

*На правах рукописи*

**Сальникова Варвара Андреевна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ  
ЗНАЧИМОСТЬ НЕМОТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ МЫШЕЧНЫХ  
ДИСТОНИЙ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель**

**Антипенко Елена Альбертовна**  
доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Орлова Ольга Ратмировна**  
доктор медицинских наук, профессор;  
профессор кафедры нервных болезней ИПО  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Каракулова Юлия Владимировна**  
доктор медицинских наук, профессор;  
заведующий кафедрой неврологии и  
медицинской генетики ФГБОУ ВО «Пермский  
государственный медицинский университет  
имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава  
России

**Ведущая организация**

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение  
дополнительного профессионального  
образования Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования  
Министерства Здравоохранения Российской  
Федерации

Защита диссертации состоится «29» января 2020 г. в 11:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России на базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации – [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201\_г.

Ученый секретарь

диссертационного совета, к.м.н., доцент  Лапшина Светлана Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

Традиционные взгляды на патогенез мышечной дистонии как следствие поражения экстрапирамидной системы (Bruggeman N., Kuhn A., Schneider S.A., 2015) в настоящее время дополнены представлениями о формировании дистонии как сетевого расстройства с вовлечением в патологический процесс не только базальных ганглиев, но и сенсомоторных регионов головного мозга и мозжечка (Newmann J.R., Boyle R.S., 2014; Fung W.K.W., Peall K.J., 2019). Имеются данные функционального картирования головного мозга, демонстрирующие заинтересованность немоторных областей головного мозга при мышечной дистонии, в частности, патологические изменения деятельности кортико-стриарно-таламо-кортикальных цепей, связанных с сенсорными и когнитивными нарушениями (Conte A., 2016; Yang J., 2017; Толмачева В.А., 2017). Доказанным фактом является нарушения обмена нейротрансмиттеров, в первую очередь, дофамина (Osterem J.L., 2017; Ribot B., 2019), что также может вносить вклад в формирование не только двигательного дефекта, но и немоторных симптомов (НМС). Значительное число исследований посвящено изучению немоторных проявлений при болезни Паркинсона. Немоторные проявления первичных мышечных дистоний не столь полно изучены. Достаточно подробно изучался болевой синдром преимущественно при цервикальной мышечной дистонии (Орлова О.Р., 2016; Логинова Н.В., Каракулова Ю.В., 2015; Залялова З.А., 2010). Имеются работы, анализирующие тревожно-депрессивные расстройства, нарушения сна при отдельных вариантах мышечных дистоний (Гузанова Е.В., 2009; Лихачев С.А., 2017).

Известно, что немоторные симптомы оказывают значительное влияние на пациента, усугубляя тяжесть заболевания и отражаясь на социальной адаптации пациента (Timmers E.R., 2017; Smit M., 2016). Обсуждается роль хронического стресса в формировании заболевания (Орлова О.Р., 2000).

Несмотря на широкую представленность и клиническую значимость немоторных симптомов при мышечных дистониях сравнительный анализ

распространенности и выраженности немоторных симптомов при фокальных, сегментарных и генерализованных дистониях ранее не проводился. Также нуждается в уточнении состояние стрессовых систем и вклад уровня стресса при различных вариантах мышечных дистоний.

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ немоторных проявлений и уровня стресса у пациентов с первичными фокальными, сегментарными и генерализованными дистониями.

В соответствии с обозначенной целью были определены **задачи исследования:**

- 1 Оценить частоту и выраженность немоторных симптомов у пациентов с фокальными, сегментарными и генерализованными дистониями.
- 2 Изучить уровень стрессовой реакции у больных с фокальными, сегментарными и генерализованными дистониями по данным электрофоретической подвижности эритроцитов.
- 3 Выявить взаимосвязь между немоторными симптомами и моторными проявлениями, немоторными симптомами и уровнем стресса у пациентов с первичными мышечными дистониями.
- 4 Оценить динамику немоторных симптомов и уровня стресса в ходе лечения у пациентов с фокальными, сегментарными и генерализованными дистониями.

**Научная новизна исследования.** Впервые выявлена высокая частота астенического синдрома при первичных мышечных дистониях.

Впервые проведен сравнительный анализ уровня психологического и физиологического стресса у пациентов с первичными фокальными, сегментарными и генерализованными дистониями, установлена диссоциация между выраженностью психологического и физиологического стресса. Выявлено, что уровень физиологического стресса соответствует стадии истощения во всех исследуемых группах пациентов по данным электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ).

Установлено, что в ходе лечения ботулотоксином типа А (БТА) снижается выраженность аффективных расстройств, при этом практически не изменяется частота их встречаемости. Определено, что ботулинотерапия не влияет на уровень показателя физиологического стресса, определенный с помощью электрофоретической подвижности эритроцитов.

Установлена прямая корреляция между выраженностью дистонического гиперкинеза и астеническим синдромом в группах фокальной, сегментарной и генерализованной дистонии.

Выявлено, что уровень физиологического стресса не связан с выраженностью дистонического гиперкинеза.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Выявленная взаимосвязь немоторных проявлений и уровня стресса расширяет представления о патогенезе мышечных дистоний и демонстрирует клиническую значимость немоторных симптомов.

