

На правах рукописи

КОРЕНКО
АЛЕКСЕЙ НИКОЛАЕВИЧ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ
И БОТУЛИНОТЕРАПИИ ЦЕРВИКАЛЬНОЙ ДИСТОНИИ
С ДИСТОНИЧЕСКИМ ТРЕМОРОМ ГОЛОВЫ

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена на кафедре неврологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный академик РАН, доктор медицинских наук, профессор
руководитель: Скоромец Александр Анисимович

Официальные Орлова Ольга Ратмировна – доктор медицинских наук,
оппоненты: профессор кафедры нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский
университет)

Михайлов Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук,
главный научный сотрудник и научный руководитель
отделения реабилитации психоневрологических больных
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ

Ведущая организация: ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени
С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 года, в ___ час на
заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ (191014, г.
Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.
Поленова.

Автореферат разослан «___» _____ 201_ г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Дистония – это двигательное расстройство нервной системы, характеризующееся появлением неритмичных, вращательных, насильственных движений в различных частях тела с изменением мышечного тонуса, которые приводят к формированию патологических поз. Дистонические движения носят однотипный характер, нарушают определенные действия в вовлеченных областях тела, могут сопровождаться тремором (Орлова О.Р. и др., 2001; Albanese A. et al., 2013).

Частота встречаемости первичных дистоний в Европе по результатам Европейского мультицентрового исследования составляет примерно 15,2 случая на 100 000 населения, из которых 11,7 случаев приходится на фокальные формы. Наиболее часто встречающейся формой фокальной дистонии (ФД) является цервикальная дистония (ЦД), которая в европейских странах может встречаться в 5,7 случаях на 100000 населения (Warner T. et al., 2000).

ЦД сопровождается устойчивыми насильственными сокращениями мышц шеи, которые приводят к болезненным, инвалидизирующим спазмам и патологическим позам головы. При этом ЦД может встречаться как самостоятельное заболевание и являться фокальной формой дистонии, так и быть частью симптомокомплекса сегментарной, мультифокальной или генерализованной дистонии (Шперлинг Л.П., 2013; Martino D. et al., 2012; Albanese A. et al., 2013; Norris S.A. et al., 2016).

Помимо болевого синдрома характерным признаком ЦД является тремор. Однако данные относительно частоты встречаемости тремора головы при ЦД носят противоречивый характер. Так, по результатам разным работ он может встречаться в 38,2-68,4% случаев (Орлова О.Р. и др., 2001; Скоромец А.А. и др., 2010; Jankovic J. et al., 1991; Pal P.K. et al., 2000; Godeiro-Junior C. et al., 2008; Rubio-Agustia I. et al., 2013; Erro R. et al., 2014; Norris S.A. et al., 2016). Тремор, возникающий в части тела, вовлеченной в дистонию, принято называть дистоническим тремором (ДТ) (Deuschl G. et al., 1998; Bhatia K.P. et al., 2018). ДТ, наряду с патологической позой и болью, может приводить к инвалидизации пациентов (Rubio-Agusti I. et al., 2013; Albanese A. et al., 2015).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время общепризнанным стандартом лечения ЦД являются инъекции ботулинического токсина, преимущественно типа А, в мышцы шеи (Albanese A. et al., 2011, 2015; Simpson D. et al., 2016). Ботулинический токсин типа А (БТА) является миорелаксантом периферического действия, который приводит к временному расслаблению мышц (Тимербаева С.Л., 2014; Shukla H.D. et al., 2005). Применение препаратов БТА впервые вошло в клиническую практику при лечении ЦД еще в конце 80-х годов и с тех пор зарекомендовало себя как высокоэффективный метод уменьшения симптомов дистонии (Орлова О.Р., Яхно Н.Н., 2001; Tsui J.K. et al., 1986; Simpson D. et al., 2016). Однако, несмотря на длительную историю использования ботулинотерапии (БТ) при ЦД, эффективность БТА в отношении ДТ остаётся плохо изученной, а имеющиеся

результаты лечения носят противоречивый характер (Pal P.K. et al., 2000; Godeiro-Junior C. et al., 2008; Fasano A. et al., 2014; Albanese A. et al., 2015). Имеется много публикаций, свидетельствующих о том, что использование электромиографического контроля (ЭМГ-контроль) при введении БТА в мышцы шеи может повышать результаты лечения ЦД, однако оценка влияния этого метода на эффективность лечения ДТ головы не проводилась (Орлова О.Р. и др., 2011; Dubinsky R.M. et al., 1991; Van Gerpen J.A. et al., 2000; Albanese A. et al., 2011, 2015).

Цель исследования

Повысить эффективность лечения цервикальной дистонии с тремором головы препаратами ботулинического токсина типа А путем изучения клинических и миографических особенностей заболевания.

Задачи:

1. Изучить особенности клинической картины идиопатической цервикальной дистонии, сопровождающейся тремором головы.
2. Исследовать особенности параметров ЭНМГ у пациентов с цервикальной дистонией и тремором головы.
3. Сравнить эффективность и безопасность лечения препаратами ботулинического токсина типа А цервикальной дистонии при однократном и повторных сеансах у пациентов с тремором головы и без него.
4. Сопоставить эффективность и безопасность ботулинотерапии цервикальной дистонии с тремором головы, проводимой с ЭМГ-контролем точности введения препарата в мышцы и без него.
5. Определить факторы, влияющие на эффективность лечения дистонического тремора головы препаратами ботулинического токсина типа А.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ клинической картины и параметров ЭНМГ при цервикальной дистонии с тремором головы и без него. Показано, что дистонический тремор не усугубляет тяжесть цервикальной дистонии.

Выявлено, что у пациентов с цервикальной дистонией с более поздним началом ботулинотерапии дистонический тремор головы развивается достоверно чаще.

Установлено, что дистонический тремор головы характеризуется проградентным течением, а раннее начало ботулинотерапии цервикальной дистонии препятствует его возникновению, приводит к регрессу и замедлению его развития.

Впервые проведен сравнительный анализ эффективности и безопасности введения препаратов ботулинического токсина типа А с использованием ЭМГ-контроля точности инъекций в мышцы. Определено, что применение ЭМГ-контроля улучшает результаты лечения дистонического тремора головы.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что своевременная диагностика и максимально рано начатая ботулинотерапия цервикальной дистонии улучшают результаты лечения дистонического тремора головы.

Появление дистонического тремора головы является абсолютным показанием для начала ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией.

