

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А.ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛОГИНОВА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГИПЕРКИНЕЗА И
СЕРОТОНИН ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С
ФОКАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ ДИСТОНИЯМИ ДО И ПОСЛЕ
БОТУЛИНОТЕРАПИИ**

14.01.11 – нервные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Каракулова Ю.В.

Пермь 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОКАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ. РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ МЕДИАЦИИ	13
1.1. Фокальная мышечная дистония. Классификация, причины, современные аспекты патогенеза.....	13
1.2. Феноменология и патофизиология болевого синдрома при спастической кривошее.....	26
1.3. Современные данные о патогенезе симптомов дистонии	31
1.4 Серотонинергическая система мозга и ее роль в формировании двигательных расстройств.....	33
1.5. Применение ботулотоксина для коррекции моторных и «немоторных» симптомов мышечных дистоний.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Общая характеристика групп наблюдения.....	43
2.2. Методы обследования больных.....	46
2.2.1. Оценка степени тяжести и клинических проявлений дистонии	47
2.2.2. Оценка болевого синдрома	49
2.2.3. Исследование психовегетативного статуса	50
2.2.4. Оценка качества жизни	52
2.2.5. Определение концентрации серотонина в сыворотке крови и тромбоцитах	57
2.3. Методы лечения пациентов.....	60
2.4. Статистические методы обработки.....	61
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ ДИСТОНИЯМИ ДО ЛЕЧЕНИЯ	62

3.1. Клиническая характеристика пациентов основной группы со спастической кривошеей до лечения	62
3.2. Клиническая характеристика пациентов группы сравнения с блефароспазмом до лечения	69
3.3. Психовегетативный статус пациентов с фокальными мышечными дистониями до лечения	71
3.4. Качество жизни пациентов	76
3.5. Содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с фокальными мышечными дистониями.....	78
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС И УРОВЕНЬ СЕРОТОНИНА КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ ДИСТОНИЯМИ .	90
4.1. Сравнительный анализ пациентов со спастической кривошеей до и после ботулинотерапии	90
4.1.1. Клиническая характеристика гиперкинеза после ботулинотерапии...90	90
4.1.2. Психовегетативный статус пациентов со спастической кривошеей до и после лечения.....	98
4.1.3. Качество жизни пациентов со спастической кривошеей до и после лечения.....	100
4.1.4. Содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со спастической кривошеей до и после ботулинотерапии.....	102
4.2. Клиническая характеристика пациентов группы сравнения с блефароспазмом до лечения	103
4.2.1. Клиническая характеристика гиперкинеза пациентов с блефароспазмом до и после ботулинотерапии.....	104
4.2.2. Психовегетативный статус пациентов с блефароспазмом после ботулинотерапии.....	106
4.2.3. Качество жизни пациентов с блефароспазмом до и после лечения..	109
4.2.4. Содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с блефароспазмом до и после.....	110

лечения ботулотоксином

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ).....	113
ВЫВОДЫ.....	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	125
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	148

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- 5-ГТ – 5-гидрокситриптамин
АД – аутосомно-доминантный тип наследования
АР – аутосомно-рецессивный тип наследования
БГ – базальные ганглии
БТА – ботулинический токсин типа А
БСП - блефароспазм
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ВОМ – воксель-ориентированная морфометрия
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ИФА – иммуноферментный анализ
КЖ – качество жизни
КТ – компьютерная томограф
ЛТ – личностная тревожность
МКБ – международная классификация болезней
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОП – оптическая плотность
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РТ - реактивная тревожность
СВД – синдром вегетативной дистонии
СК – спастическая кривошея
ФМД – фокальная мышечная дистония
ЦД – цервикальная дистония
ЦНС – центральная нервная система
ЭНМГ - электронейромиография
BP (Bodily pain) - Интенсивность боли
GH (General Health) - Общее состояние здоровья
JRS - Jankovic Rating Scale – шкала оценки тяжести блефароспазма
MH (Mental Health) - Психическое здоровье
MOS SF-36 -Medical Outcomes Study Short Form-36 (опросник качества жизни)
RE (Role- Emotional) - Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
RP (Role-Physical Functioning) - Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
PF (Physical Functioning) - Физическое функционирование
SF (Social Functioning) - Социальное функционирование
TWSTRS – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale - шкала спастической кривошеи Западного Торонто
VT (Vitality) - Жизненная активность

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Фокальные мышечные дистонии определяются как двигательные расстройства, которые характеризуются нерегулярными или стойкими сокращениями мышц и обуславливают появление повторяющихся патологических движений и/или патологических поз в определенной части тела [86]. Высокая степень социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов обусловлена существенным ограничением повседневной жизнедеятельности вследствие формирования у них патологических поз и установок [24, 52]. Наиболее распространенной формой фокальных мышечных дистоний является спастическая кривошея (СК), которая характеризуется насильственными мышечными сокращениями, приводящими к инвалидизирующим и болезненным спазмам мышц шеи и патологическим позам головы [82, 85]. По данным различных авторов [66, 82, 222] в 26-52 % случаев наряду с произвольным поворотом головы у больных СК имеет место дистоническое дрожание и хронический болевой синдром.

Методом терапии СК является ботулинический токсин типа А (БТА), который обладает хорошим терапевтическим потенциалом и высоким профилем безопасности [53, 54, 214]. Вопрос о механизмах действия БТА остается открытым, влияние БТА на серотонинергическую систему ранее не проводилось.

Степень разработанности темы: Анализ результатов фундаментальных исследований, проведенных в последние десятилетия показали, что больные со СК испытывают боли в области шеи и находятся в состоянии хронического стресса, что усугубляет степень дезадаптации и качество жизни [51, 81, 162]. Механизмы формирования болевого синдрома при СК дискуссионны. В первую очередь в формировании ноцицептивного механизма боли играет роль заинтересованность мышц, реализующих гиперкинез, однако немаловажный вклад вносит и дисфункциональный

характер болевых ощущений при ингибции серотонинергической антиноцицептивной системы [2, 23, 63, 165]. Нарушения баланса нейротрансмиттеров экстрапирамидной системы, прежде всего дофамина, серотонина, норадреналина, глутаминовой кислоты, гамма-аминомасляной кислоты обсуждается ведущими специалистами в механизме развития гиперкинезов [99].

Научная гипотеза: механизмы формирования собственно гиперкинеза и хронического болевого синдрома в области шеи у пациентов с цервикальной мышечной дистонией связаны с дефицитом гуморального серотонина, что опосредованно свидетельствует о снижении функциональной активности серотонинергической системы головного мозга.

Цель работы. Провести динамическое исследование количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови в сопоставлении с особенностями клинического, психовегетативного статуса, качеством жизни пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом до и после ботулинотерапии.

Задачи исследования:

1. Дать клинико-неврологическую оценку гиперкинеза, болевого, психоэмоционального статуса и его влияния на повседневную деятельность и качество жизни пациентов с фокальными мышечными дистониями (спастическая кривошея, блефароспазм) до и после лечения ботулотоксином.
2. Определить концентрацию серотонина в сыворотке и тромбоцитах периферической крови у больных со спастической кривошеей и блефароспазмом до и после лечения ботулотоксином.
3. Сопоставить количественное содержание серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови с выраженностью гиперкинеза, феноменом тремора, уровнем боли и аффективных расстройств у пациентов со спастической кривошеей.

4. Оценить влияние ботулинотерапии на количественное содержание сывороточного и тромбоцитарного серотонина, клинические симптомы и психоэмоциональный статус больных с изучаемыми фокальными мышечными дистониями.

Научная новизна. Впервые выявлено низкое количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в группе пациентов с фокальными мышечными дистониями, которое ассоциировано со степенью тяжести дистонии и баллом инвалидизации. Существенно меньше содержание серотонина сыворотки крови у пациентов с блефароспазмом, у пациентов с тяжелым течением гиперкинеза и при тонической форме спастической кривошеи без тремора головы.

Впервые выявлено, что наличие дистонического тремора головы при спастической кривошее сопровождается повышением количественного содержания серотонина сыворотки крови и способствует более легкому течению заболевания. Доказано, что уровень серотонина сыворотки у пациентов с тремором может служить дифференциальным маркером и способствовать своевременной диагностике клонической формы спастической кривошеи (патент на изобретение №2642984 от 29.01.2018 «Способ дифференциальной диагностики тремора головы и верхних конечностей», соавторы Каракулова Ю.В., Яковлева Т.В.).

Впервые показано, что после проведения ботулинотерапии у пациентов со спастической кривошеей повышается концентрация серотонина в тромбоцитах периферической крови комплементарно с уменьшением степени гиперкинеза, выраженности боли, тревоги и депрессии.

Практическая значимость. Пациентам с болями в области шеи при цервикальной дистонии необходимо использовать нейропсихологические тесты для оценки степени боли, тревоги, депрессии, астении. Показатель количественного содержания серотонина сыворотки крови рекомендуется использовать при трудностях дифференциальной диагностики дрожания при

фокальной мышечной дистонии и болезни Паркинсона (патент на изобретение №2642984 от 29.01.2018 «Способ дифференциальной диагностики тремора головы и верхних конечностей», соавторы Каракулова Ю.В., Яковлева Т.В.). Применение ботулинотерапии существенно влияет на моторные (степень гиперкинеза) и немоторные (боль, депрессия) проявления мышечной дистонии.

Методология и методы исследования. Методологией диссертационной работы явилось последовательное применение методов научного познания наряду с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, аналитических и статистического методов исследования. В соответствии с этапами проводимой диссертационной работы проведен анализ литературы, определена степень разработанности темы, определен дизайн, выделена гипотеза, предмет и субъекты исследования. Субъектом исследования стали пациенты с наиболее распространенными в популяции фокальными мышечными дистониями. Предметом исследования явилась изучение механизмов формирования тремора головы и хронического болевого синдрома при спастической кривошее.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациенты со спастической кривошеей и блефароспазмом характеризуются наличием болевого синдрома умеренной степени выраженности, влиянием гиперкинеза на различные сферы жизнедеятельности, низким качеством жизни и уменьшением количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови. Пациенты с тремором головы характеризуются более мягким течением заболевания, меньшим баллом дистонии и инвалидизации, повышенным содержанием серотонина сыворотки крови.

2. Ботулинотерапия у пациентов с фокальными мышечными дистониями способствует существенному уменьшению степени гиперкинеза, выраженности тремора головы, снижает интенсивность болевого синдрома в

шее, уровень тревоги и депрессии, значительно повышает качество жизни и содержание серотонина тромбоцитов крови.

Личный вклад соискателя в получение научных результатов.

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах подготовки и написания научной работы, включая патентно-информационный поиск, клиническо-неврологическое обследование больных, заполнение первичной документации. Совместно с научным руководителем определена цель и задачи диссертационного исследования, обсуждены выводы и положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно разработан дизайн исследования, сформированы базы данных, проведена статистическая обработка материалов, получены основные научные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации. Большинство публикаций написаны автором лично.

Исследование выполнялось на кафедре неврологии имени В.П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России и на ее клинической базе ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница». Лабораторную часть исследований осуществляли на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» методом иммуноферментного анализа при непосредственной консультативной и технической помощи врача Ненашевой Ольги Юрьевны, которой мы приносим искреннюю благодарность.

Степень достоверности. О достоверности результатов исследования свидетельствуют репрезентативный объем выборки, научный дизайн, использование современных клиничко-лабораторных, инструментальных методов исследования и статистической обработки результатов работы.

Апробация работы. Основные положения работы представлены на I конгрессе неврологов Урала (Екатеринбург, 2014); Российской научно-практической конференции «Головная боль - актуальная междисциплинарная проблема» (Евпатория, 2015); XXI Российской научно-практической конференции с международным участием «Лечение боли: успехи и

проблемы» (Казань, 2015); 1th Congress of the European Academy of Neurology (Berlin, Germany, 2015); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященная 100-летию медицинского образования на Урале. (Пермь, 2016); Средневолжской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодая наука - практическому здравоохранению» (Пермь, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции «Неврологические чтения в Перми» (Пермь, 2017, 2018); 15-й школе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург-Зеленогорск, 2017); International conference—TOXINS 2019: Basic Science and Clinical Aspects of Botulinum and Other Neurotoxins (Copenhagen, Denmark, 2019); 92-ой итоговой научно-практической конференции студентов, ординаторов, аспирантов, молодых ученых ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера «Молодая наука – практическому здравоохранению» (Пермь, 2019)

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 – в изданиях, входящих в реферативные международные базы данных и системы цитирования; получен патент на изобретение Российской Федерации: №2642984 от 29.01.2018 «Способ дифференциальной диагностики тремора головы и верхних конечностей» (соавторы Каракулова Ю.В., Яковлева Т.В.).

Внедрение в практику. Методика ведения пациентов с фокальными мышечными дистониями, методы оценки степени тяжести гиперкинеза, тремора, болевого синдрома мышц шеи с исследованием количественного содержания серотонина сыворотки крови внедрена в работу Краевого центра диагностики и лечения экстрапирамидных заболеваний на базе ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница» (главный врач – Касатов А.В.). Способ дифференциальной диагностики тремора головы и верхних конечностей и оценка эффективности ботулинотерапии с

помощью оценочных шкал используется в работе ГБУЗ ПК «Городская клиническая больница им. С.Н. Гринберга» г. Перми (главный врач – Крутень А.В.).

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе со студентами, ординаторами и практических занятиях с врачами-курсантами на кафедре неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (зав. каф. – д.м.н., профессор Каракулова Ю.В.), а также в лекционном курсе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (зав. каф. – к.м.н., доцент Комиссарова Н.В.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.01.11 Нервные болезни, в области исследований п. 1 «Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы».

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики больных и описания методов исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. В список изученной литературы вошло 82 отечественных и 149 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 45 рисунками и 21 таблицей, двумя клиническими примерами.

Связь исследования с планом НИР. Тема диссертационного исследования утверждена решением Совета факультета ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №2 от 15.10.2014).

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОКАЛЬНЫХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТОНИЙ. РОЛЬ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ МЕДИАЦИИ

1.1. Фокальная мышечная дистония. Классификация, причины, современные аспекты патогенеза

Фокальные мышечные дистонии приводят к высокой степени социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов вследствие формирования у них функционального дефекта при патологических позах. Мышечная дистония занимает 3-е место по распространенности среди двигательных расстройств после болезни Минора и болезни Паркинсона [24, 52, 79]. Впервые термин «дистония» был введен Г. Оппенгеймом в 1911 г., который применил его для определения генерализованной формы дистонии с началом в детском возрасте [46, 188]. С начала XXI века благодаря генетическим исследованиям, активному внедрению ботулинотерапии удалось существенно продвинуть современное понимание причин, основ патофизиологии и эффективных методов лечения дистонических гиперкинезов [16, 29, 229].

По определению консенсуса 2013 года дистония определяется как двигательное расстройство, которое характеризуется нерегулярными или стойкими сокращениями мышц и обуславливает появление патологических повторяющихся движений и/или поз в определенных частях тела [86]. Двигательная избыточность, зеркальные дистонии, корригирующие жесты (сенсорные трюки) являются клиническими критериями мышечной дистонии наряду с дистонической позой и дистоническими движениями [125, 161, 208]. Присутствие этих феноменов свидетельствует о подавлении функциональной активности волокон мозолистого тела при передаче моторной активности на контрлатеральной стороне и недостаточности супраспинального ингибирования избыточных движений на ипсилатеральной стороне

гиперкинеза [180].

Дистония как правило сопровождается избыточной активацией мышц и усиливается при произвольных движениях. Дистонические движения непроизвольны, как правило, имеют вращательный характер, могут проявляться тремором [35, 105].

Данные по распространенности мышечных дистоний разноречивы и связаны с полиморфизмом клинических проявлений [66]. Распространенность мышечной дистонии [104, 124, 150, 186, 214] составляет 15–30 на 100 000 населения.

Nutt J.G. с соавторами показали на примере американской популяции (штат Миннесота), что чаще встречаются фокальные формы мышечной дистонии до 29,5 на 100 000 населения, реже – генерализованные (3,4 на 100 000) [186]. В США распространенность первичных мышечных дистоний составляет не менее 40 на 100 тысяч населения, в Европе существенно меньше - 15,2, среди них большая доля (11,7) приходится на фокальные формы [89]. У лиц женского пола распространенность дистоний выше, чем у мужчин. Чаще других первичных фокальных дистоний встречаются СК (5,7 на 100 000 населения) и БСП (3,6). Defazio G, 2010 продемонстрировал особенности распространения мышечных дистоний в зависимости от возраста начала. Так, дистонии с ранним началом регистрируются в 0,2—5 случаях на 100 тысяч населения, а при позднем дебюте среди взрослых распространенность колебалась в широком диапазоне от 3 до 732 на 100 000 [125]. По данным Defazio G. блефароспазм в общей популяции диагностируется у 5 человек на 100 000 населения, цервикальная дистония — у 1,2—5,7 человек [125, 229].

Исследование проведенное Т.Чернуха в республике Беларусь показало, что распространенность мышечных дистоний составляет 14,33 на 100 тысяч населения. Чаще регистрировалась спастическая кривошея (8,25 на 100 тысяч населения), реже наблюдался блефароспазм (3,13 на 100 тысяч населения)

[78]. Изучение полового диморфизма показало, что у женщин мышечные дистонии развиваются в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Точных сведений о распространенности дистонии-плюс и вторичной дистонии нет. Имеются сведения, что дистонии возникают у всех без исключения при прогрессирующем надъядерном параличе, кортико-базальной дегенерации, у 60 % пациентов с мультисистемной атрофией и у 40 % пациентов с поздней стадией болезни Паркинсона с ранним началом в качестве моторных дискинезий [Нодель М. Р. 2010., Иллариошкин]. Кроме того, у 2-20% лиц, пролеченных нейролептиками формируется тардивная дистония [24, 140].

Противоречивость сведений по распространенности также связано с тем, что в половине случаев диагноз «дистония» устанавливают через 1 год после начала заболевания, у четверти – через 5 лет. По данным С.А.Лихачева с соавторами пациенты с дистонией в 36 процентов случаев до сих пор расцениваются как психогенные [40].

Установлены значительные трудности в диагностике дистоний врачами с меньшим опытом ведения больных с двигательными расстройствами. В связи с этим рекомендуется организация специализированного приема пациентов с экстрапирамидной патологией. Первым шагом в диагностике дистонии является выделение дистонического синдрома [84]. Отличительным признаком дистонии среди широкого спектра патологии движений является их прогнозируемость, стереотипность и повторяемость в одних и тех же группах мышц.

Принципы классификации мышечных дистоний, разработанные Fahn S (1976, 1987, 1998, 2011) предусматривают деление гиперкинеза в зависимости от распространенности двигательного дефекта, возраста начала и этиологии [142, 143, 144, 145, 146].

Современная классификация дистоний [86, 87], представленная в таблице 1.1, основана на классификации Fahn S (2011) и сочетает в себе

одновременно этиологию и клиническую характеристику, что может служить основой для разработки стратегий для дальнейших исследований и лечения.

Таблица 1.1 Классификация дистонии (Консенсус 2013 г.)

I Клинические характеристики.
<i>Клинические особенности дистонии</i>
<p>Возраст, на момент начала заболевания</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ранний детский возраст (от рождения до 2 лет) • Детский возраст (от 3 до 12 лет) • Подростковый возраст (от 13 до 20 лет) • Молодой взрослый возраст (от 21 до 40 лет) • Взрослый возраст (старше 40 лет)
<p>Распределение пораженных областей тела</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фокальное • Сегментарное • Мультифокальное • Генерализованное (с вовлечением ног/без вовлечения ног) • Гемидистония
<p>Временная структура</p> <ul style="list-style-type: none"> • Течение заболевания <ul style="list-style-type: none"> - Стабильное - Прогрессирующее • Постоянство <ul style="list-style-type: none"> - Персистирующая - Действие-специфичная - С суточными колебаниями - Пароксизмальная
<i>Сопутствующие особенности</i>
<p>Изолированная дистония или в комбинации с другими двигательными расстройствами</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изолированная дистония • Комбинированная дистония
<p>Наличие других неврологических или системных проявлений</p> <ul style="list-style-type: none"> • Перечень сопутствующих неврологических проявлений
II Этиология.
<p>Нарушения нервной системы</p> <ul style="list-style-type: none"> • Признаки дегенеративных нарушений • Признаки структурных (обычно статических) нарушений • Отсутствие признаков дегенерации или структурных нарушений
Врожденная или приобретенная

- Врожденная
 - Аутосомно-доминантная
 - Аутосомно-рецессивная
 - X-сцепленная рецессивная
 - Митохондриальная
- Приобретенная
 - Перинатальная травма головного мозга
 - Инфекции
 - Лекарственное воздействие
 - Токсическое воздействие
 - Сосудистые нарушения
 - Неопластические нарушения
 - Травма головного мозга
 - Психогенные нарушения
- Идиопатическая
 - Спорадическая форма
 - Семейная форма

Клинические характеристики гиперкинеза предполагают в первую очередь анамнестические сведения о возрасте дебюта заболевания. При начале в детском возрасте дистония как правило прогрессирует от фокальной до генерализованной формы и имеет в большинстве случаев генетическую природу либо связана с врожденными метаболическими расстройствами. Дофа-зависимая дистония имеет ювенильный дебют и развивается как правило в возрасте 12-14 лет. Спорадическая фокальная мышечная дистония впервые начинает проявляться в возрасте старше 40 лет.

В зависимости от вовлечения областей тела выделяют фокальную, сегментарную, мультифокальную и генерализованную формы дистонии. Вовлеченность частей тела при прогрессировании дистонии может меняться, распространение дистонии в пространстве и во времени можно наблюдать при динамических осмотрах пациентов. К фокальным мышечным дистониям относятся следующие виды гиперкинезов: цервикальная дистония, блефароспазм, оромандибулярная дистония, брахиальная дистония и ларингеальная дистония. Хотя при фокальной дистонии в процесс вовлечена только одна часть тела, цервикальная дистония относится к данной группе,

хотя в формировании патологического паттерна при ней может участвовать не только шея, но и плечо.

По вариабельности течения выделено 4 варианта развития дистонии: персистирующая, действие-специфичная, с суточными колебаниями, пароксизмальная.

По сопутствующим особенностям дистония может быть единственным моторным нарушением (изолированная, но может включать тремор) или сочетается с другими двигательными нарушениями (*комбинированная дистония или дистония-плюс*).

Безусловно сложной задачей является определение этиологии заболевания и вынесение причины в формулирование диагноза. Возможности МРТ позволяют получить тонкие структурные нарушения в области базальных ганглиев и мозжечка, что свидетельствует о гибели нейронов и наличии прогрессирующего дегенеративного заболевания нервной системы либо непрогрессирующего нарушения нейронального развития при приобретенных заболеваниях либо отсутствие признаков дегенерации или структурных перестроек.

При классификации дистонии по этиологии исследователи сталкиваются с неизбежными трудностями деления на «первичные» и «вторичные» формы. В руководствах Европейской федерации неврологических обществ от 2011 года этиология синдромов дистонии различается как первичная, наследственная и вторичная, симптоматическая [86].

Термин «первичная» дистония используется для описания фенотипов относительно изолированных форм произвольных движений, не связанных с другими неврологическими заболеваниями [143]. Первичной ранее принято было называть генетический или идиопатический вариант дистонии, когда она изолирована и нет структурных патологических изменений, следствием чего могут быть произвольные движения [145]. Использование термина первичный в настоящее время не рекомендуется. В современной

интерпретции этиологическая ось при «первичных» дистониях не определена. Этиология многих форм дистонии до сих пор полностью не изучена, но это регулярно обновляющаяся по мере получения новой информации, развивающаяся область.

Как указано в материалах конгресса European Federation of Neurological Societies (2011), первичная дистония рассматривается как гередодегенеративная патология мозга, а вторичная, симптоматическая или приобретенная возникает в результате метаболических, генетических или других причин. Кроме того, в классификации дистоний должны учитываться нейровизуализационная картина анатомических перестроек головного мозга и тип наследования, которые могут в некоторых случаях сочетаться [86].

В своей последней классификации 2013 года Albanese A. рассматривает по этиологии врожденную и приобретенную формы дистонии. В данном случае с доказанной генетической этиологией относятся к врожденным формам дистонии. Выделены несколько точно установленных аутосомно-доминантных форм (DYT1, DYT5, DYT6, DYT11, быстро прогрессирующая дистония-паркинсонизм (DYT12), нейроферритинопатия (NBIA3), денторубральная паллидо-люйисова атрофия и болезнь Гентингтона [27, 29, 114]. Благодаря развитию молекулярно-генетических исследований постоянно увеличивается количество аутосомно-рецессивных форм врожденной дистонии [122, 149, 230]. Среди этих форм можно выделить болезнь Вильсона, PKAN (NBIA1), PLAN (NBIA2) и ювенильный паркинсонизм 2 типа (PARK2) вместе с расширяющимся рядом метаболических расстройств. В классификации 2013 года отдельно выделена врожденная дистония с X-сцепленным наследованием (синдром Любаг (DYT3), синдром Леша-Нихана и синдром Мор-Транеберга). К наследуемым формам митохондриальным формам дистоний относятся синдром Лея или синдром Лебера с атрофией зрительного нерва и дистонией [36].

Приобретенные формы дистонии вызваны установленными причинами:

- Перинатальная травма головного мозга: дистонический церебральный

паралич, дистония с поздним началом;

- Инфекция: вирусный энцефалит, летаргический энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), другие (туберкулез, сифилис и т.д.);

- Лекарственное воздействие: агонисты леводопы и дофамина, нейролептики (блокаторы дофаминовых рецепторов), противосудорожные препараты и блокаторы кальциевых каналов;

- Токсическое воздействие: марганец, кобальт, сероуглерод, цианиды, метанол, дисульфирам и 3-нитропропионовая кислота;

- Сосудистые нарушения: ишемия, кровотечение, артериовенозные пороки развития (включая аневризмы);

- Неопластические нарушения: опухоль головного мозга и паранеопластический энцефалит;

- Травма головного мозга: травма головы, хирургическое вмешательство на головном мозге (включая стереотаксическую деструкцию), а также электрическая травма;

- Психогенные нарушения (функциональные).

Если причина дистонии не установлена, она именуется как идиопатическая и может быть спорадической и семейной формой. К этой группе относится большинство случаев фокальной или сегментарной изолированной дистонии с началом заболевания во взрослом возрасте. По мере изучения и открытия новых генов, ответственных за развитие дистонии, идиопатические формы могут быть переклассифицированы во врожденную, наследственную форму. В МКБ 10 СК шифруется как G24.3, БСП - G24.5.

Современное представление и клинико-генетическую характеристику идентифицированных мутаций при синдроме дистонии представили исследователи из России и Беларуси на основе совместной работы по международному гранту [30, 42].

Спастическая кривошея (СК) или цервикальная дистония (ЦД) является самой распространенной в популяции среди фокальных мышечных дистоний

[209]. В гиперкинез при СК вовлекаются ограниченные группы мышц шеи и затылка. Заболевание начинается постепенно или подостро, в течение нескольких недель или месяцев. Большинство пациентов на ранней стадии могут уменьшить выраженность гиперкинеза корригирующими жестами, например, прикосание к подбородку или к щеке. Проявления СК усиливаются в тесной связи с произвольными движениями и вертикализацией, уменьшаются после сна. Дистония может усугубляться при стрессе и утомлении. Прием алкоголя немного уменьшает симптомы в дебюте заболевания. СК как правило прогрессирует в течение первых 2-5 лет заболевания, затем стагнируется. 20 % пациентов в течение первых 5 лет имеют спонтанные ремиссии длительностью до полугода. В трети случаев СК прогрессирует и вовлекает другие части тела. Описаны сочетания СК с оромандибулярной дистонией (10%), дистоническим тремором кисти (27%), блефароспазмом (35%), писчим спазмом (45%) [176].

При прогрессировании СК в патологический процесс вовлекаются новые мышцы, что может сопровождаться изменением положения головы не только в одной, двух, но и в трех плоскостях. У большинства пациентов имеется сочетание патологических поз. Направление смещения головы оценивается по направлению смещения подбородка. Проявляющееся в различной степени включение шейных мышц способствует развитию патологических положений головы, шеи и плеч, которые вызывают тортиколлис (поворот вокруг горизонтальной оси), латероколлис (наклон головы к плечу), антеколлис (наклон вперед), ретроколлис (наклон головы назад) [134]. Г. Райхель выделяет кроме движений шеи относительно туловища, движения относительно головы (тортикапут, латерокапут, антекапут, ретрокапут) и боковое смещение относительно сагитальной оси («шифт») [52, 56, 211].

Существуют некоторые трудности диагностики СК в дебюте заболевания, которые связаны с разнообразием жалоб пациента. Кроме часто встречающегося раннего проявления в виде ротации, первоначальными

жалобами больных может быть боль и напряжение в мышцах шеи, дрожание или подергивания головы. Поэтому верный диагноз в дебюте болезни ставится примерно в 55% случаев.

Двигательные синдромы дистонии характеризуются значительной степенью фенотипической вариабельности, довольно часто у пациентов со СК наблюдается дистонический тремор, когда наблюдается сокращение одновременно мышц агонистов и антагонистов. К этому сопутствующему моторному феномену относятся спонтанные пульсационные, ритмичные, часто непостоянные, шаблонные движения, возникающие при сокращении затронутых дистонией мышц, часто усиливающиеся при попытке поддержания исходной (нормальной) позы. Дистонический тремор может не купироваться, даже если позволить без сопротивления развиваться патологической дистонической позе (“нулевая точка”). Иногда дистонический тремор довольно трудно отличить от эссенциального тремора [51].

Дистонический тремор трактуется Международным обществом двигательных расстройств как “акционный тремор (постурального и/или кинетического), локализующийся в части тела, пораженной торсионно-дистоническим гиперкинезом”. Дрожательный гиперкинез впервые упоминается как симптом, ассоциированный с дистонией, в первом ее описании, сделанном Оппенгеймом [155]. Другое определение дистонического тремора подразумевает спонтанные пульсационные, ритмичные, часто непостоянные, шаблонные движения, возникающие при сокращении затронутых дистонией мышц, часто усиливающиеся при попытке поддержания исходной (нормальной) позы. Дистонический тремор также имеет частоту 4–10 Гц, обычно локализуется в части тела, пораженной дистоническим гиперкинезом (конечности, голова). Иногда данный тип тремора имеет место и без проявлений дистонии, что существенно затрудняет диагностику. Двигательные синдромы дистонии характеризуются значительной степенью фенотипической вариабельности.

Иногда дистонический тремор довольно трудно отличить от эссенциального тремора [51].

По данным С.Н. Иллариошкина с соавт., 2011 нужно дифференцировать 3 варианта дрожания при дистоническом гиперкинезе:

1) “истинный” дистонический тремор, имеет кинетический и постуральный характер, входит в структуру собственно мышечной дистонии как полиморфного двигательного расстройства, возникает в той части тела, которая поражена гиперкинезом (согласно определению рабочей группы по тремору Международного общества двигательных расстройств) [127]. “Истинный” дистонический тремор одинаково часто встречается при фокальной, сегментарной и генерализованной формах дистонии и наблюдается в конечностях, мышцах шеи (тремор головы) и туловище. Как сказано выше его частота в среднем около 5 Гц, то есть ниже, чем у классического эссенциального тремора. Амплитуда дистонического тремора переменна, имеет сильную зависимость от положения конечности в пространстве. В связи с тем, что дистонический тремор является одним из ее проявлений, наиболее четко он и проявляется при удерживании части тела в противоположную дистоническому сокращению сторону. И наоборот, после прекращения усилия, направленного против какого-либо произвольного движения, проходит и тремор (“нулевая точка”) [156]. В состоянии покоя дистонический тремор отсутствует примерно у половины больных [219]. Дистонический тремор может усиливаться и ослабляться при использовании корректирующих жестов. Есть данные, что у некоторой части больных улучшение достигается даже при мысленном представлении корректирующего жеста [102].

2) постурально-кинетический тремор характеризуют как “тремор, ассоциированный с дистонией” [95], так как он возникает в части тела, не вовлеченной в гиперкинез. Например, изолированный низкочастотный тремор головы типа “нет-нет” может быть манифестирующим симптомом СК [155, 200]. Поскольку по двигательному рисунку данный тремор похож на

эссенциальный, есть мнение, что эти случаи представляют собой сочетание двух экстрапирамидных заболеваний.

3) изолированный постурально-кинетический тремор эссенциального типа ассоциированный с геном дистонии в семье, где кто-либо из родственников страдает наследственно обусловленной формой торсионной дистонии [101].

Таким образом, патогенетическая взаимосвязь дистонии и дрожания не всегда предполагает их объединение в гиперкинез одной локализации [127]. Нередко имеются трудности дифференциальной диагностики дистонического тремора верхней конечности в дебюте цервикальной дистонии и тремора при болезни Паркинсона [39].

При наличии сложного для клинической трактовки тремора существуют следующие критерии, позволяющие диагностировать дистонию и отличить ее от болезни Паркинсона [31, 95]: толчкообразный характер тремора; быстрое (без латентного периода) появление постурального тремора в придаваемой позе; наличие симптомов дистонии; сохранность обоняния (аносмия – ранний немоторный симптом болезни Паркинсона); отсутствие ответа на дофаминергическую терапию; относительно стабильное течение болезни; характер брадикинезии – стабильный при дистонии и, напротив, усиливающийся по мере повторения движений при паркинсонизме; сохранность nigrostriарной системы по данным радиоизотопных исследований (позитронно-эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография) с дофаминовыми лигандами.

Учитывая наличие сложностей в дифференциальной диагностике тремора головы и верхних конечностей при экстрапирамидных заболеваниях, это стало одной из задач нашей работы.

Блефароспазм (БСП) обусловлен мышечными сокращениями круговой мышцы глаза с нередким вовлечением *m. Corrugator* и *m. Procerus*. Развитие болезни обычно происходит постепенно, с возникновения раздражения или

сухости глаз, с последующим развитием выраженного моргания, особенно при ярком свете. Для БСП характерен полиморфизм двигательных проявлений [53]: у 46% - эпизоды длительного зажмуривания глаз, у 20% - закрывание глаз, называемое больными «опусканием век», у 17% - эпизоды зажмуривания в виде частых, кратковременных, ритмичных спазмов круговых мышц глаз, у 10% больных встречается учащенное моргание, у 7% – эпизоды частых ритмичных спазмов круговых мышц глаз в сочетании с отдельными подергиваниями век [225]

У всех больных выявляется динамичность клинических проявлений. Наибольшая выраженность блефароспазма отмечается во время тех видов деятельности, для выполнения которых требуется специфическое использование зрения, а также стоя и при ходьбе, на улице, при эмоциональном напряжении, утомлении, в многолюдном помещении, при разговоре, во второй половине дня, при ярком освещении. Прием алкоголя кратковременно улучшает состояние у части больных. На ранних этапах заболевания сохранен частичный волевой контроль над произвольными движениями. Характерно уменьшение или исчезновение произвольных движений в необычной обстановке, в частности, на приеме у врача. В диагностических целях можно использовать провоцирующий прием: по команде врача больного просят на 5 секунд максимально зажмуривать глаза, затем на 5 секунд максимально открывать. Через 4-6 повторов таких движений симптомы блефароспазма становятся очевидными. Спонтанные ремиссии для больных блефароспазмом менее характерны, чем для больных цервикальной дистонией. В 75 % случаев в дебюте заболевания отмечаются сенсорные симптомы - чувство раздражения слизистой оболочки глаз, сопровождающееся слезотечением, боль в области глаз, чувство «песка» в глазах и жжение, дискомфорт в области глаз, сухость глаз (вплоть до синдрома «сухого глаза») [123].