Результаты исследования показывают необходимость выявления немоторных симптомов у пациентов с первичными дистониями. Выявленная высокая распространенность психоэмоциональных нарушений и состояние хронического стресса нуждается в медикаментозной коррекции, поскольку приводит к выраженной дезадаптации пациентов.

Определение уровня физиологического стресса с помощью электрофоретической подвижности эритроцитов может быть применено для разработки персонафицированного подхода к лечению пациентов с первичными мышечными дистониями.

Результаты исследования могут быть использованы в работе врачей общей практики, врачей-неврологов с целью повышения качества оказания медицинской помощи у пациентов с первичными мышечными дистониями.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Немоторные симптомы широко распространены во всех группах первичных мышечных дистоний. Наибольший вклад в клиническую картину

вносят аффективные расстройства, нуждающиеся в дополнительной медикаментозной коррекции, поскольку ботулинотерапия снижает их выраженность, но не уменьшает распространенность.

2. Имеется прямая корреляция между выраженностью дистонического гиперкинеза и отдельных немоторных симптомов.

3. Подавляющее большинство пациентов с первичными мышечными дистониями имеют уровень физиологического стресса, соответствующий стадии истощения. Имеется диссоциация выраженности психологического и физиологического уровня стресса. Временное купирование гиперкинеза под влиянием ботулинотерапии не сопровождается снижением уровня физиологического стресса.

**Личный вклад автора.** Личный вклад автора заключается в постановке цели и задач исследования, разработке его дизайна, отборе больных, сборе анамнеза, проведении клинического неврологического обследования, дополнительного тестирования пациентов по специальным шкалам и опросникам, создании базы данных, статистической обработке полученных результатов, их анализе и обобщении, формулировке выводов, написании текста диссертации.

#### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику 1 неврологического отделения ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» и в учебный процесс на циклах непрерывного медицинского образования для врачей неврологов на кафедре неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России.

Материалы исследования представлены на: Межрегиональной научно-практической конференции «Головная боль - междисциплинарная проблема» (Нижний Новгород); I Съезде неврологов и психиатров средневожского научно-образовательного кластера с международным участием (Нижний Новгород); Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения,

(Москва); II Съезде неврологов и психиатров средневолжского научнообразовательного кластера ПФО «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии» (Нижний Новгород); XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием "Медицина боли: от понимания к действию", (Ростов-на-Дону); VII ежегодной межрегиональной (с международным участием) научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы», (Саратов); Научно-практической конференции «Вейновские чтения» (Москва); XI Всероссийском съезде неврологов и IV конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, (Санкт-Петербург).

**Апробация работы.** Проведена на заседании научной проблемной комиссии «Физиология и патология нервной системы, психология, медицинская реабилитация» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (4 июня 2019г.)

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 5 статей опубликованы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. Получен патент на изобретение № 2686083 от 24.04.2019 бюллетень № 12 "Способ выбора тактики лечения пациентов с мышечными дистониями"

Работа одобрена Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «НижГМА» Минздрава России (№ 15 от 21.11.2016).

Тема диссертационного исследования утверждена на заседании Ученого совета ГБОУ ВПО «НижГМА» Минздрава России от 25 ноября 2016 года.

**Объём и структура диссертации.** Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 191 источник, в их числе 35 отечественных и 156 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 36 рисунками и 17 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на базе кафедры неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Набор клинического материала проводился на базе 1 неврологического отделения ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» г. Нижний Новгород.

С 2016 по 2019 год было обследовано 100 пациентов с первичными мышечными дистониями из них 30 пациентов с сегментарными дистониями (СД), 30 – с генерализованными дистониями (ГД) и 40 пациентов с фокальными дистониями (ФД). Всего обследовано 34 мужчины и 66 женщин в возрасте от 19 до 75 лет, поступавших на лечение в 1 неврологическое отделение ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко». Средний возраст у пациентов с сегментарной дистонией составил  $48,7 \pm 2,3$  года, у пациентов с генерализованной дистонией  $31,9 \pm 2,01$  год, пациенты с фокальными дистониями были разделены на две группы: с цервикальной дистонией и блефароспазмом. Среди пациентов с фокальной цервикальной дистонией средний возраст составил  $46,1 \pm 2,8$  лет, среди пациентов с блефароспазмом средний возраст составил  $57,6 \pm 2,6$  лет.