Проведение ЭНМГ перед началом лечения позволяет выявить мышцы, максимально вовлеченные в дистонию, что в свою очередь повышает эффективность ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией. Использование ЭМГ-контроля во время инъекций препаратов ботулинического токсина типа А повышает эффективность лечения не только дистонического синдрома, но и дистонического тремора головы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Дистонический тремор головы является этапом развития цервикальной дистонии и возникает у пациентов более старшего возраста с длительным анамнезом заболевания. Позднее начало ботулинотерапии цервикальной дистонии способствует развитию дистонического тремора головы, а ранее начало лечения препятствует его возникновению.

2. Применение ЭНМГ-исследования и ЭМГ-контроля точности введения ботулинического токсина типа А в мышцы шеи достоверно повышает точность диагностики и эффективность лечения цервикальной дистонии и дистонического тремора головы.

3. Повторные сеансы ботулинотерапии в режиме гибких интервалов «по потребности» обеспечивают проградIENTное уменьшение дистонического синдрома и дистонического тремора головы.

Методология и методы исследования

Исследование было проведено в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ). В ходе работы был осуществлен анализ современной отечественной и зарубежной литературы, выполнен набор пациентов в соответствии с критериями включения, использованы клинические и нейрофизиологические методы, в качестве метода лечения цервикальной дистонии проводилась ботулинотерапия, применена статистическая обработка полученных результатов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным количеством наблюдений, адекватными методами оценки эффективности проведенного лечения, использованием общепризнанных клинических шкал и современных методов статистической обработки.

Основные результаты исследования представлены и обсуждены на 13-й, 15-й, 16-й Школе неврологов СПб и СЗФО РФ «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, Зеленогорск, Сестрорецк 2015, 2017, 2018 гг.); на Ежегодном конгрессе неврологов СПб и СЗФО РФ с международным участием, совместно с выездным заседанием Президиума Всероссийского общества неврологов «Инновации в клинической неврологии» (Санкт-Петербург, 2017 г.).

Диссертационная работа была апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании кафедры неврологии и Проблемной комиссии №3 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России от 20 сентября 2018 года.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 2 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад

Автор самостоятельно выполнил обзор отечественной и зарубежной литературы, отбирал пациентов, анализировал медицинскую документацию, проводил ботулинотерапию и участвовал в получении научных результатов исследования, изложенных в диссертации, выполнял статистический анализ результатов, а также оформлял их в виде рукописи и публикаций. Суммарно личный вклад автора в проведенное исследование составляет более 90%.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры неврологии, кафедры неврологии и мануальной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также в практическую деятельность неврологического отделения №1 и неврологического отделения №2 ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 152 страницах, состоит из введения, описания материала и методов собственного исследования, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 150 источников, из них 20 отечественных и 130 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 85 таблицами, 19 рисунками и 7 фотографиями.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Открытое сравнительное исследование было выполнено на базе кафедры и клиники неврологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова МЗ РФ с 2013 по 2017 г. Всего было обследовано 115 пациентов с идиопатической ЦД, из них 39 (34%) мужчин и 76 (66%) женщин. Средний возраст пациентов составил 47,2(12,6) лет (минимальный – 19 лет, максимальный – 76 лет).

Пациенты с ЦД были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия у них ДТ головы. В ходе научной работы проводили сравнительный анализ результатов обследования и лечения пациентов с тремором головы и без него. Все пациенты получили 7 повторных сеансов инъекций препаратов БТА в мышцы шеи для лечения ЦД. На первом сеансе лечения пациенты с ДТ головы также были разделены на две группы сравнения в зависимости от использования у них ЭМГ-контроля введения БТА.

Неврологическое исследование выполнялось всем 115 пациентам, у них изучались основные жалобы, анамнез жизни и заболевания, а также наличие сопутствующих заболеваний.

Для определения тяжести ЦД использовались шкала TWSTRS и шкала Tsui, ДТ оценивался по 4-му разделу шкалы Tsui. Тремор головы в горизонтальной плоскости обозначался как тремор по типу «нет-нет», в вертикальной – по типу «да-да». ДТ головы, который возникал в обеих плоскостях, обозначался как смешанный тремор. У всех пациентов оценку симптомов ЦД по шкалам TWSTRS и Tsui производили до лечения, у 99 пациентов – через 4 недели после первого сеанса инъекций БТА, а также по шкале общего клинического улучшения (ОКУ) по мнению пациента. Оценка по шкале ОКУ варьировала от 0 баллов (отсутствие эффекта) до +3 (выраженное улучшение). Кроме этого, учитывалось число «респондеров», т.е. пациентов, у которых улучшение по шкале TWSTRS через 4 недели после лечения составило как минимум 25% от исходного уровня. Оценка тяжести ЦД после 3 и 7 сеанса лечения производили, когда пациент приходил на очередной визит лечения – перед 4 и 8 сеансами соответственно.

В сложных случаях, например, когда у пациентов наблюдалось сочетание тортиколлиса и латероколлиса, и выявить преобладающий компонент было затруднительно, проводили ЭНМГ-исследование (ЭНМГ-исследование проводил врач невролог, нейрофизиолог, доктор медицинских наук, профессор Команцев Владимир Николаевич, которому автор выражает свою глубокую признательность и благодарность). В нашей работе исследование проведено в 33 (29 %) случаях: 17 пациентам без ДТ и 16 пациентам с ДТ головы.

Всем пациентами проводили поверхностную электромиографию (ЭМГ) мышц шеи. В тех случаях, когда она не позволяла выявить произвольную тоническую активность, дополнительно выполняли игольчатую ЭМГ. Исследование проводилось в положении лежа и сидя. Если не удавалось выявить признаки повышенного тонического напряжения в этих положениях, то ЭМГ выполнялась стоя. Для регистрации ЭМГ выбирали основные вовлекаемые в ЦД мышцы: грудино-ключично-сосцевидные (ГКС), ременные, полуостистые (паравертебральные), мышцы, поднимающие лопатку (МПЛ), трапециевидные и лестничные. Если тоническое напряжение определялось в одной и той же мышце с двух сторон, то при обследовании было возможно сравнить амплитуду (в мкВ) слева и справа, для определения наиболее вовлеченной в дистоническое движение. Полученные данные ЭНМГ-исследования учитывали при инъекциях препаратов БТА.

Основным методом терапии ЦД являлись локальные инъекции препаратов БТА в мышцы шеи. В ходе исследования пациенты получали препараты аботулоксина типа А (або-БТА) и инкоботулоксина типа А (инко-БТА). Повторные инъекции БТА выполнялись с гибкими интервалами в режиме «по потребности» – когда симптомы ЦД возобновлялись, и пациенту требовалось очередное лечение. Мышцы-мишени определяли по результатам клинического обследования, в ряде случаев учитывали данные ЭНМГ-исследования.

