksiyalar orasidagi "moslashuvchan intervallar", vosita buzilishlari uchun botulinum terapiyasining eng istiqbolli yoʻnalishi hisoblanadi. BTA preparatlarini qoʻllash boʻyicha tasdiqlangan koʻrsatmalar dozalari va qoʻllash usullarini tavsiflaydi. Shuningdek, fokal distoniyaning turli shakllari uchun dori-darmonlarni qabul qilish usullari va inyeksiya usullarini aniqlaydigan va batafsil bayon qiladigan tibbiy texnologiyalar mavjud [11].

Botulinum terapiyasi paytida manipulyasiya xususiyatlari. BTA yordamida distoniyaning har xil turlarini davolash tibbiy yordam koʻrsatishning murakkab yuqori texnologiyali usuli boʻlib, prosedura uchun maxsus sharoit va jihozlarni, shuningdek yuqori malakali mutaxassislarni talab qiladi. BTA inyeksiyasini amalga oshiradigan shifokor yuqori sifatli bilim va amaliy koʻnikmalarga ega boʻlishi kerak, inyeksiya va tegishli texnikalar boʻyicha ixtisoslashtirilgan mashgʻulotlardan oʻtishi kerak. Inyeksiyaga tayyorgarlik distoniyani klinik baholashning zamonaviy usullaridan foydalanishni (maxsus shkalalardan foydalanish), inyeksiya uchun maqsadli mushaklarni (target) tanlash qobiliyatini va preparatning dozalash rejimini oʻz ichiga olishi va birgalikda davolash usullariga boʻlgan ehtiyojni aniqlashi kerak. Inyeksiyaga tayyorgarlik jarayoni yyetarli vaqtni olishi kerak, chunki bu omil proseduraning muvaffaqiyati bilan bevosita bogʻliq. Jarayonning ayniqsa muhim tarkibiy qismi inyeksiyani natijalarini monitoring usullaridan foydalanishdir. Tibbiy muassasa inyeksiyalarni yuqori aniqlikda bajarishga imkon beradigan maxsus asboblardan foydalanish kerak (EMG qurilmasi yoki koʻchma qurilma - elektr signallarining analizatori, murakkab va maxsus holatlar uchun – ultratovush, KT). Shifokor inyeksiyalarning aniqligini tasavvur qilish uchun apparatlarda qanday

ishlashni bilishi kerak. Portativ qurilma - elektr signallarining analizatori ("MIST" qurilmasi. Rossiya) inyeksiyaning kuzatish uchun eng arzon, ishonchli va ishlatish uchun qulay qurilma.

Shunday qilib, distoniyaning har xil turlarini davolashda BTA inyeksiyasini o'tkazish jarayoni yyetarli vaqt, zarur texnik jihozlar va malakali xodimlarni talab qiladigan manipulyasiyadir [3].

Ushbu toifadagi dori-darmonlarni faqat botulinum toksini bilan ishlatishda maxsus tayyorgarlik va tajribaga ega bo'lgan shifokorlar o'tkazishi va boshqarishi mumkin. Inyeksiya joyini tanlashda siz mushaklarning joylashuvi haqida standart fikrga amal qilishingiz kerak; darhol inyeksiya joyi anatomik belgilar va palpasiya ma'lumotlariga muvofiq, shuningdek qo'shimcha usullardan foydalangan holda aniqlanadi: EMG, elektrostimulyasiya, ultratovush, KT. Bir qator mushaklar distonik harakatlar, topografik anatomiya va mushaklarning palpasiyasi tahlili ma'lumotlariga muvofiq tanlanadi va inyeksiya qilinadi.

