

ЛОГИНОВА НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научный руководитель:

Заведующий кафедрой неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, д.м.н., профессор

Каракулова Юлия Владимировна

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, д.м.н.

Антипенко Елена Альбертовна

Профессор кафедры нервных болезней института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор

Орлова Ольга Ратмировна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «20» декабря 2019 года в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте vak.minobrnauki.gov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Фокальные мышечные дистонии определяются как двигательные расстройства, которые характеризуются стойкими или нерегулярными мышечными сокращениями и обуславливают появление повторяющихся патологических движений и/или патологических поз в определенной части тела [Albanese A. et al., 2011]. Высокая степень социальной дезадаптации и инвалидизации пациентов обусловлена существенным ограничением повседневной жизнедеятельности вследствие формирования у них патологических поз и установок [Орлова О.Р., 2016, Залялова З. А., 2013]. Наиболее распространенной формой фокальных мышечных дистоний является спастическая кривошея (СК), которая характеризуется устойчивыми насильственными сокращениями мышц шеи, приводящими к болезненным и инвалидизирующим спазмам и патологическим позам головы [Голубев, 2007, Тимербаева С.Л. 2012, Albanese A. et al., 2017]. По данным различных авторов в 26-52 % случаев наряду с непроизвольным поворотом головы у больных СК имеет место дистоническое дрожание и хронический болевой синдром [Иванова-Смоленская И.А., Тимербаева С.Л. 2012, 2002, G. Grimaldi, 2008].

Методом выбора терапии СК является ботулинический токсин типа А (БТА), обладающий высоким терапевтическим потенциалом и хорошим профилем безопасности [Орлова О.Р., 2016, Caleo M, 2018, Camargo С.Н., 2015, Tarsy D., 2006]. 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 [Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., 2012, Щерская О.Н 1998, .Jahanshahi M.2000 Defazio G., 2010]. Механизмы формирования болевого синдрома при СК дискутабельны. 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 [Залялова 2010, Суворова В.А., Антипенко Е.А., 2018, Hallett M., 2011, Jancovic J., 2009]. Нарушения баланса нейротрансмиттеров экстрапирамидной системы, прежде всего дофамина, серотонина, норадреналина, глутаминовой кислоты, гамма-аминомасляной кислоты обсуждается ведущими специалистами в механизме развития гиперкинезов [Ben-Shlomo Y.,2002].

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 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.

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.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость заключается в том, что в работе обозначен вклад гуморального звена серотонинергической системы в формирование моторных и

немоторных симптомов гиперкинезов. Определено, что снижение количественного содержания серотонина тромбоцитов крови свидетельствует о центральных механизмах хронического болевого синдрома и социальной дезадаптации пациентов со спастической кривошеей.

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в том, что показатель количественного содержания серотонина сыворотки крови рекомендуется использовать при трудностях дифференциальной диагностики дрожания при фокальной мышечной дистонии и болезни Паркинсона (патент). В процессе наблюдения пациентам с болями в области шеи при цервикальной дистонии необходимо использовать нейропсихологические тесты для оценки степени тревоги, депрессии. 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 статистических 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 фокальными мышечными дистониями. Предметом исследования явилось 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, значимо повышает качество жизни и содержание серотонина тромбоцитов крови.

Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах подготовки и написания научной работы, включая патентно-информационный поиск, клиническое 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 базе ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница» и на кафедре неврологии имени В.П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России. Лабораторные исследования осуществлялись методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» при непосредственной технической и консультативной помощи врача клинической лабораторной диагностики 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 диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные 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 и неврологического отделения 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).

Основное содержание работы

Материалы и методы исследования. 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. Средний возраст пациентов со СК составил 57 (46; 67) лет, с БСП - 65 (60; 69) лет. Возраст начала СК в среднем составил 44,5 (35; 52,5) года. Дебют БСП в среднем приходился на 54 (51; 62) года. По степени трудоспособности практически половина пациентов имели инвалидность 2 и 3 группы. Критерии включения пациентов в исследование: установленный диагноз первичной мышечной дистонии, наличие информированного согласия пациентов принять участие в исследовании. Критерии невключения: вторичная мышечная дистония, присутствие клинических признаков соматических и психических заболеваний тяжелой степени, непереносимость ботулинического токсина, отказ от подписания информированного согласия.