*Критерии включения* пациентов в исследование: установленный диагноз первичной мышечной дистонии, возраст от 19 до 80 лет, подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* отказ от подписания информированного согласия; несогласие или невозможность выполнения протокола исследования; снижение уровня бодрствования или состояние измененного сознания; вторичная дистония; тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации; острая продуктивная психотическая симптоматика

При первичном осмотре на каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта. Проводился сбор данных анамнеза, неврологический осмотр. Для оценки выраженности дистонического гиперкинеза заполнялись шкалы оценки дистонии «Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale» (TWSTRS) для пациентов с цервикальной дистонией, «Jankovic Rating Scale»

(JRS) для пациентов с блефароспазмом, шкала Фан-Марсден (Fahn-Marsden Scale for Primary Torsion Dystonias) для оценки ГД. Выраженность психоэмоциональных расстройств проводилась с помощью шкалы тревоги Гамильтона (ШТГ) и шкалы депрессии Гамильтона (ШДГ), шкалы самооценки (тест Ч.Д. Спилберга – Ю.Л. Ханина); выраженность астенического синдрома оценивалась при помощи Субъективной шкалы оценки астении MFI-20; для оценки выраженности инсомнии применялась шкала качества ночного сна; уровень психологического стресса оценивался по личностной шкале проявлений тревоги (Дж.Тейлор, адаптация Т.А.Немчина) и шкале социальной адаптации Холмса и Рея; выраженность болевого синдрома оценивалась с помощью Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), для выявления вегетативного дисбаланса использовался вегетативный опросник Вейна. Уровень физиологического стресса оценивался посредством определения электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФПЭ). Исследование проводилось по стандартной методике на аппарате микроэлектрофореза Харамоненко производитель Москва, Россия. Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на приборе «Signa Infinity Nuspeed plus» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Фиксировалось отсутствие МРТ-признаков поражения вещества головного мозга, указывающего на вторичность дистонии. Всем пациентам проводилась БТ для коррекции дистонического гиперкинеза по стандартным методикам в индивидуальных дозировках.

Через 1 и 3 месяца после проведения БТ анализировали выраженность моторных, НМС, уровень психологического и физиологического стресса с помощью методов, описанных выше.

Статистическая обработка материала выполнена с помощью пакета Statistica 10.0 («StatSoft, Inc.», США) и SPSS Statistic 19 (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Для характеристики полученных данных использовались критерии описательной статистики: среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, квартили.

Данные представлены в виде  $M \pm s$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $s$  – среднеквадратичное отклонение. При распределении, отличном от нормального данные представлялись в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей –  $Me$  (25%; 75%). Для проверки гипотезы о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка.

Сравнение групп при двух измерениях в течение периода наблюдения проводилось с использованием критерия непараметрической статистики –  $T$ -критерий Вилкоксона. Для выявления различий между группами использовался рекомендованный непараметрический  $U$ -критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$  (уровень вероятности более 95%).

Наличие корреляционных связей выявлялось с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связей определялась с использованием шкалы Чеддока, где теснота  $r < 0,1$  расценивалась как незначимая,  $r = 0,1-0,3$  – слабая,  $r = 0,3-0,5$  – умеренная,  $r = 0,5-0,7$  – заметная,  $r = 0,7-0,9$  – высокая,  $r = 0,9-0,99$  – весьма высокая.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости НМС у пациентов с первичными ФД, СД, ГД. Оценивали наличие и выраженность психоэмоциональных расстройств, нарушений сна, астенического и болевого синдромов, вегетативных нарушений (таблица 1).

Таблица 1 - Выраженность немоторных симптомов у пациентов с первичными мышечными дистониями

Показатель	Фокальные дистонии (n=40)	Сегментарные дистонии (n=30)	Генерализованные дистонии (n=30)
Выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ	6,9 [6;8]	8,3 [7;9]	7,2 [6;8]
Выраженность депрессии по шкале депрессии Гамильтона	8,7 [3;11,2]	12,1 [7,7;13,2]	11,1 [6;15]
Выраженность тревоги по шкале тревоги Гамильтона	20,4 [10;27,2]	18,2 [7,7;28]	20 [14;27]
Выраженность инсомнии по шкале оценки качества ночного сна	18,8 [18;21]	18,6 [15,7;22,2]	17,5 [14;20]

## Продолжение Таблицы 1

Показатель	Фокальные дистонии (n=40)	Сегментарные дистонии (n=30)	Генерализованные дистонии (n=30)
Выраженность реактивной тревоги по шкале самооценки Спилберга	36,8 [27,5; 45,2]	31,9 [25;41,2]	39 [31;46]
Выраженность личностной тревоги по шкале самооценки Спилберга	48,9 [38,7;61]	42,0 [33;46]	52,5 [44;59]
Выраженность вегетативных нарушений по вегетативному опроснику Вейна	31,2 [18,5;41,2]	32,4 [20,3;43,5]	25,3 [19;30]
Выраженность астении по шкале MFI-20	58,9 [48;68,2]	53,6 [39,5;69]	60 [54;67]

**Примечания.** Данные представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей Me [25%;75%].

НМС занимают важное место в клинической картине первичных мышечных дистоний в силу своей выраженности. Средний балл выраженности болевого синдрома у пациентов с ФД по шкале ВАШ соответствует болевому синдрому средней интенсивности. Средний показатель уровня тревоги может быть расценен как тревожность средней выраженности; уровень депрессии в среднем соответствует легкому депрессивному расстройству. Усредненный показатель выраженности инсомнии говорит об отсутствии нарушений сна. При углубленном анализе психоэмоциональной составляющей по ШДГ было выявлено, что 42,5% имели легкое депрессивное расстройство, 7,5% - депрессивное расстройство средней тяжести, 2,5% - тяжелое депрессивное расстройство, что было основанием для консультации психиатра.