Servikal distoniya - bu bir xil bemorda hatto bir kun davomida turli xil bosh pozitsiyalari bo'lgan va shunga mos ravishda, turli mushaklarning kuchlanishini namoyon qilishi mumkin bo'lgan dinamik kasallik. Barcha 24 bo'yin mushaklari (har tomondan 12 ta) fokal distonik sindromni turli darajada amalga oshirishda ishtirok etadi, shuning uchun prosedurani rejalashtirishda "distonik" mushaklarning maksimal sonini aniqlash va ularga preparatni kiritish kerak. Ushbu qidiruvning qo'shimcha murakkabligi shundaki, bir xil bosh harakati (masalan, burilish bilan egilish) turli mushaklar tomonidan amalga oshirilishi mumkin, bu inyeksiyaning EMG kuzatuvini paytida aniqlanadi. Ignali EMG o'tkazish uchun asboblari botulinum toksinini kiritish va mushaklarning faolligini qayd etish uchun maxsus ignalar bilan jihozlangan. Mushaklarning bioelektrik faolligi ekranda va/yoki naushniklarda (portativ dinamiklar) ko'rsatiladi. Miogrammaning o'ziga xos audio yoki video xususiyatlariga asoslanib, shifokor inyeksiya joyini ham, distonik mushak patternini ham tekshirishi mumkin. Bo'yning chuqur mushaklariga inyeksiya uzun igna bilan amalga oshirilishi kerak, shuning uchun 4 va/yoki 5 sm miografik ignaning uzunligi maqbuldir va an'anaviy insulin shprisining ignasi uzunligi yyetarli emas. Distonik tremor mavjud bo'lganda, EMG monitoringi zarur. Blefarospazm va gemifasiyal spazm bilan og'riq bemorlarga BTA inyeksiyalari insulin shprisi yordamida amalga oshiriladi, ammo ba'zi hollarda EMG monitoringi ham zarur, masalan, yuzning pastki yarmi va halqum mushaklari ishtirokidagi kranial distoniya davolashda. Botulinum toksini bilan davolash uchun ixtiyoriy ravishda xabardor qilingan rozilik talab qilinadi.

Botulinum terapiyasi prosedurasidan so'ng inyeksiya qilingan mushaklarning faol qisqarishi 20 daqiqa davomida tavsiya etiladi va bemorni allergik reaksiyalarning rivojlanishini kuzatish uchun 1 soat davomida tibbiy muassasada kuzatib borish kerak. Bemorni dinamikada tekshirish paytida qayd etilgan ta'sir yetarli bo'lmagan taqdirda, keyingi inyeksiyalar bilan terapiya rejimi o'zgartiriladi va BTA dozasi o'zgartiriladi, inyeksiyaning nazorat qilishning qo'shimcha usullari qo'llaniladi va tajribali botulinum terapiyasi mutaxassisi bilan maslahatlashadi. Fokal distoniyaning boshqa shakllari uchun botulinum terapiyasi texnikasi tibbiy texnologiyalarda batafsil tavsiflangan, preparatning tavsiya etilgan dozasi oshib ketmaslik kerak [2, 3, 11, 14, 18-20]. Fokal distoniyaning an'anaviy dori terapiyasi botulinum terapiyasini amaliyotga kiritgandan so'ng o'z ahamiyatini yo'qotdi. Dori -darmonlar yordamchi rol o'ynaydi va odatda ba'zi sabablarga ko'ra botulinumtoksin terapiyasini ishlatmaydigan yoki uni kamdan-kam va yetarli darajada samarali bo'lmagan dozada ishlatadigan bemorlarga buyuriladi. Amaldagi dorilarga dopamin, katexolaminlar, asetilxolin, serotonin, gamma-aminobutirik kislota va boshqa biologik faol moddalar metabolizmiga ta'sir qiluvchi dorilar kiradi. Amaliyot shuni ko'rsatadiki, bunday dorilarning o'rtacha terapevtik samaradorligi 20% dan oshmaydi va ularning ta'siri odatda vaqtinchalik. Nisbatan katta terapevtik ta'sir klonazepam (kuniga 1-8 mg/sut), baklofen (kuniga 20-100 sut/mg), xolinolitiklar (trigeksifenidil 2-8 mg /kun) tomonidan olinadi va ular uzoq vaqt davomida doimiy ravishda qabul qilinishi kerak. Boshqa miorelaksantlar (tolperizon,

tizanidin) oʻrtacha samarali. Benzamidlar (sulpirid, tiaprid), shuningdek antidepressantlar (amitriptilin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, Fluvoksamin, trazodon) birgalikda emosional va/yoki somatofom kasalliklari va surunkali ogʻriqlar mavjud boʻlganda kompleks terapiyaning bir qismi sifatida buyurilishi mumkin. Selektiv boʻlmagan beta-blokerlar (propranolol kuniga 160 mg gacha sut) tremorli bemorlarda oʻrtacha samarali boʻlishi mumkin (asosan essensial tremorda).