На первом сеансе лечения у 28 пациентов с ДТ использовался ЭМГ-контроль введения БТА в мышцы шеи. В исследовательской работе использовался портативный миограф-стимулятор Dantec Clavis™ фирмы Natus (Дания). К этому прибору подключается специальная игла-электрод со шприцом с препаратом БТА. Игла-электрод позволяет регистрировать биоэлектрические потенциалы мышцы, которые выводятся на динамик, а также проводить стимуляцию мышц, чтобы по характеру сокращения убедиться в правильности попадания в мышцу-мишень и уже после этого ввести БТА.

Результаты, полученные в ходе исследовательской работы, накапливались в виде таблицы данных с использованием программы Microsoft Excel. Статистическую обработку полученных результатов исследования проводили с использованием Microsoft Excel и статистического программного обеспечения IBM SPSS statistics 20. Для измеряемых числовых данных, в зависимости от нормальности выборки, выбирались соответствующие критерии для поиска различий. Проверку нормальности проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Различия между двумя выборками определяли при помощи параметрического t-критерия Стьюдента для нормальных выборок и рангового критерия Манна–Уитни для остальных. Для сравнения связанных выборок использовали парный критерий t-Стьюдента (параметрическая статистика) и парный критерий Вилкоксона (непараметрическая статистика). Статистическая обработка нечисловых данных заключалась в подсчете количества объектов с соответствующими нечисловыми характеристиками.

Описательная статистика для измеряемых и шкалируемых данных содержала среднее арифметическое и стандартное отклонение (Mean(SD)), минимальное и максимальное значения. Для номинальных (подсчитываемых) данных – доли (проценты) представительства каждой характеристики в выборке. Для поиска различий в случае счетных данных применялся критерий χ^2 Пирсона. Различия считались значимыми при $p < 0,05$ (Реброва О.В., 2000; Ланг Т.А., Сесик М., 2011).

Результаты исследования

Общая характеристика пациентов с цервикальной дистонией

Всего было обследовано 115 пациентов с идиопатической цервикальной дистонией, из них 39 (34%) мужчин и 76 (66%) женщин. Средний возраст пациентов с ЦД составил 47,2 (12,6) лет (минимальный – 19 лет, максимальный – 76 лет).

Среди обследованных пациентов с ЦД у 76 (66%) присутствовал ДТ головы. Соотношение мужчин и женщин в группе пациентов с тремором головы и без него было одинаковым и составило 1:2.

Лидирующим движением головы был тортиколлис – в 81 (70%) случае, более редким фенотипом ЦД был латероколлис – в 31 (27%). У 3 (3%) пациентов был выявлен ретроколлис.

У каждого второго обследованного дистонические спазмы сопровождались болью – в 59 (51%) случаях.

Средний балл выраженности симптомов ЦД по шкале TWSTRS составил 38,16(10,92), по шкале Tsui – 8,96(2,62) баллов. Оценка тяжести ЦД по I разделу шкалы TWSTRS в среднем равнялась 20,53(4,29) баллам, по II разделу (шкала инвалидизации) – 12,76(5,25) баллам. Болевой синдром (III раздел шкалы TWSTRS) оценивался в 5,01(5,50) баллов.

Клиническая картина цервикальной дистонии без тремора головы

Средний возраст пациентов без ДТ составил 43,0(11,7) года, от 19 до 62 лет.

Среди пациентов без тремора головы наиболее часто присутствовал поворот головы в сторону – тортиколлис (25 (64%)), реже – латероколлис (12 (31%)), в 2 (5%) случаях встречался ретроколлис.

Для уменьшения симптомов ЦД практически все пациенты (38 (97%)) использовали различные КЖ.

В группе пациентов без тремора головы болевой синдром присутствовал у 17 (44%) пациентов, чаще у мужчин – 8 (62%). Общий балл по шкале TWSTRS в среднем равнялся 37,68(12,50) баллам. Оценка симптомов заболевания по шкале Tsui составила в среднем 8,25(2,58) баллов.

В группе пациентов с ЦД без тремора головы оценка тяжести цервикальной дистонии по шкале TWSTRS у мужчин (43,69(12,62)) была статистически значимо выше, чем у женщин (34,68(11,53)) ($p < 0,05$, Mann–Whitney).

Особенности клинической картины цервикальной дистонии с дистоническим тремором головы

Средний возраст пациентов с ДТ головы был равен 49,3(12,5) годам, от 22 до 76 лет.

Чаще всего у пациентов присутствовал тортиколлис (56 (74%)), реже наблюдался наклон головы и шеи к плечу (19 (25%)), в 1 (1%) случае – ретроколлис.

Пациенты с различными движениями головы были схожи по возрасту начала заболевания, однако время до постановки диагноза у пациентов с латероколлисом было достоверно больше – 7,36(7,74) лет по сравнению с пациентами с тортиколлисом – 3,91(5,93) лет ($p < 0,05$, Mann–Whitney).

Для облегчения проявлений заболевания подавляющее большинство (73(96%)) пациентов использовали КЖ.

У более половины пациентов (42(55%)) насильственным движениям головы и шеи сопутствовал болевой синдром.

Средний балл оценки симптомов ЦД по шкале TWSTRS составил 38,40(10,10) баллов. Тяжесть заболевания по шкале Tsui равнялась 9,39(2,53) баллам. Оценка тремора по 4-му разделу шкалы Tsui составила 1,86(1,07) баллов (от 1 до 4).

Наиболее часто встречался ДТ головы по типу «нет-нет» в 56 (74%) случаях, реже наблюдался смешанный тремор – 10 (13%), тремор по типу «да-да» – у 10 (13%) пациентов.

Количество пациентов с непостоянным тремором головы составило 35 (46%) человек, с постоянным тремором – 41 (54%). Пациентов с легким тремором было 63 (83%) человека, с тяжелым – 13 (17%).