Изолированный блефароспазм наблюдается приблизительно у 40% больных [53]. В остальных случаях блефароспазм сочетается с проявлениями

дистонии в нижней половине лица, что объединяется термином краниальная дистония. У больных с блефароспазмом даже на ранних стадиях могут наблюдаться произвольные движения в нижней половине лица, однако эти движения обычно больным игнорируются или воспринимаются как компенсаторные для открывания глаз.

Сочетание дистонии с другими двигательными расстройствами выделено в отдельную группу – дистонию-плюс [42, 88]. Симптомы болезни быстро вызывают формирование функционального дефекта и приводят к социальной дезадаптации, стойкой нетрудоспособности [66; 166].

Специфичность моторного рисунка ранее описывалась лишь при генерализованных дистониях, однако в 2017 году Albanese A. было выявлено, что особенности двигательного стереотипа встречаются также при фокальных формах дистонии [88].

1.2. Феноменология и патофизиология болевого синдрома при спастической кривошее

Контролируемые исследования, проведенные в последнее десятилетие [93, 168, 192] позволяют сделать вывод, что такие немоторные симптомы дистонии как боль, нарушения сна, тревога и депрессия зачастую более существенно влияют на качество жизни пациентов, чем сам гиперкинез [99, 139, 189, 194].

В связи с этим исследованию клинической характеристики и механизмов развития «немоторных» симптомов, а в частности боли, при СК придается в настоящее время большое значение [2, 23, 51, 62, 59, 160, 162, 193, 210].

Феноменология болевого синдрома у пациентов с мышечными дистониями весьма разнообразна. Боли в шейной, затылочной, плечевой области, наблюдаются в 75 % случаев. Такая высокая частота указанных расстройств во многом объясняется тем, что боль и ухудшение возможности контролировать положение головы вызывает у пациентов

существенные психологические проблемы и выраженные социальные ограничения [86, 162]. Однако L. Klingelhoefер [168] при обследовании 102 пациентов с СК выявил болевой синдром лишь у 43% пациентов. Чаще других болевой синдром присутствует с точки зрения исследователей в грудино-ключично-сосцевидной и трапециевидной мышце. Половина пациентов со СК имеют боль как первый субъективный симптом в дебюте заболевания [49]. Charles P.D. с соавторами в международном многоцентровом исследовании показали, что 88,9% больных имели жалобы на боль, связанную с цервикальной дистонией, оценивая ее в большинстве случаев (70,7%) как умеренную или интенсивную 70,7% [113].

Боль безусловно усугубляет качество жизни пациентов [109]. Болевой синдром развивается не только при СК, на ощущение боли жалуются до 30% пациентов с блефароспазмом и писчим спазмом [194]. Жжение, раздражение кожи и слизистой глаз, ощущение инородного тела, «песка» в глазах являются частыми (76,6%) симптомами блефароспазма в начале заболевания [52]. Примерно 15% пациентов с блефароспазмом имеют хроническую ежедневную головную боль, но соответствует критериям Международного общества головной боли, цефалгии, связанной с краниальной дистонией лишь 1,3%. По локализации цефалгия при СК практически у 80% пациентов наблюдается в затылочной области, в 72,7% случаев - в шейном отделе, у 43,2% - в теменной области и у 36,4% - в лобной части [117].

Результаты экспериментально-психологических исследований показали, что больные со СК постоянно испытывают боли в области шеи и находятся в состоянии хронического стресса. Психологические факторы в такой же степени, как и двигательный дефект, определяют трудоспособность больных, степень дезадаптации и качество жизни [81]

Патогенетические механизмы болевого синдрома при кривошее дискутабельны. Ноцицептивная боль может возникать из-за болезненного мышечного спазма [23], ишемии, растяжения связочного аппарата, вторичного миофасциального синдрома, вторичного суставного синдрома.

Постоянное напряжение мышцы приводит к изменению архитектоники и структуры рецепторного аппарата сократительной ткани, что вызывает афферентную и эфферентную дезорганизацию мышцы [170]. Кроме того, местное нарушение гемодинамики в связи со спазмом мышц приводит к ишемии ткани, высвобождению ноциогенных субстанций, таких как серотонин, простагландины, что усиливает болевой синдром и замыкает «порочный» круг: спазм—боль—спазм. Рецепторно боль при мышечном спазме усиливается за счет патологической гиперреактивности мышечных интрафузальных веретен [37]. Существование при СК синдрома «короткой ноги» также способствует формированию миофасциальных синдромов в мышцах шеи и воротниковой области [52]. Рядом авторов не исключается и невропатический характер формирования болевого синдрома при СК, где отмечено вовлечение сомато-сенсорной системы [37, 38, 120, 168]. Действительно, у больных со СК зачастую симптомы, связанные с расстройством сенсорной системы, например, болевой синдром, могут быть манифестными и развиваться до двигательных нарушений [120]. Нейропатический вариант болевого синдрома при мышечных дистониях формируется вследствие избыточной активности супраспинальных проекций афферентов мышечных веретен и изменения сенсорного восприятия. Также боль может быть вызвана компрессией нервных стволов спазмированными мышцами (лестничные мышцы, непосредственно к которым прилежат стволы, мышца, поднимающая лопатку, грудино-ключично-сосцевидная кнаружи и др.). По результатам наблюдения Орловой О.Р. с соавт. болевой синдром нередко обусловлен вовлечением в патологический процесс первичных стволов плечевого сплетения. Klingelhoef L с соавт. указывает, что треть пациентов с СК отмечают появление парестезий в виде ощущения ползания мурашек, покалывания, жжения [168].

Механизмами возникновения болевого синдрома при СК могут выступать особенности восприятия и порога боли. При исследовании болевой рецепции у пациентов с СК М. Tinazzi с соавт. [218] выявили, что

порог боли у них был вдвое ниже, чем у здоровых лиц. Перцепция при СК изучена рядом исследователей. Например, Bradley D. с соавт. [103] определили патологическое повышение показателей порогов пространственной и временной чувствительности у пациентов с СК как на стороне патологически напряженных мышц, так и с противоположной стороны. Поскольку сенсорные нарушения были выявлены также у родственников, не имеющих дистонии, авторы полагают, что это обусловлено базисными причинами, в частности, нарушением обработки афферентной информации подкорковыми структурами [120, 147, 182, 197, 213, 227]. Практически у половины пациентов с ЦД отмечается нарушение восприятия движения и положения собственного тела или его отдельных частей [168]. Патологическое изменение пространственного представления связано с расстройством координированной работы разных рецепторов и сенсорных систем. S. Rome и R. Grünewald [201], изучая вибрационно-индуцированную иллюзию движения у пациентов с дистонией, сделали вывод о нарушении у них сенсорно-моторной интеграции.

Исследование, проведенное Чернуха Т. и соавт [72, 73] показало, что боль при СК является одним из основных симптомов забоевания и значительно снижает качество жизни пациентов. Авторы выявили снижение порогов болевой чувствительности при эстеziометрическом исследовании у пациентов со СК по сравнению с пациентами с цервикальной дорсопатией и здоровыми лицами [43, 72]. Другие авторы выявили понижение порога боли при давлении на мышцы шеи у больных с СК [175]. Suttrup I. с соавт. при исследовании пациентов с брахиодистонией также обнаружили на пораженной стороне снижение механической болевой чувствительности и уровня боли [212].

Samargo СН предположил, что боль при цервикальной дистонии появляется в результате сильных сокращений мышц [108]. Многие исследователи гипотетически боль связывают с вертеброгенными причинами, включая остеохондроз, спондилез, грыжи диска, суставные

блокады [109]. Безусловно, в тканях шеи имеется высокая плотность ноцицепторов, как в коже, так и в костно-мышечно-связочных структурах, и при их раздражении у пациентов со СК формируется болевой синдром [112]. Однако Чернуха Т.Н. при исследовании порогов болевой чувствительности в области шеи при СК нарушений не выявила и предположила центральный механизм формирования боли у данной категории пациентов [78].

При проведении транскраниальной магнитной стимуляции D. Belvisi и соавт. выявили расстройство процессов торможения между нейронами в сенсорно-моторной коре, что подчеркивает возможность пластичности и неосинаптогенеза при мышечной дистонии [98, 153].

Экспериментальные исследования показывают, что нарушение сенсомоторной интеграции возникает не только в кортико-стриато-таламо-кортикальном цикле, но и в теменной коре и мозжечке [43, 72, 73, 93, 191]. Reall К.Ж. и соавт. [193] считают, что такие немоторные проявления, как боль, тревога и депрессия являются составной частью фенотипа СК. По данным литературы [113, 116], оценка клинико-эстеziометрических данных в динамике продемонстрировала эффективность лечения болевого синдрома при СК препаратами БГА.

С другой стороны, необходимо рассматривать и дисфункциональный характер боли при истощении антиноцицептивной серотонинергической системы [13, 164].

Вторыми по частоте из «немоторных» симптомов мышечной дистонии можно назвать психоэмоциональные расстройства, частота которых достигает 70% [62, 65, 153]. В большинстве исследований не получено достоверных различий между пациентами, имеющими психические расстройства и не имеющими таковых, по длительности и тяжести заболевания, длительности лечения ботулотоксином [19]. Чернуха Т.Н. при обследовании 300 пациентов с мышечными дистониями, указывает на наличие коморбидных тревоги и депрессии у 67,0% пациентов с мышечными дистониями, тяжесть которых не коррелирует с тяжестью дистонии [44, 74,

78].

Противоречивы взгляды на патофизиологический механизм развития депрессии при гиперкинезах и связь с моноаминовыми нейротрансмиттерными системами [126]. Zoons E. не выявил связи между развитием психиатрических нарушений при СК и дисфункцией дофаминергической системы [217]. Другими авторами не исключается вторичность развития депрессии при длительном наличии дистонии и хронической боли в мышцах при патологических позах [70, 97].

Таким образом, боль, эмоциональные расстройства и другие немоторные проявления могут быть обусловлены нейромедиаторными нарушениями моноаминергической системы и быть частью патофизиологического механизма дистонии, но, в то же время, могут быть вторичны как реактивное состояние на болезнь. Патофизиология развития боли у пациентов со СК недостаточно изучена, в связи с этим одной из задач настоящего исследования стало определение связи болевого синдрома с уровнем серотонина крови.

1.3. Современные данные о патогенезе симптомов дистонии

За последние годы существенно расширилось представление об анатомии и физиологии базальных ганглиев (БГ) и других структур головного мозга. При этом механизмы первичных дистоний до конца не изучены, в патофизиологии формирования как моторных, так и немоторных симптомов дистоний остается много малопонятного.

В патогенезе мышечных дистоний отдается прерогатива генетически обусловленному нарушению центральных механизмов афферентации, корковому торможению, отрицательным процессам нейропластичности и нарушению интеграции сенсорных и моторных систем. Кроме центральных механизмов, пусковую роль в развитии СК играют и периферические факторы патогенеза, существенна роль нарушения постуральной регуляции

[51].

Хотя при первичных дистониях не определено дегенерации каких-либо структур головного мозга, методами воксел-ориентированной МРТ обнаружен целый ряд патофизиологических процессов, ассоциированных с первичными дистониями: снижение кортикального ингибирования, увеличение пластичности, дисфункция сенсорных процессов, нарушение метаболических процессов в церебелло-таламокортикальном пути [17, 133]. По данным других авторов при проведении 5 исследований с применением воксел-ориентированной МРТ у пациентов со СК было выявлено увеличение объема бледного шара, хвостом ядре, медио-дорсальном таламусе, первичной моторной коре, мозжечке, левой верхней височной доле, левой премоторной области, орбитофронтальной коре, поясной извилине и правой медиобазальной лобной коре [130, 132, 137]. Напротив, уменьшение объема при воксел-ориентированной МРТ получено в подушке таламуса [187], в правой премоторной зоне, затылочной коре и дорсолатеральной префронтальной коре [130, 190]. Draganski В. с соавт. при динамическом исследовании левой соматосенсорной коры в течение 5 лет обнаружено прогрессирование полученных ранее морфометрических изменений и описал обратную корреляционную зависимость между тяжестью симптомов СК и показателями воксел-ориентированной МРТ [132]. В работе Чернуха Т.Н. установлено уменьшение объема таламуса, снижение объема коры мозжечка у пациентов с первичными мышечными дистониями при воксел-ориентированной МРТ [76]. По данным ПЭТ с фтордезоксиглюкозой выявлено снижение активности метаболических процессов в премоторной и дополнительной моторной коре, а также в ассоциативных зонах височной доли [196].

По общепринятым сведениям формирование мышечной дистонии происходит вследствие дисфункции глубинных структур головного мозга – скорлупы и бледного шара [39, 224]. Можно предположить формирование патологической нейропластичности в глубинных мозговых структурах,

поддерживающих дистонический гиперкинез [202]. Либо развитие дистонических патологических движений в связи с недостаточным корковым ингибированием и сенсомоторной интеграцией [92, 110, 158, 195, 218].

1.4 Серотонинергическая система мозга и ее роль в формировании двигательных расстройств

Основным патогенетическим субстратом наследственных или спорадических нейродегенеративных заболеваний является нарушение синтеза, метаболизма или катаболизма нейротрансмиттеров, что приводит к дегенерации не только базальных ганглиев или других областей мозга, но и соматических органов и систем [206].

Синдромы идиопатических мышечных дистоний также как другие нейродегенеративные заболевания зависят от генетических факторов и факторов окружающей среды [82]. Австралийские ученые связывают повышенный риск развития изолированной идиопатической дистонии с тревожными расстройствами, тремором, курением сигарет и травмой головы с потерей сознания. Все эти предлагаемые автором факторы риска связаны, безусловно, с нарушением нейромедиаторного обмена, хотя тремор и тревожность могут быть как первичными, так и вторичными по отношению к дистонии [184].

Немаловажная роль в развитии дистонии принадлежит дисфункции нейротрансмиттерного обмена в базальных ганглиях и стволе головного мозга [4]. В эксперименте доказан нейродинамический дефект на уровне базальных ганглиев при СК в виде гиперактивности нейромедиаторных систем, в большей степени дофаминергической и холинергической [185, 195]. Фундаментальные исследования нарушения нейромедиаторного обмена серотонина в корково-лимбико-стриарной системе не проводились. Этим обусловлен наш интерес к патогенезу «немоторных» симптомов мышечной дистонии в аспекте изучения серотонинергической медиации. Тем более

известно, что моторные, аффективные и сенсорные симптомы имеют общую биохимическую этиологию [129, 171].

Функциональная активность различных структур головного мозга регулируется нейротрансмиттером серотонином [5, 18, 28].

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-ГТ), представляет собой биологически активный амин с молекулярным весом 176.21. Постоянно в циркулирующем виде в организме человека присутствует до 10 мг серотонина. Часть серотонина адсорбируется тромбоцитами и депонируется в них. Серотонин – критический регулятор основных процессов в развитии нейронов и нейроглии в мозге млекопитающих: клеточной пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и синаптогенеза [4, 9]. Ставинская О.А. выявила ингибирующий эффект серотонина на иммунологическую реактивность, что позволяет предположить его влияние на процесс программируемой гибели [61].

Исходя из морфофизиологических характеристик 5-ГТ-системы мозга, высказано предположение, что 5-ГТ-система служит важным фактором интегративной деятельности мозга, осуществляя первичную обработку сигналов из внутренней и внешней среды организма и оказывая, в дальнейшем влияние на структуры промежуточного и переднего мозга.

Серотонинергическая система мозга представлена морфологическими образованиями различных уровней ЦНС. Скопление серотонинергических нейронов находится в центральном сером околопроводном веществе, ядрах шва ростральной части моста мозга. Ядра шва среднего мозга уникальны, поскольку они выделяют фермент триптофангидроксилазу-2, ограничивающий скорость синтеза серотонина [172]. Экспрессия гена триптофангидроксилазы-2 обусловлена транскрипционным фактором Pet-1 [159]. Нейроны 5-НТ ядер рострального шва, включая дорсальное и медианное ядра шва, широко распространены по всему мозгу для иннервации ключевых областей мозга. Кроме того, нейроны серотонинергической системы концентрируются в коре, хвостом ядре,

скорлупе, переднем и медиальном ядрах зрительного бугра, амигдале, что, несомненно, патофизиологически связано с механизмами формирования гиперкинезов.

Известно, что активация постсинаптических 5-ГТ_{1В}-рецепторов приводит к двигательной гиперактивности, снижению аппетита, эрекции, может вызывать гипотермию, снижение болевой чувствительности, антидепрессивный эффект. Поскольку данный подтип серотониновых рецепторов расположен в лобной доле коры больших полушарий, базальных ганглиях, не исключена их роль в формировании общих механизмов боли и мышечного напряжения у пациентов со СК. Тем более, что 5-НТ_{1В}-рецептор базальных ганглиев является пресинаптическим ауторецептором, блокирующим выброс серотонина и глутамата [204].

Подтип 5-НТ_{1D}-рецепторов человека и функциональный аналог 5-НТ_{1В}-рецепторов крысы также в большинстве локализован в базальных ганглиях [60]. Пресинаптические 5-НТ_{1D}-рецепторы играют роль ауторецепторов, через которые осуществляется отрицательная обратная связь между пулами экстра- и интранейронального серотонина. Не исключено, что этот подтип рецепторов 5-ГТ является гетерорецептором и управляет выделением других нейротрансмиттеров, таких как дофамин, ацетилхолин, глутамат [106].

В подкорковых структурах (базальные ядра, аккумбенс) также широко представлены 5-НТ₄-рецепторы метаботропного типа. При его активации повышается количество цАМФ в клетке и запускается каскад выброса других моноаминергических нейромедиаторов. Есть данные об анксиолитическом эффекте антагонистов 5-НТ₄-рецепторов [15, 183].

Количество серотонина, освобождаемого из терминалей серотонинергических нервных волокон в мозге, зависит не только от частоты и числа потенциалов действия, но также от активности тормозных пресинаптических ауторецепторов на соме и дендритах в ядрах шва и на терминалях в проекционных областях, которые модулируют синтез и освобождение серотонина. Стимуляция тормозных серотониновых

пресинаптических рецепторов снижает синтез серотонина в мозге. Снижение синтеза и освобождения 5-ГТ может осуществляться либо в ответ на стимуляцию пресинаптических ауторецепторов серотонином, освобождаемого из таких же серотониновых терминалей, на которых они локализованы по механизму обратной связи, либо опосредовано транссинаптически в ответ на стимуляцию постсинаптических серотонинчувствительных рецепторов [90]. Процесс транспорта (захвата) серотонина нервными окончаниями 5-ГТ-нейронов, впрочем, как и тромбоцитами, осуществляется специальным переносчиком (транспортером) в плазматической мембране клетки по механизму симпорта [90]. Celada P. (2004) рассматривают содержание серотонина в плазме периферической крови в качестве показателя, отражающего в определенном смысле концентрацию серотонина во внеклеточном пространстве (включая синаптическое) головного мозга. Это положение является ключевым для нашего исследования, поскольку маркером церебрального серотонина мы избрали серотонин транспортно звена – сыворотки крови и ее тромбоцитов [111].

Существенное значение придается серотонину в центральной регуляции болевой чувствительности [12, 20, 45]. Фактически антиноцицепция осуществляется структурами коры мозга [203], среднего мозга (околоводопроводное серое вещество), некоторыми ядрами таламуса, гипоталамуса, ретикулярной формации мозгового ствола (главное из которых — большое ядро шва) [138]. Все эти структуры богаты энкефалиновыми и опиатными нейронами, в которых одним из основных нейротрансмиттеров является серотонин [136]. В норме накопление аллогенных веществ (серотонина, гистамина, брадикинина, ацетилхолина, простагландинов, субстанции P и т.д.) в зоне поражения является составной частью механизмов, лежащих в основе трансдукции и сенсibilизации [226]. Снижение его содержания приводит к ослаблению анальгетического эффекта, понижению болевых порогов и усилению боли, при этом

изменяется плотность рецепторов и функциональная активность других нейротрансмиттеров антиноцицептивной системы: дофаминергической, опиатной и в том числе серотонинергической [173]. От содержания серотонина в ЦНС зависит и степень выраженности болеутоляющего действия морфина и других наркотических анальгетиков. Полагают, что анальгетическое действие серотонина может быть опосредовано эндогенными опиатами, так как он способствует высвобождению бета-эндорфина из клеток передней доли гипофиза, тем самым блокируя болевую передачу [152]. Серотонинергическая модуляция охватывает нисходящие ингибирующие и активирующие проводящие пути, влияя как на ноцицептивную, так и на антиноцицептивную системы [37]. В нормальном физиологическом состоянии активирующий путь нисходящей регуляторной системы участвует в поддержании важного для выживания нормального уровня болевой чувствительности, а нисходящие ингибирующие пути (задние рога спинного мозга) помогают сохранить баланс ноцицепции и антиноцицепции. Дисфункция этих проводящих путей может привести к развитию длительно протекающих или хронических болей [181, 199]. Опиатные рецепторные образования находятся практически на всех уровнях болевой передачи (С и А-d-волокна, задние рога, таламус, ретикулярная формация, лимбическая система) [128].

Большинство авторов считает, что при длительно существующем болевом синдроме происходит истощение количественных запасов серотонина и снижение его метаболизма как в мозговых структурах, в межсинаптическом пространстве, спинномозговой жидкости, так и в крови [33, 83, 111]. Ю.В.Каракуловой в период с 2002 по 2005 гг. проведено клинико-биохимическое обследование и определение серотонина периферической крови методом иммуноферментного твердофазного анализа у 156 больных с головными болями напряжения. Определено значимое снижение количественного содержания серотонина как в сыворотке, так и в тромбоцитах крови по сравнению с контролем, которое обратно коррелирует

с нарастанием интенсивности боли. Так, цефалгический синдром ассоциировался с уменьшением уровня серотонина тромбоцитов крови у 89% и сывороточного медиатора - у 82% больных головной болью напряжения. Это свидетельствует о несомненной вовлеченности данного нейромедиатора в патогенетические механизмы заболевания [34]

В клинике неврологии ПГМУ обследовано 215 пациентов с ноцицептивными вертеброгенными хроническими болевыми синдромами при цервикальной и поясничной дорсопатии [10, 32, 67, 80]. Концентрация серотонина в сыворотке крови больных оказалась также значимо сниженной относительно контрольных значений у здоровых лиц и коррелировала с высоким уровнем реактивной и личностной тревожности и депрессией. По результатам исследований были сделаны выводы, что независимо от локализации и патофизиологического типа при хронических болевых синдромах наблюдается значимое снижение концентрации гуморального серотонина, которые поддерживают болевую доминанту в надсегментарных структурах ЦНС [80]. Клинико-патогенетическое значение исследования серотонина сыворотки и тромбоцитов периферической крови при паркинсонизме было представлено в работах А.В.Баша, Н.Д.Демчук, А.И.Дондовой под руководством А.А.Шутова на кафедре неврологии ПГМУ [6, 21, 22].

Изучению серотонинергической медиации при гиперкинезах посвящены малочисленные работы. Ранее в середине 20 века исследование нейротрансмиттерных систем, в частности серотонина, проводились Бархатовой и соавторами. Были получены разноречивые сведения об изменениях серотониновой системы периферической крови у людей и экспериментальные сведения об изменении серотонина в структурах головного мозга мышей. Ивановой-Смоленской И.А. с соавт. подчеркивается большая роль нарушения баланса нейротрансмиттеров экстрапирамидной системы, прежде всего дофамина, норадреналина, гамма-аминомасляной

кислоты, глутаминовой кислоты, серотонина в патогенезе гиперкинезов [81, 82]. Кроме того, большинство исследователей показывают, что больные со СК постоянно испытывают боли в области шеи и находятся в состоянии хронического стресса, что также неизбежно провоцирует серотонинергическую систему.

Щерской О.Н. в результате нейрохимических исследований выявлены разнонаправленные сдвиги серотонина у пациентов со СК, что не позволило показать вклад в патогенетические механизмы цервикальной дистонии. В частности, определено достоверное увеличение содержания 5-ГТ во всех трех фракциях плазмы крови, в моче выявлено достоверное снижение экскреции только норадреналина. Существующий дисбаланс в функционировании нейротрансмиттерных систем подтверждается и значительным повышением экскреции дофамина. Значительное повышение содержания 5-ГТ отмечается только при тонической форме патологии, в зависимости от типа гиперкинеза происходят разнонаправленные сдвиги в обмене катехоламинов и 5-ГТ, причем более выражены изменения при латероколизе влево [81].

Таким образом, в развитии моторных и немоторных симптомов СК существенное значение может иметь дисбаланс серотонинергической системы, что сподвигнуло нас для выполнения данного клинико-лабораторного исследования.

1.5. Применение ботулотоксина для коррекции моторных и «немоторных» симптомов мышечных дистоний

Для лечения мышечных дистоний используются различные группы лекарственных препаратов, воздействующих на обмен дофамина, норадреналина, ацетилхолина, серотонина, ГАМК, однако их средняя терапевтическая эффективность не превышает 20%.

В течение последних лет в лечении мышечной дистонии наблюдается «золотой период» по эффективной коррекции дистонического гиперкинеза,

что связано с внедрением в медицинскую практику препаратов ботулинического токсина типа А (БТА) [97, 198].

Эффективность как единичных инъекций, так и последующих введений БТА при мышечных дистониях продемонстрирована в Кокрановском обзоре данных 13 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, официальных рекомендациях Европейской федерации неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS, 2011) и Общества двигательных расстройств (Movement Disorders Society, MDS, 2011) [51, 52, 86, 205, 221]. Ботулинотерапия рекомендована при цервикальной дистонии (Класс рекомендации А), блефароспазме (Класс рекомендации В) и других мышечных дистониях [87, 118, 205]. Согласно рекомендациям EFNS (2011) БТА рекомендован в качестве препарата первой линии для лечения фокальных дистоний. Данный метод позволяет устранить патологические сокращения мышц при сохранении их функции. Современные Европейские рекомендации по лечению дистоний приветствуют тактику гибкого интервала между инъекциями, «по запросу пациента», когда наступает снижение эффекта предыдущей инъекции.

При местном введении БТА развивается пресинаптическая блокада выброса ацетилхолина из терминали холинергического периферического синапса и временный парез мышцы [49, 75, 115]. Восстановление передачи нервного импульса происходит постепенно по мере спрутинга новых «дочерних» нервных окончаний и формирования их контактов с постсинаптической мембраной поперечнополосатой мышцы, а затем и восстановления заблокированного «материнского» синапса. Длительность клинического эффекта хемоденервации составляет 8—16 нед [25, 50, 51, 86, 216].

В последние годы высок интерес к другим эффектам БТА, в частности анальгетическому. Изучение эффекта инъекций не только на моторные, но и на сенсорные проявления дистонии показало, что БТА влияет на

афферентные потоки на сегментарно-периферическом и надсегментарном уровне [41].

Инъекции препарата БТА (диспорт) при лечении СК достоверно уменьшают алгический синдром при лечении СК в среднем на 55%. [77]. Антиноцицептивный эффект ботулинотерапии отмечается пациентами раньше миорелаксирующего, уменьшая как миогенный, так и нейропатический компоненты болевого синдрома. [23]. Различная степень уменьшения болевого синдрома может быть объяснена гипотезой ранних структурных изменений при хронизации болевых синдромов [38]. Показано, что интенсивная ноцицептивная импульсация приводит к гибели ингибирующих гамма-мотонейронов в спинном мозге, в норме находящихся в постоянной тонической активности и подавляющих ноцицептивные импульсы. Важным механизмом, обуславливающим стойкость болевого синдрома, является центральная сенситизация [107]. Спазм мышц при СК приводит к активации нейронов заднего рога спинного мозга. Именно образование гиперреактивной структуры в заднем роге с одновременным ослаблением тормозных процессов вследствие сложных нейрофизиологических процессов в мышце, сегментах спинного мозга и супрасегментарных структурах приводят к появлению боли при любой неболевой периферической стимуляции [J165, 220].

Было предложено несколько теорий анальгетического эффекта препаратов на основе ботулотоксина. Наиболее очевидным было предположение, что ослабление мышечного сокращения разрывает порочный рефлекторный круг, что приводит к уменьшению высвобождения различных веществ, сенсibiliзирующих мышечные ноцицепторы. Вероятно, имеет место и не прямое действие. Ботулотоксин влияет на активность интрафузальных мышечных волокон. Поскольку афференты мышечных веретен имеют важные супраспинальные проекции, изменение их активности после инъекций ботулотоксина может изменять активность сенсорных систем на уровне ЦНС [165]. Ряд авторов [150, 151] высказали

предположения о прямом влиянии ботулотоксина на сенсорную систему. Основанием для такого предположения послужили экспериментальные данные об аксональном транспорте меченого радиоактивным изотопом токсина из пресинаптической области в спинной мозг.

Артеменко А.Р. и соавт. [3] отмечают наличие данных о возможном дополнительном противовоспалительном действии БГА, в результате чего возникает сопутствующий анальгетический эффект инъекции в результате блокады высвобождения провоспалительных субстанций в периферическом нервном волокне. Matak I., Laskovic Z. обращают внимание на центральное действие БГА в виде пресинаптической ингибиции ноциогенных нейротрансмиттеров, к числу которых относится и серотонин [178]. Имеются экспериментальные исследования, где демонстрируется способность БГА блокировать транспортные белки, участвующие в медиации провоспалительных нейромедиаторов [3, 91, 121].

Было обнаружено, что ботулинический токсин способен модулировать экспрессию не только ацетилхолина, но и других нейротрансмиттеров, например субстанции Р и энкефалинов, являющихся частью антиноцицептивной системы [151]. Не исключено, влияние ботулотоксина на серотонинергическую систему и ее периферическое гуморальное звено. Данный вопрос также был поставлен перед началом исследования и стал одной из поставленных задач работы.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

Объектом клинико-лабораторного обследования стали 93 пациента с первичной фокальной мышечной дистонией, которые наблюдались в центре диагностики и лечения экстрапирамидных заболеваний ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница» в период 2015-2018 гг. Нозологически пациенты состояли из 2 групп: основная группа – 68 человек со спастической кривошеей (СК, G24.3), группа сравнения – 25 больных с блефароспазмом (БСП, G24.5). По полу среди пациентов преобладали женщины (рис 2.1).

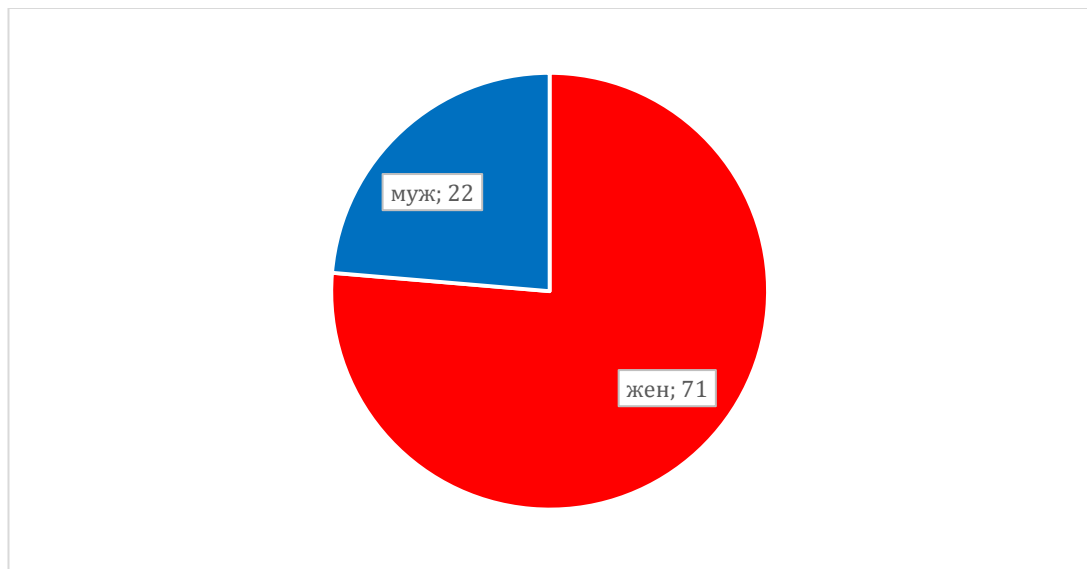


Рис. 2.1. Распределение пациентов с фокальными мышечными дистониями по полу.

Средний возраст обследуемых пациентов составил 60 (51; 68) лет. При распределении по возрастным группам преобладали пациенты 51-70 лет (59 человек, табл. 2.1, рис. 2.2.). Большинство пациентов с цервикальной дистонией составили возрастные группы с 41 до 60 лет, средний возраст – 57 (46; 67) лет.

Таблица 2.1. Распределение по возрастным группам

Возраст	Возрастная группа	Количество пациентов	В том числе со СК	Достоверность, χ^2	В том числе с БСП
		Абс.(%)	Абс.(%)		Абс.(%)
До 40 лет	1	8 (8,6)	7 (10,3)		1 (4,0)
41-50	2	15 (16,1)	15 (22,06)		0
51-60	3	24 (25,8)	17 (25)		7 (28,0)
61-70	4	35 (37,65)	22 (32,35)		13 (52,0)
Более 71	5	11 (11,85)	7 (10,3)		4 (16,0)
Итого		93 (100)	68 (100)		25 (100)

В свою очередь, среди больных с БСП преобладали пациенты старше 61 года, средний возраст больных оказался 65 (60; 69) лет (рис. 2.2.). Возраст начала СК в среднем составил 44,5 (35; 52,5) года. Дебют БСП в среднем приходился на 54 (51; 62) года.

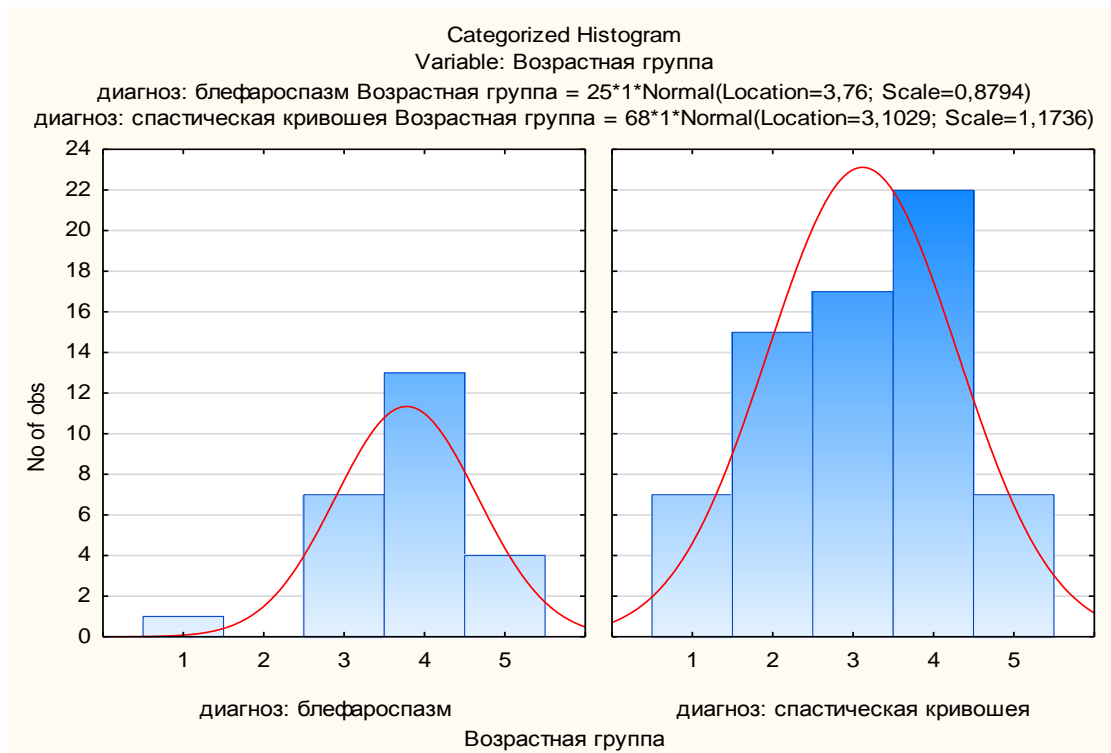


Рис.2.2. Гистограмма возрастных групп пациентов с фокальными мышечными дистониями.