Dopasezgir distoniyada benserazidli L-dopa preparatlari doimiy qabul qilish uchun buyuriladi, maksimal sutkalik doza mos ravishda 800 va 200 mg ni tashkil qiladi, optimal klinik ta'sirga erishilgunga qadar titrlanadi [2-4]. Jarrohlik davolash botulinumterapiyaga rezistentlik xolatlarida, shuningdek tarkok distoniya holatlarida tavsiya etiladi [3]. Jarrohlik usullariga stereotaktik destruksiyalarni oʻrniga kelagan chuqur miya stimulyasiyasi (deep brain stimulation jarrohlik neyromodulyasiya), shuningdek periferik operatsiyalar (servikal radikotomiyasi, accessorius nervining dekompressiyasi, selektiv denervasiya va rizotomiya, mektomiya) kiradi. Periferik operatsiyalardan foydalanish cheklangan. Blefarospazmni davolashning qoʻshimcha usuli - bu yuqori koʻz qovogʻining ortiqcha terisini va yumshoq toʻqimalarini olib tashlash uchun blefaroplastika, bu botulinum terapiyasining tolerantligi va natijalarini yaxshilaydi. Gemifasial spazm bilan ogʻrigan bemorlarda (u periferik kelib chiqishi bor va fokal distoni emas), agar etiologiyada VII kranial asab ildizining neyrovaskulyar siqilishi aniqlansa, neyrovaskulyar dekompressiya operatsiyasi amalga oshiriladi [3].

Kinezioterapiya, massaj, biofeedback, hissiy qayta tayyorlash komplekslari va boshqalar fokal distoni boʻlgan barcha bemorlarga yuqori darajadagi ishonchli tavsiyalar bilan kombinatsiyalangan terapiyaning tarkibiy qismi sifatida tavsiya etilishi mumkin [2-4]. Servikal distoniya bilan siz kinezioterapiya, fizioterapiya (shu jumladan basseyn), yumshoq tasalli beruvchi massaj, hissiy qayta tayyorlash komplekslari imkoniyatlaridan foydalanishingiz kerak. Dagʻal ogʻriq texnikasi bilan manual terapiya tavsiya etilmaydi. Yozish spazmi boʻlsa, yozish paytida vosita mahoratini oʻzgartirishga qaratilgan reabilitasiya choralari majmuasi samarali boʻladi [20]. Bemorlarga ijtimoiy izolyasiyani yengishga yordam berish muhimdir (shu jumladan qoʻllab-quvvatlash guruhlaridagi bemorlar, psixoterapiya) [2-4]. Dispanser monitoringini botulinum terapiyani oʻtkazadigan shifokor yoki bemorni nazorat qiluvchi boshqa shifokor olib borishi zarur, agar vaziyat yomonlashsa, boshqa botulinum terapiyasini oʻtkazish toʻgʻrisida qaror qabul qilishi kerak.

Distoniya bilan ogʻrigan bemorning qarindoshlarida distoniya rivojlanishining oldini olish kerak, shu jumladan periferik omillarni tuzatish va uzoq muddatli notoʻgʻri postural stereotiplarni korreksiyasi; kranioservikal jarohatlardan qochish, shu jumladan ogʻriqli manipulyasiyalar (shu jumladan manual terapiya); ortopedik holatni tuzatish; stress ta'siridan qochish/yetarli darajada tuzatish. Fokal distoniya shakllaridan biri bilan ogʻrigan bemorni distoniyaning boshqa shakllarini rivojlanishiga yoʻl qoʻymaslik kerak [2, 3].