При оценке симптомов тревоги по ШТГ выявлено, что 27,5% имели тревожное расстройство средней степени, а 30% имели выраженное тревожное расстройство. Преобладание личностной тревожности (95%) над реактивной (72,5%) было выявлено при анализе уровня тревоги с помощью шкалы самооценки Спилберга. Низкая РТ имела у 27,5%, умеренная - у 45%, высокая - у 27,5%. Низкая ЛТ определена у 5%, умеренная - у 42%, высокая у - 2,5%.

Только 10% пациентов не имели проблем со сном. У 15% пациентов имела клинически выраженная инсомния, 75% пациентов имели

субклинические нарушения сна. Снижение дневной активности отмечали 50% пациентов.

60% пациентов предъявляли жалобы, характерные для астенического синдрома: на быструю утомляемость, трудности концентрации внимания, сонливость, отсутствие физических сил, сниженный фон настроения, головную боль, раздражительность и несдержанность при общении с близкими людьми. Средний общий балл по шкале выраженности астении MFI-20 составил 58,9 [48;68,2]; в подшкале общей астении средний балл составил 15 [13;18]; сниженной активности 12,1 [9;14]; снижения мотивации 9,6 [8;12]; физической астении 12,7 [12;14]; психической астении 14,9 [13;18].

В группе пациентов с СД средний балл выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ соответствовал выраженному, что, вероятно, связано с большей распространенностью дистонического гиперкинеза.

При этом у 80% пациентов имелись депрессивные симптомы. Легкое депрессивное расстройство встречалось у 43,3%, средней тяжести у 23,3%, тяжелое у 6,6%, крайне тяжелое у 6,6%.

56,7% пациентов с СД имели тревожные расстройства. При этом 26,6% пациентов имели тревожное расстройство средней тяжести, а 30% имели выраженное тревожное расстройство. ЛТ преобладала над РТ: 90% и 50% соответственно. 10% пациентов с ЛТ имело низкую тревожность, 63,3% - умеренную, 26,6% - высокую. 50% пациентов с РТ имело низкую тревожность, 36,6% - умеренную, 13,3% - высокую.

В 90% наблюдений отмечен вегетативный дисбаланс по данным опросника Вейна. В подавляющем большинстве случаев вегетативные нарушения были ассоциированы с тревожным расстройством.

Клинически выраженное нарушение сна было диагностировано в 26,6% случаев. В остальных 73,4% случаев нарушения сна имели субклинический характер.

Жалобы, входящие в критерии астенического синдрома, а именно быстрая утомляемость, трудности концентрации внимания, сонливость, отсутствие физических сил, сниженный фон настроения, головную боль, раздражительность предъявляли 80% пациентов с СД. Средний балл по шкале выраженности астении MFI-20 составил 53,6 [39,5;69]. В подшкале общей астении средний балл составил 16 [11;20]; сниженной активности 13,4 [9;14]; снижения мотивации 11,7 [9;14]; физической астении 18,3 [16;20]; психической астении 16 [13;18].

У пациентов с ГД уровень болевого синдрома соответствовал выраженному при оценке по шкале ВАШ, что связано с большим вовлечением мышц в патологический процесс. При анализе структуры депрессивного расстройства установлено, что 66,7% больных имели депрессивное расстройство по ШДГ при этом 30% имели легкое депрессивное расстройство, 23,3% - средней тяжести, 13,3% - тяжелое.

При этом по ШТГ 26,6% имели тревожное расстройство средней степени тяжести, 30% - выраженное.

При анализе самоопросника Спилберга в группе ГД обращает на себя внимание высокая распространенность как РТ, так и ЛТ. РТ была диагностирована у 80% при этом низкая тревожность диагностирована у 20%, умеренная у 53,3%, высокая у 26,6%. ЛТ была выявлена у 100% больных, из них умеренная тревога была выявлено у 23,3%, высокая у 76,6%. У пациентов с ГД установлено преобладание ЛТ над РТ.

Вегетативные нарушения встречались у 85% пациентов с ГД и также были ассоциированы с аффективными расстройствами.

Нарушения сна носили невыраженный характер. При анализе структуры нарушений сна установлено, что клинически выраженные нарушения сна встречались у 40% пациентов. В остальных 60% случаев было диагностировано субклинические нарушения сна.

Жалобы, входящие в критерии астенического синдрома, предъявляли 75% пациентов. Средний балл по шкале выраженности астении MFI-20 составил 60

[54;67]. В подшкале общей астении средний балл составил 19 [16;20]; сниженной активности 13,9 [10;15]; снижения мотивации 9,1 [7;13]; физической астении 18,6 [15;19]; психической астении 11 [7;13].

Таким образом, НМС имеют широкую распространенность при всех вариантах мышечных дистоний. Однако их структура и выраженность имеют свои особенности у пациентов с фокальными, сегментарными и генерализованными дистониями.

При сравнении группы ФД и СД значимые статистические различия были получены по ШДГ ( $p < 0,009$ ), показатели депрессии в группе пациентов с СД значимо превышали показатели депрессии в группе ФД и по шкале Спилберга: пациенты с ФД имели более высокую выраженность ЛТ, нежели, чем пациенты с СД ( $p < 0,03$ ). По выраженности остальных НМС достоверных результатов получено не было.