Относительно места жительства: большинство - 71 человек - проживали в городе. По семейному положению 63 больных были замужем или женаты,

20 – одинокие. По степени трудоспособности практически половина пациентов имели инвалидность 2-3 степени.

Отягощенный наследственный анамнез удалось выяснить у 8 пациентов основной группы, у родственников которых наблюдались легкие проявления дистонии, как правило в виде дрожания головы. Диагностика первичной фокальной мышечной была основана на клинико-анамнестических данных. Вторичный генез дистонии исключался с помощью оценки неврологического статуса, рутинных лабораторных и нейровизуализационных исследований. Своевременная диагностика дистонии была затруднительной, у 52 пациентов основной группы диагноз СК был установлен от 1,5 до 7 лет после истинного дебюта заболевания.

1 визит



Рис.2.3. Дизайн исследования.

По дизайну исследование представляло собой проспективное, сравнительное, рандомизированное, динамическое исследование (рис. 2.3.). Пациентов обследовали дважды до и через 1 месяц после ботулинотерапии.

Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек, соответствующих по полу и возрасту группам исследования. Медиана возраста составила 55 (48; 66) лет ($p=0,9$). Группа состояла из 11 женщин и 4 мужчин. Критериями включения в эту группу являлись: отсутствие гиперкинезов и других неврологических заболеваний с вовлечением двигательной сферы, отсутствие болевых ощущений любой локализации за последний месяц; возраст от 38 до 68 лет; отсутствие клинических признаков соматических и психических заболеваний. Все обследуемые были подробно проинформированы о проводимом исследовании и подписали информированное согласие для участия в соответствии с этическим стандартом пересмотренного варианта Хельсинкской декларации 2002 г. по проведению биомедицинских исследований на людях [71].

На проведение исследования получено разрешение Локального Этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России и информированное согласие пациента на участие.

2.2. Методы исследования

Клиническое обследование включало оценку жалоб, анамнеза, оценку антропометрических данных. При оценке жалоб внимание уделялось как моторным, так и «немоторным» проявлениям заболевания.

Анамнестические сведения включали данные анамнеза жизни, анамнеза заболевания, перечня сопутствующих заболеваний и применяемых лекарственных средств для коррекции гиперкинеза. Важными в анамнезе заболевания были данные о дебюте клинических проявлений, первоначальных диагнозах, характере прогрессирования, особенностях

течения заболевания до и в процессе ботулинотерапии, исходной симптоматике на момент его начала и модификация гиперкинеза в процессе лечения. Особо внимательно изучался тремор, болевой синдром, эмоциональная сфера, качество жизни пациентов.

Исследование неврологического статуса с детальным анализом дистонических движений, тремора, корригирующих жестов проводилось всем пациентам. Выраженность гиперкинеза, подробные характеристики, сопутствующие симптомы определялась у пациентов с цервикальной дистонией с помощью шкалы «Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale» (TWSTRS), у пациентов с БСП - «Jankovic Rating Scale» (JRS).

2.2.1. Оценка степени тяжести и клинических проявлений дистонии

Шкала «Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale» (TWSTRS), предложенная Consky E.S. (1994), переводится на русский язык как рейтинговая шкала спастической кривошеи западного Торонто [119]. См. приложение 1. Шкала получила широкое применение, ее отдельные разделы использовались в десятках исследований по оценке эффективности препаратов БТА, другой фармакотерапии и хирургических методов лечения при СК [87, 167].

Шкала включает 3 раздела, позволяющие оценить отдельные аспекты цервикальной дистонии: тяжесть (0-35 баллов), инвалидизацию (0-30 баллов), боль (0-20 баллов). Общая оценка по шкале TWSTRS от 0 до 85 баллов отражает сумму оценок по 3 разделам. Первый раздел описывает клинические проявления СК и состоит из 11 пунктов. В ходе оценки определяются наличие и выраженность основных видов СК: ротация, наклон головы к плечу, вперед, назад, а также подъем плеча. Кроме этого, первый раздел шкалы TWSTRS позволяет определить наличие бокового или продольного смещения головы и шеи. Также возможно охарактеризовать частоту проявления симптомов ЦД по 5 вариантам их возникновения.

Немаловажным является возможность описать наличие корригирующих жестов, амплитуду движений головы и шеи без их использования. В последнем пункте определяется время, в течение которого пациент может удерживать голову повернутой на 10° от обычного положения, не прибегая к приемам для уменьшения дистонии [66]. Во втором разделе шкалы TWSTRS оценивается степень инвалидизации пациентов с ЦД. Этот раздел содержит 6 пунктов, касающихся различных быденных сфер жизнедеятельности пациента с ЦД. Каждый пункт может иметь оценку от 0 до 5 баллов. В ходе оценки определяется, насколько у пациента сохранена возможность выполнять те или действия, приходится ли ему прибегать к использованию КЖ или помощи посторонних лиц. В первом пункте определяется влияние заболевания на профессиональную деятельность или способность вести домашнее хозяйство. В следующем пункте оценивается, насколько ЦД нарушает функции самообслуживания, такие как еда, одевание, мытье, бритье, уход за лицом и др. В ходе оценки определяется возможность пациента управлять автомобилем (или ехать в качестве пассажира), читать, смотреть телевизор. Также оцениваются действия, требующие выхода за пределы дома, такие как прогулки, походы в магазины, кино, рестораны и др. [51]. В последнем разделе шкалы TWSTRS определяется интенсивность болевого синдрома, который очень часто встречается у пациентов с ЦД [66; 113]. По третьему разделу оценивается боль при ЦД за неделю, предшествующую опросу, ее наименьшее, обычное и максимальное значение (от 0 до 10 баллов). Также определяется продолжительность боли, и насколько боль нарушает трудоспособность пациента с ЦД. Максимальный балл по этому разделу – 20 баллов. Оценка производится по каждому разделу шкалы TWSTRS независимо друг от друга, а затем баллы суммируются, так что максимальная оценка в итоге может иметь разброс от 0 до 85 баллов [88].

Шкала Tsui (Приложение 2) позволяет оценить амплитуду и длительность непрерывных движений, наличие и выраженность симптомов

тремора [223] и является одной из первых шкал, разработанных для оценки эффективности ботулинотерапии у пациентов со СК [167]. Она проста в использовании, содержит всего 4 раздела и была предложена Джозефом Тцуи в 1986 году для оценки динамики симптомов на фоне лечения БТА [222]. Шкала Tsui кроме клинической характеристики СК, позволяет учесть тяжесть и постоянство симптомов. Четвертый пункт шкалы позволяет оценить дистонический тремор головы, его выраженность и длительность. В большинстве исследований встречается одновременное использование двух шкал – TWSTRS и Tsui для оценки симптомов СК [214]. Именно шкала Tsui позволяет охарактеризовать дистонический тремор головы, который часто встречается у пациентов со СК и требует оценки до и после лечения БТА [167].

Шкала Jankovic (Jankovic Rating Scale - JRS) оценивает тяжесть (0-4 балла) и частоту (0-4 балла) спазмов при блефароспазме с общей оценкой от 0 до 8 баллов. Шкала Blepharospasm Disability Index (BSDI) для оценки влияния гиперкинеза на сферы жизнедеятельности и повседневную активность [164, 165].

2.2.2. Оценка болевого синдрома

Для оценки боли у больных со СК использовались устный опрос, визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ), III часть стандартизированной бальной шкалы спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS), оценивающая интенсивность боли.

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [7, 8] представляет собой линию длиной 10 см, на которой пациенту предлагают сделать отметку, соответствующую интенсивности испытываемой боли в данный момент. Расстояние между началом шкалы «нет боли» и сделанной пациентом отметкой измеряют в сантиметрах и переводят в баллы. По ВАШ 0 баллов – нет боли, 10 баллов – максимальная ее интенсивность.

Для диагностики невропатического компонента боли использовали опросник «Paindetect» [20], который позволяет оценить характер боли, наличие ощущений жжения, покалывания, прохождения электрического тока, чувствительности при прикосновении, легком давлении, воздействии теплой или холодной температуры в зоне боли (по 6-ти бальной системе – 0 до 5). Опросник объединяет схему распределения болевых расстройств в виде картинки со шкалой ВАШ и опросником, направленным на выявление спонтанных и вызванных симптомов невропатической боли.

Сумма баллов 19 и более означает высокую вероятность наличия у пациента невропатического компонента боли (более 90%). От 13 до 18 баллов — результат неопределенный, однако невропатический болевой компонент может иметь место. До 12 баллов включительно – наличие невропатического компонента боли маловероятно (менее 15%). Шкала также помогает оценить динамику болевого синдрома, ее локализацию и интенсивность [55].

2.2.3. Исследование психовегетативного статуса

Для исследования эмоционально-личностной и вегетативной сферы использовали следующие тесты: шкала депрессии Бека, тест Спилбергера-Ханина для оценки реактивной и личностной тревожности, оценка вегетативных изменений осуществлялась с помощью опросника А.М. Вейна.

Для выявления депрессии применялась шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory), предложенная А.Т. Беком в 1961 г. [96] Использование шкалы Бека в клинической практике показало его высокую эффективность при скрининговых и предварительных обследованиях. Опросник, включает в себя 21 категорию симптомов и жалоб. Каждая категория состоит из 4-5 утверждений, соответствующих специфическим проявлениям/ симптомам депрессии. Эти утверждения ранжированы по мере увеличения удельного вклада симптома в общую степень тяжести депрессии. В соответствии со степенью выраженности симптома, каждому пункту присвоены значения от 0

(симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Некоторые категории включают в себя альтернативные утверждения, обладающие эквивалентным удельным весом. Опросник заполняется пациентом самостоятельно. Показатель по каждой категории рассчитывается следующим образом: каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 3 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. Суммарный балл составляет от 0 до 62 и снижается в соответствии с улучшением состояния.

При интерпретации данных учитывается суммарный балл по всем категориям.

- 0-9 – отсутствие депрессивных симптомов
- 10-15 – легкая депрессия (субдепрессия)
- 16-19 – умеренная депрессия
- 20-29 – выраженная депрессия (средней тяжести)
- 30-63 – тяжелая депрессия

Градуально оценивается выраженность 21 симптома депрессии. Пункты 1-13 – когнитивно-аффективная субшкала (С-А) Пункты 14-21 – субшкала соматических проявлений депрессии (S-P).

Определение тревожности проводили по шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера (США), которая является единственной методикой, позволяющей дифференцированно измерять тревожность, как личностное свойство, так и как состояние. В нашей стране шкала употребляется в модификации Ю.Л. Ханина [26, 69]. Бланк шкал самооценки Спилбергера – Ханина включает в себя 40 вопросов – рассуждений, 20 из которых предназначены для оценки уровня ситуативной (реактивной РТ) и 20 – для оценки личностной тревожности (ЛТ). Показатель ситуативной (реактивной) и личностной тревожности подсчитывается по формуле:

$$PT = \sum_1 - \sum_2 + 50, \text{ где}$$

\sum_1 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18;

\sum_2 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20.

$$ЛТ = \sum_1 - \sum_2 + 35, \text{ где}$$

\sum_1 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40;

\sum_2 - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39.

Если тревожность не превышает 30 баллов – это свидетельствует о низкой тревожности. Если сумма баллов находится в интервале 31-45, то это означает умеренную тревожность. При 46 баллах и более - тревожность высокая.

Для выявления вегетативных изменений использовался опросник предложенный А.М. Вейном в 1991 году, по методике которого обследуемый подчёркивает соответствующий ответ «да» или «нет». Для количественной оценки имеющегося признака была проведена экспертная оценка вегетативных симптомов посредством баллирования каждого признака, по его удельной массе среди различных симптомов СВД на этом основании соответствующее количество баллов от 1 до 10 было присвоено каждому симптому в случае положительного ответа на соответствующий вопрос. Математическая оценка результатов такого анкетированного исследования, свидетельствует о том, что общая сумма баллов, полученная при исследовании признаков по вопроснику у здоровых людей не должна превышать 15, в случае превышения можно говорить о СВД [11].

2.2.4. Оценка качества жизни

В последние десятилетия понятие «качество жизни» (КЖ) стало неотъемлемой частью здравоохранения, прочно вошло в клинические и медико-социальные исследования. Для оценки КЖ нами использован опросник Medical Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36) [47, 228]. 36 пунктов опросника сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют два показателя: физическое и психическое благополучие. Результаты представляются таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень КЖ. Количественно оцениваются следующие показатели:

1. *Физическое функционирование (Physical Functioning - PF)*, отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т.п.). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что физическая активность пациента значительно ограничивается состоянием его здоровья.

2. *Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning- RP)* – влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей). Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность значительно ограничена физическим состоянием пациента.

3. *Интенсивность боли (Bodily pain - BP)* и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента.

4. *Общее состояние здоровья (General Health - GH)* - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения. Чем ниже бала по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья.

5. *Жизненная активность (Vitality - VT)* подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении пациента, снижении жизненной активности.

6. *Социальное функционирование (Social Functioning - SF)*, определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение). Низкие баллы свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния.

7. *Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role- Emotional - RE)* предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т.п.). Низкие показатели по этой шкале интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния.

8. *Психическое здоровье (Mental Health - MH)*, характеризует настроение наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций. Низкие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии.

Результаты предоставляются в виде оценок в баллах по этим 8 шкалам в диапазоне от 0 до 100, где более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

Шкалы можно сгруппировать в два интегральных показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья»:

1. Физический компонент здоровья (Physical health – PH)

Составляющие шкалы: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья

2. Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)

Составляющие шкалы: психическое здоровье, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, социальное функционирование, жизненная активность.

Для каждого показателя определено минимальное, максимальное значения и возможный диапазон значений (табл. 2.1.).

Таблица 2.1. Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36.

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF)	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP)	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10

Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

Упрощенная формула вычисления значений (для каждого показателя в отдельности, учитывая перекодировку в ряде вопросов): [(реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя)] : (возможный диапазон значений) *100 [47].

При подсчете значений общих показателей «Физический компонент здоровья (Physical health – PH)» и «Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)»

1) Определяются Z-значения по восьми шкалам опросника по формулам:

$$PF-Z = (PF - 84,52404) / 22,89490$$

$$RP-Z = (RP - 81,19907) / 33,797290$$

$$BP-Z = (BP - 75,49196) / 23,558790$$

$$GH-Z = (GH - 72,21316) / 20,16964$$

$$VT-Z = (VT - 61,05453) / 20,86942$$

$$SF-Z = (SF - 83,59753)/22,37642$$

$$RE-Z = (RE - 81,29467)/ 33,02717$$

$$MH-Z = (MH - 74,84212)/ 18,01189$$

2) Подсчитывается значение показателя «Физический компонент здоровья (PH)» по формуле: $PH_{sum} = (PF-Z * 0,42402) + (RP-Z * 0,35119) + (BP-Z * 0,31754) + (SF -Z * - 0,00753) + (MH-Z* -0,22069) + (RE-Z * -0,19206) + (VT-Z * 0,02877) + (GH-Z * 0,24954)$ $PH = (PH_{sum} * 10) + 50$

3) Подсчитывается значение показателя «Психический компонент здоровья (MH)» по формуле: $MH_{sum} = (PF-Z * -0,22999) + (RP-Z * -0,12329) + (BP-Z * -0,09731) + (SF * 0,26876) + (MH-Z* 0,48581) + (RE-Z * 0,43407) + (VT-Z * 0,23534) + (GH-Z * -0,01571)$ $PH = (MH_{sum} * 10) + 50.$

2.2.5. Определение концентрации серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови

Количественное содержание серотонина (нг/мл) в сыворотке и тромбоцитах крови определялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Серотонин ELISA (Serotonin ELISA, IBL, Hamburg) [83, 169]. Преимуществом данного метода является его высокая эффективность и точность.

Для исследования серотонина сыворотки использовали негепаринизированную периферическую кровь, взятую натощак из локтевой вены в стерильных условиях в количестве 5 мл. Для получения сыворотки образцы центрифугировали при 3000 об/мин при комнатной температуре, а затем замораживали при температуре не менее - 20 градусов и хранили до 3-6 месяцев.

Более 98% циркулирующего серотонина находится в тромбоцитах, из которых он освобождается при свертывании крови. Для определения его количества кровь собирали из вены в пластиковые пробирки с добавлением антикоагулянта. Образцы центрифугировали при комнатной температуре в

течение 10 минут при 200 об/мин. Супернатант, представляющий собой обогащенную тромбоцитами плазму (PRP), переносили в другую пробирку и подсчитывали в ней концентрацию тромбоцитов. Затем к 100 мкл PRP (с концентрацией тромбоцитов от 350000 до 500000 клеток/мкл) добавляли 900 мкл физиологического раствора и центрифугировали в течение 10 минут при 4 градусах и 4500 оборотах/мин. Супернатант, представляющий собой плазму свободную от тромбоцитов (PEP), убирали, а к осадку тромбоцитов добавляли 200 мкл бидистиллированной воды. Полученные таким образом образцы, содержащие лизированные тромбоциты, хранили замороженными до 6 месяцев. После размораживания удаляют мембранную фракцию центрифугированием в течение 2 мин при 10000 x g и при комнатной температуре.

Принцип метода. Метод определения серотонина состоит из двух последовательных процедур:

- химическая модификация серотонина сыворотки крови путем дериватизации его в N-ацилсеротонин, совмещенная с разведением образца;
- собственно определение количественного содержания серотонина.

Процедура основана на принципах конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа (конкурентной ELISA). Биотинилированный и небитинилированный антиген конкурируют за ограниченное число связывающих мест специфических антител, иммобилизированных на твердой фазе. Количество биотинилированного антигена, связывающегося с этими антителами, обратно пропорционально концентрации анализируемого вещества в образце. После установления равновесия и отмывания несвязанного антигена связанный антиген метят антителами к биотину, конъюгированными с щелочной фосфатазой. Его количество регистрируют фотометрически после проведения реакции с п-нитрофенилфосфатом.

Методика состоит из 16 последовательно проводимых операций и проводится в течение двух дней.

Подготовка образцов к анализу. Выполнялась в стеклянных пробирках, куда вносится 20 мкл образцов. В пробирки добавлялось по 100 мкл разводящего буфера, с последующим перемешиванием на вортексе. Добавляли по 25 мкл ацетилирующего реагента 1 (3%) в каждую пробирку, с последующим перемешиванием и инкубацией при 37 град.-15 мин. Затем добавляли по 4 мл разводящего буфера, с последующим перемешиванием и отцентрифугированием выпавших в осадок белков (10 мин при 1500xg). Для процедуры ELISA) отбирали по 50 мкл супернатантов.

Процедура анализа. В лунки микротитровальных планшетов вносили по 50 мкл ацилированных образцов и стандартов. В них же добавляли по 50 мкл антисыворотки, с последующим встряхиванием. Затем планшет накрывали специальной фольгой и инкубировали 16-20 часов при 2-8 град. Затем каждую лунку промывали три раза Промывочным буфером. Далее добавляли по 150 мкл разведенного Ферментного конъюгата и инкубировали при комнатной температуре со встряхиванием на орбитальном шейкере -120 мин. Снова следовало трехкратное промывание лунок. Вносили по 200 мкл Субстратного раствора, с последующей инкубацией на шейкере 60 мин (при комнатной температуре). Реакцию останавливали добавлением во все лунки по 50 мкл Останавливающего раствора и в 60-минутный интервал времени после остановки реакции в лунках измеряли оптическую плотность (ОП) при 405 нм с помощью фотометра-ридера для микротитровальных планшетов (длина волны сравнения 600-650 нм).

Расчет проводили при помощи калибровочного графика, полученного на основе ОП стандартов, с различной концентрацией ацилированного серотонина, где по оси ординат – значение полученной ОП ($ОП = ОП_{экпер} - ОП_{Субстратного\ бланка}$), а по оси абсцисс – концентрация серотонина в нг\мл (Рис.).

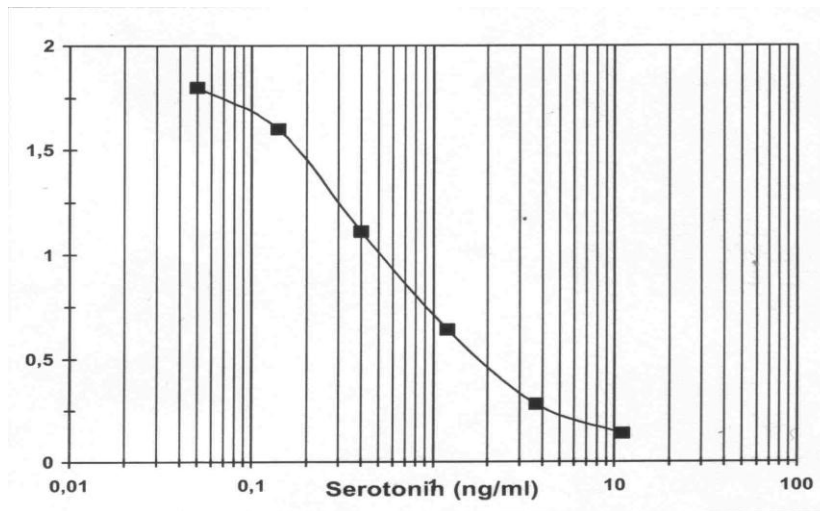


Рисунок 2.4. Калибровочный график для определения концентрации серотонина по значениям оптической плотности.

Полученную концентрацию умножали на 107 – именно во столько раз произошло разведение образцов во время подготовки к анализу. Получали концентрацию серотонина в нг/мл как в сыворотке, так и в тромбоцитах крови. Расчет концентрации серотонина в тромбоцитах: так как концентрация тромбоцитов в PRP составляет 3×10^5 в 1 мкл, а в пробу вносят 20 мкл экстракта или 10 мкл PRP, значит, на пробу приходится 3×10^6 тромбоцитов. Умножив это число на фактор разведения 50, получим количество тромбоцитов в 1 мл ($0,15 \times 10^9$). Тогда концентрацию Серотонина можно выразить как: $50 \text{ нг} \times 1,0 \times 10^9 / 0,15 \times 10^9 = 333 \text{ нг} / \times 10^9$ тромбоцитов.

Данный раздел работы выполнялся на базе диагностической лаборатории «МедЛабэкспресс» при непосредственной технической и консультативной помощи врача-лаборанта Ольги Юрьевны Ненашевой, которым мы приносим искреннюю благодарность за сотрудничество.

2.3. Методы лечения пациентов

Основным методом лечения пациентов основной группы со СК и группы сравнения с БСП была ботулинотерапия. Использовали

ботулинический токсин типа А (торговые названия Диспорт и Ксеомин). Мышцы-мишени определяли по результатам клинического обследования. Фото- и видеозапись выполняли до проведения инъекций и спустя 4 недели при повторном осмотре пациента и оценке достигнутого эффекта. В эти же сроки оценивали динамику дистонической симптоматики по оценочным шкалам

2.4. Статистическая обработка данных

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны непараметрическими методами статистики на IBM-совместимом компьютере с применением интегрированных программ Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc, USA). Статистический анализ включал описательную и сравнительную статистику. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха между 25 и 75 перцентилями. Для сравнения двух независимых ненормально распределенных выборок использовали U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), а для сравнения двух зависимых ненормально распределенных выборок применяли тест Уилкоксона (Wilcoxon matched pair test). Анализ зависимостей осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. Существенность различий в показателях оценивалась относительно условных уровней значимости, более 0,05 [57].

3 ГЛАВА. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ ДИСТОНИЯМИ ДО ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов основной группы со спастической кривошеей до лечения

В процессе диссертационной работы обследованы 68 пациентов основной группы со спастической кривошеей (СК, G24.3), среди которых было 50 женщин (73,5%) и 18 мужчин (26,5%). Медиана возраста составила 57 (46; 67) лет. Возраст дебюта СК у пациентов в среднем приходился на возраст 44,5 (35; 52,5) года. Длительность заболевания колебалась от 0,5 до 35 лет, в среднем составила 13 (7; 12).

Диагноз идиопатической фокальной мышечной дистонии (устанавливался в соответствие с клиническими рекомендациями (Орлова, 2016) путем клинико-anamnestического исследования, проведения нейровизуализационных исследований для исключения вторичной дистонии в спорных случаях. Своевременная диагностика дистонии была затруднительной, у 52 пациентов основной группы диагноз СК был установлен от 1,5 до 7 лет после истинного дебюта заболевания. Первоначальными диагнозами в большинстве случаев фигурировали дорсопатия шейного отдела позвоночника, миофасциальные боли в области шеи.

Отягощенный наследственный анамнез удалось выяснить у 8 пациентов основной группы, у родственников которых наблюдались легкие проявления дистонии, как правило в виде дрожания головы, диагностировать которую у 6 из них получилось впервые.

Пациенты со СК предъявляли жалобы на произвольный поворот и/или наклон головы, боли и напряжение мышц шеи, дрожание головы, чувство дискомфорта в шее.

Подробный анализ двигательного рисунка гиперкинеза, отраженный в шкале TWRSTR, показал (табл. 3.1), что у пациентов преобладал тортиколлис, который в различной степени выраженности имел место у 62 (91%) пациентов. Поворот головы влево наблюдался у 33 пациентов, вправо – у 29. Различий по полу, возрасту и наличию тремора в группах с разной латерализацией тортиколлиса нами не выявлено.

По степени выраженности ротации преобладали пациенты с незначительной (22 человека, 32%) и умеренной (21 пациент, 30,9%) ее степенью. Легкую степень тортиколлиса имели 11 пациентов (16,2%), тяжелую степень с ротацией головы на $\frac{3}{4}$ амплитуды – 8 человек (11,8%).

Таблица 3.1 Клиническая характеристика гиперкинеза у пациентов со спастической кривошеей до лечения

Неврологические симптомы	Количество пациентов	Процент от 68 пациентов
Ротация (влево или вправо)	62	91,2%
Наклон (вправо или влево)	55	80,1%
Антеколлис	19	28%
Ретроколлис	16	23,5%
Сдвиг латеральный	8	11,7%
Сдвиг продольный	6	8,8%

Не менее часто при исследовании двигательного стереотипа гиперкинеза в обследованной группе пациентов наблюдался латероколлис, его констатировали у 55 пациентов (80,1%) со СК. 33 пациента имели наклон головы вправо, и, соответственно, 22 влево. Степень выраженности латероколлиса чаще была либо слабовыраженная (29 человек), либо умеренная (17 пациентов). Однако в 9 случаях наблюдался сильно выраженный наклон головы 3 степени. Достоверных различий по латерализации гиперкинеза среди мужчин и женщин, зависимость от наличия либо отсутствия дрожания головы не выявлено.

Элементы антеколлиса, в большинстве случаев слабовыраженного наблюдали у 19 больных основной группы. Ретроколлис встречался еще менее часто, был выявлен наряду с тортиколлисом либо латероколлисом у 16 человек, в 14 случаях имел легкую степень выраженности.

Шифт или смещение в латеральную сторону имели 8 пациентов, в продольной плоскости – 6 человек.

По продолжительности присутствия непроизвольного сокращения мышц шеи до ботулинотерапии 50 пациентов (73,5%) отметили постоянное отклонение от нормы ($>75\%$ времени), 14 больных со СК имели балл 8, что означало часто возникающее отклонение (50-75% времени), преимущественно максимальное и 4 человека имели умеренные периодические проявления гиперкинеза, занимающие по продолжительности 25-50% времени. Средняя продолжительность присутствия гиперкинеза в группе обследованных в течение дня в баллах составила 9,35.

При изучении эффекта корригирующих жестов нами выявлено, что в 44 случаях (64,7%) при их использовании возникает частичная кратковременная коррекция дистонии. Незначительную коррекцию при использовании корригирующих жестов, в том числе, отсутствие эффекта от их использования продемонстрировали 23 больных (33,8%). Напротив, существенную помощь с полной коррекцией гиперкинеза от корригирующего классического приема показал только один пациент с тортиколлисом.

Характерный для пациентов со СК подъем плеча у большинства пациентов (50 человек, 73,5%) присутствовал: в 38 случаях в легкой степени ($<1/3$ возможной амплитуды), у 11 человек в умеренной степени ($1/3-2/3$ возможной амплитуды), наблюдается постоянно ($>75\%$ времени). У 1 больного отмечен выраженный подъем плеча ($>2/3$ возможной амплитуды) со смещением вперед, наблюдающийся постоянно. У 18 пациентов основной группы наблюдения поднятия плеча не было. У 20 пациентов со СК с наличием данного моторного феномена отмечен тремор головы.

Оценка амплитуды движений, т.е. возможности пациента без помощи корригирующих жестов совершить поворот головы в противоположную сторону, показала ограничения у 49 пациентов в разной степени выраженности, у двоих из них наблюдалась совершенная неспособность повернуть голову. 19 больных продемонстрировали способность выполнить полный поворот головы в противоположную сторону. В 13 случаях время, в течение которого пациент мог удержать голову в нормальном положении без корригирующего приема составляло менее 15 секунд, что свидетельствует о тяжелой степени гиперкинеза. У 24 человек возможность удержать голову составила более 60 секунд.

Общая степень выраженности спастической кривошеи по 1 разделу шкалы TWSTRS составила 19,0 (16,0; 23,0). Большинство пациентов (49 человека, 72%) имели среднюю степень выраженности СК. У 16 человек сумма баллов по шкале TWSTRS превышала 25, что свидетельствует о крайне выраженности гиперкинеза.

Второй раздел шкалы TWSTRS определяет влияние дистонии на различные сферы жизнедеятельности пациентов, характеризуя качество жизни. Среди 68 обследованных пациентов основной группы со СК 66 (97%) отметили влияние заболевания на профессиональную деятельность и способность вести домашнее хозяйство. 52 пациента (76,5%) указали, что СК нарушает функции самообслуживания, такие как еда, одевание, мытье, бритье, уход за лицом и др. Влияние гиперкинеза в той или иной степени на возможность пациента управлять автомобилем или ехать в качестве пассажира отмечена в 21 случае (31%), на возможность читать – у 60 (88,2%) пациентов, на трудности при просмотре телевизионных программ – также у 60 человек (88,2%). Кроме того, 60 пациентов (88,2%) подчеркнули наличие трудностей в производстве действий, требующих выхода за пределы дома в общественные места. Общий балл по разделу влияния на жизнедеятельность составил 10,5 (7,5; 14).

В третьем разделе шкалы медиана интенсивности боли у пациентов с цервикальной дистонией составила 4 (3; 5,25) баллов. По продолжительности пациенты распределились равномерно по всем четырем группам. Также все пациенты в той или иной степени отметили неспособность купировать болевой синдром. Медиана общего балла интенсивности боли и ее влияния на качество жизни пациентов с дистонией по третьему разделу составила 9,95 (5,875; 11,875).

ВАШ боли, характеризующая субъективные болевые ощущения, до лечения в среднем составила 4,5 (3,0; 6,0) баллов. Шкала PainDetect, оценивающая нейропатический компонент болей в шее не превышала порог нейропатии и была 14,25 (7,25; 16,5) баллов.

Общий балл дистонии по шкале TWSTRS, суммируя все разделы, оказался равен 38,75 (29,0; 47,625). Внутригрупповой анализ показал достоверную разницу общего балла дистонии при сравнении по полу (рис. 3.1). У мужчин средний (42,625 (38,75; 52,0) балл был выше ($p < 0,05$), чем у женщин (37,0 (26,25; 47,5).

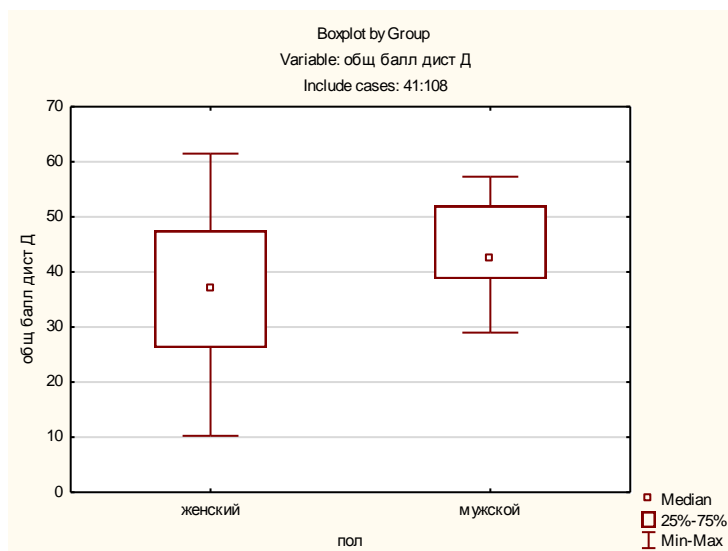


Рис. 3.1. Сравнение общего балла дистонии по полу.

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость влияния болевого синдрома по ВАШ на общий балл инвалидизации ($R=0,505055$, $p < 0,05$, рис. 3.2.) и общий балл дистонии ($R=0,564027$, $p < 0,05$).

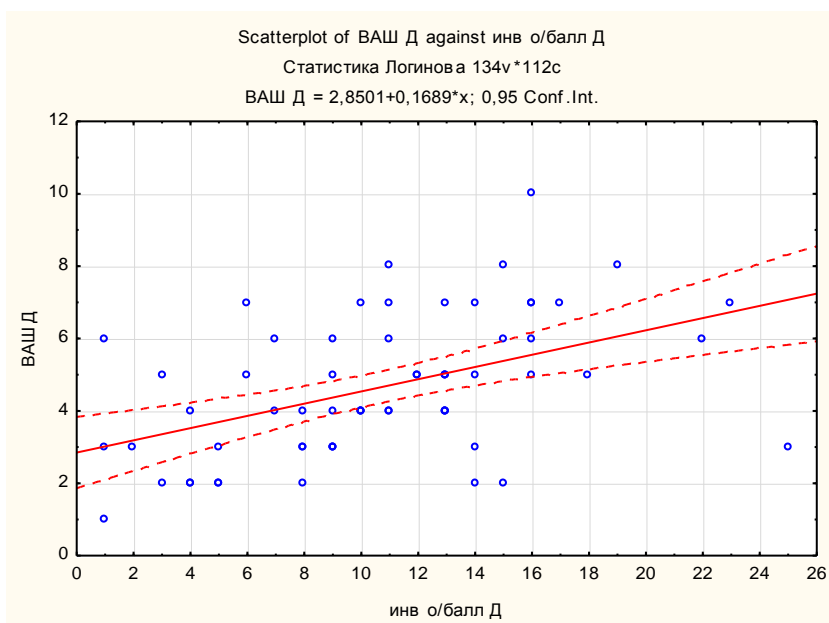


Рис.3.2. Корреляционная зависимость общего балла инвалидизации от степени интенсивности болевого синдрома.