Диагностика первичной фокальной мышечной была основана на клиничко-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.

По дизайну исследование представляло собой проспективное, сравнительное, рандомизированное, динамическое исследование. 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. На проведение исследования получено разрешение Локального Этического комитета ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России и информированное согласие пациента на участие.

В соответствии с целью работы и задачами исследования всем пациентам проводилось традиционное общеклиническое и клиничко-неврологическое исследование с детальным описанием и анализом гиперкинетического синдрома. Для объективизации степени дистонии применяли схему исследования дистонических движений с подсчетом регионарного и итогового числа баллов, стандартизованную бальную шкалу спастической кривошеи Западного Торонто (TWSTRS), включающей 3 подшкалы (тяжести кривошеи, нетрудоспособности, боли) [Consky E.S, 1994], шкалы Janovic и BSDI для оценки блефароспазма. Клинические данные о больном фиксировались в разработанных нами анкетах, согласно которым проводился анализ

различных клинических признаков, характера течения ЦД, трудоспособности и динамики инвалидности. Для оценки симптома тремора применяли шкалу Tsui, которая позволяет оценить амплитуду и длительность непрерывных движений, наличие и выраженность симптомов дрожания, эффективность ботулинотерапии у пациентов со СК [Tsui JK, 1986, Jost W.H. et al., 2013].

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. Для диагностики невропатического компонента боли использовали опросник «Paindetect» [Данилов А.Б., 2007]. Всем больным проведено комплексное психометрическое тестирование. Для оценки депрессии использована шкала Бека, для оценки личностной и реактивной тревожности - тест Спилбергера-Ханина. Субъективные симптомы вегетативной дистонии определялись по вопроснику А.М.Вейна, разработанному в Республиканском центре. Для оценки качества жизни нами использован опросник Medical Outcomes Study Short Form-36 (MOS SF-36) [Новик А.А., 2002]. Концентрация серотонина в сыворотке венозной крови и тромбоцитах определялась высоконформативным (нг/мл) методом твердофазного иммуноферментного анализа (Serotonin Elisa) дважды, до и после лечения.

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.

В качестве лечения каждому пациенту вводился ботулинический токсин типа А - гемагглютинин комплекс (Диспорт, Ипсен Биофарм Лтд, Великобритания или Ксеомин, Merz Pharma GmbH & Co. KGaA, Германия) в индивидуальной дозе в соответствии с инструкцией по применению. В большинстве случаев при СК инъекции производились в ипсилатеральную ременную мышцу головы и шеи, контрлатеральную грудино-ключично-сосцевидную мышцу, мышцу, поднимающую лопатку, лестничные мышцы, реже — в трапециевидные и подзатылочные мышцы. При блефароспазме мышцами – мишенями были круговые мышцы глаз.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-неврологическая характеристика пациентов основной группы со спастической кривошеей до лечения

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

Анализ двигательного рисунка гиперкинеза по шкале TWRSTR показал, что в основной группе пациентов со СК наиболее часто наблюдался поворот (тортиколлис, 91%) или наклон (латероколлис, 80,1%) головы в сторону. Элементы антеколлиса наблюдали у 19 больных. Ретроколлис встречался еще менее часто, был выявлен наряду с тортиколлисом либо латероколлисом у 16 человек. Шифт или смещение в латеральную сторону имели 8 пациентов, в продольной плоскости – 6 человек.

По продолжительности присутствия произвольного сокращения мышц шеи до ботулинотерапии 50 пациентов (73,5%) отметили постоянное отклонение от нормы (>75% 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%). Характерный для пациентов со СК подъем плеча присутствовал у большинства пациентов (50 человек, 73,5%).

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 тяжести гиперкинеза. У 16 человек сумма баллов по шкале TWRTS превышала 25, что свидетельствует о крайне выраженной 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).

По третьему разделу шкалы оценивался болевой синдром, характерный для пациентов со СК. Все 100 % пациентов имели боль в той или иной степени

выраженности. Медиана интенсивности боли у пациентов с цервикальной дистонией составила 4 (3; 5,25) балла. Медиана общего влияния боли на жизнедеятельность пациентов с дистонией составила 9,95 (5,875; 11,875) баллов. По шкале PainDetect боль в шее не превышала порог нейропатии и была 14,25 (7,25; 16,5) баллов.