Xulosa. Shunday qilib, fokal distoniya, harakatning buzilishi sohasidagi mutaxassislarining say-harakatlari va klinik amaliyotda botulinum terapiyasini faol targʻib qilish tufayli noma'lum va pessimistik jihatdan davolanmaydigan kasalliklar toifasidan eng davolanadigan va oʻrganilgan nevrologik kasalliklarning avangardiga oʻtdi.

Blefarospazm, servikal va distoniyaning boshqa turlarini davolashning hozirgi yondashuvi botulinum terapiyasini birinchi darajali terapiya sifatida aniq belgilaydi. Botulinum terapiyasi shaxsiylashtirilgan tibbiyotning umumiy tendensiyalariga amal qiladi, bu holda BTA preparatini individual tanlash zarurati, dozalari va inyeksiyalar orasidagi intervallarda ifodalanadi; bemorlarning 60% distoniyaning ogʻirligiga ham, ma'lum bir davrda kasallikning kechishiga ham bogʻliq boʻlgan individual intervallarga muhtoj. Bemorlarga inyeksiya oʻrtasida uzoqroq

yoki qisqaroq intervallar kerak bo'lishi mumkin. 6-20 haftalik "moslashuvchan intervallar" Sog'liqni saqlash vazirligi tomonidan tasdiqlangan va Xeomin preparati bo'yicha ko'rsatmalarda va Sog'liqni saqlash vazirligining yangi klinik tavsiyalarida aks ettirilgan.

BTAdan foydalanish ko'rsatmalariga kiritilgan blefarospazm va servikal distoniya bilan bir qatorda distoniyaning boshqa shakllarini (oromandibular, laringeal va boshqalarni) davolash haqida unutmazlik kerak, bu distoniya davolash uchun amaldagi standartlar kasalliklari ro'yxatida aks etadi. "Moslashuvchan intervallar" dan foydalanish distoniyaning murakkab va multifokal shakllari bo'lgan bemorlarga ko'p bosqichli inyeksiya qilish imkonini beradi. Fokal distoniya davolashda botulinum terapiyasining farmakoeconomik tadqiqotlari uzoq vaqt davomida uning yuqori iqtisodiy maqsadga muvofiqligini namoyish etdi [27]. Distoniya bilan og'rikan bemorlar ko'pincha ushbu kasallikka ijtimoiy faol, mehnatga layoqatli yoshda duch kelishadi va BTA davolanishini DLO (nogironlik guruhi uchun) doirasida emas, balki ayrim toifadagi fuqarolarni zarur dori-darmonlar bilan ta'minlash bo'yicha ishlarning bir qismi sifatida olishlari kerak (ijtimoiy yordam to'plamini taqdim etish huquqiga ega bo'lganlar dori vositalari bilan ta'minlash bo'yicha yoki majburiy tibbiy sug'urta doirasida xizmatlar).

Adabiyotlar ro'yxati.

1. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P., Elia A.E., Elibol B., Filippini G., Gasser T., Krauss J.K., Nardocci N., Newton A., Valls-Solé J. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18(1): 5–18.
2. Orlova O.R. Fokalne distonii: klinika, patogenez, lechenie s ispolzovaniem toksina botulizma: Avtoref. dis. ...dokt. med. nauk. M., 2000; 48c.
3. Simpson D.M., Hallett M., Ashman E.J., Comella C.L., Green M.W., Gronseth G.S., Armstrong M.J., Gloss D., Potrebic S., Jankovic J., Karp B.P., Naumann M., So Y.T., Yablon S.A. Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86(19): 1818–1826.
4. Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P., Fernandez-Alvarez E., Filippini G., Gasser T., Krauss J.K., Newton A., Rektor I., Savoirdo M., Valls-Solé J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13(5): 433–444.
5. Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T., Heiman G.A., Ozelius L.J., Saunders-Pullman R. Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 441–446.
6. Valente E.M., Edwards M.J., Mir P., DiGiorgio A., Salvi S., Davis M., Russo N., Bozi M., Kim H.T., Pennisi G., Quinn N., Dallapiccola B., Bhatia K.P. The epsilon-sarcoglycan gene in myoclonic syndromes. *Neurology* 2005; 64(4): 737–739.
7. Robinson R., McCarthy G.T., Bandmann O., Dobbie M., Surtees R., Wood N.W. GTP cyclohydrolase deficiency; intrafamilial variation in clinical phenotype, including levodopa responsiveness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(1): 86–89.
8. Klein C., Friedman J., Bressman S., Vieregge P., Brin M.F., Pramstaller P.P., De Leon D., Hagenah J., Sieberer M., Fleet C., Kiely R., Xin W., Breakefield X.O., Ozelius L.J., Sims K.B.