При первичном осмотре достоверных различий в НМС у пациентов с ФД и ГД выявлено не было.

При сравнении между группами СД и ГД: в группе ГД определялся более высокий уровень РТ ( $p < 0,01$ ) и ЛТ ( $p < 0,0002$ ). Значимое преобладание личностной и реактивной тревожности у пациентов с ГД по сравнению с пациентами с СД может указывать на более выраженный уровень психологического стресса, связанный с двигательным расстройством.

Для выявления связи моторных и НМС был проведен корреляционный анализ зависимости выраженности дистонического гиперкинеза и немоторных симптомов у пациентов с фокальными, сегментарными и генерализованными дистониями. Корреляционные связи между моторными и немоторными симптомами у пациентов с фокальной цервикальной дистонией представлена на рисунке 1.

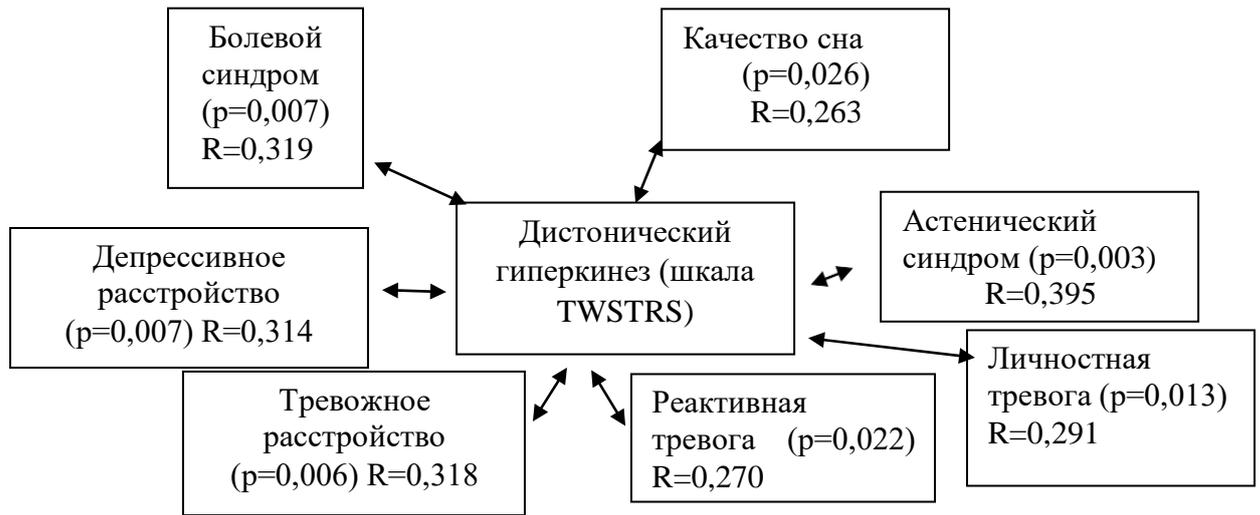


Рисунок 1 - Корреляционные связи между моторным компонентом и немоторными симптомами у пациентов с фокальной цервикальной дистонией

В группе с блефароспазмом выраженность дистонического гиперкинеза оценивали по шкале Jancovich. Полученные корреляционные связи представлены на рисунке 2.

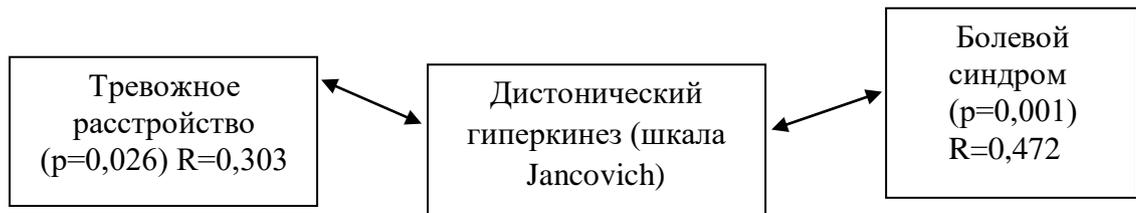


Рисунок 2 - Корреляционные связи между моторным компонентом и немоторными симптомами у пациентов с блефароспазмом

У пациентов с СД корреляционные связи между моторным компонентом и НМС представлены на рисунке 3.