Общий балл дистонии по шкале TWSTRS, суммируя все разделы, был 38,75 (29,0; 47,625). Внутригрупповой анализ показал, что у мужчин (42,625 (38,75; 52,0) общий балл был достоверно выше, чем у женщин (37,0 (26,25; 47,5) (рис. 1).

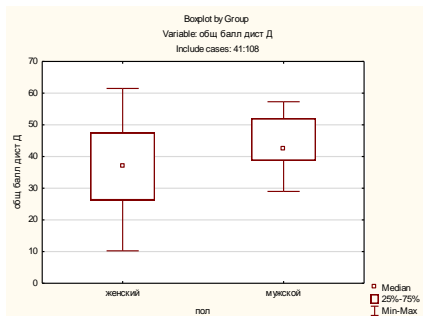


Рис. 1. Сравнение общего балла дистонии по полу.

Корреляционный анализ выявил прямую зависимость влияния болевого синдрома по ВАШ на общий балл инвалидизации ($R=0,505055$, $p<0,05$, рис. 2.) и общий балл дистонии ($R=0,564027$, $p<0,05$).

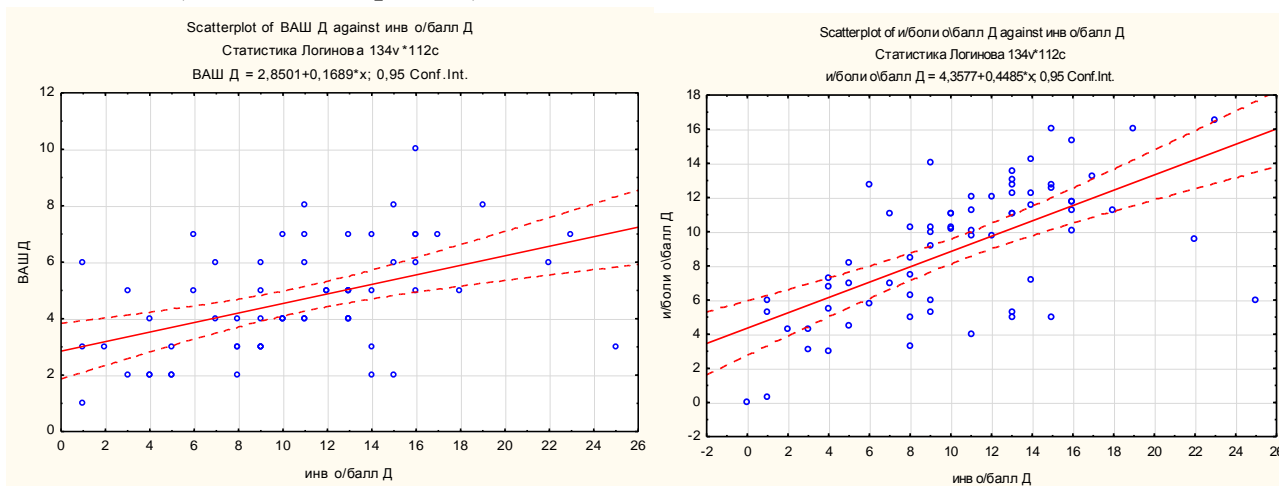


Рис.2. Корреляционная зависимость общего балла инвалидизации от степени интенсивности болевого синдрома.

В соответствие с поставленной задачей 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) из 11 возможных. При наличии тремора менее значимым оказалось как влияние дистонии на жизнедеятельность пациентов, так и на общий балл дистонии по шкале TWSTRS (табл.1).

Клиническая характеристика пациентов группы сравнения с блефароспазмом до лечения

Группу сравнения представлена 25 больными с блефароспазмом (БСП, G24.5). Среди них было 4 мужчины (16%) и 21 женщина (84%), средний возраст составил 65 (60; 69) лет.

Таблица.1. 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)

Возраст дебюта БСП у пациентов в среднем приходился на 54,0 (51,0; 62,0) года. Длительность заболевания колебалась от 0,5 до 35 лет, в среднем составила 13 (7; 12).

По тяжести БСП в группе сравнения преобладали пациенты с умеренной (9 человек, 36%) и тяжелой степенью (10 человек, 40%) спазма век с явлениями инвалидизации и функциональной слепотой. 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%).

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 из 8 возможных.

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%). 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 до ботулинотерапии составил 12,0 (8,0; 15,0).