Наше исследование показало, что возраст пациентов с постоянным тремором был достоверно выше по сравнению с пациентами с непостоянным ($p < 0,05$), при одинаковом

возрасте начала ЦД. Кроме этого, было выявлено, что длительность заболевания с момента его дебюта до начала лечения также была достоверно выше у пациентов с постоянным тремором головы ($p < 0,001$) (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты сравнения пациентов с непостоянным и постоянным ДТ головы

Признак	Непостоянный ДТ mean(SD)	Постоянный ДТ mean(SD)	р значение
Возраст (лет)	45,4(11,4)	52,7(12,6)	<0,05 Mann–Whitney
Возраст появления первых симптомов (лет)	40,9(11,8)	40,3(12,9)	0,59 Mann–Whitney
Возраст постановки диагноза (лет)	43,9(11,7)	46,7(12,9)	0,57 Mann–Whitney
Период с момента дебюта ЦД до постановки диагноза (лет)	2,9(4,2)	6,5 (7,7)	<0,05 Student TTest
Период от постановки диагноза до начала БГА (лет)	1,7(4,3)	6,1(11,4)	<0,05 Student TTest
Период с момента дебюта ЦД до начала БГА (лет)	4,4 (6,6)	12,5(11,5)	<0,001 Student TTest

Сравнение клинической картины цервикальной дистонии с тремором головы и без тремора

Средний возраст пациентов с ДТ головы был достоверно выше – 49,3(12,5) лет, по сравнению с пациентами без ДТ (43,0(11,7)) ($p < 0,05$, Mann–Whitney). Пациенты с тремором и без него имели схожие возраста дебюта заболевания и постановки диагноза, однако время от момента дебюта ЦД до начала лечения было меньше у пациентов без ДТ ($p < 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2 – Возрастная характеристика и результаты сравнения пациентов с ДТ и без ДТ

Признак	Пациенты		р значение
	без ДТ mean(SD)	с ДТ mean(SD)	
Возраст (лет)	43,0(11,7)	49,3(12,5)	<0,05 (Mann–Whitney)
Возраст дебюта ЦД (лет)	38,4(11,4)	40,6(12,4)	0,44 (Mann–Whitney)
Возраст постановки диагноза (лет)	41,6(11,1)	45,4(12,3)	0,16 (Mann–Whitney)
Время с момента дебюта ЦД до постановки диагноза (лет)	3,1(4,7)	4,8(6,5)	0,08 (Mann–Whitney)
Время от постановки диагноза и начала БТ (лет)	1,7(4,2)	4,1(9,1)	0,06 (Student TTest)
Время с момента дебюта ЦД и до начала БТ (лет)	4,6(6,7)	8,7(10,4)	<0,05 (Student TTest)

При сравнении групп пациентов с тремором головы и без него статистически значимые отличия в значениях оценки по разделам шкалы TWSTRS и шкале Tsui отсутствовали (таблица 3).

Таблица 3 – Значения по шкалам TWSTRS и шкале Tsui у пациентов с ДТ головы и без ДТ

Шкала	Пациенты		р значение, Mann–Whitney
	без ДТ mean(SD), (min-max)	с ДТ mean(SD), (min-max)	
Шкала TWSTRS (общий балл)	37,68(12,50) (17-64,75)	38,40(10,10) (10-63)	0,85
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	20,92(5,02) (7-29)	20,32(3,89) (5-27)	0,39
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	12,46(5,54) (3-23)	12,92(5,12) (0-25)	0,62
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	4,09(5,23) (0-14,75)	5,48(5,60) (0-17)	0,19
Шкала Tsui, баллы	8,25(2,58) (3-14)	9,39(2,53) (4-16)	0,07

Электронеуромиографическое исследование у пациентов с цервикальной дистонией

По результатам ЭНМГ-исследования признаки повышенного тонического напряжения с разной частотой были выявлены во всех исследованных мышцах у 100% пациентов. Наиболее часто тоническая активность (ТА) мышц выявлялась в ГКС – в 31 (94%) случаях. Также часто повышенная ТА выявлялась в полуостистых мышцах у 30 (91%) пациентов и в ременных мышцах у 28 (85%). Несколько реже произвольная ТА выявлялась в трапециевидных мышцах – у 21 (64%) пациента и МПЛ – у 17 (51%). Реже всего признаки тонического напряжения выявлялись в лестничных мышцах у 13 (39%) пациентов. У 28 (85%) пациентов произвольная ТА в различных мышцах была определена только при помощи игольчатой ЭМГ.

По результатам исследования было выявлено, что пациенты с дистоническим тремором и без него не имеют отличий в значениях средних амплитуд ТА мышц шеи при поверхностной ЭМГ (таблица 4).

Исследование показало, что у пациентов с ДТ головы, а также без него суммарная амплитуда ТА мышц шеи в положении сидя была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с результатами исследования в положении лежа (таблица 5).

Среди пациентов с ДТ головы у 15 (94%) пациентов повышенная ТА мышц шеи была зарегистрирована в положении лежа, а у 1 (6%) – только в положении сидя. У пациентов без тремора повышение ТА мышц было выявлено в 11 (65%) случаях в положении лежа, у 5 (29%) – только в положении сидя и у 1 (6%) пациента – только в положении стоя.

Таблица 4 – Показатели интерференционной ЭМГ у пациентов с ДТ и без ДТ

Исследуемые мышцы	Амплитуда ТА при поверхностной ЭМГ, (мкВ) mean(SD)		р значение Mann- Whitney
	Пациенты с ДТ	Пациенты без ДТ	
ГКС	197,46(203,74)	150,96(136,77)	0,75
Ременные	100,60(61,31)	107,74(47,02)	1,00
Полуостистые	156,62(53,77)	195,21(254,92)	0,08
Поднимающие лопатку	117,08(81,03)	117,11(80,62)	1,00
Трапецевидные	211(156)	110(95,5)	0,08
Лестничные	111,14(69,05)	112,04(68,06)	0,98

Таблица 5 – Показатели поверхностной ЭМГ у пациентов с ЦД

Пациенты	Амплитуда суммарной ТА при поверхностной ЭМГ мышц шеи, (мкВ) mean(SD)		р значение Mann–Whitney
	Лежа	Сидя	
С ДТ головы	135,48(113,33)	224,27(176,33)	<0,05
Без ДТ головы	91,04(46,95)	198,60(116,84)	<0,05

При исследовании сравнивалась амплитуда ТА в мышцах шеи слева и справа, с целью выявления наиболее вовлеченных в ЦД. ЭНМГ-исследование позволяло выявить мышцы с наибольшей по амплитуде произвольной ТА, что в дальнейшем учитывалось при проведении БТ.

Результаты первого сеанса ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией без тремора головы

У 33 пациентов без тремора головы проводили оценку влияния инъекции препаратов БТА в мышцы шеи на симптомы ЦД. 25 (76%) пациентов получили инъекции абот-БТА в средней дозе 635,83(235,37) ЕД. 8 (24%) пациентам вводили инко-БТА в мышцы шеи в средней дозе 200(100) ЕД. Пациенты получали инъекции в ГКС, ременные, полуостистые, трапецевидные, МПЛ, а также в лестничные мышцы шеи.

В группе пациентов без тремора головы инъекции препаратов БТА привели к статистически значимому уменьшению тяжести симптомов ЦД по шкалам TWSTRS и Tsui (таблица 6).