Кроме того, получена корреляционная зависимость высокой степени общего балла инвалидизации от интенсивности боли ($R=0,869128$, $p<0,05$) по 3 разделу шкалы TWSTRS (рис. 3.3.).

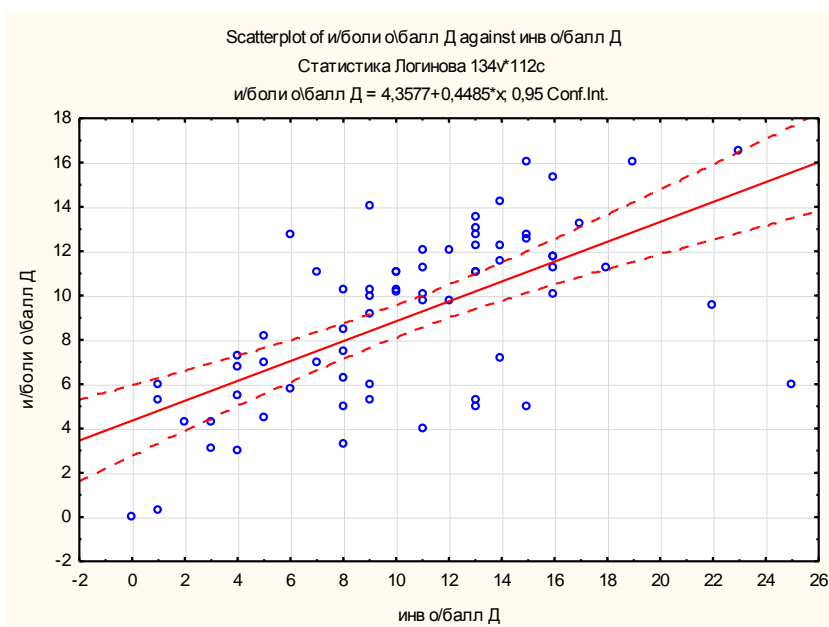


Рис. 3.3. Корреляционная зависимость общего балла инвалидизации от степени интенсивности боли по шкале TWSTRS.

Особое внимание обращали на наличие тремора головы у пациентов со СК. Клоническую либо клонико-тоническую форму СК, сопровождающуюся дрожанием, имели 34 пациента, что составило 50%. Среди них у 18 пациентов тремор имел легкую интенсивность, у 16 человек – тяжелую степень выраженности. У 26 больных данной формой ФМД тремор имел постоянный характер. Средний балл по шкале TSUI составил 10 (7; 12).

Таблица.3.2 Сравнительная характеристика пациентов со СК с наличием и отсутствием тремора

variable	Kolmogorov-Smirnov Test (Статистика Логинава) By variable дрожание Marked tests are significant at $p < ,05000$		
	p-value	Me (Q1;Q3) СК с тремором, N=34	Me (Q1; Q3) СК без тремора, N=34
Общий балл гиперкинеза (1 раздел)	$p < .10$	18 (15; 21)	20 (17,0; 26,0)
TSUI, балл	$p > .10$	11 (8; 12)	9,0 (7,0; 12,5)
Инвалидизация, балл (2 раздел)	$p < .025$	8,725 (5,25; 10,0)	13 (6,25; 14,5)
Интенсивность боли, балл	$p < .10$	3,375 (2,5; 5,25)	4,25 (3,25; 5,25)
Боль, общий балл (3 раздел)	$p > .10$	7,85 (5,0; 11,25)	11,0 (7,0; 12,25)
Общий балл дистонии	$p < .005$	34,25 (26,25; 40,0)	42,0 (37,0; 51,25)

При наличии тремора менее значимым оказалось как влияние дистонии на жизнедеятельность пациентов, так и на общий балл дистонии по шкале TWSTRS (рис.3.4)

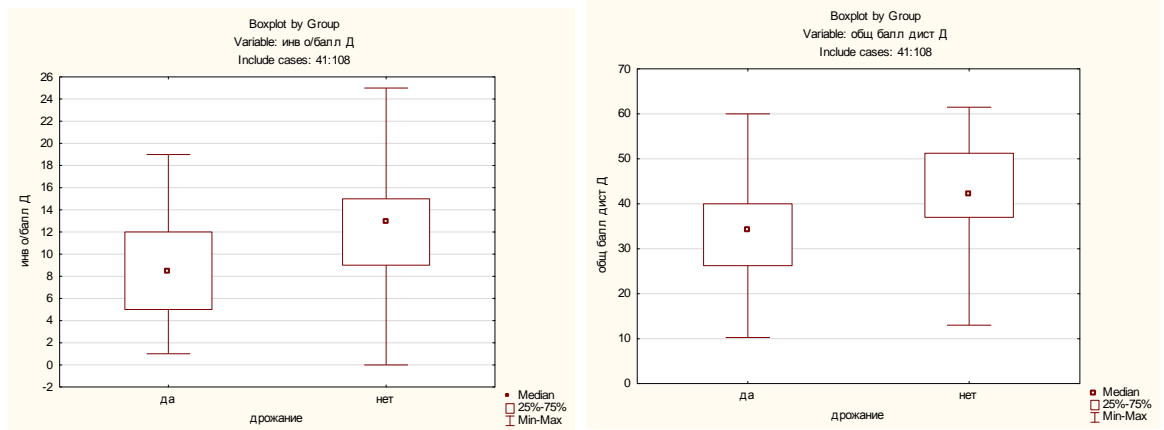


Рис. 3.4. Влияние тремора на жизнедеятельность пациентов и общий балл дистонии.

Таким образом, пациенты основной группы в целом имели дистонию средней и тяжелой степени тяжести со среднеинтенсивным болевым синдромом в мышцах шеи, коррелирующим с общим баллом дистонии при СК, общим баллом инвалидизации, степенью депрессии. В половине случаев, когда СК сопровождается дистоническим тремором головы, заболевание протекает менее тяжело, чем у пациентов с тонической формой заболевания.

3.2. Клиническая характеристика пациентов группы сравнения с блефароспазмом до лечения

Нами обследовано 25 больных с блефароспазмом (БСП, G24.5), которые представили группу сравнения. Среди них было 4 мужчины (16%) и 21 женщина (84%), средний возраст составил 65 (60; 69) лет. Возраст дебюта БСП у пациентов в среднем приходился на возраст 54,0 (51,0; 62,0) года. Длительность заболевания колебалась от 0,5 до 35 лет, в среднем составила 13 (7; 12).

Диагноз БСП устанавливался в соответствие с клиническими рекомендациями [Орлова, 2016] путем клиничко-анамнестического исследования, проведения инструментальных (ЭНМГ) и нейровизуализационных исследований (КТ средостения) для исключения миастении в спорных случаях.

По тяжести БСП в группе сравнения преобладали пациенты с умеренной (9 человек, 36%) и тяжелой степенью (10 человек, 40%) спазма век с явлениями инвалидизации. Учащенное моргание при провокации светом, ветром присутствовало лишь в 2 случаях, еще 4 пациента испытывали легкое спонтанное трепетание век.

По частоте проявлений БСП большинство пациентов имели либо спазм век в течение более 1 минуты (11 человек, 44%), либо функциональную слепоту вследствие персистентного закрытия глаз (блефароспазм) в течение более 50% периода бодрствования (8 человек, 32%). Незначительно учащенное моргание присутствовало у 1 пациента и трепетание век в течение менее 1 минуты у 5 больных.

Общий балл дистонии по шкале Jankovic (Jankovic Rating Scale – JRS) у пациентов в группе до применения ботулинотерапии составил 6,0 (5,0; 7,0) баллов.

Оценка влияния гиперкинеза на сферы жизнедеятельности показала следующее: возможность управления автомобилем утрачена в той или иной степени у 6 пациентов, которые ранее были автомобилистами. 19 человек не имели возможности управлять транспортными средствами и не отметили затруднений в этой сфере. Нарушение функции чтения, возможности совершать покупки в той или иной степени отметили 24 человека (96%). Так, полная невозможность чтения и похода за покупками выявлена у 4 больных. Большинство обследованных (24 человека, 96%) чувствуют дискомфорт и затруднения в повседневной деятельности, в 22 случаях отмечена невозможность смотреть телевизионные программы. У 21 пациента имеются трудности при ходьбе пешком, из них у 13 человек присутствует функциональная слепота и необходимость постоянной посторонней помощи при передвижении на улице.

Общий балл оценки влияния БСП на различные сферы жизнедеятельности и повседневную активность пациентов по шкале BSDI до ботулинотерапии составил 12,0 (8,0; 15,0).

3.3 Психовегетативный статус пациентов с фокальными мышечными дистониями до лечения

Исследование психометрических показателей у пациентов с ФМД проводили в сравнении с практически здоровыми лицами, не страдающими двигательными и болевыми расстройствами и между собой.

Медиана шкалы депрессии Бека у больных основной группы со СК до проведения ботулинотерапии составила 16,0 (11,0; 23,0), что высоко достоверно отличалось от показателей здоровых лиц (рис. 3.5.), но не имело существенных различий с пациентами с БСП (15,0 (8,0; 20,0)).

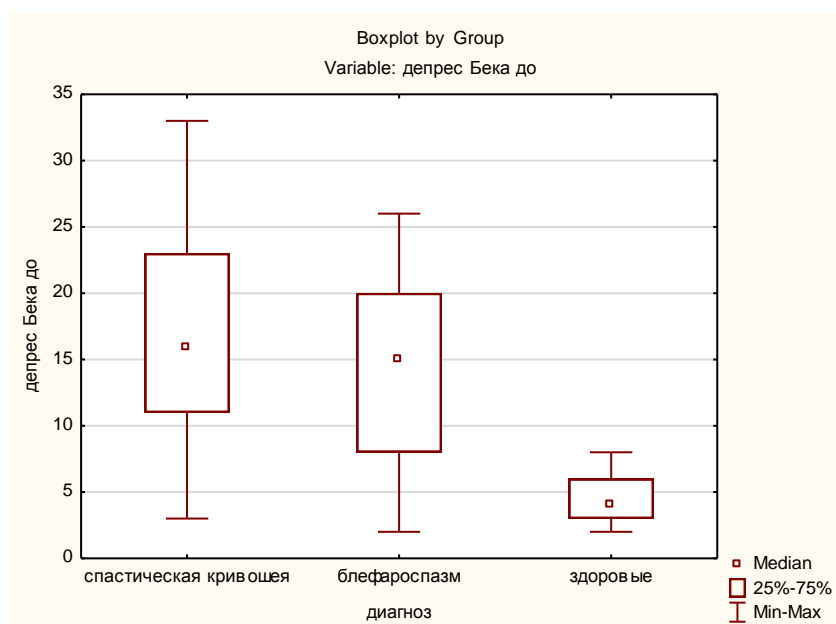


Рис.3.5. Показатели степени депрессии по шкале Бека у пациентов групп сравнения и здоровых.

По степени тяжести 26 пациентов (38%) со СК имели выраженную степень депрессии, 2 человека – тяжелую (свыше 30 баллов по шкале Бека), у 9 человек наблюдалась умеренная степень ее выраженности, в 16 случаях – легкая степень. 15 пациентов (22%) не страдали депрессией (рис. 3.6.). Закономерности и достоверных различий по степени тяжести и выраженности проявлений СК по группам не выявлено.



Рис.3.6. Диаграмма распределения по степени депрессии по шкале Бека пациентов со спастической кривошеей.

Проявления спастической кривошеи и ее влияние на активность жизнедеятельности пациентов прямо коррелирует ($R=0,300699$, $p<0,05$) с уровнем депрессии по шкале Бека (рис. 3.7.).

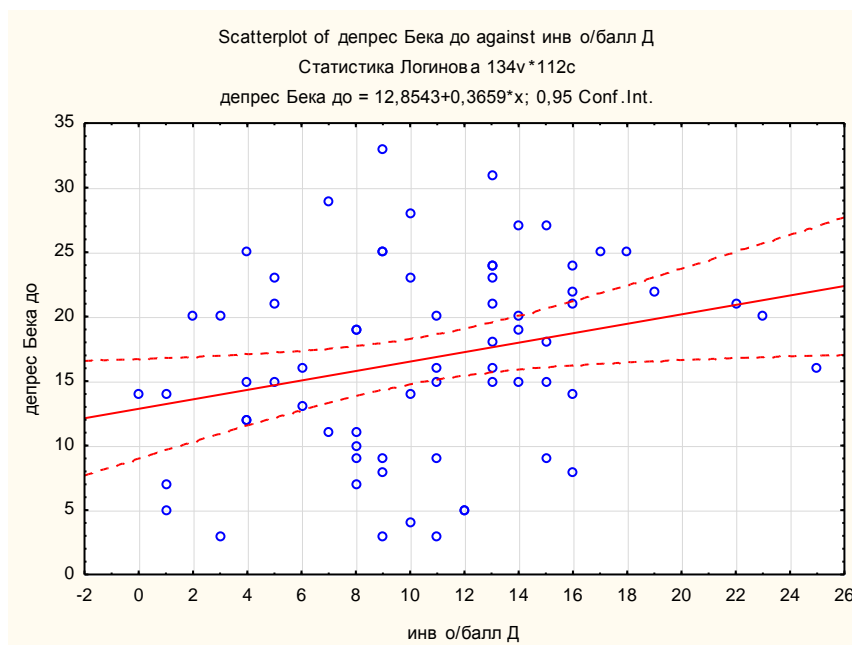


Рис.3.7. Корреляционная зависимость общего балла инвалидизации пациентов со спастической кривошеей от уровня депрессии.

При БСП 7 человек (28%) не имели депрессии, у 6 наблюдалась легкая, у 5 человек – умеренная и в 7 случаях – выраженная степень ее проявлений (рис. 3.8.).



Рис.3.8 Проявления депрессии у пациентов с блефароспазмом.

Медиана показателя реактивной тревожности была высокой как у пациентов со СК (49,5 (43,0; 58,0)), так и в группе сравнения с БСП (51,0 (42,0; 55,0)), оба значения достоверно отличались от контрольных значений, но не имели разницы между собой (табл. 3.3., рис.3.9.).

Среднее значение личностной тревожности также было достоверно выше показателей контрольной группы и не различалось между собой.

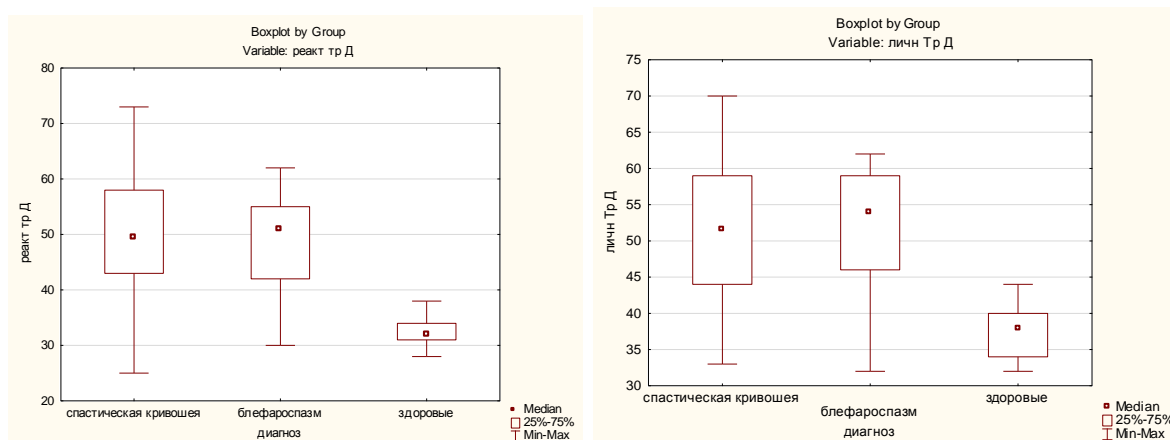


Рис.3.9 Диаграммы размаха реактивной (слева) и личностной (справа) тревожности пациентов с фокальными мышечными дистониями и здоровых лиц.

Высокая степень реактивной тревожности выявлена у большинства пациентов со СК (43 случая, 63%) и у 17 человек (68%) с БСП.

Личностная тревожность также была высокой степени в наибольшем количестве случаев, у 44 пациентов (64,7%) со СК и у 19 человек (76%) с БСП.

Таблица 3.3 Показатели психовегетативного статуса пациентов с фокальными мышечными дистониями в сравнении со здоровыми лицами

Шкалы	Здоровые лица группы контроля (n=15)	Пациенты основной группы со СК (n=68) (M±σ)	Пациенты группы сравнения с БСП (n=25)	Достоверность рm-w почему не просто р?
Шкала депрессии Бека, баллы	4,0 (3,0; 6,0)	16,0 (11,0; 23,0)	15,0 (8,0; 20,0)	рm-w₁=0,000 рm-w₂=0,00025 рm-w ₃ =0,186
Шкала тревоги Спилбергера-Ханина (реактивная тревога), баллы	32,0 (31,0; 34,0)	49,5 (43,0; 58)	51,0 (42,0; 55,0)	рm-w₁=0,000 рm-w₂=0,00005 рm-w ₃ =0,618
Шкала тревоги Спилбергера-Ханина (личностная тревога), баллы	38,0 (34,0; 40,0)	51,5 (44,0; 59,0)	54,0 (46,0; 59,0)	рm-w₁=0,000 рm-w₂=0,00012 рm-w ₃ =0,596
Вопросник Вейна, баллы	22,0 (18,0; 32,0)	34,5 (24,0; 50,0)	33,0 (20,0; 39,0)	рm-w₁=0,0006 рm-w₂=0,0085 рm-w ₃ =0,255

рm-w₁- достоверность различий основной группы пациентов со СК и группы контроля, рm-w₂- достоверность различий группы сравнения пациентов с БСП с группой здоровых лиц, рm-w₃- достоверность различий групп СК и БСП между собой по критерию Manna-Witny

Балл вопросника Вейна для оценки степени вегетативной дистонии был существенно повышен у пациентов с ФМД, без различий между группами (табл. 3.3.). Преобладали пациенты со средней степенью вегетативной дистонии. Степень вегетативной дистонии прямо коррелировала ($R=0,249898$, $p<0,05$) с возрастом (рис.3.10.).

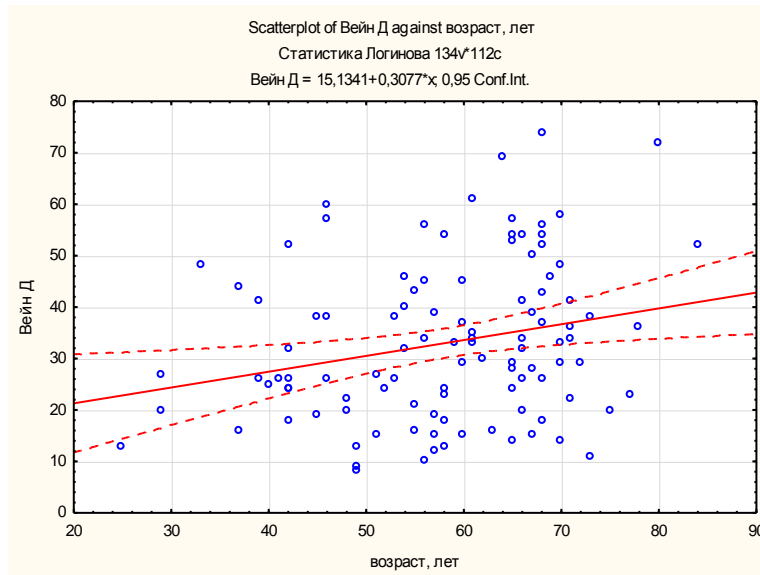


Рис.3.10 Корреляционная зависимость степени вегетативной дистонии с возрастом.

В основной группе пациентов со СК получены различия по степени депрессии по шкале Бека и реактивной тревожности в зависимости от пола. У женщин уровень депрессии (19,75 (14,0; 23,5)) был достоверно выше, чем у мужчин (10,0 (8,0; 16,0)) (рис. 3.11.). Такая же закономерность наблюдалась при сравнении показателя реактивной тревожности: у женщин – 51,0 (45,0; 58,5), у мужчин 44,5 (39,5; 58,5). Подобных различий по полу в группе сравнения не получено.

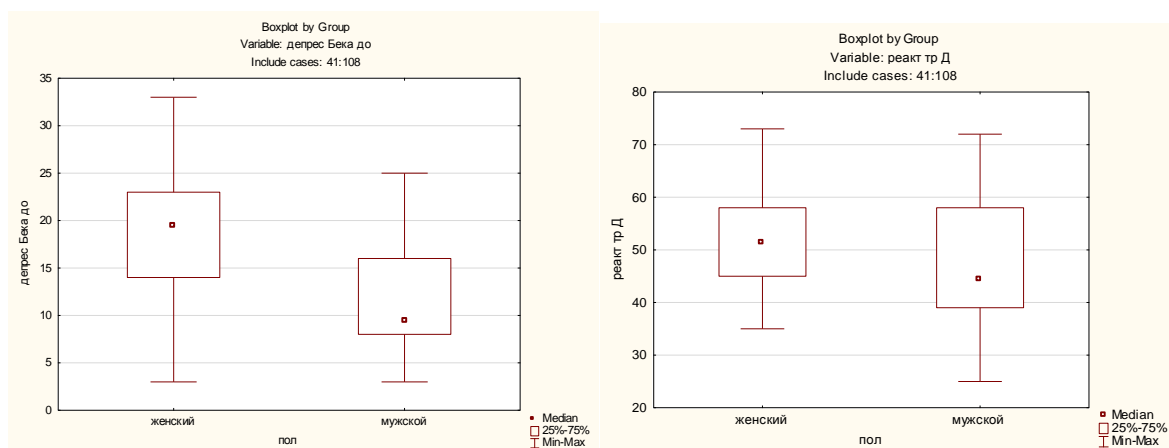


Рис. 3.11. Анализ показателей эмоционального статуса в зависимости от пола у пациентов со СК.

3.4 Качество жизни пациентов с ФМД до лечения

Сравнительный анализ пациентов с ФМД между собой показал существенную разницу по показателю интенсивности боли и его влиянию на качество жизни (табл. 3.4). У пациентов со СК этот показатель составил 41,0 (32,0; 60,0) и был значимо хуже, чем при БСП (52,0 (41,0; 100,0) и в группе контроля.

Таблица 3.4 Показатели качества жизни пациентов с ФМД по сравнению с группой контроля.

Descriptive Statistics (Статистика Логинова) Include cases: 1:108				
	Median (Q1;Q3) Контрольная группа n=15	Median (Q1; Q3) Пациенты со СК n=68	Median (Q1;Q3) Пациенты БСП n=25	Достоверность
Физическое функционирование (PF)	60,0 (60,0; 85,0)	60,0 (35,0; 80,0)	55,0 (42,5; 75,0)	pm-w ₁ =0,243 pm-w ₂ =0,347 pm-w ₃ =0,753
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	75,0 (50,0; 100,0)	62,5 (37,5; 75,0)	50,0 (25,0; 100,0)	pm-w ₁ =0,698 pm-w ₂ =0,640 pm-w ₃ =0,814

Интенсивность боли (BP)	75,0 (75,0; 100,0)	41,0 (32,0; 60,0)	52,0 (41,0; 100,0)	pm-w₁=0,000 pm-w₂=0,012 pm-w₃=0,012
Общее состояние здоровья (GH)	60,0 (47,0; 62,0)	40,0 (30,0; 45,0)	40,0 (27,5; 52,5)	pm-w₁=0,0006 pm-w₂=0,0085 pm-w ₃ =0,286
Жизненная активность (VT)	60,0 (50,0; 65,0)	45,0 (30,0; 55,0)	45,0 (35,0; 55,0)	pm-w₁=0,022 pm-w ₂ =0,095 pm-w ₃ =0,708
Социальное функционирование (SF)	75,0 (50,0; 87,5)	50,0 (37,5; 75,0)	50,0 (31,25; 62,5)	pm-w₁=0,038 pm-w₂=0,007 pm-w ₃ =0,248
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	60,0 (33,0; 100,0)	33,3 (33,3; 100,0)	33,3 (33,3; 100,0)	pm-w ₁ =0,430 pm-w ₂ =0,544 pm-w ₃ =0,98
Психическое здоровье (MH)	60,0 (52,0; 68,0)	44,0 (36,0; 60,0)	42,0 (36,0; 56,0)	pm-w₁=0,010 pm-w₂=0,009 pm-w ₃ =0,64
Физический компонент (PH)	75,0 (52,25; 87,5)	48,06 (42,49; 52,44)	49,7 (43,9; 62,1)	pm-w ₁ =0,004 pm-w ₂ =0,003 pm-w ₃ =0,197
Психический компонент (MH)	60 (50,0; 75,75)	50,02 (43,63; 57,24)	46,6 (43,9; 54,9)	pm-w ₁ =0,042 pm-w ₂ =0,01 pm-w ₃ =0,445

pm-w₁- достоверность различий основной группы пациентов со СК и группы контроля, pm-w₂- достоверность различий группы сравнения пациентов с БСП с группой здоровых лиц, pm-w₃- достоверность различий групп СК и БСП между собой по критерию Manna-Witny

Как продемонстрировано в таблице 3.4, по шкалам жизненной активности общего состояния здоровья (GH), социального функционирования (SF) и психического здоровья пациенты со СК и БСП значимо отличались от группы здоровых лиц, но не имели разницы между собой. Кроме того, пациенты основной группы со СК были достоверно хуже по показателю жизненной активности в сравнении со здоровыми лицами.

В целом при оценке опросника качества жизни MOS SF-36 обе группы пациентов со СК и с БСП имели существенно низкие значения по обобщенным показателям психического и физического компонента здоровья относительно практически здоровых лиц. При проведении корреляционного анализа получена обратная зависимость ($R=-0,311567$, $p<0,05$) показателей опросника качества жизни и обобщенного его физического компонента от степени инвалидизации пациента при СК (рис. 3.12.)

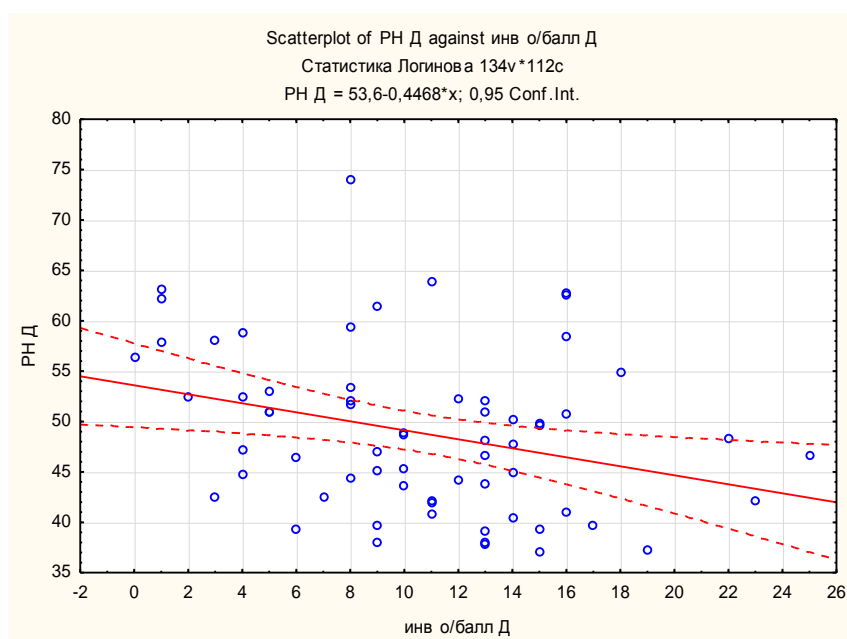


Рис. 3.12. Корреляционная зависимость физического компонента качества жизни пациентов от общего балла инвалидизации пациентов со спастической кривошеей.

3.5. Содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с фокальными мышечными дистониями

При изучении количественного содержания серотонина сыворотки крови получены следующие результаты (табл. 3.5, рис. 3.13): у пациентов в общей группе с ФМД количество медиатора оказалось существенно ниже относительно здоровых лиц группы контроля как в сыворотке (181,9 (116,2; 224,8), $p=0,01$), так и в тромбоцитах (108,9 (106,4; 149,8), $p=0,00$).

Табл.3.5 Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со СК и здоровых лиц.

Показатель	Median (Q1; Q3) Пациенты с ФМД n=43	Median (Q1;Q3) Здоровых лиц n=11	Достоверно сть
Серотонин сыворотки, нг/мл	181,9 (116,2; 224,8)	249,7 (210,6; 291,6)	0,01
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	108,9 (106,4; 149,8)	522,7 (447,9; 588,8)	0,000

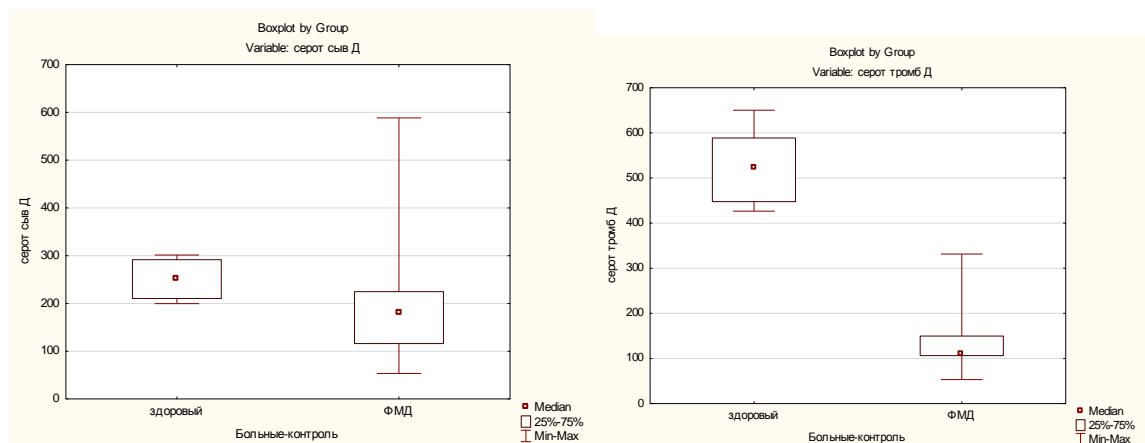


Рис.3.13 Диаграммы размаха количественного содержания серотонина в сыворотке (слева) и в тромбоцитах крови (справа) у пациентов с фокальными мышечными дистониями.

Исследование содержания серотонина у пациентов основной группы со СК продемонстрировало также его снижение до 197,95 (149,8; 246,1), $p=0,03$ в сыворотке крови и существенное уменьшение количества в тромбоцитарном депо (113,75 (106,7; 171,2), $p=0,00$) относительно значений контрольной группы практически здоровых лиц (табл. 3.6, рис. 3.14).

Табл.3.6. Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со спастической кривошеей и здоровых лиц.

Показатель	Median (Q1; Q3) Пациенты со СК n=33	Median (Q1;Q3) Здоровых лиц n=11	Достоверность
Серотонин сыворотки, нг/мл	197,95 (149,8; 246,1)	249,7 (210,6; 291,6)	p=0,03
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	113,75 (106,7; 171,2)	522,7 (447,9; 588,8)	p=0,0006

лиц.

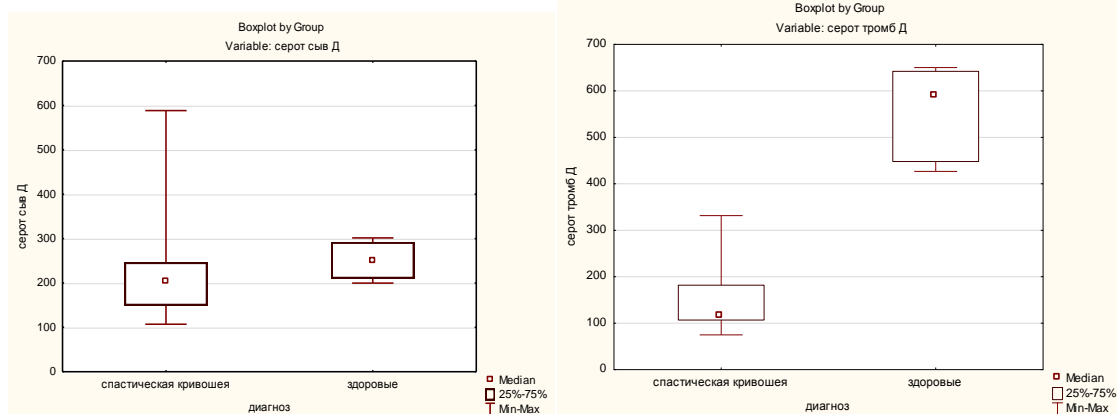


Рис. 3.14 Диаграммы размаха количественного содержания серотонина сыворотки (слева) и тромбоцитов крови (справа) у пациентов со СК относительно группы здоровых лиц.

Особо выраженное снижение показателей серотонина как в сыворотке 107,0 (64,2; 109,9), так и в тромбоцитах крови 104,0 (71,35; 144,45) нами получено у пациентов с БСП (табл. 3.7, 3.15).

Табл.3.7. Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с блефароспазмом и здоровых лиц.

Показатель	Median (Q1; Q3) Пациенты с БСП n=11	Median (Q1;Q3) Здоровых лиц n=11	Достоверность
Серотонин сыворотки, нг/мл	107,0 (64,2; 109,9)	249,7 (210,6; 291,6)	p=0,005
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	104,0 (71,35; 144,45)	522,7 (447,9; 588,8)	p=0,004

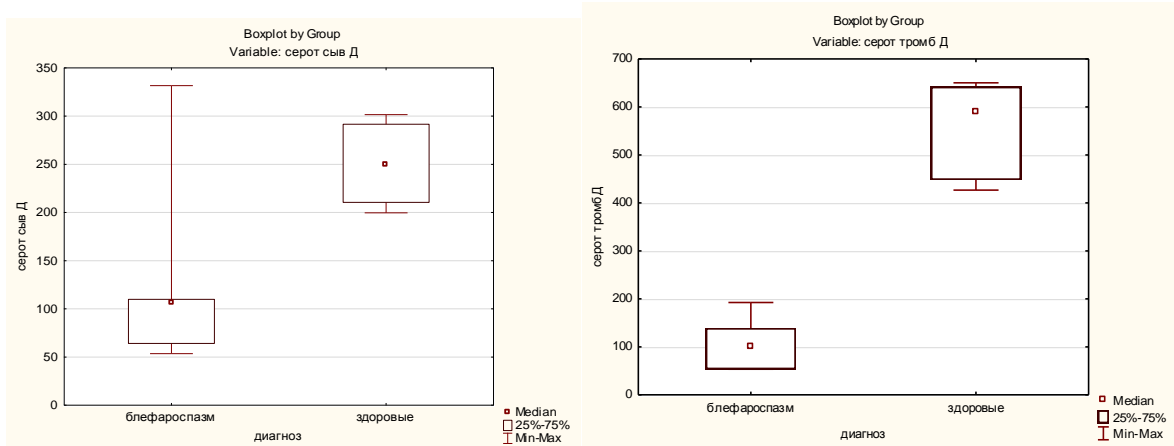


Рис. 3.15. Диаграммы размаха количественного содержания серотонина сыворотки (слева) и тромбоцитов крови (справа) у пациентов с БСП относительно группы здоровых лиц.