Психовегетативный статус и качество жизни 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, но не имело существенных различий с пациентами с БСП (15,0 (8,0; 20,0) (табл. 2). 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. Закономерности и достоверных различий по степени тяжести и выраженности проявлений СК по группам не выявлено.

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

Таблица 2. 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
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- нина (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- нина (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

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

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. Среднее значение личностной тревожности также было достоверно выше показателей контрольной группы и не различалось между собой. 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. Балл вопросника Вейна для оценки степени вегетативной дистонии был существенно повышен у пациентов с ФМД, без различий между группами. Преобладали пациенты со средней степенью вегетативной дистонии. Степень вегетативной дистонии прямо коррелировала ($R=0,249898$, $p<0,05$) 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)). 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. Наличие тремора не влияло на степень выраженности психоэмоциональных расстройств.

При оценке опросника качества жизни MOS SF-36 обе группы пациентов со СК и с БСП имели существенно низкие значения по шкалам жизненной активности общего состояния здоровья (GH), социального функционирования (SF) и психического здоровья относительно практически здоровых лиц. Сравнительный анализ пациентов с ФМД между собой показал существенную разницу по показателю интенсивности боли и его влиянию на качество жизни. 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. Кроме того, пациенты основной группы со СК были достоверно хуже по показателю жизненной активности в сравнении со здоровыми лицами. 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.

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

При изучении количественного содержания серотонина сыворотки крови получены следующие результаты (рис. 3): 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), $p=0,00$).

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 (рис. 3).

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.

Сравнение значений содержания серотонина в гуморальном звене 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).

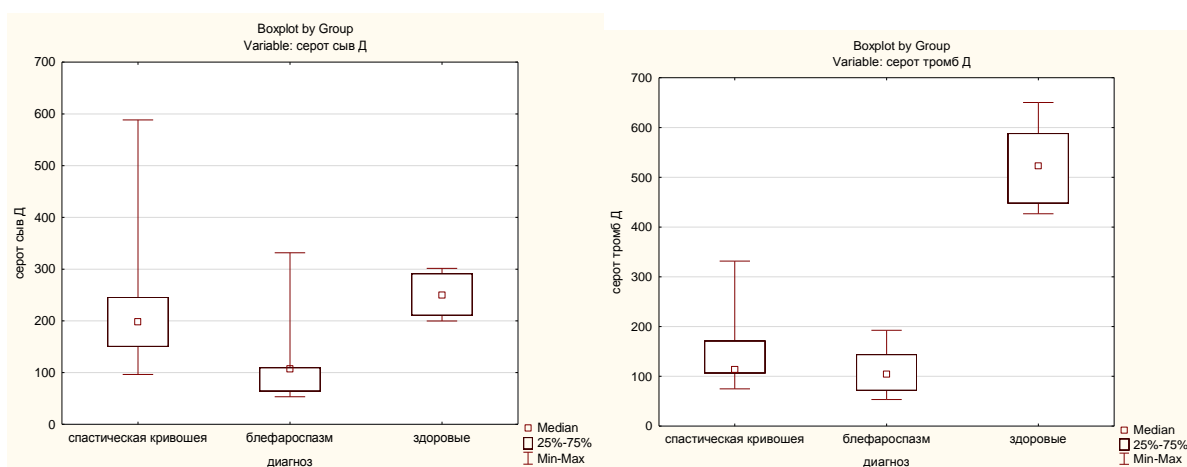


Рис. 3. Диаграммы размаха количественного содержания серотонина сыворотки (слева) и тромбоцитов крови (справа) у пациентов со СК и БСП относительно группы здоровых лиц.

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. Выявлено достоверное отличие количественного содержания серотонина сыворотки крови в зависимости от степени тяжести спастической кривошеи. В случаях с тяжелой степенью тяжести гиперкинеза количество серотонина в сыворотке крови значимо меньше.

По содержанию медиатора в сыворотке крови пациентов с БСП и в разных средах (сыворотке и тромбоцитах крови) при СК не получено существенных закономерностей.

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, 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)).

Табл.3. 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

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.

Получена корреляционная зависимость (рис.4) серотонина сыворотки крови от общего балла гиперкинеза ($R=-0,377715$, $p<0,05$) и общего балла дистонии по шкале TWSTRS ($R=-0,378612$, $p<0,05$).