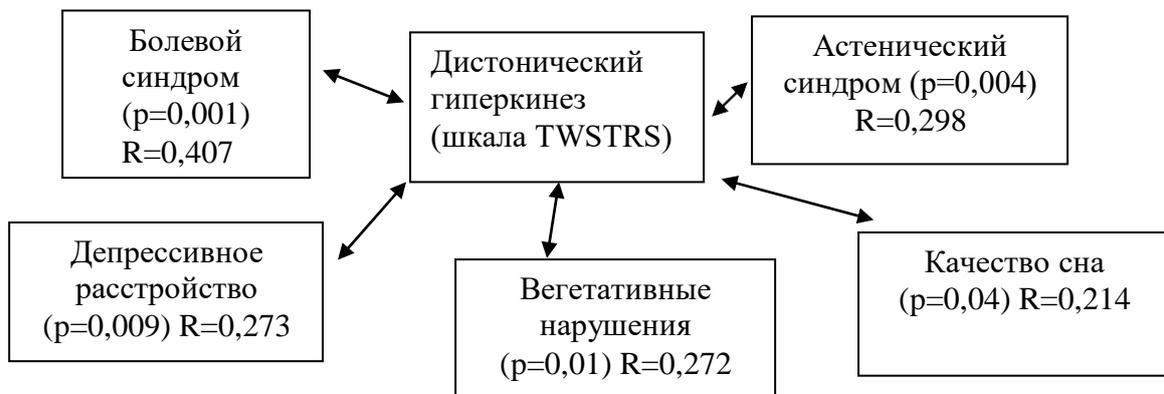


Рисунок 3 - Корреляционные связи между моторным компонентом и немоторными симптомами у пациентов с СД

Таким образом при ФД и СД выявлена корреляция с выраженностью болевого синдрома и депрессией, не исключено, что вегетативные расстройства и астения носят вторичный характер по отношению к боли и депрессии.

Анализировалась взаимосвязь выраженности гиперкинеза по шкале Фан-Марсен с выраженностью немоторных симптомов. Полученные результаты представлены на рисунке 4.



Рисунок 4 - Корреляционные связи между моторным компонентом и немоторными симптомами у пациентов с ГД

Имеется корреляция с вегетативным дисбалансом, астенией. Представляется закономерной корреляция с выраженностью болевого синдрома при ГД.

В ходе лечения всем пациентам с первичными мышечными дистониями проводилась ботулинотерапия. Выраженность НМС оценивалась через 1 и 3 месяца после проведения ботулинотерапии.

При анализе динамики НМС в группе пациентов с ФД через 1 месяц статистически достоверно снизилась выраженность астенического синдрома (p=0,011). Полученный результат представляется вполне логичным, поскольку на фоне уменьшения выраженности дистонического гиперкинеза у пациентов субъективно улучшается психологическое и физическое состояние.

При сравнении результатов через 1 и 3 месяца отмечалось достоверное нарастание уровня тревоги по ШТГ (p=0,12), что вероятно, связано с уменьшением действия препарата. К концу 3 месяца у пациентов с ФД нарастала выраженность депрессии (p=0,042) по сравнению с первичным осмотром, уровень

астении был достоверно ниже, чем при первичном осмотре ( $p=0,009$ ). По-видимому, подобные изменения в психоэмоциональной сфере напрямую связаны с уменьшением выраженности дистонического гиперкинеза, и с уменьшением болевого синдрома.

В группе пациентов с СД через 1 месяц после проведения ботулинотерапии прослеживалась аналогичная тенденция. На фоне лечения БГА достоверно снижалась выраженность астенического синдрома ( $p=0,012$ ).

При сравнении показателей через 1 и 3 месяца достоверно увеличивался уровень тревожных расстройств по ШТГ ( $p=0,029$ ) и РТ ( $p=0,011$ ). К концу 3 месяца по сравнению с исходными показателями отмечалось достоверное увеличение уровня РТ ( $p=0,005$ ) и ЛТ ( $p=0,002$ ).

В группе пациентов с ГД через 1 месяц после проведения ботулинотерапии статистически достоверно снижался уровень РТ ( $p=0,005$ ) и ЛТ ( $p=0,004$ ). При сравнении НМС через 1 и 3 месяца отмечалось нарастание уровня тревоги по ШТГ ( $p=0,003$ ), РТ ( $p=0,003$ ) и ЛТ ( $p=0,004$ ). Через 1 месяц после ботулинотерапии наблюдалось уменьшение выраженности общей астении ( $p=0,04$ ) и физической астении ( $p=0,035$ ).

В рамках исследования все пациенты заполняли шкалу Холмса, Рея на предмет выявления стрессовых событий и риска развития заболеваний за предшествующий год. Наибольший вклад предшествующих стрессовых событий регистрировался в группе ФД – 13%. Связывают дебют заболевания с выраженным психоэмоциональным стрессом 10% пациентов с СД. В группе ГД лишь 9% указывают на провоцирующую роль стресса.

При исследовании уровня психологического и физиологического стресса нами была обнаружена диссоциация между выраженностью психологического и физиологического стресса во всех группах пациентов с первичными мышечными дистониями. Так, при имеющейся динамике показателей психологического стресса в ходе лечения, показатели ЭФПЭ, характеризующие физиологический стресс, практически не изменились.

В группе пациентов с ФД до лечения среднее значение составляло 24,7 [20;31], что соответствует наличию стресса при относительной стрессоустойчивости, через 1 месяц после лечения уровень стресса достоверно снизился ( $p=0,004$ ) до 19,4 [11;26,2], что говорит о средней стрессоустойчивости. К концу 3 месяца уровень стресса вновь увеличился ( $p=0,0001$ ) и приблизился к исходным значениям в 23,9 [17,7;31,2], данный показатель также соответствует наличию стресса при относительной стрессоустойчивости. Между показателями до лечения и через 3 месяца после лечения не было выявлено достоверных статистических различий ( $p<0,503$ ). Однако при анализе уровня физиологического стресса по данным ЭФПЭ выявлено, что в стадии истощения находилось 87,5%. На фоне лечения БТА показатели ЭФПЭ достоверно не изменялись, практически все пациенты находились в стадии истощения, хотя уровень психологического стресса достоверно снижался через 1 месяц и нарастал к концу 3 месяца.