Инъекции препаратов БТА привели к полному регрессу болевого синдрома у 6 (35%) пациентов через 4 недели. Среднее значение по шкале ОКУ, по мнению пациентов, составило 1,73(0,70) балла. Число «респондеров» через 4 недели, после проведенной БТ, составило 25 (76%).

В группе пациентов без ДТ, которым перед инъекциями БТА выполнялось ЭНМГ-исследование, оценки по шкалам TWSTRS и Tsui были достоверно ниже ($p < 0,05$). Также достоверно выше была оценка по шкале ОКУ в группе пациентов с ЭНМГ-исследованием (таблица 7).

Таблица 6 – Оценки по шкалам TWSTRS и Tsui до и через 4 недели после инъекций БТА

Шкала	До инъекций mean(SD)	Через 4 недели mean(SD)	p значение, Wilcoxon
Шкала TWSTRS (общий балл)	40,45(10,60)	23,35(13,21)	<0,001
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	21,72(3,32)	13,31(6,27)	<0,001
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	13,40(5,20)	7,22(5,83)	<0,001
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	4,95(5,82)	2,76(4,43)	<0,01
Шкала Tsui, баллы	8,27(2,45)	4,31(2,96)	<0,001

Таблица 7 – Сравнительная характеристика пациентов с ЭНМГ и без него

Показатель	Пациенты		p значение
	с ЭНМГ mean(SD)	без ЭНМГ mean(SD)	
Время от постановки диагноза до начала БТ (лет)	3,31(4,17)	8,25(10,21)	<0,05 (Mann–Whitney)
TWSTRS до лечения (баллы)	34,34(10,06)	37,97(10,10)	0,10 (Mann–Whitney)
TWSTRS после лечения (баллы)	15,24(12,10)	22,27(11,0)	<0,05 (Mann–Whitney)
Шкала Tsui до лечения (баллы)	8,55(2,11)	9,50(2,62)	0,17 (Mann–Whitney)
Шкала Tsui после лечения (баллы)	3,30(2,63)	4,60(2,44)	<0,05 (Mann–Whitney)
ОКУ (CGI) после лечения	2,00(0,86)	1,76(0,73)	<0,05 χ^2

Результаты первого сеанса ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией с дистоническим тремором головы

В результате исследовательской работы у 66 пациентов с тремором головы проводили оценку влияния БТА на симптомы ЦД через 4 недели после инъекций. 44 (67%) пациента получали инъекции препарата абот-БТА в средней дозе 706,69(192,69) ЕД, 22 (33%) – инко-БТА в средней дозе 247,72(66,41) ЕД. Пациентам выполнялись инъекции в следующие мышцы шеи: ГКС, ременные, полуостистые, трапециевидные, МПЛ и лестничные.

Результатом проведенной БТ явилось достоверное уменьшение симптомов ЦД, оцененное по шкалам TWSTRS и Tsui (таблица 8).

На фоне проведенной БТ наблюдался полный регресс болевого синдрома у 21 (57%) пациента.

Исследовательская работа также показала эффективность введения препаратов БТА в мышцы шеи в отношении уменьшения ДТ головы, тяжесть которого по шкале Tsui уменьшилась с 1,94(1,07) до 0,59(0,80) баллов ($p < 0,001$, Wilcoxon).

Таблица 8 – Значения по шкалам TWSTRS и Tsui до и через 4 недели после инъекций БТА

Шкала	До инъекций mean(SD)	Через 4 недели mean(SD)	p значение, Wilcoxon
TWSTRS (общий балл)	37,08(10,03)	19,78(10,97)	$p < 0,001$
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	19,64 (3,57)	11,22(5,60)	$p < 0,001$
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	12,11(5,22)	6,61(4,70)	$p < 0,001$
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	5,32(5,43)	1,96(3,76)	$p < 0,001$
Шкала Tsui, баллы	9,6(2,49)	4,27(2,40)	$p < 0,001$

В 37 (56%) случаях наблюдалось полное исчезновение ДТ головы после проведенной БТ. ДТ проходил достоверно чаще у пациентов, которым инъекции проводились с ЭМГ-контролем введения БТА – в 22 (79%) случаях, а у пациентов без контроля – в 15 (39%) ($p < 0,01$, χ^2). При этом между группами пациентов, которым инъекции выполнялись с ЭМГ-контролем и без него, отсутствовали значимые отличия в используемых средних дозах БТА (таблицы 9), а также значениях по шкалам TWSTRS и Tsui перед лечением (таблица 10).

Таблица 9 – Дозы БТА у пациентов с ЭМГ-контролем введения и без него

Препарат	Пациенты		p значение, Mann–Whitney
	без ЭМГ-контроля mean(SD), ЕД	с ЭМГ-контролем mean(SD), ЕД	
або-БТА	650,96(185,03)	747,69(186,25)	0,07
инко-БТА	248,67(63,71)	245,7(77,21)	0,94

В группе пациентов с ДТ, которым инъекции выполнялись с ЭМГ-контролем, значения по шкалам TWSTRS и Tsui после лечения были ниже, чем в группе пациентов без него ($p < 0,05$). Кроме того, выраженность тремора после лечения по шкале Tsui также была ниже в группе с ЭМГ-контролем ($p < 0,05$) (таблица 11).

Исследование показало, что полный регресс ДТ также наблюдался достоверно чаще у пациентов, которые начинали раньше БТ от момента дебюта ЦД. Кроме того, лучше поддавался лечению легкий или непостоянный тремор (таблица 12).

Таблица 10 – Результаты сравнения показателей тяжести ЦД и ДТ по шкалам TWSTRS и Tsui перед лечением у пациентов с ЭМГ-контролем и без него

Шкала	Пациенты без ЭМГ-контроля введения mean(SD)	Пациенты с ЭМГ-контролем введения mean(SD)	р значение, Mann–Whitney
TWSTRS (общий балл)	38,21(8,56)	35,54(11,714)	0,37
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	20,32(3,02)	18,71(4,08)	0,10
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	12,66(4,99)	11,35(5,53)	0,42
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	5,24(5,05)	5,44(6,00)	0,89
Шкала Tsui, баллы	9,95(2,59)	9,18(2,33)	0,20
Тремор по шкале Tsui, баллы	2,13(1,14)	1,68(0,95)	0,21

Таблица 11 – Результаты сравнения показателей тяжести ЦД и ДТ по разделам шкал TWSTRS и Tsui через 4 недели после инъекций у пациентов с ЭМГ-контролем введения и без него