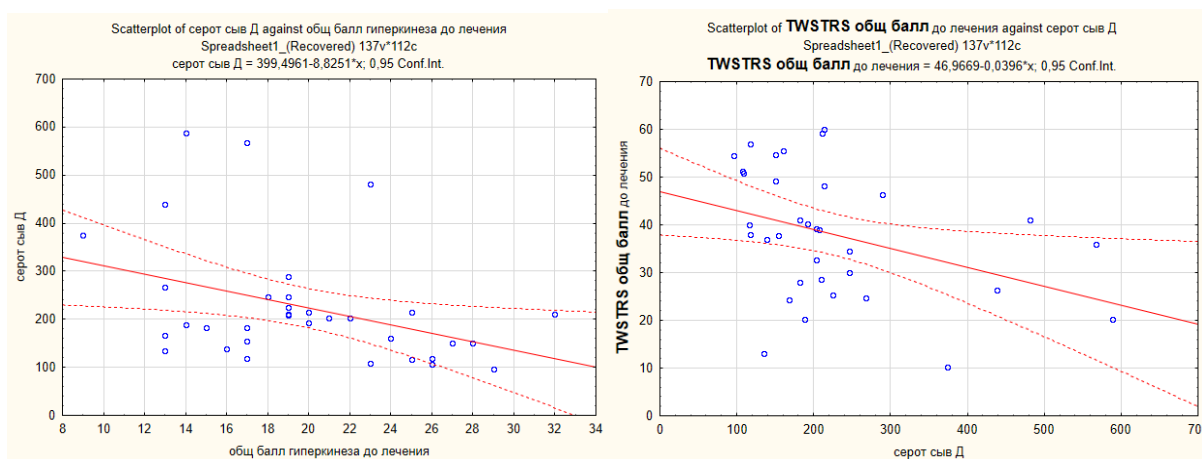


Рис. 4. Корреляционная зависимость уровня сывороточного серотонина от общего балла гиперкинеза и общего балла дистонии по шкале TWSTRS.

Сравнительный анализ пациентов со спастической кривошеей до и после ботулинотерапии

Всем пациентам групп наблюдения проводилась ботулинотерапия. Среди пациентов со СК 38 человек получали ботулинический токсин типа А Диспорт в средней дозе 684,2 ЕД и 30 человек - Ксеомин в средней дозе 206,9 ЕД. Большинство из пациентов с БСП (21 человек) получили препарат Ксеомин в средней дозе 52,4 ЕД. Четверем пациентам был инъецирован Диспорт в средней дозе 224,2 ЕД.

Через месяц после применения ботулинотерапии проведена повторная оценка клинико-неврологического статуса, степени гиперкинеза, выраженности эмоциональных расстройств, качества жизни и количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови. 66 пациентов (98%) из основной группы со СК и все пациенты группы сравнения с БСП отметили эффективность ботулинотерапии в отношении гиперкинеза.

Большинство из них (21 человек) получили препарат Ксеомин в средней дозе 52,4 ЕД. Четверем 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.

Достоверных различий в зависимости от выбора ботулотоксина (диспорт или ксеомин) в группе получено не было.

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. 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).

Ботулинотерапия в группе пациентов со СК была значимо эффективной по снижению интенсивности болевого синдрома (табл.4). 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.

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 предыдущего периода до лечения. Значимо снизилась медиана и нейропатического компонента боли по шкале PainDetect с 14,25 до 10 баллов. 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).

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 5).

Табл.4. Сравнительная характеристика по основным показателям 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
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
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

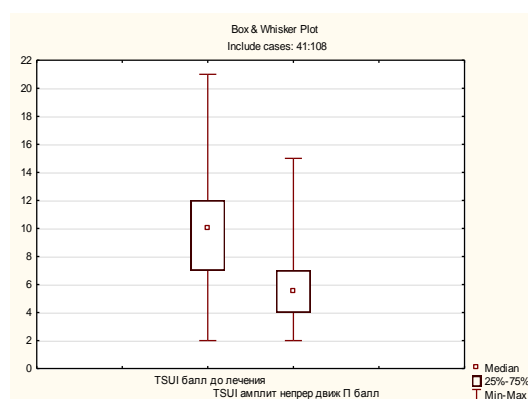


Рис.5. Диаграммы размаха балла непрерывных движений при дистонии до и после лечения.