Сравнение значений содержания серотонина в гуморальном звене (табл. 3.8., рис. 3.16) пациентов с различными видами ФМД выявило значимо ($p=0,001$) низкое количество серотонина сыворотки крови при БСП (107,0 (64,2; 109,9) нг/мл) относительно пациентов со СК (197,95 (149,8; 246,1) нг/мл).

Табл.3.8 Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со СК и БСП.

Показатель	Median (Q1; Q3) Пациенты со СК n=33	Median (Q1;Q3) Пациенты с БСП n=11	Достоверность
Серотонин сыворотки, нг/мл	197,95 (149,8; 246,1)	107,0 (64,2; 109,9)	p=0,001
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	113,75 (106,7; 171,2)	104,0 (71,35; 144,45)	p=0,25

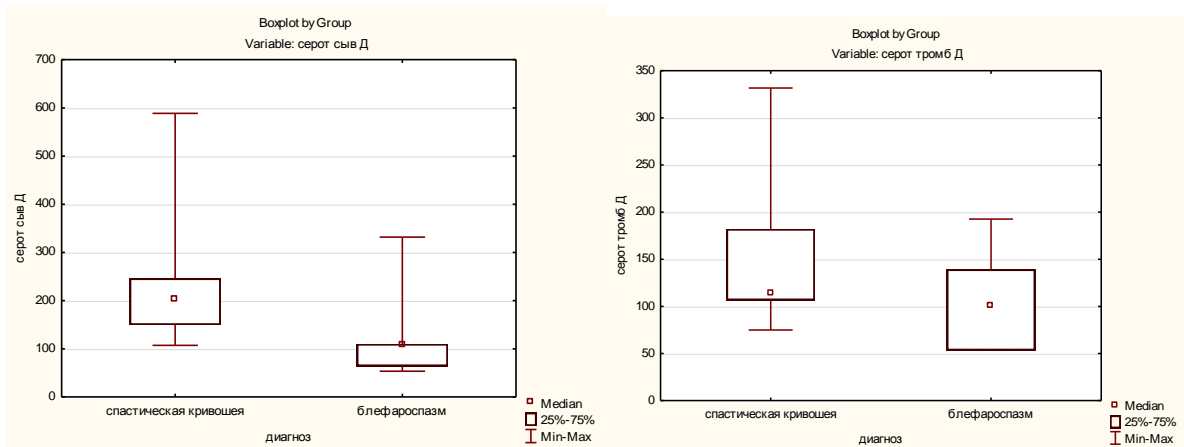


Рис.3.16 Диаграммы размаха количественного содержания серотонина сыворотки (слева) и тромбоцитов крови (справа) у пациентов со СК и БСП.

Внутригрупповой анализ показателей серотонина крови выявил несколько интересных закономерностей: нами получены достоверные различия тромбоцитарного серотонина, у мужчин с БСП он оказался существенно ниже, чем у женщин (табл. 3.9). По содержанию медиатора в сыворотке крови пациентов с БСП и в разных средах (сыворотке и тромбоцитах крови) при СК не получено существенных закономерностей.

Табл.3.9. Сравнение показателей количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с БСП.

Показатель	Median (Q1; Q3) Мужской n=33	Median (Q1;Q3) Женский n=11	Достоверность
Серотонин сыворотки, нг/мл	108,7 (85,6; 139,1)	107,0 (64,2; 109,9)	p=0,21
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	53,5 (43,5; 71,2)	104,0 (71,35; 144,45)	p=0,025

У пациентов со СК в зависимости от формы дистонии и наличия тремора головы имеется достоверная разница (p=0,000) результатов по количественному содержанию медиатора в сыворотке крови. Как видно из таблицы 3.10, у пациентов с наличием тремора головы содержание

серотонина оказалось достоверно выше (224,8 (207,7; 374,5)), чем при тонической форме дистонии без дрожания (139,1 (116,2; 167,5)). Этот факт был первоначально интересен в связи с частой необходимостью дифференцировать пациентов с цервикальной дистонией и тремором головы в дебюте заболевания и дебютом дрожательной формы болезни Паркинсона. Полученные данные послужили основанием для оформления патента на изобретение, в формуле которого излагается, что при наличии сывороточного серотонина более 200 нг/мл достоверным диагнозом будет клоническая форма СК, а при показателе ниже 200 нг/мл – болезнь Паркинсона.

Табл.3.10 .Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со спастической кривошеей в зависимости от наличия тремора головы.

Показатель	Median (Q1; Q3) Пациенты со СК с тремором n=33	Median (Q1;Q3) Пациенты СК без тремора	Достоверность
Серотонин сыворотки, нг/мл	224,8 (207,7; 374,5)	139,1 (116,2; 167,5)	p=0,001
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	108,0 (107,0; 128,4)	134,1 (106,7; 181,9)	p=0,25

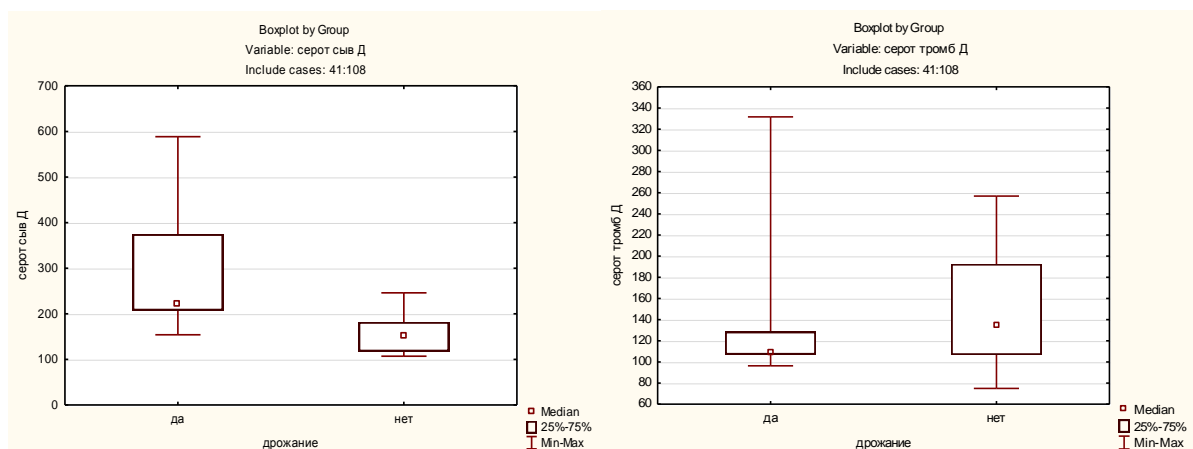


Рис.3.17. Диаграммы размаха количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в зависимости от наличия тремора головы.

Также нами выявлено достоверное отличие количественного содержания серотонина сыворотки крови в зависимости от степени тяжести спастической кривошеи (табл. 3.11). При этом в случаях с тяжелой степенью тяжести гиперкинеза количество серотонина в сыворотке крови значимо меньше.

Табл.3.11 Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со спастической кривошеей в зависимости от тяжести.

Показатель	p-value	Mean - Group 1 3 ст	Mean - Group 2 2 ст	Mean - Group 3 1 ст
Серотонин сыворотки, нг/мл	P₁₋₃=0,045 P ₁₋₂ =0,68 P ₂₋₃ =0,07	160,5 (144,5; 212,6)	214,5 (198,4; 244,5)	250,0 (212,4; 435,0)
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	p>0,05	132,0 (112,8; 145,0)	122,0 (110,6; 132,5)	142,0 (118,0; 189,5)

P₁₋₃ - достоверность различий пациентов со СК легкой и тяжелой степени тяжести, P₁₋₂ – легкой и умеренной степени тяжести, P₂₋₃ – умеренной и тяжелой степени тяжести по критерию Manna-Witny

Получена корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови от общего балла гиперкинеза (рис. 3.18, R=-0,377715, p<0,05) и общего балла дистонии по шкале TWSTRS (рис. 3.19, R=-0,378612, p<0,05).

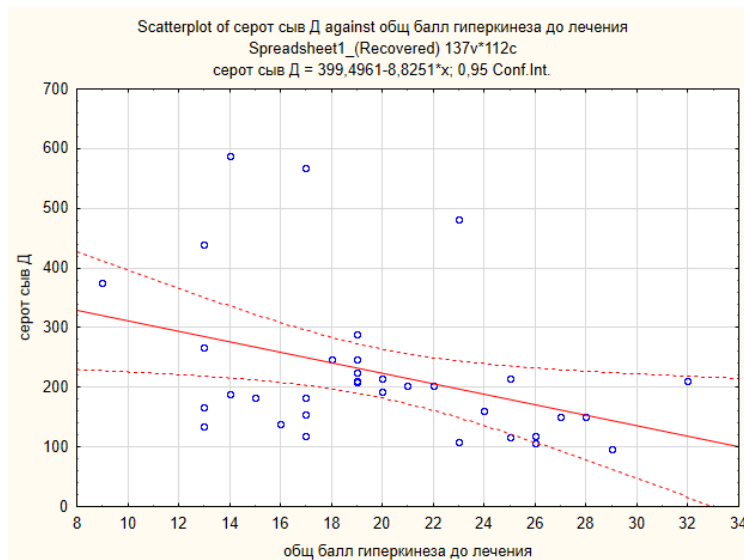


Рис. 3.18. Корреляционная зависимость уровня сывороточного серотонина от общего балла гиперкинеза.

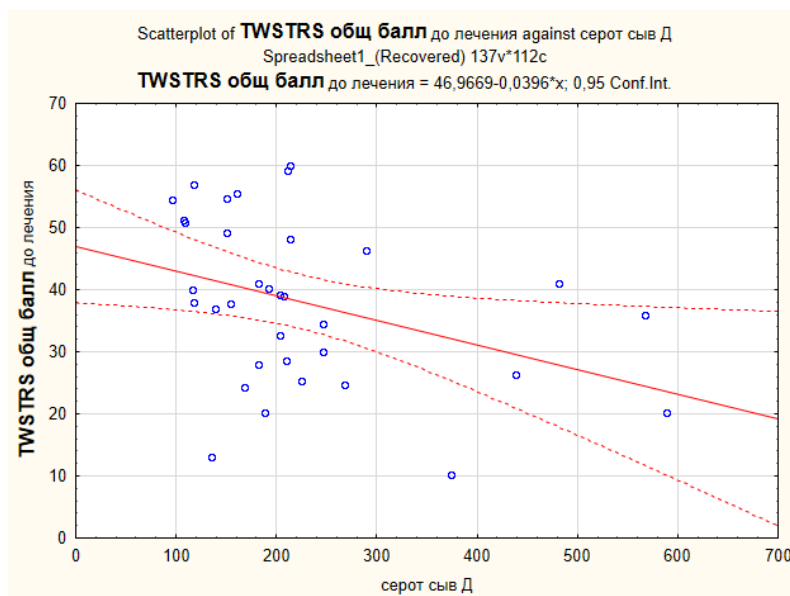


Рис. 3.19. Корреляционная зависимость уровня сывороточного серотонина от общего балла дистонии по шкале TWSTRS.

Клинический пример 1.

Больная А., 55 лет. Не работает. До заболевания работала на швейной фабрике. Предъявляет жалобы на насильственные движения в шее, дрожание головы, усиливающееся при волнении, постоянные тянущие боли в шее, снижение настроения, плаксивость, головокружение несистемного характера. Данные жалобы появились приблизительно в марте 2013 года, когда

родственники обратили внимание на поворот головы, появление дрожания при волнении. К октябрю этого года насильственный поворот усилился, обратилась к неврологу по месту жительства, так как не могла справляться с обязанностями на работе. Проведено МРТ головного мозга: признаки наружной гидроцефалии с расширением субарахноидальных пространств. Была направлена на консультацию к специалисту по экстрапирамидной патологии, где был поставлен диагноз: Фокальная мышечная кривошея в виде грубого (111ст) латероколлиса и легкого (1ст) тортиколлиса. Тонико-клоническая форма с грубым дистоническим тремором головы. Хронический болевой синдром. С этого же времени назначен БГА (Диспорт 1000 ЕД или Ксеомин 300 ЕД). Получает 2-4 раза в год. В неврологическом статусе: Легкая девиация языка влево, положительный Маринеску-Радовича с 2 сторон. Легкий тортиколлис влево, грубый латероколлис вправо. Дистонический грубый тремор головы по типу «нет-нет». Общий балл гиперкинеза 32, по шкале Tsui 20 баллов, шкала инвалидизации 17 баллов, шкала интенсивности боли 5,25 баллов, общий балл интенсивности боли 13,25 баллов, общий балл по шкале по шкале TWSTRS 59,25 баллов. По шкале ВАШ на момент осмотра боль оценена на 7 баллов. Равномерно оживлены все сухожильные рефлексы, патологических знаков нет. Парезов нет. Чувствительных расстройств нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Пошатывается в позе Ромберга. Проведена оценка уровня депрессии по шкале Бека -25 балл (средний уровень депрессии). Оценка реактивной тревожности по шкале Спилбергера 58 балла, личностной 56 баллов. Отмечается снижение всех видов функционирования по шкале SF-36. Оценка вегетативных нарушений по вопроснику Вейна 38 баллов. Количественное содержание в сыворотке крови = 210,8 нг/мл, в тромбоцитах = 109,8 нг/мл. Проведено дуплексное сканирование БЦА: Признаки нестенозирующего атеросклероза экстракраниального отдела БЦА. Рентген ШОП: Признаки грубого спондилоартроза на всем протяжении.

Диагноз: Фокальная мышечная кривошея в виде грубого (111ст) латероколлиса и легкого (1ст) тортиколлиса. Тонико-клоническая форма с грубым дистоническим тремором головы. Хронический болевой синдром. Проведено лечение : диспорт 1000 ЕД в мышцы, реализующие гиперкинез. Через 1 мес проведена оценка лечения: через 10 дней после постановки БТА отметила положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома в ШОП, уменьшение выраженности тремора и патологической установки головы, улучшение настроения, но возникли осложнения в виде незначительного нарушения глотания, беспокоило вытекание слюны изо рта по ночам. Данное осложнение регрессировало через 3 недели. После лечения: общий балл гиперкинеза 23, по шкале Tsui 11 баллов, шкала инвалидизации 14 баллов, шкала интенсивности боли 4,95 баллов, общий балл интенсивности боли 11,95 баллов, общий балл по шкале по шкале TWSTRS 48,95 баллов. По шкале ВАШ на момент осмотра боль оценена на 5 баллов. Так же отмечается уменьшение уровня депрессии до 18 баллов, реактивной до 47 и личностной тревожности до 48 баллов, СВД до 36, повышение всех видов функционирования по всем шкалам SF-36. Количественное содержание в сыворотке крови = 213,5 нг/мл, в тромбоцитах = 383,3 нг/мл.

Клинический пример 2.

Больная П., 55 лет. Инвалидность 2 группы. Предъявляет жалобы на насильственный поворот головы влево и выраженный наклон вправо, боли в шейном отделе позвоночника. Данные жалобы беспокоят с 44 лет, обратила внимание на боли в шейном отделе позвоночника. Обратился к неврологу по месту жительства. Был поставлен диагноз остеохондроз шейного отдела позвоночника, назначена консервативная терапия (НПВС, вит группы В, миорелаксанты) без положительного эффекта. С этим диагнозом наблюдалась у невролога в течении 1,5 лет. Самостоятельно обратилась к неврологу частного центра г. Перми, где впервые был выставлен диагноз: Фокальная

мышечная дистония. Спастическая кривошея, латероколлис 3 ст., тортиколлис 1 ст. Хронический синдром цервикалгии. С 2012 года получает ботулотоксин с периодичностью 3-4 раза в год. В неврологическом статусе: По ЧМН без очаговой симптоматики. Латероколлис вправо 3 ст, тортиколлис влево 1 ст. , сдвиг вправо 1 ст.

При дополнительном обследовании: общий балл гиперкинеза 25, по шкале Tsui 12 баллов, шкала инвалидизации 13 балл, шкала интенсивности боли 3,5 баллов, общий балл интенсивности боли 5 баллов. Общий балл по шкале TWSTRS 40, По шкале ВАШ на момент осмотра боль оценена на 5 баллов. Сухожильные рефлексy с конечностей симметричные, физиологические. Парезов нет. Чувствительных расстройств нет. В позе Ромберга устойчива, ПНП выполняет уверенно. Проведена оценка уровня депрессии по шкале Бека - 21 балл. Оценка реактивной тревожности по шкале Спилбергера 43 баллов, личностной 64 баллов. Отмечается снижение всех видов функционирования по шкале SF-36. Оценка вегетативных нарушений по шкале Вейна 40 баллов. Количественное содержание в сыворотке крови 116,2 нг/мл, серотонина в тромбоцитах 106,4 нг\мл.

Диагноз: Фокальная мышечная дистония. Спастическая кривошея (латероколлис влево, тортиколлис вправо), средней степени тяжести. Цервикалгия. Проведено лечение : диспорт 1000 Ед в мышцы, реализующие гиперкинез. Через 1 мес проведена оценка лечения: положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома в ШОП, уменьшение выраженности гиперкинеза, степени латеро- и тортиколлиса. После лечения общий балл гиперкинеза 17, по шкале Tsui 9 баллов, шкала инвалидизации 11 балл, шкала интенсивности боли 2,7 баллов, общий балл интенсивности боли 4,7 баллов. Общий балл по шкале TWSTRS 32,7, По шкале ВАШ на момент осмотра боль оценена на 3 баллов. Так же отмечается уменьшение уровня депрессии до 20 баллов, не изменились баллы реактивной и личностной тревожности, повышение всех видов функционирования по всем шкалам SF-

36. Количественное содержание в сыворотке крови =106,7 нг/мл, в тромбоцитах = 477,2 нг/мл.

Резюмируя клинические примеры, у пациента с тонической формой кривошеи выявлено низкое содержание серотонина сыворотки крови относительно пациента 2, который имеет дистонический тремор. В обоих случаях применение ботулинотерапии привело к положительному эффекту – уменьшению степени клинических «моторных» и «немоторных» проявлений заболевания и к повышению серотонина тромбоцитов крови.

Таким образом, по результатам работы нами выявлено низкое количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в группе пациентов с фокальными мышечными дистониями, которое ассоциировано со степенью тяжести дистонии и баллом инвалидизации и коррелирует собственно с проявлениями гиперкинеза. Существенно меньше содержание серотонина сыворотки крови у пациентов с блефароспазмом, у пациентов с тяжелым течением гиперкинеза и при тонической форме СК без тремора головы. При наличии тремора головы выявлено значимое превышение количественного содержания серотонина сыворотки крови.

4 ГЛАВА. ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ БОТУЛИНОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЙ СТАТУС И УРОВЕНЬ СЕРОТОНИНА КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ФОКАЛЬНЫМИ МЫШЕЧНЫМИ ДИСТОНИЯМИ

4.1 Сравнительный анализ пациентов со спастической кривошеей до и после ботулинотерапии

До лечения все пациенты (68 человек) предъявляли жалобы на произвольный поворот и/или наклон головы, боли и напряжение мышц шеи, дрожание головы, чувство дискомфорта в шее. Среди пациентов со СК 38 человек получали ботулотоксин типа А – Диспорт в средней дозе 684,2 ЕД и 30 человек Ботулотоксин Х (Ксеомин) в средней дозе 206,9 ЕД. Через месяц после применения ботулинотерапии проведена повторная оценка клиничко-неврологического статуса, степени гиперкинеза, выраженность эмоциональных расстройств, качество жизни и количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови. Из активных жалоб у 22 больных со СК сохраняется указание на произвольный поворот или наклон головы в сторону, 46 пациентов отметили эффективность ботулинотерапии в отношении гиперкинеза.

4.1.1. Клиническая характеристика гиперкинеза после ботулинотерапии

Сравнительный анализ объективных характеристик гиперкинеза по шкале TWSTRS показал, что у пациентов существенно улучшилось состояние, уменьшилось количество пациентов с выраженной и тяжелой степенью дистонии (рис. 4.1). Достоверных различий в зависимости от выбора ботулотоксина (диспорт или ксеомин) в группе получено не было.

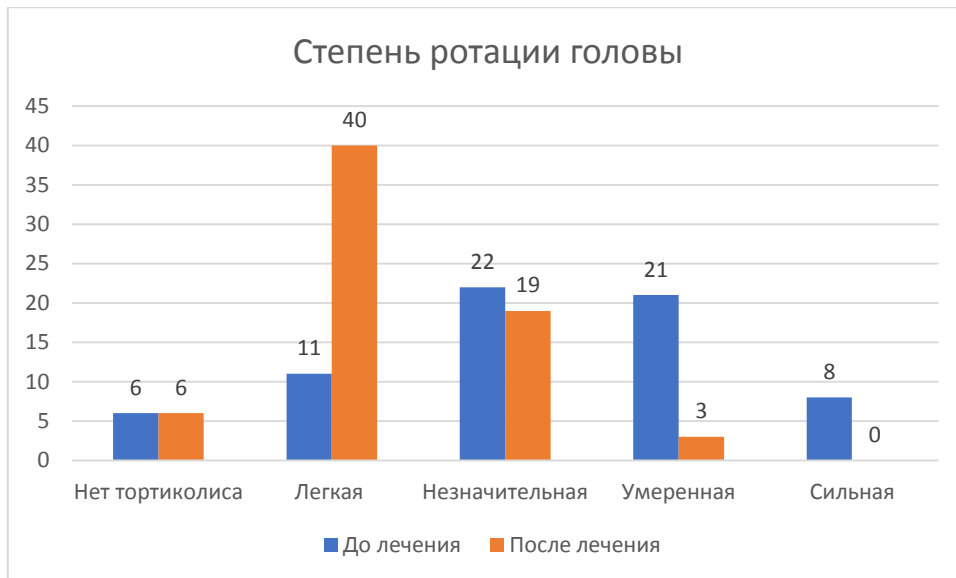


Рис.4.1 Сравнительная характеристика клинических проявлений тортиколлиса у пациентов до и после ботулинотерапии.

Как показано на рис. 4.1. по выраженности тортиколлиса большинство пациентов после лечения были отнесены к категории с легкой (40 человека, 64,5%) и незначительной (19 пациент, 31%) его степенью.

После применения ботулинотерапии латероколлис полностью прошел у 10 человек, степень его выраженности существенно уменьшилась (рис 4.2). В 1 случае сохранилась прежняя степень выраженности латероколлиса. В данном единичном случае можно было считать ботулинотерапию неэффективной.

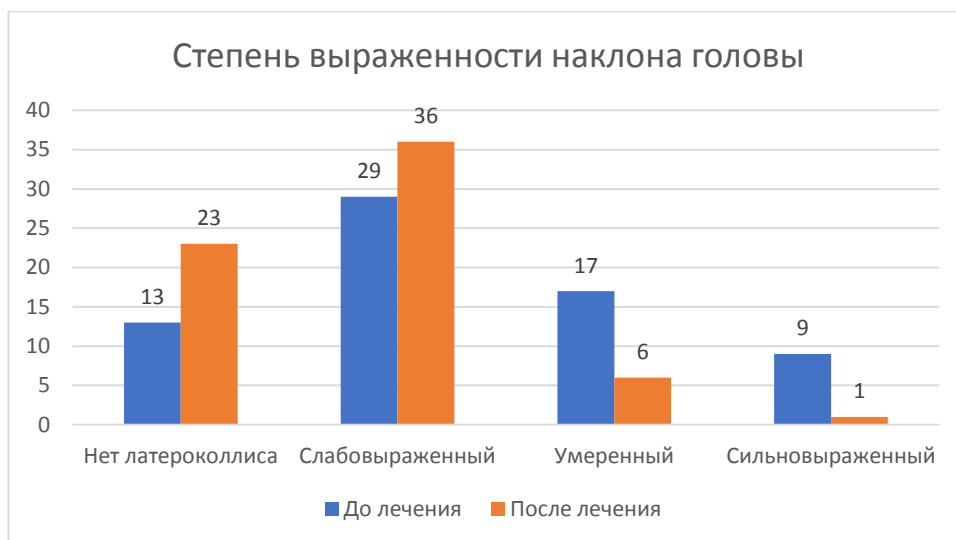


Рис. 4.2. Динамика клинических проявлений латероколлеса у пациентов после ботулинотерапии.

Элементы антеколлеса хуже поддавались терапии и сохранялись у 17 из 19 человек. Степень ретроколлеса уменьшилась у 3 человек из 16, что также не назвать эффективным лечением. Проявления бокового и продольного смещения головы после лечения незначительно уменьшились.

По продолжительности присутствия гиперкинеза мышц шеи после ботулинотерапии постоянное наличие ($>75\%$ по времени) сохранялось у 28 из 50 человек, у 40 пациентов отмечено улучшение проявлений цервикальной по времени присутствия непроизвольного движения, в 2 случаях через месяц дистония полностью отсутствовала на момент осмотра (рис. 4.3.).

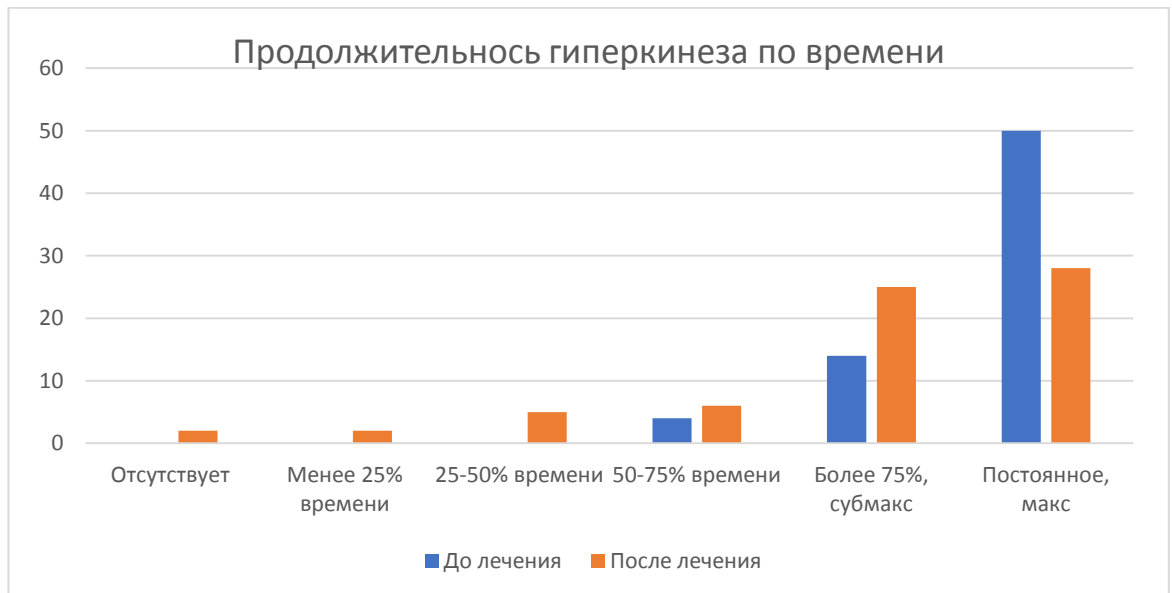


Рис.4.3 Изменение продолжительности гиперкинеза по времени до и после ботулинотерапии.

Подъем плеча у пациентов со СК после проведения терапии ботулотоксином в большей степени уменьшился по степени выраженности, у 5 пациентов полностью был купирован (рис. 4.4).

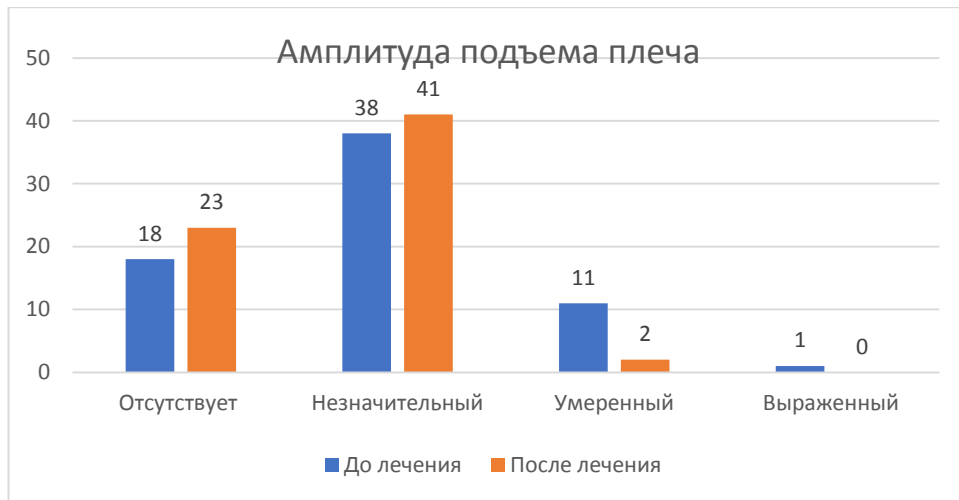


Рис.4.4 Сравнение степени подъема плеча пациентов со СК до и после ботулинотерапии.

Амплитуды движений после ботулинотерапии в группе пациентов незначительно улучшилась, пациенты получили возможность совершить поворот головы в противоположную сторону без помощи корригирующих приемов в той или иной степени (рис. 4.5). Также увеличилось количество пациентов, которые дольше могли удержать голову в среднем положении без специальных приемов (рис 4.5).

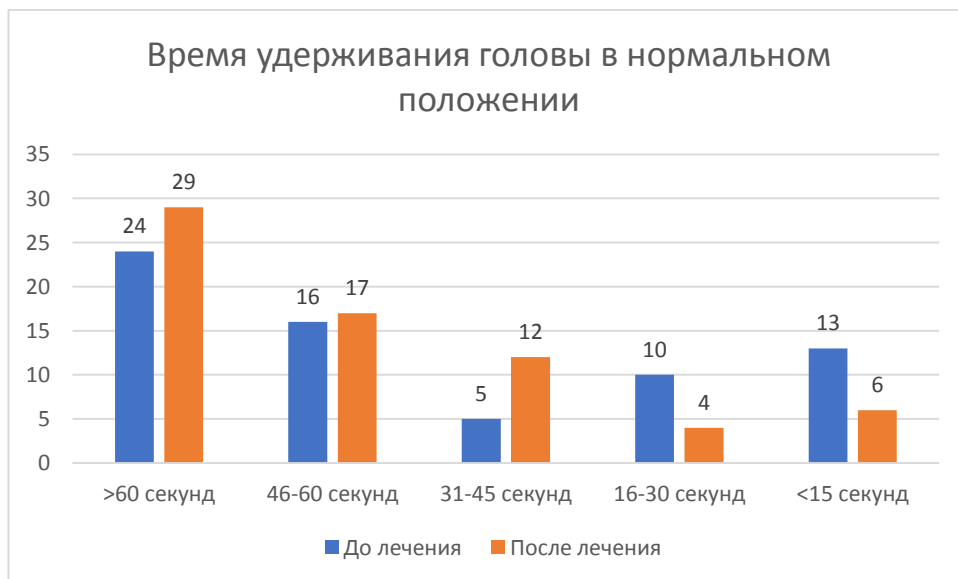


Рис.4.5 Сравнение продолжительности возможности удержать голову в нормальном положении пациентов со СК до и после ботулинотерапии.

Табл.4.1 Сравнительная характеристика по основным разделам шкалы TWSTRS у пациентов со СК до и после лечения

Показатель	до лечения	после лечения	p-value
общ балл гиперкинеза	19,0 (16,0; 23,0)	15,0 (12,0; 19,0)	0,000
инвалид общий балл	10,5 (7,0; 14,0)	8,0 (6,0; 11,0)	0,000
TWSTRS общ балл	38,75 (29,0; 47,625)	30,75 (25,25; 38,625)	0,000

Таким образом, по степени выраженности дистонии у пациентов основной группы проводимая ботулинотерапия оказалась эффективной. Общий балл выраженности гиперкинеза по 1 разделу шкалы TWSTRS составил 15,0 (12,0; 19,0), что высоко достоверно меньше, чем до лечения (рис 4.6)

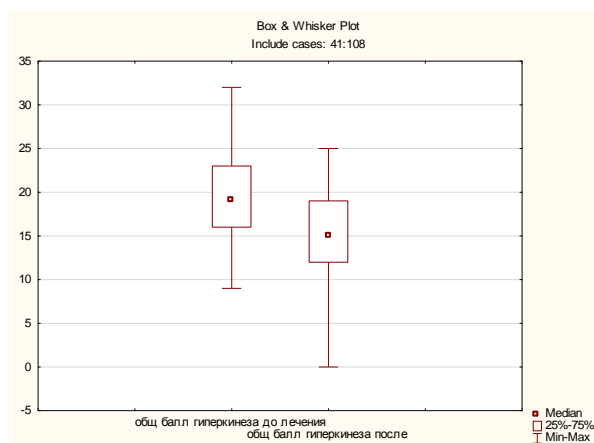


Рис. 4.6. Общий балл выраженности гиперкинеза до и после ботулинотерапии.

Степень выраженности дистонии в целом уменьшилась, особо важно, что из 16 пациентов с крайне тяжелой степенью дистонии в 13 случаях проявления гиперкинеза стали существенно меньше. Также после проведения лечения ботулотоксином увеличилось количество больных с легкой степенью выраженности непроизвольных движений с 2 до 19 человек (рис. 4.7).

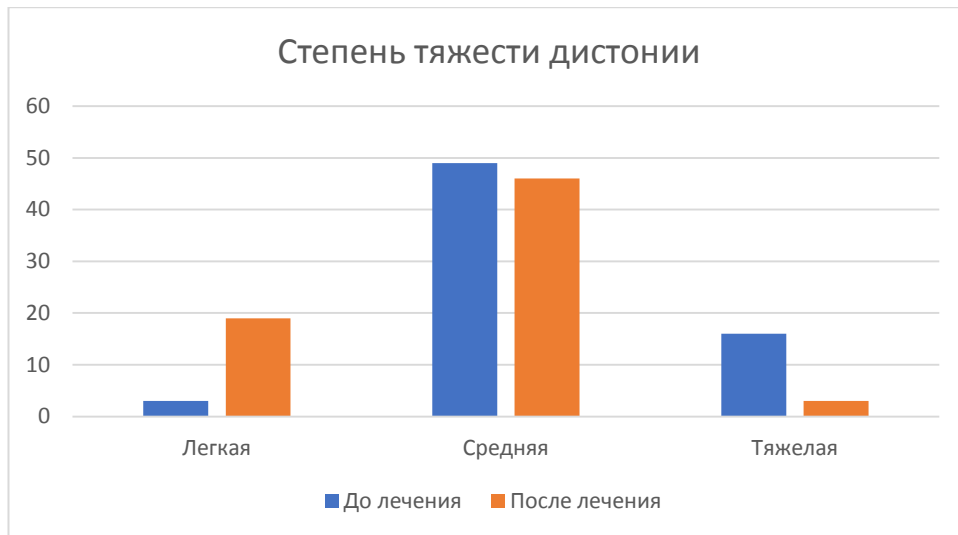


Рис. 4.7. Динамика степени выраженности гиперкинеза до и после ботулинотерапии.