Шкала	Пациенты без ЭМГ-контроля mean(SD)	Пациенты с ЭМГ-контролем mean(SD)	р значение, Mann-Whitney
Шкала TWSTRS (баллы)	22,23(10,13)	16,46(11,36)	<0,05
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	13,00(4,85)	8,82(5,75)	<0,001
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	7,05(4,74)	6,00(4,65)	0,38
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	2,23(4,94)	1,61(3,54)	0,50
Шкала Tsui, баллы	5,10(2,30)	3,14(2,07)	<0,001
Тремор по шкале Tsui, баллы	0,84(0,89)	0,25(0,52)	<0,05

Таблица 12 – Выявленные статистически значимые отличия между пациентами, у которых ДТ регрессировал и нет через 4 недели после инъекций БТА

Шкала	ДТ не регрессировал mean(SD)	ДТ регрессировал mean(SD)	р значение
Время от дебюта заболевания до начала БТ (лет)	10,77(11,77)	6,47(8,54)	<0,05 (Mann–Whitney)
Тремор по шкале Tsui до лечения, баллы	2,52(1,15)	1,49(0,77)	<0,001 (χ^2)
Легкий тремор n (%)	19(66%)	35(95%)	<0,001 (χ^2)
Непостоянный тремор n (%)	5(17%)	23(62%)	<0,001 (χ^2)

В результате проведенного лечения число «респондеров» составило 57 (86%) человек.

Среднее значение по шкале ОКУ, по мнению пациентов, составило 1,85(0,79) балла. Среднее значение ОКУ после лечения также было достоверно выше ($p < 0,05$, χ^2) у пациентов, которым инъекции выполнялись с ЭМГ-контролем, – 2,07 (0,46) балла, а у пациентов без него оно составило 1,89(0,83) балла.

У пациентов, которым перед инъекциями выполнялось ЭНМГ-исследование, тяжесть симптомов ЦД по шкалам TWSTRS и Tsui после лечения была ниже по сравнению с пациентами без ЭНМГ ($p < 0,05$). При этом перед лечением обе группы пациентов имели схожие оценки тяжести ЦД. Среднее значение ОКУ после лечения было выше ($p < 0,05$) у пациентов с ЭНМГ (таблица 13).

Среди пациентов с ЭМГ-контролем введения нежелательные явления наблюдались у 15 (54%) пациентов, а у пациентов без ЭМГ-контроля – у 13 (34%), при этом достоверные отличия в частоте их возникновения между двумя группами отсутствовали ($p = 0,12$, χ^2).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика пациентов с ЭНМГ и без него

Показатель	с ЭНМГ	без ЭНМГ	р значение
Время от постановки диагноза до начала БТ (лет) mean(SD)	3,01(2,58)	9,79(11,03)	<0,05 Mann–Whitney
TWSTRS до лечения (общий балл), mean(SD)	33,96(9,88)	37,91(10,00)	0,17 Mann–Whitney
TWSTRS после лечения (общий балл), mean(SD)	12,94(8,21)	21,62(10,94)	<0,05 Mann–Whitney
Шкала Tsui до лечения, (баллы), mean(SD)	8,78(2,00)	9,85(2,57)	0,24 Mann–Whitney
Шкала Tsui после лечения, (баллы), mean(SD)	3,00(2,32)	4,61(2,31)	<0,05 Mann–Whitney
ОКУ после лечения	2,14(0,86)	1,76(0,76)	<0,05 χ^2

Сравнение результатов ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией с тремором головы и без тремора

Достоверные отличия в использованных дозировках у пациентов с ДТ и без него отсутствовали (таблица 14).

Таблица 14 – Дозы БТА у пациентов с ДТ и без ДТ

Препарат	Пациенты без ДТ	Пациенты с ДТ	р значение, Mann–Whitney
Або-БТА, ЕД mean(SD)	635,83(235,37)	706,69(192,69)	0,21
Инко-БТА А, ЕД mean(SD)	200(100)	247,72(66,41)	0,36

БТ была одинаково эффективна как у пациентов с ДТ, так и без него, достоверные отличия в оценках по шкалам TWSTRS и Tsui через 4 недели после лечения отсутствовали (таблица 15).

Таблица 15 – Оценки по шкалам TWSTRS и Tsui у пациентов с ДТ и без него через 4 недели после БТ

Показатель через 4 недели после лечения	без ДТ mean(SD)	с ДТ mean(SD)	р значение
TWSTRS (общий балл)	23,35(13,21)	19,78(10,97)	0,27 Mann–Whitney
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	13,31(6,27)	11,22(5,60)	0,17 Mann–Whitney
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	7,22(5,83)	6,61(4,70)	0,82 Mann–Whitney
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	2,76(4,43)	1,97(3,76)	0,45 Student TTest
Шкала Tsui, баллы	4,31(2,96)	4,27 (2,40)	0,92 Mann–Whitney
ОКУ после лечения	1,73(0,70)	1,85(0,79)	0,85 χ^2

Достоверные отличия в частоте возникновения НЯ у пациентов с ДТ головы и без него не выявлены. НЯ носили схожий характер и не отличались от тех, которые обычно встречаются при лечении ЦД (таблица 16).

Таблица 16 – Нежелательные явления после БТ у пациентов с ДТ и без него

Показатель через 4 недели после лечения	Пациенты без ДТ, n (%)	Пациенты с ДТ, n (%)	р значение, χ^2
Наличие нежелательных явлений	7 (21%)	28 (42%)	0,10
Дисфагия	1 (3%)	9 (14%)	0,24
Боль в мышцах	3 (9%)	10 (15%)	0,47
Слабость инъецированных мышц	3 (9%)	12 (18%)	0,31

Эффективность повторных сеансов ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией без тремора головы

На первом сеансе лечения в группе без ДТ головы 27 (69%) пациентов получили абот-БТА в средней дозе 635,00(199,14) ЕД, а 12 (31%) – инко-БТА в средней дозе 226,25(62,41) ЕД. На 3-м сеансе лечения средняя доза абот-БТА составила 639,71(145,52) ЕД, а средняя доза инко-БТА равнялась 225,01(55,74) ЕД. На 7-м сеансе инъекций средняя доза абот-БТА была 625,00(193,65) ЕД, а доза инко-БТА – 228,75(51,05). Статистически значимые отличия между дозами БТА на 1, 3 и 7 сеансах лечения отсутствовали ($p>0,05$, Wilcoxon).

Повторная БТ со средним межинъекционным интервалом в 19,62(5,55) недель привела к статистически значимому уменьшению симптомов ЦД по шкалам TWSTRS и Tsui после 3 и 7 сеанса лечения (таблица 17).