При проведении сравнительного анализа психометрических показателей у пациентов со СК получено значимое уменьшение показателей после ботулинотерпии без достоверных различий от выбора препарата

Качество жизни пациентов со спастической кривошеей после лечения улучшилось по показателям физического функционирования, жизненной активности, общего здоровья со стороны физического компонента.

При изучении количественного содержания серотонина сыворотки крови в сравнении до и после терапии ботулотоксином получены интересные данные (табл. 4,

рис. 6). 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.

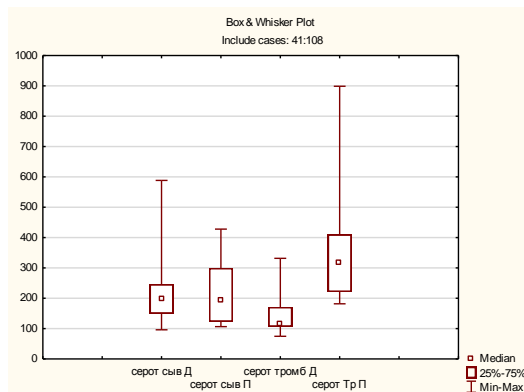


Рис.6. Диаграммы размаха количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови у пациентов со спастической кривошеей до и после лечения.

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.

Сравнительный анализ пациентов с блефароспазмом до и после ботулинотерапии

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

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.

Сопоставление показателей психовегетативного статуса пациентов группы сравнения с БСП до и после ботулинотерапии показало эффективность лечения (табл.5). Как показано в таблице, 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.

Таблица 5. 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
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

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

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. В целом, у пациентов с БСП после лечения ботулотоксином и улучшении функции зрения достоверно улучшился физический компонент здоровья, нежели психический.

Сравнительный анализ показателей количественного содержания серотонина сыворотки крови пациентов группы сравнения с БСП до и после ботулинотерапии показал 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 (рис.7).

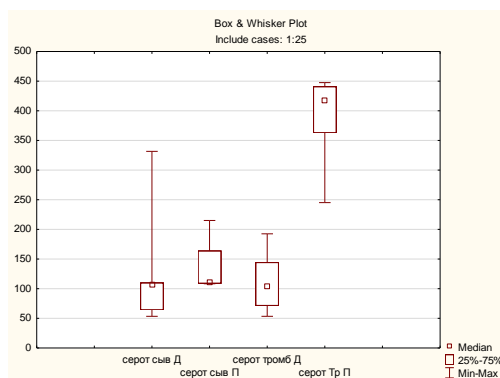


Рис.7. Диаграммы размаха количественного содержания серотонина сыворотки и тромбоцитов крови у пациентов с БСП до и после лечения.

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.

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 ПУБЛИКАЦИЙ

1. Логинова, Н.В. Патогенетические механизмы болевого синдрома у пациентов с цервикальной дистонией /Ю.В. Каракулова., Н.В. Логинова // Российский журнал боли. – 2018. – № 2. – С. 111-112
2. Логинова, Н.В. Эффективность ботулинотерапии в коррекции степени болевого синдрома и качества жизни пациентов с цервикальной дистонией / Ю.В. Каракулова, Н.В. Логинова //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2017. – Т. 117. -№12. – с. 33-36
3. Логинова, Н.В.. Цервикальная дистония как одна из причин болевого синдрома в области шеи/ Ю.В. Каракулова., Н.В. Логинова // Российский журнал боли. – 2016. – № 2. – С. 69-70
4. Логинова, Н.В. Коморбидность болевого синдрома и эмоциональных расстройств у пациентов со спастической кривошеей/ Ю.В. Каракулова., Н.В. Логинова// Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23088>
5. Логинова, Н.В. Характеристика болевого и психовегетативного статуса при цервикальной дистонии/ Ю.В. Каракулова., Н.В. Логинова, // Российский журнал боли. – 2015. – № 1. – С. 74-75
6. Loginova N.V. .Efficacy of Botulinum Therapy in Corrtecting the Level of Pain Syndrome and Quality of Life in Patients with Cervical Dystonia /Y.V.Karakulova, N.V.Loginova//Journal Neuroscience and Behavioral Physiology.- 2019.-49. – p. 271-274 <https://doi.org/10.1007/s11055-019-00725-z>
7. Логинова, Н.В. Взаимосвязь боли и депрессии со степенью дистонии мышц при тортиколлисе /Ю.В. Каракулова., Н.В. Логинова //Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии», посвященной 155-летию кафедры нервных и душевных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 2015.-с. 80-82
8. Логинова, Н.В. Цервикокраниалгия при спастической кривошее /Н.В. Логинова, Каракулова Ю.В.// Материалы Российской научно-практической конференции «Головная боль – актуальная междисциплинарная проблема», Евпатория. - 2015 . - с. 90-92
9. Loginova N.V. Botuloxin-therapy for the pain correction in patients with spasmodic torticollis. /Y.Karakulova, N.V. Loginova// European Journal of Neurology. Abstracts of the 1th Congress of the European Academy of Neurology. – Berlin, Germany. – 2015, Volume 22, Supplement 1. – P. 748
10. Логинова, Н.В. Значимость болевого синдрома и психоэмоциональных нарушений у пациентов со спастической кривошеей и эффективность ботулинотерапии/ Н.В. Логинова, Каракулова Ю.В.// Актуальные вопросы медицины – 21 век: материалы