Оценка влияния дистонии на жизнедеятельность пациентов по второму разделу шкалы TWSTRS после проведения лечения показывает по-прежнему наличие ограничений в профессиональной деятельности и способности вести хозяйство. Изменилась категоризация пациентов по группам: увеличилось число пациентов с легкой и умеренной степенью ограничений, заметно сократилось число грубого влияния на возможность чтения, вождения автомобиля, просмотра телевизионных передач, действий за пределами дома. Общий балл по разделу влияния на жизнедеятельность после лечения значимо ($p=0,000$) уменьшился с 10,5 (7,5; 14) до 8,0 (6,0; 11,0). Диаграммы размаха показаны на рис. 4.8

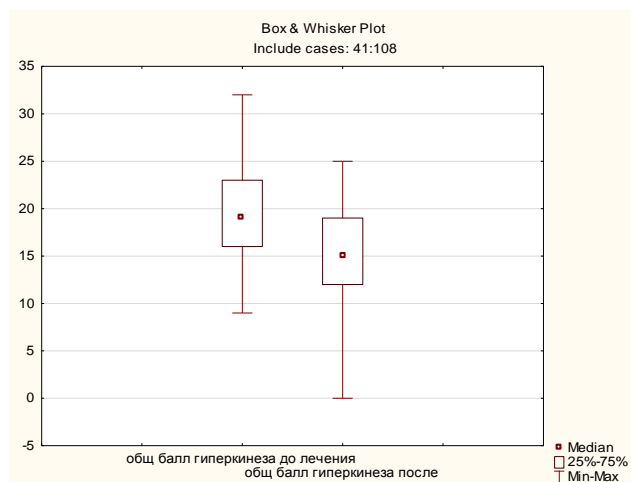


Рис. 4.8. Диаграммы размаха общего балла гиперкинеза

Ботулинотерапия в группе пациентов со СК была значимо эффективной по снижению интенсивности болевого синдрома. Как указывалось выше уменьшилось количество жалоб на наличие болей и напряженности мышц шеи, существенно ($p=0,000$) снизилась интенсивность боли как при оценке шкалы TWSTRS с 4 (3; 5,25) до 3,5 (2,25; 4,5) баллов, так и при оценке по ВАШ боли 4,5 (3,0; 6,0) до 4,0 (3,0; 5,0) баллов (табл.4.2). По продолжительности боли в течение суток отмечен хороший регресс, увеличилось число пациентов с кратковременными болями и меньше стало пациентов с постоянным болевым синдромом (рис 4.9).

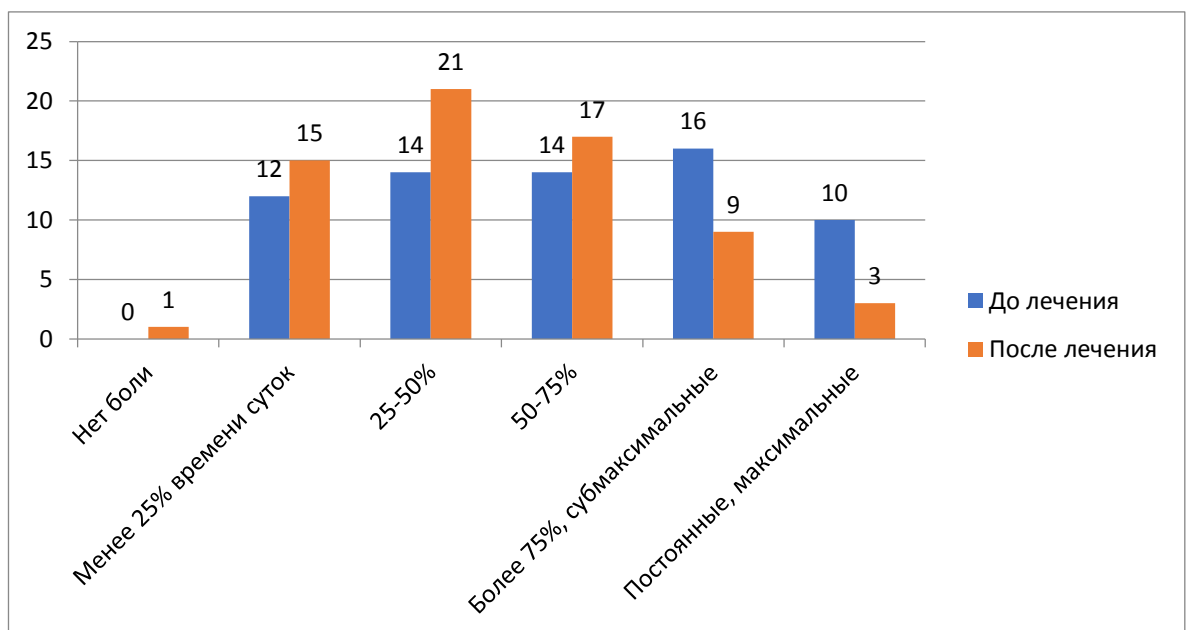


Рис.4.9. Сравнение продолжительности боли в течение суток пациентов со спастической кривошеей до и после ботулинотерапии.

По способности купировать болевой синдром изменения произошли в основном за счет тяжелых пациентов, у которых уменьшилась степень тяжести гиперкинеза и облегчилась возможность безболевого периода. Медиана общего балла интенсивности боли и ее влияния на качество жизни пациентов с дистонией по третьему разделу составила 8,325 (5,25; 9,875), что достоверно меньше цифр показателей предыдущего периода до лечения (табл. 4.2). Как представлено в таблице, значимо снизилась медиана и нейропатического компонента боли по шкале PainDetect с 14,25 до 10 баллов.

Табл. 4.2. Сравнительная характеристика выраженности болевого синдрома у пациентов со спастической кривошеей до и после лечения

	До лечения	После лечения	p-value
Интенсивность боли по шкале TWSTRS, баллы	4,0 (3,0; 5,25)	3,5 (2,25; 4,5)	0,000
Интенсивность боли, общий балл	9,95 (5,87; 11,87)	8,33 (5,25; 9,875)	0,000
ВАШ боли, балл	4,5 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 5,0)	0,000
PainDetect, балл	14,25 (7,25; 16,5)	10,0 (7,0; 12,75)	0,000

Общий балл дистонии по шкале TWSTRS достоверно уменьшился с 38,75 (29,0; 47,625) до 30,75 (25,25; 38,625) баллов (табл. 4.1, рис 4.10).

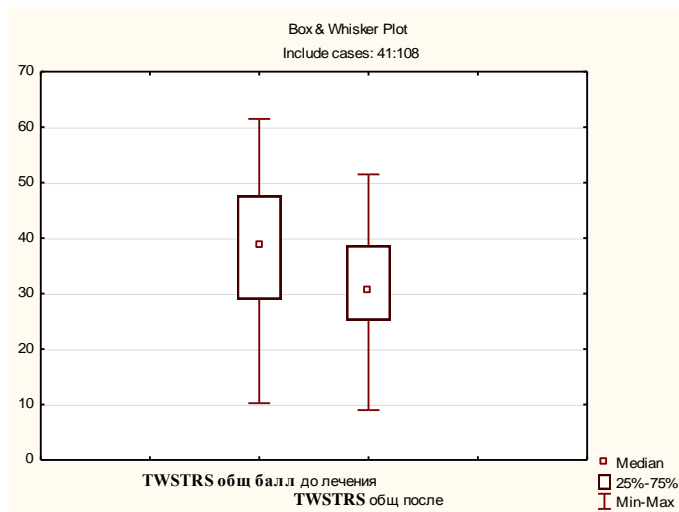


Рис.4.10. Диаграммы размаха общего балла дистонии по шкале TWSTRS до и после лечения.

Высокоэффективной оказалась ботулинотерапия в отношении тремора головы. 30 пациентов (87%) из 34 отметили существенное уменьшение тремора и улучшение жизнедеятельности. Средний балл по шкале TSUI снизился после проведения лечения с 10 (7; 12) до 5,5 (4,0; 7,0) баллов (рис 4.11).

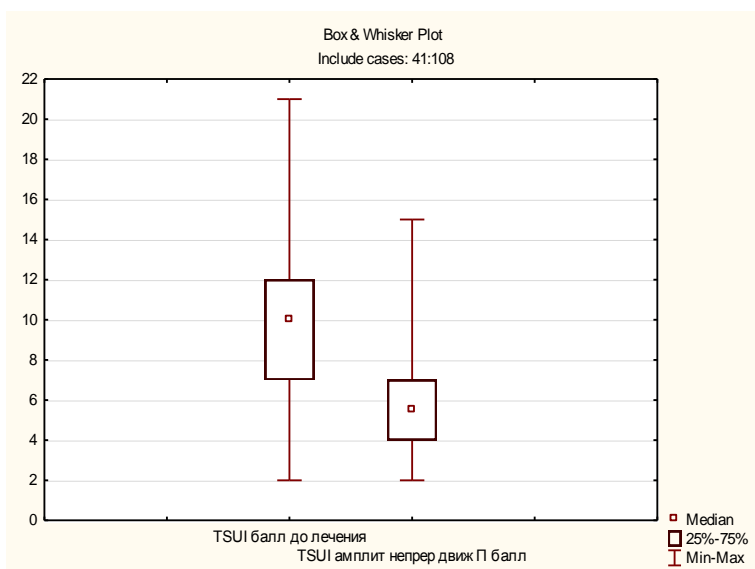


Рис.4.11. Диаграммы размаха балла непрерывных движений при дистонии до и после лечения.

4.1.2. Психовегетативный статус пациентов со спастической кривошеей до и после лечения

При проведении сравнительного анализа психометрических и вегетативных показателей у пациентов со СК получено значимое уменьшение показателей после ботулинотерпии без достоверных различий от выбора препарата (табл. 4.3).

Табл. 4.3. Сравнительная характеристика психовегетативного статуса у пациентов со спастической кривошеей до и после лечения

	До лечения	После лечения	p-value
Шкала депрессии Бека, баллы	16,0 (11,0; 22,5)	13,0 (8,0; 18,0)	0,000
Тест Спилбергера-Ханина, реакт. тревога, баллы	49,5 (43,0; 58,0)	45,5 (41,0; 51,5)	0,000
Тест Спилбергера-Ханина, личн. тревога, баллы	51,5 (44,0; 59,0)	48,0 (41,5; 53,0)	0,000
Вопросник Вейна, баллы	34,5 (24,0; 50,0)	31,0 (21,0; 42,5)	0,000

Получено достоверное снижение депрессии по шкале Бека у больных со СК после ботулинотерапии до 13,0 (8,0; 18,0) баллов (табл. 4.3, рис. 4.12), что отличалось от показателей до лечения с высокой степенью достоверности (16,0 (11,0; 23,0)).

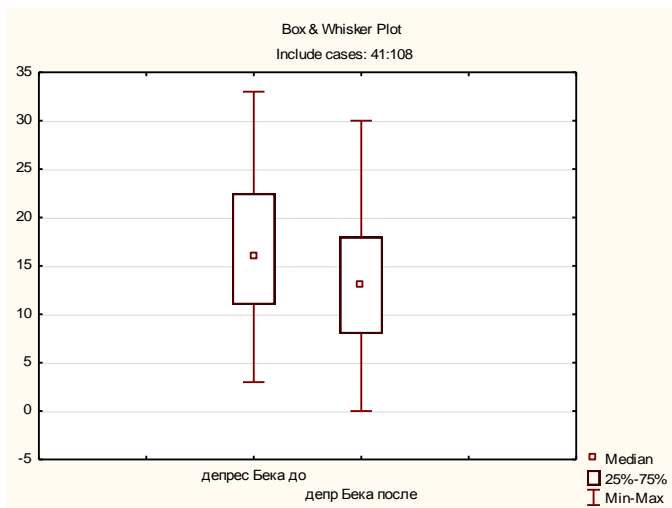


Рис.4.12 Диаграммы размаха уровня депрессии у пациентов со спастической кривошеей до и после лечения.

После проведения лечения ботулотоксином уменьшилось количество пациентов с тяжелой и выраженной депрессией с 28 человек до 9 (рис 4.13). Большинство пациентов (59 человек) либо имели легкую и умеренную степень проявлений депрессии либо не страдали ею.

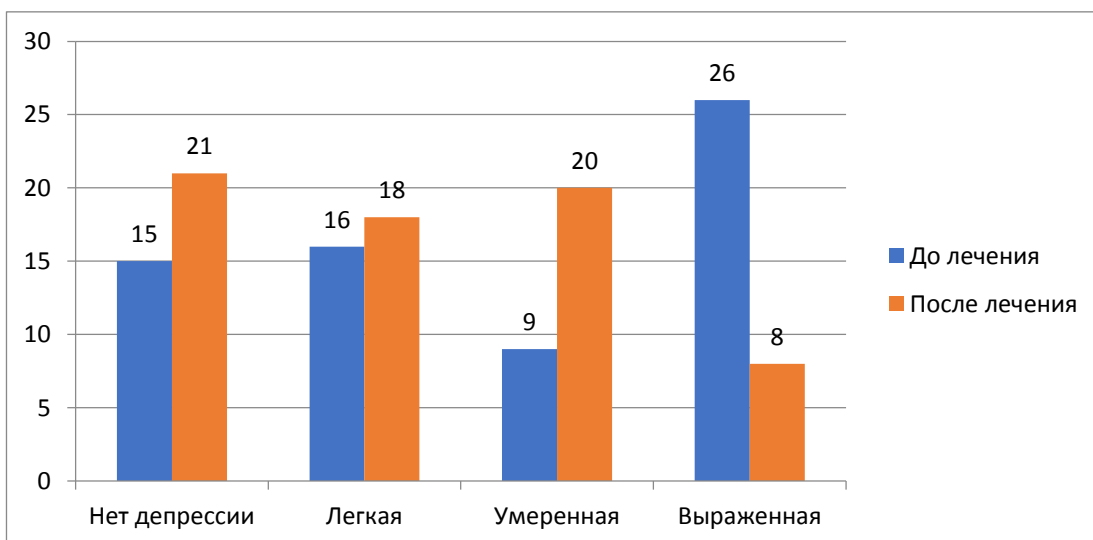


Рис.4.13. Динамика синдрома депрессии у пациентов со спастической кривошеей до и после лечения.

Медиана показателей реактивной и личностной тревожности через месяц после лечения была достоверно ниже, чем до такового (табл.4.3, рис. 4.14).

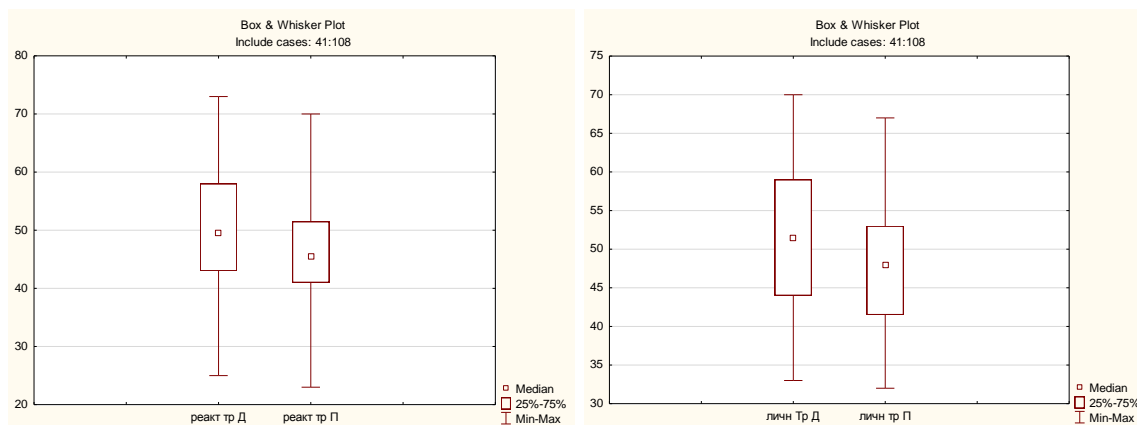


Рис. 4.14 Диаграммы размаха реактивной и личностной тревожности пациентов со спастической кривошеей до и после лечения.

Проявления синдрома вегетативной дистонии при субъективной оценке пациентами по вопроснику А.М.Вейна также показал значимое улучшение в основной группе после проведения ботулинотерапии (табл. 4.3).

В структуре психовегетативного синдрома по степеням тяжести существенных изменений не произошло. Преобладали пациенты со средней степенью вегетативной дистонии и умеренными проявлениями реактивной и личностной тревожности.

4.1.3. Качество жизни пациентов со спастической кривошеей до и после лечения

Качество жизни пациентов со спастической кривошеей после лечения улучшилось по показателям физического функционирования, жизненной активности, общего здоровья со стороны физического компонента. Психологические шкалы показали минимальное достоверное улучшение значения социального функционирования и психического здоровья (табл. 4.4).

Таблица.4.4 Показатели качества жизни пациентов со спастической кривошеей до и после ботулинотерапии.

Показатель	Median (Q1; Q3) Пациенты со СК до лечения n=68	Median (Q1;Q3) Пациенты со СК после лечения n=68	Достоверность (Wilcoxon Matched Pairs Test)
Физическое функционирование (PF)	60,0 (35,0; 80,0)	70,0 (50,0; 90,0)	p<0,001
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	62,5 (37,5; 75,0)	52,0 (41,0; 62,0)	p=0,60
Интенсивность боли (BP)	41,0 (32,0; 60,0)	75,0 (0; 75,0)	p<0,001
Общее состояние здоровья (GH)	40,0 (30,0; 45,0)	40,0 (35,0; 50,0)	p=0,009
Жизненная активность (VT)	45,0 (30,0; 55,0)	62,5 (50,0; 75,0)	p<0,001
Социальное функционирование (SF)	50,0 (37,5; 75,0)	50,0 (40,0; 60,0)	p<0,001
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	33,3 (33,3; 100,0)	66,6 (33,3; 66,6)	p=0,075
Психическое здоровье (MH)	44,0 (36,0; 60,0)	48,0 (40,0; 60,0)	p=0,02
Физический компонент (PH)	48,06 (42,49; 52,44)	48,9 (44,13; 54,7)	p=0,612
Психический компонент (MH)	50,02 (43,63; 57,24)	50,9 (44,04; 56,8)	p=0,816

p_{wilc}- достоверность различий групп СК до и после лечения по критерию Wilcoxon.

Таким образом, у пациентов основной группы с цервикальной дистонией после лечения отмечается существенная положительная динамика субъективных и объективных характеристик гиперкинеза, психовегетативного статуса и качества жизни, отражающая эффективность проводимого лечения ботулотоксином типа А.

4.1.4. Содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со спастической кривошеей до и после ботулинотерапии

При изучении количественного содержания серотонина сыворотки крови в сравнении до и после терапии ботулотоксином получены интересные данные (табл. 4.5, рис. 4.15). У пациентов со спастической кривошеей количество медиатора в сыворотке крови осталось неизменным, а в тромбоцитах крови существенно выросло с 113,75 (106,7; 171,2) до 318,85 (221,2; 410,2) нг/мл.

Табл.4.5 Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со СК до и после ботулинотерапии.

	Me (Q1,Q3) пациентов с СК до лечения	Me (Q1,Q3) пациентов с СК после лечения	p-value
Серотонин сыворотки, нг/мл	197,95 (149,8; 246,1)	192,6 (123,2; 299,6)	p=0,26
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	113,75 (106,7; 171,2)	318,85 (221,2; 410,2)	p<0,000

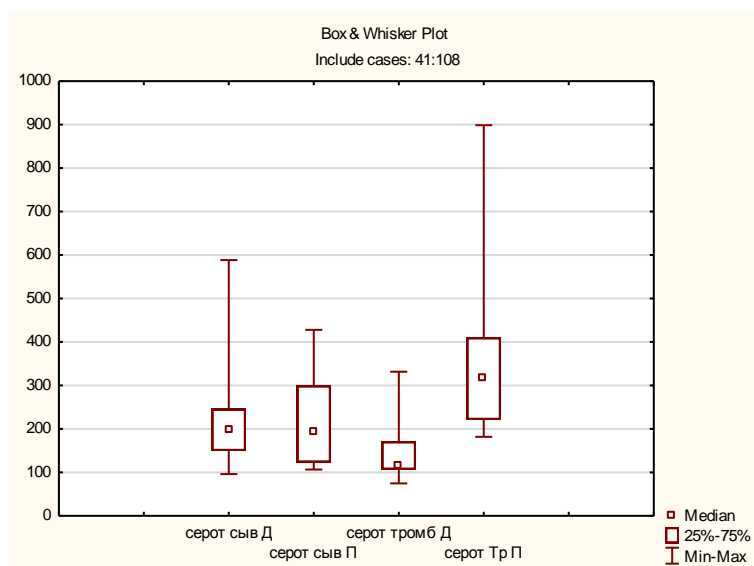


Рис.4.15. Диаграммы размаха количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови у пациентов со спастической кривошеей до и после лечения.

Таким образом, можно сделать вывод о значимом влиянии ботулинотерапии на гуморальное тромбоцитарное звено медиатора, которое является аналогом нейрона в головном мозге, что позволяет предположить серотонинпротективное действие ботулотоксина. Не исключается также эффективное увеличение количественного содержания серотонина тромбоцитов крови за счет улучшения эмоционального состояния и качества жизни пациентов.

4.2. Клиническая характеристика пациентов группы сравнения с блефароспазмом до лечения

После ботулинотерапии через 1 месяц проведена оценка клинико-неврологического статуса 25 пациентов с блефароспазмом (БСП, G24.5). Большинство из них (21 человек) получили препарат Ксеомин в средней дозе 52,4 ЕД. Четырем пациентам был инъецирован Диспорт в средней дозе 224,2 ЕД. Эффективность ботулинотерапии отмечена всеми пациентами группы сравнения в субъективной оценке своего состояния. Отмечено улучшение состояния зрительной функции, уменьшение моргания, зажмуривания глаз.

4.2.1. Клиническая характеристика гиперкинеза пациентов с блефароспазмом до и после ботулинотерапии

По степени тяжести БСП в группе сравнения после лечения отмечается преобладание пациентов с легкими (10 человек) и умеренными (10 человек) проявлениями, полностью перешли в более легкие группы 10 пациентов с тяжелой степенью спазма век, отличающиеся функциональной слепотой (рис.4.16).

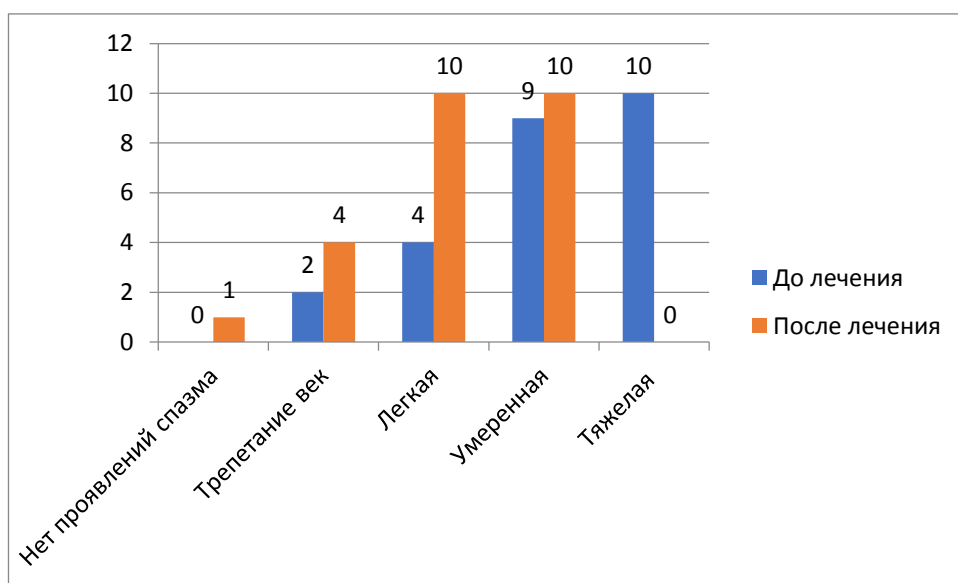


Рис.4.16 Сравнение по степени тяжести блефароспазма у пациентов до и после ботулинотерапии.

Эффективность ботулинотерапии прослежена при оценке частоты проявлений БСП. Как показано на рис., с помощью лечения удалось исключить факт функциональной слепоты, который ранее наблюдался у 8 пациентов и перевести большинство из них на более качественный уровень по зрительной функции.

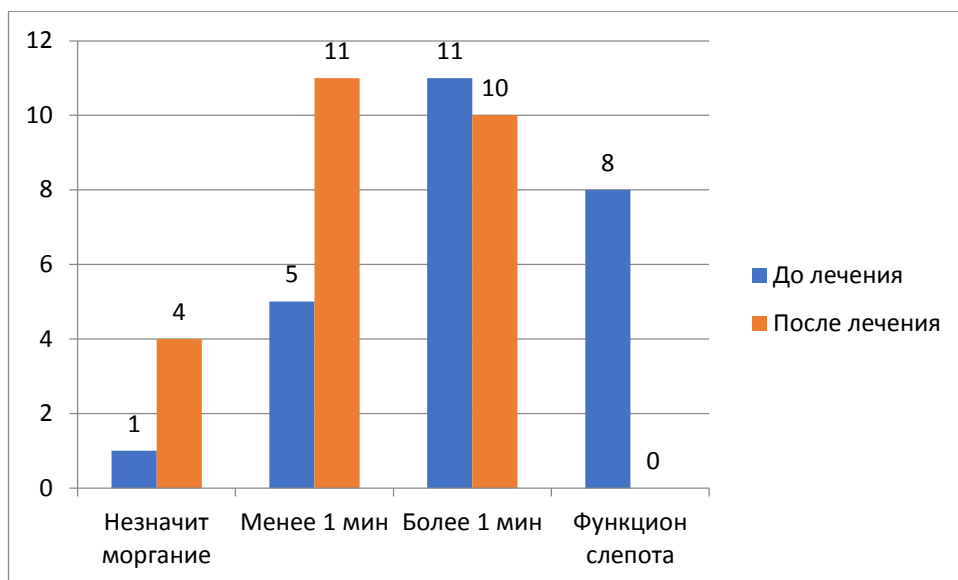


Рис 4.17 Сравнение по частоте проявлений блефароспазма у пациентов до и после ботулинотерапии.

Общий балл дистонии по шкале Jankovic (Jankovic Rating Scale – JRS) у пациентов в группе сравнения пациентов с БСП после применения ботулинотерапии значительно снизился с 6,0 (5,0; 7,0) до 5,0 (4,0; 5,0) баллов (рис. 4.18).

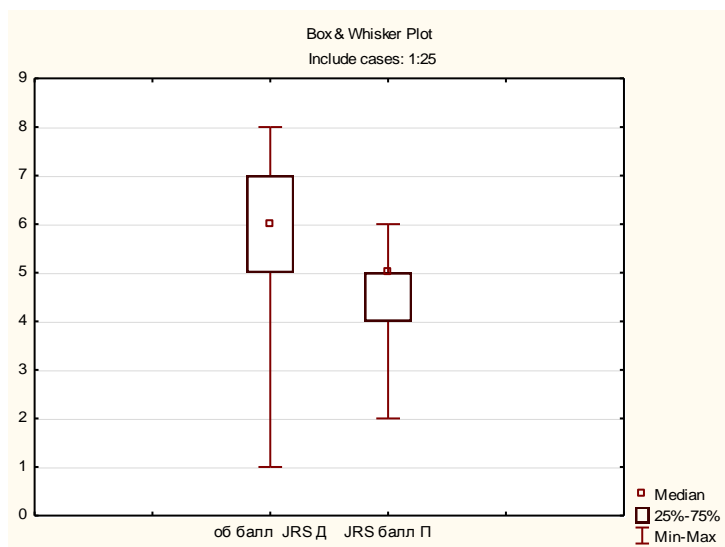


Рис.4.18 Диаграммы размаха шкалы Jankovic (общий балл БСП) до и после лечения.

При оценке влияния БСП на сферы жизнедеятельности нами практически не выявлена положительная динамика. Сохраняются трудности у лиц с транспортными средствами ими управлять, слабая динамика по

повседневной деятельности, по возможности пациентов читать, смотреть телевизор, ходить в общественные места. Хотя у пациентов после ботулинотерапии существенно улучшился неврологический статус и общий балл влияния БСП на различные сферы жизнедеятельности и повседневную активность пациентов снизился с 12,0 (8,0; 15,0) до 9,0 (7,0; 11,0) по шкале BSDI.

4.2.2. Психовегетативный статус пациентов с блефароспазмом после ботулинотерапии

Сопоставление показателей психовегетативного статуса пациентов группы сравнения с БСП до и после ботулинотерапии показало эффективность лечения (табл.4.6).

Таблица 4.6. Сравнение показателей психовегетативного статуса пациентов с блефароспазмом до и после лечения

Шкалы	Пациенты группы сравнения с БСП до лечения (n=25) (M±σ)	Пациенты группы сравнения с БСП после лечения (n=25) (M±σ)	Достоверность pWilk
Шкала депрессии Бека, баллы	15,0 (8,0; 20,0)	10,0 (7,0; 18,0)	p=0,003
Шкала тревоги Спилбергера-Ханина (реактивная тревога), баллы	51,0 (42,0; 55,0)	46,0 (43,0; 54,0)	p=0,036
Шкала тревоги Спилбергера-Ханина (личностная тревога), баллы	54,0 (46,0; 59,0)	51,0 (44,0; 56,5)	p=0,022
Вопросник Вейна, баллы	33,0 (20,0; 39,0)	29,0 (22,0; 37,0)	p=0,017

p_{Wilk}- достоверность различий групп СК до и после лечения по критерию Wilcoxon.

Как показано в таблице, медиана шкалы депрессии Бека у больных с БСП уменьшилась с 16,0 (11,0; 23,0) до 10,0 (7,0; 18,0), показатели реактивной и личностной тревожности также снизились с достоверным значением p .

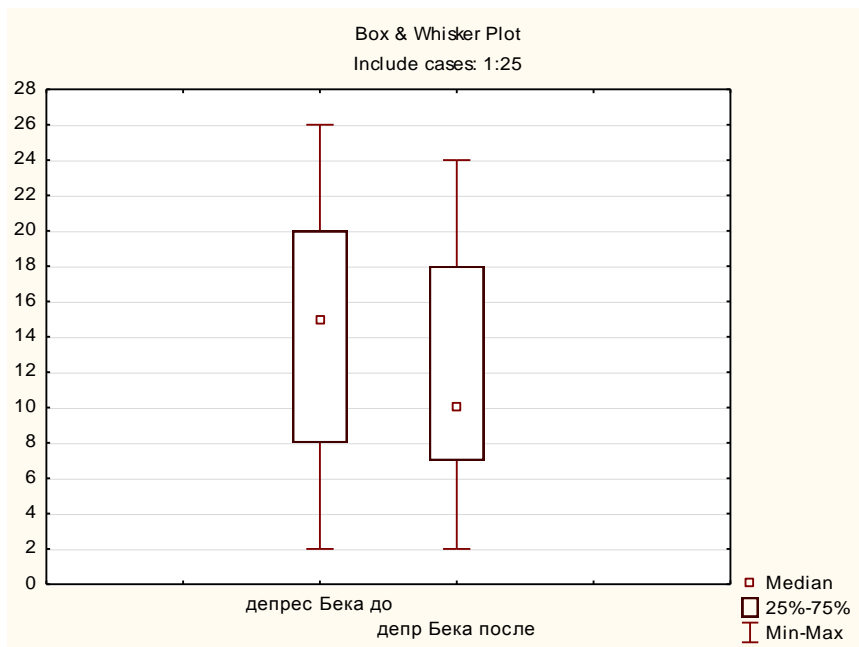


Рис.4.18. Показатели депрессии Бека группы пациентов с блефароспазмом до и после лечения

При проведении сравнительного анализа по степени тяжести депрессивных проявлений у пациентов с БСП до и после лечения получены наглядно выраженные на рис. 4.19 изменения: после проведения ботулинотерапии 4 человека пополнили группу пациентов без признаков депрессии, на 5 человек стало меньше пациентов с тяжелой депрессией.

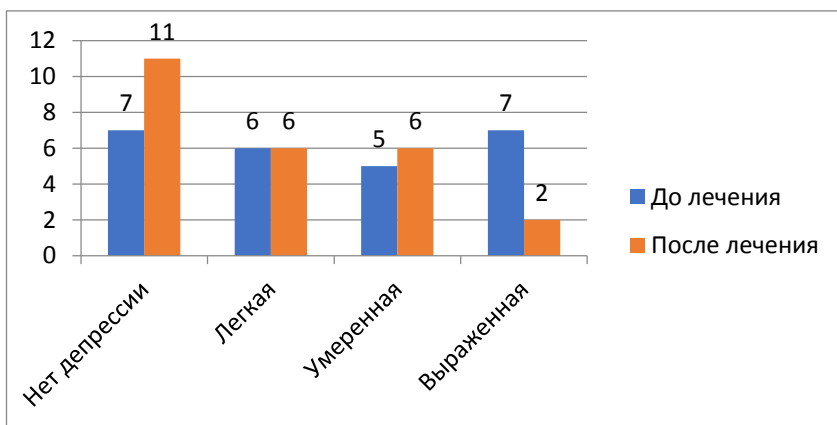


Рис.4.19. Сравнительный анализ по степени депрессии по шкале Бека пациентов с блефароспазмом до и после лечения.

В структуре по степени тяжести реактивной и личностной тревожности после ботулинотерапии произошли незначительные изменения, несколько пациентов с тяжелыми проявлениями пополнили группы с умеренной степенью тяжести.

Медианы показателя реактивной и личностной тревожности сохранялись высокими, хотя дали достоверность изменений (табл.4.6, рис. 4.20).

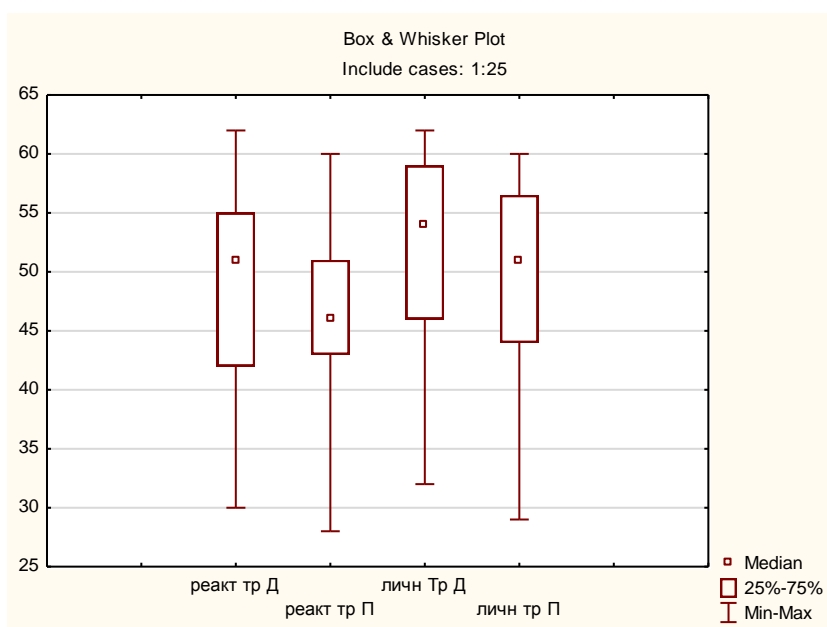


Рис. 4.20. Диаграммы размаха реактивной и личностной тревожности пациентов с БСП до и после лечения.