Таблица 17 – Значения по шкалам TWSTRS и Tsui после 3 и 7 сеанса лечения без ДТ

Шкала	До лечения mean(SD)	После 3 сеанса mean(SD)	После 7 сеанса mean(SD)
TWSTRS (общий балл)	37,68(12,50)	28,58(11,30) ($p<0,001$) *	24,31(12,56) ($p<0,01$) **
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	20,92(5,02)	17,48(5,76) ($p<0,001$) *	15,05(6,62) ($p<0,01$) **
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	12,46(5,54)	8,43(4,13) ($p<0,001$)*	6,61(3,88) ($p<0,01$) **
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	4,09(5,23)	2,68(3,82) ($p<0,01$)*	1,71(4,42) ($p<0,01$) **
Шкала Tsui, баллы	8,25(2,58)	6,48(2,16) ($p<0,001$) *	5,16(2,83) ($p<0,01$) **
Примечание: * – при сравнении показателей до лечения и после 3 сеанса, р значение Wilcoxon; ** – при сравнении показателей после 3 и после 7 сеанса, р значение Wilcoxon			

На фоне лечения БТА полный регресс болевого синдрома наблюдался у 4 (23%) пациентов после 3 сеанса и у 10 (59%) пациентов после 7 сеанса лечения.

Число «респондеров» после 3 сеанса лечения составило 20 (51%) пациентов, а после 7 сеанса – 26 (67%).

Эффективность повторных сеансов ботулинотерапии у пациентов с цервикальной дистонией с дистоническим тремором головы

В группе пациентов с ДТ головы на первом сеансе БТ 53 (70%) пациента получили инъекции абот-БТА в средней дозе 653,30(205,51) ЕД, 23 (30%) пациента – инко-БТА в средней дозе 218,48(81,26) ЕД. На 3 сеансе лечения средняя доза абот-БТА составила 660,44(187,81), а средняя доза инко-БТА – 215,47(81,07) ЕД. На 7 сеансе инъекций пациенты получали абот-БТА в средней дозе 668,18 (221,08) ЕД, а средняя доза инко-БТА составила 213,36(77,75) ЕД. Достоверные отличия в использованных дозах на 1,3 и 7 сеансах лечения отсутствовали ($p > 0,05$, Wilcoxon).

Повторные сеансы введения БТА со средним межинъекционным интервалом в 21,67(9,89) неделю привели к достоверному снижению степени выраженности симптомов ЦД, а также ДТ головы по шкалам TWSTRS и Tsui (таблица 18).

Таблица 18 – Значения по шкалам TWSTRS и Tsui после 3 и 7 сеанса у пациентов с ДТ

Шкала	До лечения mean(SD)	После 3 сеанса mean(SD)	После 7 сеанса mean(SD)
TWSTRS (общий балл)	38,40(10,10)	30,34(9,68) ($p < 0,001$) *	24,65(7,67) ($p < 0,001$) **
Тяжесть ЦД, баллы (I раздел шкалы TWSTRS)	20,32(3,89)	18,21(4,36) ($p < 0,001$) *	16,61(4,80) ($p < 0,01$) **
Шкала инвалидизации, баллы (II раздел шкалы TWSTRS)	12,92(5,12)	8,71(4,71) ($p < 0,001$) *	6,38(4,21) ($p < 0,01$) **
Болевой синдром, баллы (III раздел шкалы TWSTRS)	5,48(5,60)	3,14(4,94) ($p < 0,001$) *	1,46(2,76) ($p < 0,01$) **
Шкала Tsui, баллы	9,39(2,53)	7,26(2,16) ($p < 0,001$) *	6,44(2,36) ($p < 0,01$) **
Тремор, баллы по 4 разделу шкалы Tsui	1,86(1,07)	1,36(0,83) ($p < 0,001$) *	1,10(0,74) ($p < 0,01$) **
Примечание: * – при сравнении показателей до лечения и после 3 сеанса, р значение Wilcoxon; ** – при сравнении показателей после 3 и после 7 сеансов, р значение Wilcoxon			

На фоне БТ регресс болевого синдрома наблюдался у 16 (38%) пациентов после 3 сеанса и у 29 (69%) – после 7 сеанса лечения. Число «респондеров» после 3 сеанса лечения составило 30 (39%) пациентов, после 7 сеанса – 51 (67%).

Последовательная БТ привела к регрессу ДТ головы у 9 (12%) пациентов после 3 сеанса и у 19 (25%) – после 7 сеанса лечения.

После 7 сеанса лечения ДТ головы отсутствовал достоверно чаще у тех пациентов, у которых проходило меньше времени от момента дебюта заболевания до начала БТ ($p < 0,05$).

При этом отсутствовала достоверная разница в выраженности симптомов по шкалам TWSTRS и Tsui перед лечением, в межинъекционных интервалах, а также в использованных дозах БТА на 1, 3, 7 сеансах лечения между пациентами, у которых ДТ регрессировал и нет (таблицы 19).

Таблица 19 – Сравнительная характеристика пациентов, у которых ДТ полностью регрессировал после 7 сеансов лечения и нет

Показатель	Дистонический тремор		р значение
	регрессировал mean(SD)	не регрессировал mean(SD)	
Время с дебюта заболевания до начала БТА (лет)	3,33 (4,46)	10,81(11,93)	<0,05 (Mann–Whitney)
Оценка по шкале TWSTRS до лечения (общий балл)	40,04(7,78)	38,36(9,90)	0,24 (Mann–Whitney)
Оценка по шкале Tsui до лечения (общий балл)	10,00(2,09)	9,44(2,56)	0,24 (Mann–Whitney)
Тремор по 4 разделу шкалы Tsui до лечения	1,17(0,41)	1,97(1,07)	0,63 (χ^2)
Доза адо-БТА, ЕД сеанс 1	600,00(200,00)	642,00(202,93)	0,36 (Mann–Whitney)
Доза инко-БТА, ЕД сеанс 1	248,00(50,71)	238,46(56,79)	0,78 (χ^2)
Доза адо-БТА, ЕД сеанс 3	605,00(221,07)	663,70(190,20)	0,78 (Mann–Whitney)
Доза инко-БТА, ЕД сеанс 3	180,00(79,00)	177,27(81,74)	0,53 (χ^2)
Доза адо-БТА, ЕД сеанс 7	793,00(216,02)	667,00(229,09)	0,88 (Mann–Whitney)
Доза инко-БТА, ЕД сеанс 7	190,00(70,71)	194,44(80,79)	0,57 (χ^2)
Средний межинъекционный интервал	21,58(8,88)	21,91(10,96)	0,70 (Mann–Whitney)

Среди пациентов с непостоянным тремором головы после 7 сеанса лечения число тех, у кого ДТ полностью регрессировал (11 (31%)), было достоверно выше ($p < 0,05$, χ^2) по сравнению с пациентами с постоянным тремором (8 (20%)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показало, что клиническая картина ЦД у пациентов с ДТ головы и без него не имеет существенных отличий. Такие признаки, как возраст начала ЦД, тяжесть заболевания по шкалам TWSTRS и Tsui, гендерная принадлежность, соотношение различных видов ЦД (тортиколлис, латероколлис), не отличаются у пациентов этих двух групп.