У пациентов с СД в абсолютных цифрах уровень эмоционального стресса соответствовал средней стрессоустойчивости и составил 22,5 [15;31], через 1 месяц после лечения уровень стресса составил 25 [19,7;31], что говорит о наличии стресса при относительной стрессоустойчивости. К концу 3 месяца уровень стресса увеличился и составил 27,5 [19,7;35], что соответствовало наличию стресса при относительной стрессоустойчивости. Однако, данные изменения были статистически недостоверными. По данным ЭФПЭ 100% пациентов с СД находилось в стадии истощения, на фоне проведения ботулинотерапии данный показатель практически не изменялся.

В группе ГД до лечения средний балл по шкале Немчина-Тейлора составил 25,3 [21;32], что свидетельствует о наличии стресса при относительной стрессоустойчивости, через 1 месяц после лечения уровень психологического стресса достоверно снизился ( $p<0,02$ ) и составил 21,3 [17;26], к концу 3 месяца уровень стресса увеличился и составил 23,7 [18;30]. Изменения через 1 и 3 месяца были статистически недостоверными. В отношении физиологического стресса прослеживалась та же тенденция, что и в группах ФД и СД. 93,5% пациентов с ГД

находились в стадии истощения по результатам ЭФПЭ, данный показатель практически не изменялся в ходе лечения БТА.

У пациентов с ФД корреляционная связь была установлена между уровнем стресса, определенным с помощью опросника Немчина-Тейлора и депрессией ШДГ ( $p < 0,01$ ), тревогой, определенной по ШТГ ( $p < 0,01$ ), РТ  $p < 0,027$ , астенией ( $p < 0,001$ ) и качеством сна ( $p < 0,001$ ), что указывает на тесную взаимосвязь НМС и уровня стресса. Между НМС и показателями ЭФПЭ слабая корреляционная связь определялась по выраженности астении коэффициент корреляции  $R = 0,252$  ( $p < 0,034$ ) и качеством ночного сна коэффициент корреляции  $R = 0,262$  ( $p < 0,026$ ).

Уровень стресса, определенный по опроснику Немчина-Тейлора у пациентов с СД коррелировал с депрессией по ШДГ ( $p < 0,001$ ), тревогой по ШТГ ( $p < 0,001$ ), РТ ( $p < 0,004$ ), астенией ( $p < 0,011$ ), качеством сна ( $p < 0,002$ ). Достоверной связи между ЭФПЭ и выраженностью немоторных симптомов установлено не было.

Уровень стресса, определенный по опроснику Немчина-Тейлора у пациентов с ГД коррелировал с реактивной тревогой ( $p < 0,001$ ), личностной тревогой ( $p < 0,017$ ). Между уровнем ЭФПЭ и немоторными симптомами определены корреляции по следующим пунктам: шкала депрессии Гамильтона, коэффициент корреляции  $R = 0,213$  ( $p < 0,04$ ).

Во всех группах первичных мышечных дистоний выявляется корреляционная связь уровня психологического стресса с тревожными расстройствами. В группе ФД и СД также выявляются взаимосвязи уровня психологического стресса и астенического синдрома и инсомнии.

## **ВЫВОДЫ**

1. В структуре немоторных симптомов первичных мышечных дистоний преобладают психоэмоциональные расстройства и астенический синдром независимо от распространенности дистонического гиперкинеза. Уровень личностной тревоги преобладает над уровнем реактивной. Частота депрессивных расстройств наиболее выражена при сегментарной дистонии, наибольшая тяжесть

имеется при генерализованной дистонии. Наиболее высокая частота астенического синдрома выявлена при сегментарной дистонии (80%), в 75% при генерализованной и 60% при фокальной. У всех пациентов в структуре астенического синдрома преобладала общая, физическая и психическая астения.

2. Уровень стресса по данным электрофоретической подвижности эритроцитов при первичных мышечных дистониях в подавляющем большинстве случаев соответствует стадии истощения: в 87,5% - при фокальной дистонии, в 100% при сегментарной, в 93,3% - при генерализованной. Имелась диссоциация между уровнем психологического и физиологического стресса.

3. Во всех группах первичных мышечных дистоний выраженность дистонического гиперкинеза коррелировала с болевым и астеническим синдромом, а также с психоэмоциональными нарушениями. Уровень психологического стресса коррелировал с аффективными нарушениями при всех вариантах дистонии. В группе фокальной и сегментарной дистонии выявлялась корреляционная связь между психологическим стрессом и инсомнией, астеническим синдромом. Взаимовлияние немоторных симптомов и уровня физиологического стресса весьма неоднозначно и противоречиво.

4. Влияние ботулинотерапии на немоторные симптомы проявляется снижением выраженности аффективных расстройств, общей, физической и психической астении, но не оказывает влияния показатели физиологического стресса.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В стандарт обследования пациентов с первичными мышечными дистониями целесообразно включение шкал-опросников с целью выявления ведущих немоторных симптомов и их коррекции.