Степень вегетативной дистонии пациентов с БСП незначительно уменьшилась (табл. 4.6). Сохранялось преобладание пациентов со средней степенью вегетативной дистонии.

Таким образом, психовегетативный статус пациентов группы сравнения с блефароспазмом достоверно изменился к лучшему за счет уменьшения степени тяжести депрессии, реактивной, личностной тревожности и степени вегетативной дистонии, что подчеркивает существенное влияние

ботулинотерапии и выраженности самого гиперкинеза на эмоциональное состояние пациентов.

4.2.3. Качество жизни пациентов с блефароспазмом до и после лечения

При сравнении показателей качества жизни пациентов с БСП после лечения достоверно лучше стало физическое функционирование, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование и психическое здоровье (табл.4.7).

Таблица.4.7 Показатели качества жизни пациентов с блефароспазмом до и после ботулинотерапии

	Median (Q1;Q3) Пациенты с БСП до лечения n=25	Median (Q1;Q3) Пациенты с БСП после лечения n=25	Достоверность рWilc
Физическое функционирование (PF)	55,0 (42,5; 75,0)	67,5 (47,5; 85,0)	p= 0,027
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	50,0 (25,0; 100,0)	74,0 (51,0; 100,0)	p=0,554
Интенсивность боли (BP)	52,0 (41,0; 100,0)	25,0 (25,0; 62,5)	p=0,02
Общее состояние здоровья (GH)	40,0 (27,5; 52,5)	45,0 (35,0; 54,5)	p=0,036
Жизненная активность (VT)	45,0 (35,0; 55,0)	62,5 (50,0; 75,0)	p=0,038
Социальное функционирование (SF)	50,0 (31,25; 62,5)	50,0 (45,0; 60,0)	p=0,001
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	33,3 (33,3; 100,0)	33,3 (0,0; 66,7)	p=0,888

Психическое здоровье (МН)	42,0 (36,0; 56,0)	50,0 (44,0; 62,0)	p=0,024
Физический компонент (РН)	49,7 (43,9; 62,1)	49,9 (44,4; 59,1)	p=0,04
Психический компонент (МН)	46,6 (43,9; 54,9)	47,5 (43,1; 55,5)	p=0,568

p_{Wilc} - достоверность различий групп СК до и после лечения по критерию Wilcoxon.

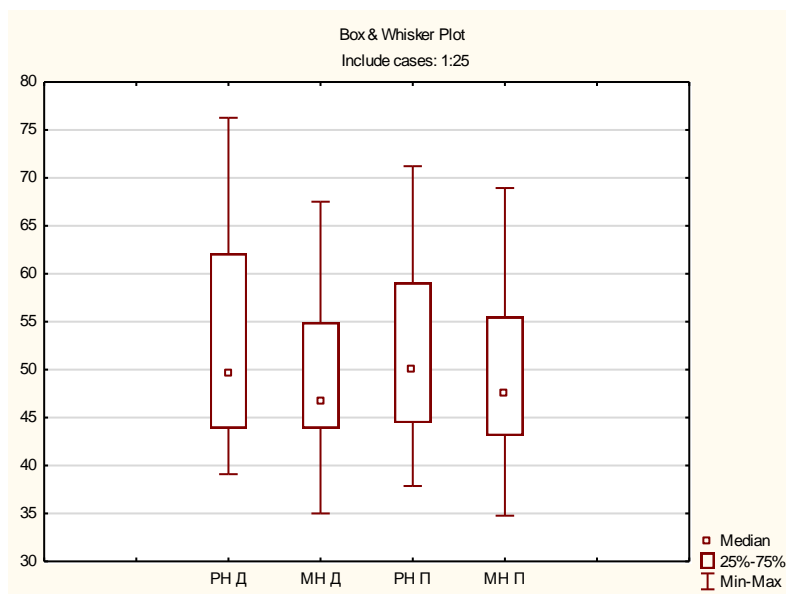


Рис.4.21. Сравнение показателей физического и психического компонентов у пациентов с блефароспазмом до и после лечения.

Так, у пациентов с БСП после лечения ботулотоксином и улучшении функции зрения достоверно улучшился физический компонент здоровья, нежели психический (рис.4.21).

4.2.4. Содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с блефароспазмом до и после лечения ботулотоксином

Сравнительный анализ показателей количественного содержания серотонина сыворотки крови пациентов группы сравнения с БСП до и после ботулинотерапии продемонстрирована в таблице. Как наглядно представлено в таблице 4.8 и на рис.4.22 также как после лечения ботулотоксином при СК,

у данной группы пациентов отмечено достоверное повышение уровня тромбоцитарного серотонина с 104 (71,35; 144,45) нг/мл до 417,3 (362,8; 440,9) при сохранении низких цифр сывороточного медиатора.

Табл.4.8 Количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов со БСП до и после ботулинотерапии.

	Me (Q1,Q3) пациентов с БСП до лечения	Me (Q1,Q3) пациентов с БСП после лечения	p-value
Серотонин сыворотки, нг/мл	107,0 (64,2; 109,9)	111,0 (109,0; 163,7)	p=1,000
Серотонин тромбоцитов, нг/мл	104 (71,35; 144,45)	417,3 (362,8; 440,9)	p=0,043

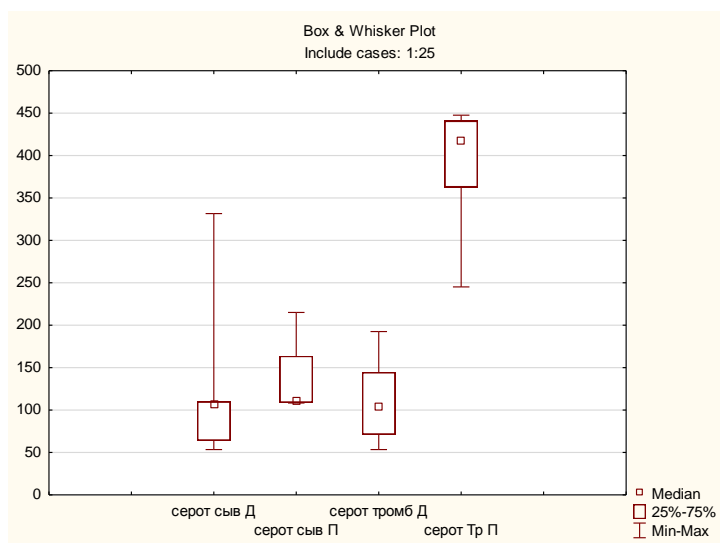


Рис.4.22 Диаграммы размаха количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с БСП до и после лечения.

Сравнение значений содержания серотонина в гуморальном звене пациентов с различными видами ФМД после лечения не выявило достоверных различий.

Таким образом, выявленные закономерности демонстрируют нам эффективность ботулинотерапии у пациентов с фокальными мышечными дистониями в отношении клинической характеристики гиперкинеза, психовегетативного статуса, качества жизни пациентов и гуморального тромбоцитарного серотонина крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СОПОСТАВЛЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ

Современные представления о влиянии фокальной мышечной дистонии на различные сферы жизнедеятельности и качество жизни пациентов демонстрируют высокую степень социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов вследствие формирования у них функционального дефекта при патологических позах [24, 52]. За последние годы существенно расширилось представление об анатомии базальных ганглиев и патофизиологии формирования первичных мышечных дистоний. Прерогатива отдается генетически обусловленному нарушению центральных механизмов афферентации, корковому торможению, отрицательным процессам нейропластичности и нарушению интеграции сенсорных и моторных систем. Однако остается много вопросов о формировании как моторных, например, дистонического постурального тремора, так и немоторных симптомов дистонии. Современные исследования последних лет показывают, что дистония это патология не изолированно базальных ганглиев, а многоуровневое сетевое поражение головного мозга («network disorder») [137]. При применении структурной и функциональной нейровизуализации были выявлены нарушения, свидетельствующие о снижении тормозных механизмов в моторной коре, возникновении дополнительных очагов возбуждения в сенсорной коре, доказано участие мозжечка в механизмах формирования дистонического гиперкинеза [108, 110].

Поскольку основным патогенетическим субстратом наследственных или sporadических нейродегенеративных заболеваний является нарушение синтеза и метаболизма нейротрансмиттеров [185, 195, 206], целью нашей работы стало проведение динамического исследование клинических особенностей, психовегетативного статуса, качества жизни и количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови у пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом до и после

ботулинотерапии. Фундаментальные исследования нарушения нейромедиаторного обмена серотонина у пациентов с фокальными мышечными дистониями не проводились. Этим обусловлен наш интерес к патогенезу «немоторных» симптомов мышечной дистонии в аспекте изучения серотонинергической медиации. Тем более известно, что моторные, аффективные и сенсорные симптомы имеют общую биохимическую этиологию, связанную с дисфункцией серотонинергической системы [129, 171].

Спастическая кривошея является самой распространенной в популяции фокальной мышечной дистонией [209], клиническая картина которой зачастую дополняется тремором и болью в мышцах шеи, что вызывает затруднения в своевременной диагностике и назначении адекватной терапии. В связи с этим фактом, основной группой наблюдения стали 68 пациентов со спастической кривошеей (СК, G24.3), группой сравнения – 25 больных с блефароспазмом (БСП, G24.5), которые обследованы до и через 1 месяц после проведения ботулинотерапии. Контрольную группу составили 15 практически здоровых человек, соответствующих по полу и возрасту группам исследования.

Клинико-неврологические характеристики гиперкинеза пациентов со спастической кривошеей, а также влияние дистонии на различные сферы жизнедеятельности, степень болевого синдрома нами тщательно изучены с помощью шкалы «Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale» (TWSTRS). У пациентов с блефароспазмом проведена оценка степени выраженности гиперкинеза и влияния его на сферы жизнедеятельности по шкале «Jankovic Rating Scale» (JRS). Так, по 1 разделу шкалы TWSTRS большинство пациентов имели среднюю (49 человека, 72%) или тяжелую (16, 25%) степень выраженности спастической кривошеи. Практически все пациенты со спастической кривошеей отметили влияние заболевания на профессиональную деятельность и способность вести домашнее хозяйство. Общий балл по разделу влияния на жизнедеятельность составил 10,5 (7,5;

14). В группе сравнения у пациентов с другим видом фокальной мышечной дистонии – блефароспазмом – степень тяжести гиперкинеза была в большинстве случаев средней и тяжелой, в частности в 13 (52%) случаях заболевания наблюдалась функциональная слепота, что, безусловно, существенно влияет на повседневную активность и различные сферы жизнедеятельности. При оценке качества жизни по опроснику MOS SF-36 обе группы пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом имели существенно низкие значения по обобщенным показателям психического и физического компонента здоровья относительно практически здоровых лиц. При проведении корреляционного анализа была выявлена отрицательная взаимосвязь общего балла дистонии и степени инвалидизации пациента по собственным опросникам как при спастической кривошее, так и при блефароспазме с уровнем физического функционирования, жизненной активности и в целом с физическим компонентом ($R=-0,4176$) качества жизни. Таким образом, пациенты основной группы в целом имели дистонию средней и тяжелой степени тяжести со среднеинтенсивным болевым синдромом в мышцах шеи, в половине случаев сопровождающуюся дистоническим тремором головы.

Клинико-лабораторные сопоставления степени тяжести гиперкинезов в общей группе пациентов с фокальными мышечными дистониями выявили существенное снижение количественного содержания серотонина сыворотки (181,9 (116,2; 224,8), $p=0,01$) и тромбоцитов (108,9 (106,4; 149,8), $p=0,00$) крови относительно здоровых лиц группы контроля. Особо выраженное снижение показателей серотонина как в сыворотке 107,0 (64,2; 109,9), так и в тромбоцитах крови 104,0 (71,35; 144,45) нами получено у пациентов с блефароспазмом. В сыворотке крови содержание серотонина у пациентов с блефароспазмом оказалось значимо ($p=0,001$) ниже (107,0 (64,2; 109,9) нг/мл) относительно пациентов со СК (197,95 (149,8; 246,1) нг/мл).

К сожалению, корреляций серотонина периферических сред с клиническими характеристиками, степенью тяжести гиперкинеза получено

не было. Но внутригрупповой анализ показателей серотонина крови выявил несколько интересных закономерностей: в случаях с тяжелой степенью гиперкинеза количество серотонина в сыворотке крови было значимо меньше, а у пациентов с тремором головы, напротив, количество его увеличивалось. При блефароспазме концентрация тромбоцитарного серотонина оказалась существенно ниже у мужчин, чем у женщин.

Особо внимательно в контексте сопоставления с количественными показателями серотонина сыворотки крови нами изучались у пациентов с цервикальной дистонией болевой синдром, эмоциональная сфера и такой моторный феномен как тремор. Известен тот факт, что существуют некоторые трудности своевременной диагностики спастической кривошеи при ее дебюте с дрожания головы или болей в шее. В связи с этим, верный диагноз в дебюте болезни ставиться примерно в 55% случаев. При уточнении анамнестических сведений у обследованных нами пациентов скорость постановки правильного диагноза от начальных симптомов варьировала от 1 месяца до 7 лет. Это связано со значительной фенотипической вариабельностью симптомов у пациентов со спастической кривошеей и дебютом с симптома тремора головы. Дистонический тремор зачастую приходится дифференцировать от тремора у пациентов с болезнью Минора и болезнью Паркинсона при ее дрожательной форме [39]. Главным дифференциальным моментом тремора при дистонии и болезни Паркинсона является его тип. При болезни Паркинсона в большинстве случаев имеет место тремор покоя, а при дистонии и эссенциальном треморе – тремор действия. Однако, атипичный дебют болезни Паркинсона может характеризоваться выраженным постуральным типом тремора. Кроме того, патогенетическая взаимосвязь дистонии и дрожания не всегда предполагает их объединение в гиперкинез одной локализации [127]. Учитывая наличие сложностей в дифференциальной диагностике тремора головы и верхних конечностей при экстрапирамидных заболеваниях, изучение феномена дрожания стало одной из задач нашей работы.

В основной группе обследованных пациентов со спастической кривошеей 50% (34 человека) имели клоническую или клонико-тоническую форму, сопровождающуюся дрожанием головы и верхних конечностей. Среди них у 18 пациентов тремор имел легкую интенсивность, у 16 человек – тяжелую степень выраженности. У 26 больных данной формой ФМД тремор имел постоянный характер. Средний балл по шкале TSUI составил 10 (7; 12). При оценке влияния тремора на собственно гиперкинез, эмоциональные нарушения, качество жизни пациентов со спастической кривошеей мы предполагали получить более грубые изменения, однако результаты нас удивили обратным и заставили задуматься. При наличии тремора менее значимым оказалось как влияние дистонии на жизнедеятельность пациентов, так и общий балл дистонии по шкале TWSTRS.

У пациентов со СК в зависимости от формы дистонии и наличия тремора головы имеется достоверная разница ($p=0,000$) результатов по количественному содержанию медиатора в сыворотке крови. Как видно из таблицы, у пациентов с наличием тремора головы содержание серотонина оказалось достоверно выше (224,8 (207,7; 374,5)), чем при тонической форме дистонии без дрожания (139,1 (116,2; 167,5)). Этот факт был первоначально интересен в связи с частой необходимостью дифференцировать пациентов с цервикальной дистонией и тремором головы в дебюте заболевания и дебютом дрожательной формы болезни Паркинсона. Полученные данные послужили основанием для оформления патента на изобретение, в формуле которого излагается, что при наличии сывороточного серотонина более 200 нг/мл достоверным диагнозом будет клоническая форма спастической кривошеи, а при показателе ниже 200 нг/мл – болезнь Паркинсона.

При оценке болевого синдрома использовались 3 раздел шкалы TWSTRS, а также отдельно шкалы ВАШ и PainDetect для оценки нейропатического компонента боли. Действительно, многими авторами [64, 93, 99, 139, 168, 189, 194] продемонстрировано, что боль, нарушения сна, тревога и депрессия как немоторные симптомы дистонии существенно

вливают на качество жизни пациентов наряду с самим гиперкинезом. Большинство авторов отмечают, что боли в шейной, затылочной области, наблюдаются в 75 % случаев у пациентов со спастической кривошеей. Причина возникновения и патогенетические механизмы болевого синдрома при кривошее активно обсуждаются медицинским сообществом.

В нашей работе также была поставлена одна из подзадач изучить болевой синдром у пациентов основной группы со спастической кривошеей, сопоставить с лабораторными показателями серотонина периферической крови, провести корреляционный анализ. По шкале TWSTRS боль у пациентов с цервикальной дистонией имела среднюю интенсивность, что подтверждено также субъективной оценкой по ВАШ, но была постоянной, усиливалась в положении стоя и при эмоциональных и физических нагрузках. Все обследованные пациенты с кривошеей отметили неспособность купировать болевой синдром и высокий уровень влияния боли на качество жизни. Шкала PainDetect, оценивающая нейропатический компонент боли в шее не превышала в основной группе пациентов порог нейропатии. Таким образом, при оценке клинических характеристик боли по шкалам, у больных с цервикальной дистонией имеет место ноцицептивная боль, связанная с болезненным мышечным напряжением, что, по мнению многих авторов [23, 170], приводит к изменению архитектоники рецепторного аппарата, вызывает афферентную и эфферентную дезорганизацию сократительной способности мышцы. Также известен тот факт, что при мышечном спазме боль усиливается за счет патологической гиперреактивности мышечных интрафузальных веретен по типу обратной связи. Длительно существующий спазм приводит к локальному нарушению гемодинамики и ишемии мышечной ткани, высвобождению ноциогенных субстанций, таких как серотонин, простагландины. Корреляционный анализ выявил прямую зависимость болевого синдрома по ВАШ от общего балла дистонии ($R=0,5640$), балла инвалидизации пациентов ($R=0,5050$), от степени

депрессии по шкале Бека ($R=0,3294$). Признаков нейропатической боли у пациентов со спастической кривошеей нами не выявлено.

Однако, присутствие длительно существующего хронического болевого синдрома и наличие эмоциональных нарушений тревожно-депрессивного спектра у данной категории пациентов позволяет задуматься о дисфункциональном характере болевого синдрома. Действительно, как указывает Albanese A. с соавт. [86] психологические проблемы и выраженные социальные ограничения пациентов с дистониями связаны с болевым синдромом и ухудшением возможности контролировать положение головы, что существенно нарушает их качество жизни и повседневную активность. У пациентов с цервикальной дистонией нами выявлен повышенный уровень депрессии по шкале Бека и реактивной и личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина. При этом у женщин депрессия и реактивная тревожность была достоверно выше, чем у мужчин. Таким образом, не исключено взаимообуславливающее влияние собственно дистонии и хронического болевого синдрома на психоэмоциональный статус пациентов. И наоборот, наличие эмоциональных, особенно депрессивных нарушений в связи с социальной дезадаптацией пациентов при кривошее, способствует формированию дисфункции антиноцицептивных систем, в частности, истощению опиоидергической, норадренергической, серотонинергической нейротрансмиттерных систем.

Вторая часть работы состояла в оценке эффективности ботулинотерапии в коррекции симптомов собственно гиперкинеза, тремора, боли и эмоциональных расстройств. В литературе существует несколько теорий анальгетического эффекта препаратов на основе ботулотоксина. Наиболее очевидным является предположение, что ослабление мышечного сокращения разрывает порочный рефлекторный круг и приводит к уменьшению высвобождения различных веществ, сенсibiliзирующих мышечные ноцицепторы.

Через месяц на этапе повторной оценки 46 пациентов (68%) отметили эффективность ботулинотерапии в отношении симптомов гиперкинеза. Наиболее эффективными были инъекции в отношении тортиколлиса и латероколлиса, антеколлис хуже поддавался терапии и сохранялся у 17 из 19 человек. Сравнительный анализ объективных характеристик гиперкинеза по шкале TWSTRS показал, что у пациентов существенно улучшилось состояние, уменьшилось количество пациентов с выраженной и тяжелой степенью дистонии. Достоверных различий в зависимости от выбора ботулотоксина (диспорт или ксеомин) в группе получено не было. По общему баллу выраженности гиперкинеза у пациентов основной группы проводимая ботулинотерапия оказалась достоверно эффективной. Однако, при оценке влияния дистонии на жизнедеятельность пациентов по второму разделу шкалы TWSTRS пациенты по-прежнему сохраняли наличие ограничений в профессиональной деятельности и способности вести хозяйство. Вероятно, это можно объяснить пониманием пациентом временного эффекта ботулинотерапии и сложностью ментально «расстаться» с симптомами инвалидности и нарушения функционирования. Наряду с этим, после проведения лечения ботулиническим токсином увеличилось число пациентов с легкой и умеренной степенью ограничений, заметно сократилось число грубого влияния на возможность чтения, вождения автомобиля, просмотра телевизионных передач, действий за пределами дома.

Высокоэффективной оказалась ботулинотерапия в отношении тремора головы. 30 пациентов (87%) из 34 отметили существенное уменьшение тремора и улучшение жизнедеятельности.

Аналогичная динамика со значимым снижением общего балла дистонии была получена после применения ботулинотерапии у пациентов группы сравнения с блефароспазмом по шкале Jankovic. Эффективность ботулинотерапии отмечена всеми пациентами группы сравнения в субъективной оценке своего состояния, с помощью лечения удалось исключить факт функциональной слепоты, который ранее наблюдался у 8

пациентов и перевести большинство из них на более качественный уровень по зрительной функции. При том у пациентов также сохранялись ограничения в повседневной деятельности, что вероятнее всего, можно объяснить снижением нейропластичности нервной системы и уменьшением мотивации и праксиса пользования функциями при улучшении зрительной функции.

Пристальный интерес был вызван влиянием ботулинотерапии на интенсивность болевого синдрома и количественное содержание серотонина крови у пациентов с цервикальной дистонией. При повторном обследовании количество жалоб на наличие болей и напряженности мышц шеи уменьшилось, существенно снизились интенсивность и временной промежуток наличия боли при оценке по всем шкалам. Вопрос: каков механизм анальгетического эффекта ботулинотерапии? Grabovski С.Л. с соавторами в своей экспериментальной работе продемонстрировал, что ботулинический токсин способен модулировать экспрессию ацетилхолина, субстанции Р и энкефалинов, являющихся частью антиноцицептивной системы [151]. Одной из задач нашего исследования стало исследование количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови в динамике через 1 месяц после проведения ботулинотерапии на стадии положительного эффекта относительно «моторных» и «немоторных» симптомов дистонии.

Улучшение общего состояния пациентов, уменьшение степени гиперкинеза, болевого синдрома, депрессии и тревоги, улучшение физического и психического компонентов качества жизни сопровождалось достоверным увеличением тромбоцитарного пула серотонина. Подобные сдвиги были получены как в основной группе у пациентов со спастической кривошеей, так и в группе сравнения при блефароспазме.

Осмысливая полученные результаты, можно сделать вывод о влиянии ботулинотерапии на гуморальное тромбоцитарное звено медиатора и предположить некое серотонинпротективное действие ботулотоксина. Тогда

у ботулотоксина добавляется еще один механизм действия – влияние на гуморальное периферическое депо серотонина в тромбоцитах посредством прямого или опосредованного влияния. Подтверждение прямого влияния, безусловно, требует экспериментальной проверки гипотезы. А опосредованное влияние на накопление серотонина в тромбоцитарном депо может быть связано с уменьшением дисфункциональных нарушений серотонинергической системы по следующей цепочке: снижение степени гиперкинеза – улучшение повседневной активности – снижение депрессии и тревоги – увеличение качества жизни – центральный серотонинпротективный эффект – накопление медиатора в периферическом тромбоцитарном звене – анальгетический эффект. После проведения ботулинотерапии у пациентов с обоими типами фокальных мышечных дистоний действительно значительно уменьшились баллы депрессии и реактивной тревожности, степени вегетативной дистонии, существенно улучшилось качество жизни по показателям физического функционирования, жизненной активности, общего здоровья со стороны физического и психического компонентов.

Таким образом, выявленные закономерности демонстрируют нам эффективность ботулинотерапии у пациентов с фокальными мышечными дистониями в отношении клинической характеристики гиперкинеза, психовегетативного статуса, качества жизни пациентов и гуморального тромбоцитарного серотонина крови.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты со спастической кривошеей имеют боль в шее средней интенсивности ноцицептивного и дисфункционального характера, коррелирующую с тяжестью дистонии, общим баллом инвалидизации больных, степенью депрессии и снижением качества жизни. Блефароспазм оказывает существенное влияние на все сферы повседневной жизнедеятельности пациентов, способствует повышению уровня тревоги и депрессии, снижению физического и психического компонентов качества жизни.
2. Пациенты с фокальными мышечными дистониями характеризуются низким содержанием серотонина сыворотки и тромбоцитов крови, ассоциирующимся с общим баллом дистонии и инвалидизации. При блефароспазме концентрация серотонина в сыворотке крови достоверно ниже, чем у пациентов со спастической кривошеей.
3. Снижение количественного содержания серотонина тромбоцитов крови характерно для пациентов с тонической формой спастической кривошеи, зависит от степени тяжести дистонии, балла инвалидизации. Наличие дистонического тремора головы сопровождается повышением уровня серотонина сыворотки крови, более легким течением заболевания, меньшей степенью депрессии пациентов.
4. Ботулинотерапия эффективно улучшает качество жизни пациентов с фокальными мышечными дистониями, уменьшает степень выраженности гиперкинеза, депрессии, реактивной тревожности, болевого синдрома при кривошее. После проведения ботулинотерапии у пациентов со спастической кривошеей и блефароспазмом отмечено увеличение количества серотонина в тромбоцитах крови.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам со спастической кривошеей рекомендуется проводить тестирование степени болевого синдрома, тревоги и депрессии, оценивать количественное содержание серотонина сыворотки и тромбоцитов крови методом иммуноферментного анализа.
2. Показатель количественного содержания серотонина сыворотки крови рекомендуется использовать при трудностях дифференциальной диагностики тремора головы. При дистоническом треморе головы при спастической кривошее сывороточный серотонин выше 200 нг/мл, при дрожательном гиперкинезе при болезни Паркинсона – менее 200 нг/мл.
3. Для коррекции степени тремора и болевого синдрома у пациентов со спастической кривошеей и функциональной слепоты при блефароспазме следует применять ботулинотерапию в стандартных дозах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азбука ботулинотерапии: научно-практическое издание/ [Кол. авт.]; под ред. С.Л. Тимербаевой. - М.: Практическая медицина, 2014. – 416 с.
2. Антипенко, Е.А. Возможности и перспективы применения ботулотоксина в неврологической практике/ Антипенко Е.А., Густов А.В. // Современные технологии в медицине. – 2011. № 1. – с. 102-104.
3. Артеменко, А.Р. Механизм действия ботулинического токсина типа А/ Артеменко А.Р., Куренков А.Л., Никитин С.С., Орлова О.Р.// Пластическая хирургия и косметология. – 2010. - №1. – с.83–91,
4. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного мозга в норме и патологии /В.П. Бархатова, И.А. Завалишин // Журн.неврол. и психиатр. им. Корсакова. – 2004. - №8. –С. 77-80.
5. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка/ В.П. Бархатова// Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. - Т.4. - №3. - с.44-49
6. Баша, А.В. Серотонин тромбоцитов периферической крови при паркинсонизме (клинико-патогенетическое значение): Дис. ... канд.мед.наук: 14.00.13/ А.В.Баша – Пермь, 2005. -138с.
7. Белова, А.Н., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитологии. М, 2001.
8. Белова, А.Н. Клиническое исследование нервной системы/ А.Н. Белова, В.Н. Григорьева, Н.И.Жулина. – М: ИП «Андреева Т.М.»,2009. – 384 с.
9. Белоусов, Ю.Б. Роль серотонина и его рецепторов в генезе артериальной гипертензии/ Ю.Б. Белоусов, Ю.Б. Кривонкин // Кардиология. – 1992. – Т32. - №11-12. – С.176.
10. Борисова, Л.И. Исследование болевого синдрома и гуморального серотонина у больных поясничными стенозами / Л.И.Борисова, Ю.В. Каракулова // Врач-аспирант.- 2012. - № 1.1(50). – С. 132-137

11. Вейн, А.М. Заболевания вегетативной нервной системы/ А.М.Вейн М.:Медицина, 1991. – 624 с
12. Вейн, А.М. Депрессия в неврологической практике /А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, В.П.Голубев, Г.М.Дюкова - М.: МИА., 2002. - С.20-68.;
13. Голубев, В.Л. Клинический полиморфизм и лечение мышечной дистонии/ В.П.Голубев// Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С.Корсакова, 1991. - 91 (3). – с. 30-34.
14. Голубев, В.Л. Клинико-электромиографическая характеристика спастической кривошеи/ Голубев В.Л., Макаров А.Ю., Орлова О.Р., Команцев В.Н., Щерская О.Н.// Журн. неврологии и психиатр. им. С.С.Корсакова, 1995. - 95 (4). – с.40-42.
15. Голубев, В.Л. Неврологические синдромы. Руководство для врачей/В.Л. Голубев, А.М. Вейн. – 2 - е изд., доп. и перераб. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007.- 736 с.
16. Голубев, В.Л. Дистония / В.П.Голубев// Рос мед журн. – 2007. – №1. – с. 22—27.
17. Григорьева, В.Н. Возможности современных технологий нейровизуализации для нового понимания патогенеза цервикальной дистонии / Григорьева В.Н., Гузанова Е.В., Захарова Е.М.//Современные технологии в медицине. - 2010. - №1.- С. 39-44.
18. Громова, О.А. Молекулярные механизмы воздействия аминокислот в составе церебролизина на нейротрансмиссию. Нейротрофические и нейропротективные эффекты аминокислот / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Е.И. Гусев, А.А. Никонов, О.А. Лиманова // Трудный пациент. - 2010. - Т. 8, № 4. - С. 25-31.
19. Гузанова, Е.В. Нейропсихологические расстройства и возможности их коррекции у больных спастической кривошеей. Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Москва. 2009.
20. Данилов, А.Б. Нейропатическая боль/А.Б. Данилов, О.С. Давыдов. – М.: Боргес, 2007. – 192 с.

21. Демчук, Н.Д. Серотонинергические механизмы формирования моторно-депрессивных симптомов паркинсонизма, охарактеризованного по паркин гену, и возможность их коррекции антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Пермь. 2005.
22. Дондова, А.И. Серотонинергические механизмы в симптообразовании моторных, когнитивных и психовегетативных расстройств идиопатического паркинсонизма и возможность их терапевтической коррекции агонистом D2/D3-дофаминовых рецепторов пронораном. Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. Пермь. 2008.
23. Залялова, З.А. Болевой синдром до и после применения Диспорта у пациентов со спастической кривошеей / З.А.Залялова, Д.М. Абдулгалимова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2010. - Т.110. - №11-2. - С. 62-65
24. Залялова, З. А. Современные классификации мышечных дистоний, стратегия лечения/ З.А.Залялова // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 2013. Т. 113, № 3. — С. 85—89
25. Залялова, З.А., Патофизиологические основы реабилитации при цервикальной дистонии. / З.А.Залялова, И.Ф.Хафизова, З.Г. Хаятова // Фарматека. - 2017. - №15 (348). - С. 7-15
26. Зайцев Ю.А., Хван А.А. Стандартизация методик диагностики тревожности и Дж.Тейлор/ Ю.А.Зайцев, А.А.Хван// Психологическая диагностика. 2011. – 3: с.19-34
27. Иванова-Смоленская И.А., Миклина Н.И., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Слонимский П.А., Шадрин М.И., Лимборская С.А., Тимурбаева С.Л. Молекулярно-генетический анализ дистонических синдромов в российских семьях. В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. 2008: с. 64-68

28. Иззати-Заде, К.Ф. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы /К.Ф.Иззати-Заде, А.В.Баша, Н.Д.Демчук //Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова. - 2004. - № 9. - С. 62-70
29. Иллариошкин, С.Н. Молекулярная генетика наследственных дистонических синдромов / С.Н.Иллариошкин, Е.Д.Маркова, Н.И.Миклина, И.А.Иванова-Смоленская // Журн неврол и психиат. им. С.С.Корсакова. – 2000. –№ 8. – с. 60—66.
30. Иллариошкин, С.Н. с соавт. Совместная российско-белорусская программа по генетике неврологических заболеваний: первые результаты и перспективы / С. Н. Иллариошкин, Н. Ю. Абрамычева, С. А. Лихачев, М. С. Степанова, Е. В. Лысогорская, И. В. Плешко, Ю. Н. Голец, Т. Н. Чернуха, М. Ю. Краснов, А. В. Луцкик // Атмосфера. Нервные болезни. – 2014. – № 3. – С. 2–6
31. Иллариошкин, С.Н, Проблемы диагностики дистонического тремора / С.Н. Иллариошкин, Е.Ю. Федотова, А.В. Червяков, Э.В.Павлов, С.Л. Тимербаева, И.А. Иванова-Смоленская// Атмосфера. Нервные болезни, 2011. - № 2. – С. 40-43
32. Казакова, М.С. Влияние лечебных факторов курорта «Ключи» на болевой, психовегетативный статус и гуморальный серотонин больных цервикальной дорсопатией: Дис. ... канд.мед.наук. – Пермь, 2009. -132с.
33. Каракулова, Ю.В. Количественное определение серотонина сыворотки крови в диагностике головных болей напряжения/ Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Клинико-лабораторная диагностика, 2006,-№1-с.9-10.
34. Каракулова, Ю.В. Серотониновая система периферической крови больных головной болью напряжения (клинико – биохимическое исследование): Дис. ... докт.мед.наук: 14.00.13/ Ю.В. Каракулова– Пермь, 2006. -209с.
35. Клинические рекомендации по диагностике и лечению дистонии Российского общества неврологов, 2014. С.26

36. Краснов, М.Ю. Генетика наследственных форм дистонии. М.Ю.Краснов, С.Л.Тимербаева, С.Н. Иллариошкин// *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2013. - № 2(7). - С. 55-62;
37. Кукушкин, М.Л., Хитров Н.К. *Общая патология боли*. М.: Медицина, 2004; с. 144;
38. Кукушкин, М.Л., Богданов Э.И., Бреговский В.Д. Нейропатическая боль: что мы знаем о ней? По материалам XIV российского национального конгресса «Человек и Лекарство». *Здоровье Украины* 2007;13—14:43—45
39. Левин, О.С, Трemor при болезни Паркинсона: особенности феноменологии и лечения / О.С. Левин, В.К. Датиева// *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 2014. - №3. – с. 14-19
40. Лихачев, С. А., Эффективность и безопасность лечения фокальных мышечных дистоний препаратом ботулотоксина А/ С. А.Лихачев, С. А Сушкевич, Т. Н. Чернуха // *Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова*.— 2000.— №3.— С. 27—31
41. Лихачев, С.А. Эффективность и безопасность лечения фокальных мышечных дистоний препаратом ботулотоксина А. / С. А.Лихачев, Ю.Н. Рушкевич, Т. Н. Чернуха, Е.В.Веевник // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2009. - № 3. – с. 27-31
42. Лихачев, С. А. Дистонические синдромы: современная клиничко-генетическая характеристика / С. А. Лихачев, Т. Н. Чернуха // *Мед. новости*. – 2012. – № 1. – С. 24–32.
43. Лихачев, С. А. Боль в клинической картине спастической кривошеи: клиничко-нейрофизиологические сопоставления / С. А. Лихачев, Т. Н. Чернуха // *Рос. журнал боли*. – 2015. – № 3-4. – С. 28–33.
44. Лихачев, С. А. Эмоциональные и личностные особенности пациентов с мышечными дистониями / С. А. Лихачев, Т. Н. Чернуха, Е. В. Тарасевич // *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова*. – 2017. – Т. 117, № 12. – С. 4–12.