Genetic testing for early-onset torsion dystonia (DYT1): introduction of a simple screening method, experiences from testing of a large patient cohort, and ethical aspects. *Genet Test* 1999; 3(4): 323–328.

9. Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K., Lohmann K., Winkler S., Pawlack H., Hagenah J., Brüggemann N., Zittel S., Fuchs T., Raković A., Schmidt A., Jabusch H.C., Wilcox R., Kostić V.S., Siebner H., Altenmüller E., Münchau A., Ozelius L.J., Klein C. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalised dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study. *Lancet Neurol* 2009; 8(5): 447–452.

10. Albanese A., Lalli S. Is this dystonia? *Mov Disord* 2009; 24(12): 1725–1731.

11. Timerbaeva S.L. Fokalne i segmentarne formi pervichnoy distonii: klinicheskie, patofiziologicheskie i molekulyarno-geneticheskie aspekti: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M., 2012; 51c.

12. Azbuka botulinoterapii. Pod red. Timerbaevoy S.L. M.: Prakticheskaya meditsina 2014; 441c.

13. Consky E.S., Basinski A., Belle L., Ranawaya R., Lang A.E. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability (abstract). *Neurology* 1990; 40: 445.

14. Orlova O.R., Yaxno N.N. Primenenie botoksa (toksina botulizma tipa A) v klinicheskoy praktike. Rukovodstvo dlya vrachey. M.: Katalog 2001; 201s.

15. Bressman S.B., Sabatti C., Raymond D., de Leon D., Klein C., Kramer P.L., Brin M.F., Fahn S., Breakefield X., Ozelius L.J., Risch N.J. The DYT1 phenotype and guidelines for diagnostic testing. *Neurology* 2000; 54(9): 1746–1752. 16. Rutledge J.N., Hilal S.K., Silver A.J., Defendini R., Fahn S. Magnetic resonance imaging of dystonic states. *Adv Neurol* 1988; 50: 265–275.

17. Meunier S., Lehericy S., Garnero L., Vidailhet M. Dystonia: lessons from brain mapping. *Neuroscientist* 2003; 9(1): 76–81.

18. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A., Comella C., Dubinsky R., Hallett M., Jankovic J., Karp B., Ludlow C.L., Miyasaki J.M., Naumann M., So Y.; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidencebased review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70(19): 1699–1706.

19. Orlova O.R., Timerbaeva S.L., Xatkova S.E., Kotlyarov V.V., Korenko L.A., Zalyalova Z.A., Falkovskiy I.V., Batisheva T.T., Gribanov I.I., Kurenkov A.L., Artemenko A.R., Soyxer M.I., Krasavina D.A., Misikov V.K., Kostenko E.V., Mingazova L.R., Soyxer M.G., Surovix S.V., Korenko L.A., Antipova L.N., Antipenko E.A., Shperling L.P. Primenenie preparata Disport (Botulinicheskiy toksin tipa A) dlya lecheniya lokalnogo mishechnogo gipertonusa pri fokalnix distoniyax, spastichnosti i drugix mishechno-tonicheskix sindromax (Medisinskaya texnologiya). M., 2012; 105s.

20. Dressler D., Mander G., Fink K. Measuring the potency labeling of onabotulinumtoxinA (Botox®) and incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in an LD50 assay. *J Neural Transm* (Vienna) 2012; 119(1): 13–15.3.