междуна-родного научного конгресса, посвящ. 100-летию Перм. гос. мед. ун-та им. академика Е.А. Вагнера: в 2 т. / Перм. гос. мед. ун-т им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2016. – с. 250

11. Логинова, Н.В. Значимость болевого синдрома у пациентов со спастической кривошеей и эффективность ботулинотерапии./ Н.В. Логинова, Каракулова Ю.В.// Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии. Роль дисфункциональных расстройств», посвященной 100-летию медицинского образования на Урале: под редакцией Кравцова Ю.И., Каракуловой Ю.В., Герасименко М.Ю., Табеевой Г.Р., Шарова М.Н., Рачина А.П. – Пермь, 2016. – 211 с.
12. Логинова, Н.В. Эффективность ботулинотерапии при цервикальной дистонии /Н.В. Логинова, Каракулова Ю.В.// Материалы научно-практической конференции «III Конгресс неврологов Урала», Екатеринбург, 2016. с.38-41.
13. Логинова, Н.В. Серотонин и боль у пациентов с цервикальной дистонией / Н.В. Логинова, Каракулова Ю.В.// Молодая наука – практическому здравоохранению : материалы средневожской науч.-практ. конф. молодых ученых с междунар. участием / Перм. гос. мед. ун-т им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2017. - с. 58-61
14. Логинова, Н.В. Серотонин сыворотки крови как биомаркер выраженности боли при цервикальной дистонии/ Н.В. Логинова.//Материалы IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Москва 2017. Москва, с. 34-35.
15. Логинова Н.В. Изучение серотонинергической системы у пациентов с гиперкинезами/ Ю.В. Каракулова., Н.В. Логинова //Актуальные вопросы медицины: материалы всероссийской научной конференции с международным участием: в 2 т./ ПГМУ им. акад. Е.А.Вагнера Минздрава России. – Пермь: Изд-во Перм. Нац. Исслед. Политехн. Ун-та 2018. Т.2. С.78-81
16. Karakulova Y., Loginova N., Gorozhaninova E., Demchuk N. Neurotransmitter mechanisms of pain correction after botulinum toxin therapy in cervical dystonia patients. Toxin 2019 /-P2.15: 21

Патент:

Способ дифференциальной диагностики тремора головы и верхних конечностей. Патент Российской Федерации/ Каракулова Ю.В., Логинова Н.В., Яковлева Т.В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А.Вагнера» Минздрава России. - №2642984, заявл. 16.12.2016: опубл.29.01.2018. Бюлл.№2.

Список сокращений

БГ – базальные ганглии
БТА – ботулинический токсин типа А
БСП – блефароспазм
ВАШ – визуально-аналоговая шкала
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ИФА – иммуноферментный анализ
КЖ – качество жизни
КТ – компьютерный 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
МН (Mental Health) – Психическое здоровье
MOS SF-36 – Medical Outcomes Study Short Form – 36 (опросник качества жизни)
RE (Role- Emotional) – Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
RP (Role-Physical Functioning) – Рольное 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

Подписано в печать 16.10.2019. Формат 60*90\16
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 74

Отпечатано в типографии «Миг»
г. Пермь, ул. Попова, 9
тел. (342) 210-36-40, migperm@mail.ru