45. Метелица, Т.В. Серотонин, его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин /Т.В.Метелица //Кардиология. - 1989. – Т. 29. - № 9. – С. 120-125.
46. Мироненко, Т. В., Рыбалка О. Ю., Мироненко М. О., Хубетова И. В., Гайдаш М. К. Мышечные дистонии. Аналитический обзор и собственное клиническое наблюдение// Український неврологічний журнал.— 2014.— No 2.— С. 5—11
47. Новик, А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. - М.: Издательский дом «Нева»; Олма-Пресс Звездный мир, 2002. – 320 с.
48. Нодель, М. Р. Случаи дебюта первичного паркинсонизма с дистонии // Неврол. журн. — 2010. — Т. 15, No 3. — С. 18—25
49. Орлова, О.Р. Диспорт (токсин ботулизма типа А) в лечении цервикальной дистонии (спастической кривошеи)/ О.Р. Орлова, Н.Н.Яхно, Л.А.Коренко, А.А.Скоромец //Атмосфера. Нервные болезни. - 2006. -№2.- С. 30-34.
50. Орлова О.Р. Возможности и перспективы использования ботулотоксина в клинической практике. Русский медицинский журнал. - 2006. - 14(23). – с.1700–1707
51. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и соавт. Фокальные дистонии и их лечение препаратом Диспорт (ботулинический токсин типа А). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2012.- Т.112. - №5. - С. 81-89.
52. Орлова О.Р. Фокальные дистонии: современные подходы к диагностике и возможности ботулинотерапии. Нервные болезни. - 2016. - №4. - С. 3-13.
53. Орлова О.Р. Блефароспазм: клинические особенности и лечение новым российским ботулиническим нейропротеином Релатокс®. Метаморфозы. - 2017. - №18. - С 76-80

54. Остапчук К.А., Мисиков В.К., Сидорова О.П., Котов С.В. Эффективность ботулинотерапии пациентов с цервикальной дистонией. Клиническая геронтология. - 2014. - Т. 20. - № 7-8. - С. 12-15.
55. Подчуфарова Е.В., Яхно Н.Н. Боль в спине. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 368с.
56. Райхель Г., Стеннер А., Джан А. Цервикальные дистонии: клинко-радиологические корреляции и рекомендации по коррекции ботулинотерапии. Журнал неврол и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. - 12 (1). – с. 73-79.
57. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312с.
58. Роль стресса в формировании клинической картины фокальной дистонии/ В.А. Суворова [и др.]. – Медицинский альманах – 2017; 5; 89-91;
59. Салоухина Н.И., Нодель М.Р., Толмачева В.А. Недвигательные нарушения у пациентов с мышечной дистонией. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(9):98-105. <https://doi.org/10.17116/jnevro201811809198>
60. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.Н. Рецепторы физиологически активных веществ: Монография. — Волгоград: Издательство "Семь ветров", 1999. - 640 с.
61. Ставинская О.А., 2008 Влияние гистамина и серотонина на регуляцию иммунологической реактивности. Автореф. дис. канд. мед. наук. Архангельск, 2008. - 25 с.
62. Суворова В.А., Антипенко Е.А. Немоторные симптомы при фокальных мышечных дистониях. Неврологический журнал. - 2018.- Т.23. - №4.- С.190-194
63. Суворова В.А., Комшина К.С., Антипенко Е.А., Седышев Д.В., Густов А.В. Семейная цервикальная дистония, описание клинического случая. Лечащий врач. - 2018.- №5.- С. 16

64. Суворова В.А., Антипенко Е.А. Болевой синдром при фокальной мышечной дистонии. Российский журнал боли. - 2018. - №2 (56).- С. 113-114
65. Суворова В.А., Антипенко Е.А. Терапия астеноневротического синдрома у пациентов с фокальными мышечными дистониями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2018.- Т. 118. -С. 56-58
66. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: Автореф. ... дис. ... 2012; 51
67. Третьякова Е.А. Клинико-лабораторная характеристика больных с поясничной дорсопатией в условиях комплексного санаторно-курортного лечения. Автореферат диссертации на соискание ученой степени канд. мед. наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни Пермь, 2011
68. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Нейрохимические аспекты этиопатогенеза расстройств аутистического спектра. Сибирский медицинский журнал. – 2013- 8. - с. 11-15.
69. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера/Ю.Л.Ханин. – Л. – 1976. – 40 с.
70. Хаятова З.Г., Залялова З.А. Тревожно-депрессивные расстройства пациентов с краниоцервикальными дистониями: клинико-anamнестические особенности и модифицирующая роль ботулинотерапии. Неврологический вестник. Журнал им. В.М.Бехтерева. - 2019. -Т.51. -№1. -С. 25-31
71. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на человеке/Принята 18-й Генеральной Ассамблеей ВМА. Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 года//Междунар. журн. мед. практики. – 2005. – № 6. – С. 18-20.
72. Чернуха, Т. Н. Результаты эстеziометрического исследования у пациентов мышечными дистониями / Т. Н. Чернуха, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – № 4. – С. 39–48.

73. Чернуха, Т. Н. Исследование порогов болевой и тактильной чувствительности у пациентов с цервикальной дистонией / Т. Н. Чернуха, С. А. Лихачев // Боль – болезнь от теории к практике : материалы XXII Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Волгоград, 15-17 сент. 2016 г. – Волгоград, 2016. – С. 72.
74. Чернуха, Т. Н. Особенности психоэмоционального статуса пациентов с мышечной дистонией / Т. Н. Чернуха, С. А. Лихачев // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – № 4. – С. 506–515
75. Чернуха, Т. Н. Фармакоэпидемиологическое исследование использования лекарственных средств при лечении мышечных дистоний / Т. Н. Чернуха, С. А. Лихачев, Л. Н. Гавриленко // Рецепт. – 2016. – № 2. – С. 252–264
76. Чернуха Т.Н, Лихачев С.А, Гурский И.С, Фурса С.Е, Антоненко А.Е Объемные измерения субкортикальных структур с помощью воксел-ориентированной МРТ-морфометрии при первичных мышечных дистониях // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – № 3. – С. 364-372
77. Чернуха Т.Н, Лихачев С.А, Яковлев А.Н, Тришина Ю.В., Глеб О.В Долгосрочный опыт работы городского кабинета по лечению мышечных дистоний препаратом ботулинического токсина А. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – № 3. – С. 344-352
78. Чернуха Т.Н. Дистонические гиперкинезы: патофизиологическая характеристика, клиника, диагностика, лечение. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни Минск, 2019
79. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. Классификация, терминология, диагностика, лечение: руководство для врачей/ Москва, 2002 (2-е издание, переработанное и дополненное)
80. Шутов А.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов /А.А.Шутов, Ю.В.Каракулова, Е.А.Батуева,

Л.И.Борисова, С.А.Кириченко, Н.В.Новикова, Т.В.Завалина, М.С.Казакова, Е.А.Третьякова // Пермский медицинский журнал.- 2011. - №6. –С.5-10

81. Щерская О.Н. Спастическая кривошея (клинико-патогенетические и социальные аспекты). Автореферат дисс...к.м.н., 1998

82. Экстрапирамидные расстройства. Бархатова В.П., Глозман Ж.М., Голубев В.Л., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н., Левин О.С., Маркова Е.Д., Тимербаева С.Л., Федорова Н.В., Шабалов В.А., Шток В.Н. Руководство по диагностике и лечению / Москва, 2002. – 689 с.

83. Adell A. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei/ A. Adell, P. Celada, M.T. Abellan et al. //Brain. Res.Rev. – 2002. - Vol. 39(2-3). - P.154-80.

84. Albanese, A.; Barnes, M.P.; Bhatia, K.P.; Fernandez-Alvarez, E.; Filippini, G.; Gasser, T.; Krauss, J.K.; Newton, A.; Rektor, I.; Savoirdo, M.; 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, 13, 433–444.

85. Albanese A, Lalli S. Is this dystonia? Mov Disord 2009; 24: 1725–1731.

86. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011; 18(1): 5–18 Doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042

87. Albanese A, Abbruzzese G, Dressler D, et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement. J Neurol 2015; 262: 2201–2213

88. Albanese A, Di Giovanni M, Amami P, Lalli S. Failure of pallidal deep brain stimulation in DYT12□ATP1A3 dystonia. Parkinsonism Relat Disord 2017; 45: 99–100.

89. Albanese A. How many dystonias? Clinical evidence Front Neurol, 2017; 8: 18

90. Albert P.R., Vahid-Ansari F., Luckhart Ch., Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-

- synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci.* 2014 Jun 6;8:199. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00199.
91. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache.* 2003;43(1):9–15.
 92. Argyelan M, Carbon M, Niethammer M, et al. Cerebellothalamocortical connectivity regulates penetrance in dystonia. *J Neurosci* 2009;29:9740–9747, doi: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2300-09.2009>.
 93. Avanzino L, Martino D, Marchese R, et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: A case- control study. *Eur J Neurol.* 2010 Apr;17(4):576-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02884.x..
 94. Avanzino L, Tinazzi M, Ionta S, Fiorio M. Sensory-motor integration in focal dystonia. *Neuropsychologia.* 2015;7:28–32
 95. Bain P.G. // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2007. V. 13. P. 369
 96. Beck A.T. An inventory for measuring depression/ A.T. Beck, C.M. Ward, M. Mendelsohn et al.//*Arch. Gen. Psychiat.* – 1961. – Vol.5. – P.561 – 571
 97. Bedarf JR, Kebir S, Michelis JP, Wabbels B, Paus S. Depression in blepharospasm: a question of facial feedback? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;14:1861–1865. doi: 10.2147/NDT.S141066.
 98. Belvisi D, Suppa A, Marsili L, et al. Abnormal experimentally- and behaviorally- induced LTP-like plasticity in focal hand dystonia. *Exp Neurol.* 2013 Feb;240:64-74. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.003;
 99. Ben-Shlomo Y., Camfield L., Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72 (5): 608-14. Doi: 10.1136/jnnp.72.5.608
 100. Berardelli A., Rothwell J.C., Hallett M. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain.* 1998; 121: 1195-1212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9679773>
 101. Berendse H.W., van Laar T. // *Parkinsonism and Related Disorders* /Ed. by E.Ch. Wolters et al. Amsterdam, 2007. P. 309
 102. Bhidayasiri R. // *Postgrad. Med. J.* 2005. V. 81. P. 756

103. Bradley D, Whelan R, Walsh R, et al. Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain* 2009;132:2327–2335, doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp156>.
104. Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:222–234, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2337>.
105. Bressman SB. Dystonia genotypes, phenotypes, and classification. *Adv Neurol* 2004;94:101–107.
106. Brown S.L. The role of serotonin in psychiatric disorders / S.L. Brown, H.M. van Praag // *Am.J.Psychiatry.* – 1991. – Vol. 22. – P. 479-484.
107. Caleo M, Restani L. Direct central nervous system effects of botulinum neurotoxin. *Toxicon* 2018; 147: 68–72.
108. Camargo CH, Cattai L, Teive HA. Academic editor pain relief in cervical dystonia with botulinumtoxin treatment. *Toxins (Basel)*. 2015;7(6):2321–2335
109. Camfield L, Ben-Shlomo Y, Warner TT. Epidemiological study of dystonia in Europe collaborative group. Impact of cervical dystonia on quality of life. *Mov Disord.* 2002;17:838–841
110. Carbon M, Argyelan M, Habeck C, et al. Increased sensorimotor network activity in DYT1 dystonia: A functional imaging study. *Brain* 2010;133: 690–700, doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awq017>.
111. Celada P. Control of serotonergic system by the medial prefrontal cortex: potential role in the etiology of PTSD and depressive disorders/ P. Celada, MV Puig, R. Martin Ruitz et al. // *Neurotox. Res.* – 2002. – Vol. 4(5-6). - P. 409-419.
112. Chan J, Brin MF, Fahn S. Idiopathic cervical dystonia: clinical characteristics. *Mov Disord* 1991;6:119–126.
113. Charles PD, Adler CH, Stacy M., et al. Cervical dystonia and pain: characteristics and treatment patterns from CD PROBE (Cervical Dystonia Patient Registry for Observation of OnabotulinumtoxinA Efficacy). *J Neurol.* 2014; 261(7):1309–1319.

114. Charlesworth G, Plagnol V, Holmstrom KM, et al. Mutations in ANO3 cause dominant craniocervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet* 2012;91:1041–1050.
115. Cocco A, Albanese A. Recent developments in clinical trials of botulinum neurotoxins. *Toxicon* 2018; 147: 77–83.
116. Coelho M, Valadas AF, Mestre T, et al. Pain and quality of life in the treatment of cervical dystonia. *European Neurological*. 2009;4(2):74–78
117. Comella, C.; Bhatia, K. An international survey of patients with cervical dystonia. *J. Neurol.* 2015, 262, 837–848.
118. Contarino MF, 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; 8: 35.
119. Consky E.S, Basinski A., Belle L. et al. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability //Neurology. – 1994. – N 40. – P. 445
120. Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, et al. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016 Jan;22 Suppl 1:S111-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.001.
121. Cui M, Khanijou S, Rubino J, Aoki KR. Subcutaneous administration of botulinum toxin A reduces formalin-induced pain. *Pain.* 2004;107(1–2):125–33
122. de Carvalho Aguiar PM, Ozelius LJ. Classification and genetics of dystonia. *Lancet Neurol* 2002;1:316–325, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00137-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00137-0).
123. Defazio G, Martino D, Aniello MS, et al. A family study on primary blefarospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:252-254. doi:10.1136/jnnp.2005.068007.
124. Defazio G, Berardelli A, Hallett M. Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain* 2007;130:1183–1193, doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl355>.

125. Defazio G. The epidemiology of primary dystonia: current evidence and perspectives. *Eur J Neurol* 2010; 17: 9—14.
126. Depression and anxiety symptoms in dystonic patients / V. Hleb, S. A. Likhachev, T. Charnukha, E. Tarasevich // 3-st Congress of the European Academy of Neurology, Amsterdam, (24–27 June 2017). – Amsterdam, 2017. – P. 299.
127. Deuschl G., Krack P. // *Parkinson's Disease and Movement Disorders* / Ed. by J. Jankovic, E. Tolosa. Baltimore, 1998. P. 419,
128. Dickenson A.H. Where and how do opioids act./ G.F. Gebhart, D.L. Hammond, and T.S. Jensen (eds) // *Progress in pain research and management: the 7th World Congress on Pain, 1994. Vol.2. P. 525-552.*
129. Di Giuda D, et al. Dopaminergic dysfunction and psychiatric symptoms in movement disorders: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(12):1937–48. doi: 10.1007/s00259-012-2232-7.
130. Draganski B, Thun-Hohenstein C, Bogdahn U, Winkler J, May A. “Motorcircuit” gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology* 2003; 61:1228–1231, doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000094240.93745.83>.
131. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A. Neuroplasticity: Changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004;427: 311–312, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/427311a>.
132. Draganski B, Schneider SA, Fiorio M, et al. Genotype-phenotype interactions in primary dystonias revealed by differential changes in brain structure. *NeuroImage* 2009;47:1141–1147, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.03.057>.
133. Dresel C, Haslinger B, Castrop F, et al. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain*. 2006;129:36-46. doi:10.1093/brain/awh665.
134. Dressler D. Noprimary dystonias // *Hand B. Clin Neurol.*— 2011. — Vol. 100. — P. 513—538.

135. Dressler D. Five-year experience with incobotulinumtoxin A (Xeomin): the first botulinum toxin drug free of complexing proteins. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):385-389. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03559.x.
136. Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression / D. L. Dunner, D. J. Goldstein, c. Mallinckrodt [et al.] // *Depress Anxiety* 2003. Vol. 18 (2). P. 53–61
137. Egger K, Mueller J, Schocke M, et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. *Mov Disord* 2007; 22: 1538–1542, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21619>.
138. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis / D. Smith, c. Dempster, J. Glanville [et al.] // *AcP J.club*. 2002. Vol. 137 (3). P. 101–102
139. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Apr;20(4): 405-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.004.
140. Epidemiology study of Dystonia Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence Study of primary dystonia in light European countries // *J. Neurol*. — 2000. — Vol. 247. — P. 787—792
141. Etgen T, Muhlau M, Gaser C, Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 1017–1020, doi: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2005.087148>.
142. Fahn S, Eldridge R. Definition of dystonia and classification of the dystonic states. *Adv Neurol* 1976;14:1–5.
143. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2*. London: Butterworths; 1987:332–358.
144. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988; 50: 1–8.
145. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998; 78: 1–10.

146. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord* 2011; 26: 947–957.
147. Firma N, Nasir J, Grünewald RA. Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: An endophenotypic marker? *Mov Disord*. 2008 Feb 15; 23(3): 373-7.
148. Flatau E, Sterling W. Progressive torsion spasm in children. *Z ges Neurol Psychiat* 1911; 7: 586–612.
149. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, et al. Mutations in GNAL cause primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2013;45:88–92, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2496>.
150. Geyer HL, Bressman SB. The diagnosis of dystonia. *Lancet Neurol* 2006;5: 780–790, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70547-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70547-6).
151. Grabovski C.L., Gray D.S., Burnham R.S. Botulinum toxin A versus bupivacaine trigger point injections for the treatment of myofascial pain syndrome: a randomized double blind crossover study. *Pain* 2005; 118: 170— 175
152. Griffin RS, Woolf CJ. The pathophysiologic basis of drug therapy. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Galanter JM (eds.). *Principles of pharmacology*. Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore, MD; 2005; p. 229–46.
153. Gundel H, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191(7):465–73. doi: 10.1097/01.NMD.0000081667.02656.21.
154. Guyer B.M. Mechanism of botulinum toxin in the relief of chronic pain. *Curr Review Pain* 1999; 3: 427—431
155. *Handbook of Tremor Disorders* / Ed. by L.J. Findley, W.C. Koller. N.Y., 1995
156. *Handbook of Essential Tremor and Other Tremor Disorders* / Ed. By K.E. Lyons, R. Pahwa. Boca Raton, 2005
157. Hallett M., Benecke R., Blitzer A., Comella C.L. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin. *Toxicon*. 2009; 54(5): 628-33. doi: 10.1016/j.toxicon.2008.12.008.

158. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 2011;42:177–184, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025>.
159. Hendricks TJ¹, Fyodorov DV, Wegman LJ, Lelutiu NB, Pehek EA, Yamamoto B, Silver J, Weeber EJ, Sweatt JD, Deneris ES. Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. *Neuron*. 2003 Jan 23; 37(2): 233-47.
160. Hertenstein E, Tang NK, Bernstein CJ, Nissen C, Underwood MR, Sandhu HK. Sleep in patients with primary dystonia: a systematic review on the state of research and perspectives. *Sleep Med Rev*, 2016 Apr, 26: 95-107.
161. Hintze JM, Ludlow CL, Bansberg SF, Adler CH, Lott DG. Spasmodic dysphonia: a review. Part 2: Characterization of pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 157: 558–564.
162. Jahanshahi M. Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(2): 227-229. Doi: [10.1136/jnnp.68.2.227](https://doi.org/10.1136/jnnp.68.2.227)
163. Jankovic J. Botulinum toxin: therapeutic clinical practice and science. 2009;489
164. Jancovic J., Leder S., Warner D. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991; 41: 1088-1091
165. Jankovic J1, Kenney C, Grafe S, Goertelmeyer R, Comes G. Relationship between various clinical outcome assessments in patients with blepharospasm//*Mov Disord*. 2009 Feb 15;24(3):407-13
166. Jinnah H.A., Factor S.A. Diagnosis and treatment of dystonia. *Neurol Clin*. 2015 Feb; 33(1): 77-100. doi: 10.1016/j.ncl.2014.09.002.
167. Jost, W.H.; Hefter, H.; Stenner, A.; Reichel, G. Rating scales for cervical dystonia: A critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy. *J. Neural. Transm*. 2013, 120, 487–496.
168. Klingelhoef L, Martino D, Martinez- Martin P, et al. Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia: observations from 102 patients. *Basal Ganglia*. 2014 Dec;4(3-4): 117-20. Doi: 10.1016/j.baga.2014.10.002

169. Kluge H. Serotonin in Platelets: Comparative analyses using new enzyme immunoassay and HPLC test kits and the traditional fluorimetric procedure/ H.Kluge// J. Lab.Med. – 1999. -23. – P.360-364.
170. Kutvonen O., Dastidar P., Nurmikko T. Pain and spasmodic torticollis. *Pain* 1997; 69: 279—286
171. Lehn A, Mellick G, Boyle R. Psychiatric disorders in idiopathic-isolated focal dystonia. *J Neurol*. 2014;261(4):668–74. doi: 10.1007/s00415-014-7244-8.
172. Lenicov et al., Cell-type specific induction of tryptophan hydroxylase-2 transcription by calcium mobilization. *Journal of Neurochemistry* 103(5):2047-57
173. Leonard B. Clinical Implications of mechanisms of action of antidepressants // *Advances in Psychiatric Treatment*. 2000. Vol. 6. P. 178-186
174. Lindeboom R. et al., 1998
175. Lobbezoo F, Thu Thon M, Remillard G, et al. Relationship between sleep, neck muscle activity, and pain in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci*. 1996;23:285–90.
176. Martikainen KK, Luukkaaala TH, Marttila RJ. Working capacity and cervical dystonia. *Parkinsonism Relate Disord* 2010; 16(3):215-217.
177. Martino D, Di Giorgio A, D’Ambrosio E, et al. Cortical gray matter changes in primary blepharospasm: A voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2011;26:1907–1912, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23724>.
178. Matak I., Lackovic Z. Botulinum toxin A, brain and pain. *Prog Neurobiol* 2014 119-20, 39-59
179. McNaught KS, Kapustin A, Jackson T, et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia. *Ann Neurol* 2004;56: 540–547.
180. Merello M., Carpintiero S., Cammarota A., Meli F., Leiguarda R. Bilateral mirror writing movements (mirror dystonia) in a patient with writer’s cramp: functional correlates. *Mov Disord* 2006; 21: 5: 683—689
181. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355–474

182. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, et al. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 2003 Oct; 126 (Pt 10): 2175-82;
183. Nelson D.L. 5-HT₅ receptors. Current drug targets. CNS and neurological disorders. 2004. T. 3, № 1. C. 53—8
184. Newman JR, Boyle RS, O'Sullivan JD, Silburn PA, Mellick GD. Risk factors for idiopathic dystonia in Queensland, Australia. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 2145–2149.
185. Neychev VK, Fan X, Mitev V I, et al. The basal ganglia and cerebellum interact in the expression of dystonic movement. *Brain*. 2008;131(9):2499–2509.
186. Nutt JG, Muenter MD, Melton LJ, Aronson A, Kurland LT. Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. *Adv Neurol* 1988;50:361– 365.
187. Obermann M, Yaldizli O, De Greiff A, et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov Disord* 2007;22:1117–1123, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.21495>.
188. Oppenheim H. About a rare spasm disease of childhood and young age (Dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans). *Neurologische Centralblatt* 1911;30:1090–1107.
189. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord*. 2007 Feb 15;22(3):341-7.;
190. Pantano P, Totaro P, Fabbrini G, et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:81–84.
191. Patel N, Jankovic J, Hallett M. Sensory aspects of movement disorders. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):100–
192. Paus S, Gross J, Moll-Müller M, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: A controlled study. *J Neurol*. 2011 Oct; 258 (10): 1835-40. doi: 10.1007/s00415-011-6029-6.

193. Peall KJ, Kuiper A, de Koning TJ, Tijssen MA. Non-motor symptoms in genetically defined dystonia: Homogenous groups require systematic assessment. *Parkinsonism Relat Disord.* 2015;17(15):274–276
194. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Feb;111(2):161-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.023.
195. Phukan J, Albanese A, Gasser T, Warner T. Primary dystonia and dystonia-plus syndromes: clinical characteristics, diagnosis, and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2011;10:1074–1085.
196. Poston K.L., Eidelberg D. Functional brain networks and abnormal connectivity in the movement disorders//*Neuroimage.* 2012. Vol. 62. № 4. P. 2261-2270.
197. Putzki N, Stude P, Konczak J, et al. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord.* 2006 Jun; 21 (6): 754-60.
198. Ren K, Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain* 2002; 100: 1–6
199. Rivest J., Marsden C.D. // *Mov. Dis.* 1990. V. 5. P. 60
200. Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003;126:2586–2596, doi: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awg273>).
201. Ramirez Castaneda J, Jankovic J. Longterm efficacy, safety, and side effect profile of botulinum toxin in dystonia: a 20 year follow up. *Toxicon* 2014; 90: 344–348.
202. Rome S, Grünewald R. Abnormal perception of vibration-induced illusion of movement in dystonia. *Neurology.* 1999 Nov 10;53(8): 1794-800
203. Sauer H., Huppertz-Helmhold S., Dierkes W. Efficacy and safety of venlafaxine ER vs. amitriptyline ER in patients with major depression of moderate severity // *Pharmacopsychiatry.* 2003. Vol. 36 (5). P. 169–175
204. Shoval G, Bar-Shira O, Zalsman G, John Mann J, Chechik G. Transitions in the transcriptome of the serotonergic and dopaminergic systems in the human brain

- during adolescence. *European Neuropsychopharmacology* 2014. 24 (7): 1123–32. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.02.009. PMID 24721318.
205. Simpson DM, Blither A, Brashear A, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology 2008;70(19):1699-1706.
206. Singer H.S., Mink J.W., Gilbert D.L., Jankovic J. *Movement Disorders in Childhood*. Philadelphia 2010; 288.
207. Sitburana O, Wu LJ, Sheffield JK, Davidson A, Jankovic J. Motor overflow and mirror dystonia. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:758–761.
208. Sitburana O., Jankovic J. Focal hand dystonia, mirror dystonia and motor overflow. *J Neurol Sci* 2008; 15: 266: 1—2: 31—33,
209. Stacy M. Epidemiology, clinical presentation? And diagnosis of cervical dystonia. *Neurol Clin* 2008; 26 Suppl:23-42
210. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: clinical and pathophysiological implications. *Brain* 2012;135:1668–1681.
211. Stenner A., Reichel G. A new classification of cervical dystonia for botulinum toxin therapy: the col cap concept. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 357: 288
212. Suttrup I, Oberdiek D, Suttrup J, et al. Loss of sensory function in patients with idiopathic hand dystonia. *Mov Disord*. 2011;26:107–13
213. Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, et al. Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):558-65
214. Tarsy D, Simon DK. Dystonia. *N Engl J Med* 2006;355:818–829, doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra055549>
215. The Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000;247:787–792.

216. Thenganatt MA, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Neurotherapeutics*. 2014;11(1):139-152. <https://doi.org/10.1007/s13311-013-0231-4>
217. The relationship between the dopaminergic system and depressive symptoms in cervical dystonia/ E. Zoons, M. A. J. Tijssen, Y. E. M. Dreissen, J. D. Speelman, M. Smit, and J. Booij/*Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44(8): 1375–1382. doi: 10.1007/s00259-017-3664-x
218. Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia. *Mov Disord* 2003;18:605–622, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10398>.
219. Tremor: From Pathogenesis to Treatment / Ed. by G. Grimaldi, M. Manto. San Rafael, CA, 2008
220. Trompetto C., Curra A., Buccolieri A. et al. Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. *Mov Dis* 2006; 21: 777—782
221. Truong D, Brodsky M, Lew M, et al. Long-term efficacy and safety of Botulinum toxin type A(Dysport®) in cervical dystonia. *Parkinsonism Relate Disord* 2010; 16(5):316-323.
222. Tsui JK, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB (1986) Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis// *Lancet* 2(8501):245–247
223. Tsui J.K.S. Cervical dystonia / In: J.K.C.Tsui, D.B.Calne (Eds). *Handbook of Dystonia*. – NY: Marcel Dekker, 1995. – P.115-127.
224. Vitek JL. Pathophysiology of dystonia: a neuronal model. *Mov Disord* 2002;17:S49–S62, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/mds.10142>
225. Wabbels B, Roggenkämper P. Essential blepharospasm: Practice-oriented therapy with botulinum toxin employing reduced treatment intervals. *Ophthalmologe*. 2012;109(1):45-53.
226. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5-th ed. / S. B. McMahon, M. Koltzenburg (eds). Elsevier churchill Livingstone, 2005. 1239 p

227. Walsh RA, Whelan R, O'Dwyer J, et al. Striatal morphology correlates with sensory abnormalities in unaffected relatives of cervical dystonia patients. *J Neurol*. 2009 Aug;256(8): 1307-13. doi: 10.1007/s00415-009-5119-1.
228. Ware J.E. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual/ J.E. Ware, M. Kosinski, S.D. Keller//The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass.-1994.
229. Wolters E.Ch., van Laar T., Berendse H.W. Parkinsonism and related disorders. *Amsterdam* 2007; 576. 2000; 247: 787—792
230. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 2012;71:458–469, doi: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23547>)
231. Zigmond,A,S. The Hospital Anxiety and Depression scale/ A.S. Zigmond, R.P. Snaith// *Act.Psychiatr.Scand.* – 1983. – Vol.67. – P. 361-370.

Приложения.

Приложение 1. Шкала Jankovic (Jankovic Rating Scale – JRS) оценивает тяжесть (0-4 балла) и частоту (0-4 балла) блефароспазма от 0 до 8 баллов [27]

Тяжесть	
Нет	
Учащенное моргание присутствует только при воздействии наружных стимулов (яркий свет, ветер и др.)	
Легкое, но спонтанное трепетание век (без спазма)	
Умеренный очень заметный спазм только век, легкая инвалидизация	
Тяжелый инвалидизирующий спазм век и возможно других мышц лица	
Частота	
Нет	
Слегка учащенное моргание	
Трепетание век в течение менее 1 минуты	
Спазм век в течение более 1 минуты, но глаза открыты более 50% периода бодрствования	
Функциональная слепота вследствие персистентного закрытия глаз (блефароспазм) в течение более 50% периода бодрствования	

Приложение 2. Шкала TWSTRS (оценка тяжести ЦД) []

I-A Максимальная подвижность	
<p>1. Ротация</p> <p>(поворот вправо или влево)</p>	<p>0=отсутствует</p> <p>1=легкая ротация (<1/4 амплитуды)(1-22?)</p> <p>2=незначительная ротация (1/4-? амплитуды)(23-45?)</p> <p>3=умеренная ротация (?-3/4 амплитуды)(46-67?)</p> <p>4=сильная ротация (>3/4 амплитуды)(68-90?)</p>
<p>2. Латероколлис (наклон вправо или влево, не сопровождающийся подъемом плеча)</p>	<p>0=отсутствует</p> <p>1=слабовыраженный (1-15?)</p> <p>2=умеренный (16-30?)</p> <p>3=сильно выраженный (>35?)</p>
<p>3. Антероколлис/ретроколлис</p> <p>(«а» или «б»)</p> <p>а) Антероколлис</p>	<p>0=отсутствует</p> <p>1=незначительный наклон подбородка вниз</p> <p>2=умеренный наклон подбородка (приблизительно ? амплитуды)</p> <p>3=выраженный наклон подбородка (подбородок приближается к груди)</p> <p>0=отсутствует</p>

<p>б) Ретроколлис</p>	<p>1=незначительное отклонение головы и шеи назад, подбородок приподнят</p> <p>2=умеренное отклонение головы назад (приблизительно ? амплитуды)</p> <p>3=выраженное отклонение головы назад (полная амплитуда движения)</p>
<p>4. Сдвиг в сторону (вправо или влево)</p>	<p>0=отсутствует</p> <p>1=присутствует</p>
<p>5. Сдвиг назад или вперед</p>	<p>0=отсутствует</p> <p>1=присутствует</p>
<p>I-Б Фактор продолжительности (балл, соответствующий выбранному варианту ответа, следует x 2)</p>	
<p>0=отсутствует</p> <p>1=отклонение наблюдается время от времени (<25% времени), преимущественно субмаксимальное</p> <p>2=отклонение наблюдается время от времени (<25% времени), преимущественно максимальное или отклонение наблюдается периодически (25-50% времени), преимущественно субмаксимальное</p> <p>3=отклонение наблюдается периодически (25-50% времени), преимущественно максимальное или часто возникающее отклонение (50-75% времени), преимущественно субмаксимальное</p> <p>4=часто возникающее отклонение (50-75% времени), преимущественно</p>	

<p>максимальное или постоянное отклонение (>75% времени), преимущественно субмаксимальное</p> <p>5=постоянное отклонение (>75% времени), преимущественно максимальное</p>
<p>I-B Влияние корригирующих жестов и приемов</p>
<p>0=полная коррекция при использовании корригирующих жестов или приемов</p> <p>1=частичная коррекция при использовании корригирующих жестов или приемов</p> <p>2=незначительная коррекция при использовании корригирующих жестов или приемов или отсутствие эффекта от их использования</p>
<p>I-Г Подъем плеча/смещение плеча вперед</p>
<p>0=отсутствует</p> <p>1=незначительный (<1/3 возможной амплитуды), наблюдается периодически или постоянно</p> <p>2=умеренный (1/3-2/3 возможной амплитуды), наблюдается постоянно (>75% времени) или выраженный (>2/3 возможной амплитуды), наблюдается периодически</p> <p>3=выраженный, наблюдается постоянно</p>
<p>I-Д Амплитуда движения (без помощи корригирующих жестов или специальных приемов)</p>
<p>0=способность выполнить полный поворот головы в противоположную сторону</p> <p>1=способность выполнить поворот головы в противоположную сторону далее средней линии, не достигая крайней точки</p> <p>2=способность выполнить поворот головы в противоположную сторону чуть далее средней линии</p>

<p>3=способность выполнить поворот головы в противоположную сторону не далее срединной линии</p> <p>4=пациент практически не способен повернуть голову в противоположную сторону</p>
<p>I-Ж Время Время, в течение которого пациент в состоянии удержать голову в нормальном положении (?10?) без помощи корригирующих жестов и специальных приемов</p>
<p>0=>60 секунд; 1=46-60 секунд; 2=31-45 секунд; 3=16-30 секунд; 4=<15 секунд</p>
<p>Общая степень выраженности спастической кривошеи = сумма баллов по показателям А-Ж. Максимальный балл = 35.</p>

Приложение 3 Шкала Tsui (оценка тяжести ЦД) [29]

А - амплитуда непрерывных движений	Б аллы
<i>(0 = отсутствие, 1 = <15 гр., 2 = 15 – 30 гр., 3 = >30 гр.)</i>	
Ротация	
Латероколлис	
Антероколлис	
Ретроколлис	
В - длительность непрерывных движений	
<i>(0 = отсутствие, 1 = непостоянные, 2 = постоянные)</i>	

<p>С - поднятие плеча</p> <p><i>(0 = отсутствие, 1 = легкое и непостоянное, 2 = легкое и постоянное или тяжелое и непостоянное, 3 = тяжелое и постоянное)</i></p>	
<p>Д – дрожание:</p> <p><i>интенсивность дрожания (0 = отсутствие, 1 = легкое, 2 = тяжелое) x продолжительность (0 = отсутствие, 1 = временами, 2 = постоянное)</i></p>	
<p>Общая оценка: $(A \times B) + C + D$.</p>	