2. У пациентов с первичными дистониями необходимо учитывать степень физиологического стресса с помощью электрофоретической подвижности эритроцитов.

3. Немоторные симптомы нуждаются в дополнительной медикаментозной или немедикаментозной коррекции.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные результаты дают основание предполагать, что разработка немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции НМС при мышечных дистониях приведет к повышению эффективности лечения этой группы пациентов.

Перспективным направлением представляется также исследование вегетативных расстройств у пациентов с первичными мышечными дистониями.

Дальнейшее изучение состояния стрессовых систем позволит разработать персонализированные подходы к способу выбора тактики лечения при мышечных дистониях.

### **СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Роль стресса в формировании клинической картины фокальной дистонии / **В. А. Суворова**, Е. А. Антипенко, М. С. Дьячкова и др. // Медицинский альманах. – 2017. – № 5. – С. 89–91.

2. **Суворова, В. А.** Астенический синдром как немоторное проявление фокальных мышечных дистоний: тезисы доклада I Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера с международным участием «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии» (Нижний Новгород, 1-2 ноября 2017 г.) [Электронный ресурс] / **В. А. Суворова**, Е. А. Антипенко // МедиАль : электронный научно-практический журнал. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 86. – Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_30557794\\_98075692.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_30557794_98075692.pdf). – Дата обращения: 03.09.2019.

3. **Суворова, В. А.** Семейная цервикальная дистония. Описание клинических наблюдений: тезисы доклада I Съезда неврологов и психиатров Средневолжского научно-образовательного медицинского кластера с международным участием «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии»

(Нижний Новгород, 1-2 ноября 2017 г.) [Электронный ресурс] / В. А. Суворова, Е. А. Антипенко// МедиАль : электронный научно-практический журнал. – 2017. – Т. 20, № 2. – С. 82–83. – Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_30557794\\_98075692.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_30557794_98075692.pdf). – Дата обращения: 03.09.2019.

4. **Суворова, В. А.** Немоторные проявления сегментарных мышечных дистоний / В. А. Суворова, Е. А. Антипенко// Сборник трудов IV Национального Конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движения (Москва, 11-13 сентября 2017 г.)/ М.: Лакшери Принт, 2017. – С. 350.

5. **Суворова, В. А.** Немоторные проявления торсионной дистонии/ В. А. Суворова, Е. А. Антипенко// Медицинский альманах. – 2018. – № 5. – С. 117–119.

6. **Суворова, В. А.** Немоторные симптомы при фокальных мышечных дистониях/ В. А. Суворова, Е. А. Антипенко// Неврологический журнал. – 2018. – № 4. – С. 190–194.

7. Семейная цервикальная дистония, описание клинического случая/ **В. А. Суворова**, Е. А. Антипенко, К. С. Комшина и др.// Лечащий врач. – 2018. – № 5. – С. 16.

8. **Суворова, В. А.** Болевой синдром при фокальной мышечной дистонии: тезисы доклада XXIV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Ростов-на-Дону, 17-19 мая 2018 г.)/ В. А. Суворова, Е. А. Антипенко// Российский журнал боли. – 2018. – № 2. – С. 113-114.

9. **Суворова, В. А.** Немоторные проявления мышечных дистоний: тезисы доклада VII ежегодной межрегиональной (с международным участием) научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний нервной системы» (Саратов, 22-23 мая 2018 г.) [Электронный ресурс]/ В. А. Суворова, Е. А. Антипенко// Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 6. – С. 248. – Режим доступа:

[https://elibrary.ru/download/elibrary\\_35551906\\_30349099.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_35551906_30349099.pdf). – Дата обращения: 03.09.2019.

10. Способ выбора тактики лечения пациентов с мышечными дистониями: пат. 2686083 РФ / Суворова В. А., Антипенко Е. А., Дерюгина А. В.; заявитель и патентообладатель ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; № 2018122489, заявл. 20.06.2018; опубл. 24.04.2012, Бюл. № 12.

11. **Сальникова, В. А.** Болевой синдром при мышечных дистониях, возможности ботулинотерапии / В. А. Сальникова, Е. А. Антипенко, М. Н. Ерохина // Российский журнал боли. – 2019. – № 1. – С. 17–21.

12. **Сальникова, В. А.** Клиническая картина немоторных проявлений и их взаимосвязь с уровнем стресса у пациентов с мышечными дистониями [материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 15-19 июня 2019 г.)] / В. А. Сальникова, Е. А. Антипенко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – № 5. – С. 556–557.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- |        |   |
|--------|---|
| • МРТ  | Магнитно-резонансная томография             |
| • ЭФПЭ | Электрофоретическая подвижность эритроцитов |
| • БТА  | Ботулинический токсин типа А                |
| • НМС  | Немоторные симптомы                         |
| • ФД   | Фокальная дистония                          |
| • СД   | Сегментарная дистония                       |
| • ГД   | Генерализованная дистония                   |
| • ШТГ  | Шкала тревоги Гамильтона                    |
| • ШДГ  | Шкала депрессии Гамильтона                  |