Однако для пациентов с ДТ головы характерно более позднее начало БТ от момента дебюта ЦД. Нами было выявлено, что пациенты с постоянным тремором головы отличаются от пациентов с непостоянным ДТ более поздними сроками диагностики и начала БТ.

По результатам сравнения показателей ЭНМГ было выявлено, что амплитуда тонической активности мышц шеи у пациентов с ДТ головы не имеет отличий от аналогичного показателя у пациентов без тремора, а также то, что она достоверно увеличивается в положении сидя.

Исследование показало высокую эффективность БТ в лечении симптомов ЦД, а возникающие НЯ не отличались от ранее описанных в литературе и носили временный характер. Проведенная БТ была одинаково эффективна в отношении уменьшения дистонической позы и боли как у пациентов с ДТ, так и у пациентов без тремора головы, а оценки по шкалам TWSTRS и Tsui после лечения не имели достоверных отличий между двумя группами пациентов.

В ходе работы было выявлено, что полный регресс ДТ головы чаще наблюдался у пациентов с ранним началом БТ от момента дебюта ЦД.

Было показано, что эффективность лечения (по шкалам TWSTRS и Tsui) была выше у пациентов, которым перед инъекциями БТА проводилось ЭНМГ-исследование. Кроме этого, оценка ОКУ, по мнению пациентов, после лечения также была выше в группе с ЭНМГ-исследованием. Наши данные подтверждают результаты ранее проведенных работ, в которых отмечено положительное влияние данного обследования на результаты лечения ЦД (Deuschl G. et al., 1992; Dressler D. et al., 2000; Nijmeijer S.W. et al., 2013).

Использование ЭМГ-контроля во время инъекций БТА повышало эффективность лечения ЦД, в частности – ДТ головы.

В литературе имеются данные о наблюдении за пациентами с ЦД, которые получали повторные сеансы БТ, однако ранее в исследованиях отдельно не выделялись пациенты с ДТ головы (Skogseid I.M. et al., 2005; Godeiro-Junior C. et al., 2008). Кроме того, в них не проводили оценку влияния БТ на такие симптомы ЦД, как боль и ДТ головы. В нашей работе был проведен анализ эффективности лечения этих симптомов ЦД при выполнении повторных сеансов лечения препаратами БТА. Было показано, что повторные сеансы БТ способствуют прогредиентному уменьшению симптомов заболевания, а в ряде случаев – к полному регрессу боли и ДТ головы.

ВЫВОДЫ

1. У 66% пациентов с цервикальной дистонией встречается дистонический тремор головы. В 54% случаев тремор носит постоянный характер, а в 46% – непостоянный. В 17% случаев регистрируется тремор тяжелой степени выраженности (шкала Tsui). У 74% пациентов встречается дистонический тремор головы по типу «нет-нет», в остальных случаях – тип «да-да» или смешанный характер. Тяжесть цервикальной дистонии (шкалы TWSTRS и Tsui) не зависит от наличия или отсутствия дистонического тремора головы.

2. Срок постановки диагноза цервикальной дистонии с дистоническим тремором на 3,45 года больше у пациентов с латероколлизом по сравнению с тортиколлисом ($p < 0,05$).

3. Позднее начало ботулинотерапии цервикальной дистонии и более старший возраст пациентов способствуют развитию дистонического тремора, его постоянному характеру и худшему прогнозу лечения ($p < 0,05$).

4. Ботулинотерапия одинаково эффективна и безопасна как у пациентов с дистоническим тремором головы, так и без него ($p > 0,05$). Полный регресс болевого синдрома после первого сеанса ботулинотерапии наблюдается у 57% пациентов с дистоническим тремором головы и у 35% – без него.

5. После первого введения ботулинического токсина типа А полный регресс дистонического тремора головы наблюдается у 79% пациентов в случаях использования ЭМГ-контроля и только у 39% пациентов без использования ЭМГ-контроля ($p < 0,01$). Выраженность дистонического тремора (шкала Tsui) после первого сеанса лечения у пациентов с ЭМГ-контролем введения достоверно ниже по сравнению с пациентами без ЭМГ-контроля ($p < 0,05$). Проведение ЭНМГ-исследования и ЭМГ-контроля во время инъекций достоверно ($p < 0,05$) повышает эффективность лечения цервикальной дистонии препаратами БТА (по шкалам TWSTRS, Tsui и ОКУ).

6. Повторные сеансы ботулинотерапии в режиме гибких интервалов «по потребности» приводят к достоверному прогредиентному уменьшению симптомов цервикальной дистонии ($p < 0,01$). После 3 сеанса лечения полный регресс болевого синдрома и дистонического тремора наблюдается у 38% и 12% пациентов, а после 7 сеанса – у 69% и у 25% пациентов соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для профилактики развития дистонического тремора головы целесообразно начинать ботулинотерапию цервикальной дистонии как можно раньше с момента начала заболевания и постановки диагноза.

2. Для повышения эффективности лечения дистонического тремора головы рекомендуется выполнять инъекции препаратов ботулинического токсина типа А с ЭМГ-контролем.

3. Для повышения эффективности диагностики и лечения цервикальной дистонии рекомендуется проведение ЭНМГ в положениях пациента лежа, сидя и стоя.

4. Для достижения полного регресса дистонического тремора головы рекомендовано проведение не менее 3 повторных сеансов ботулинотерапии в режиме «по потребности».

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение клинической картины цервикальной дистонии, сопровождающейся тремором головы на большей выборке пациентов. Также необходимо проведение дальнейшего наблюдения за пациентами, которые получают повторные сеансы ботулинотерапии.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коренко, А.Н. Локальные инъекции ботулинического токсина типа А в комплексной терапии цервикальной дистонии / А.А. Скоромец, Л.А. Коренко, Т.А. Скоромец, А.Н. Коренко // *Болезни движений: медицинские и социальные аспекты.* – М., 2010. – С. 239 – 243.
2. Коренко, А.Н. Миорелаксанты периферического действия в реабилитации пациентов с цервикальной дистонией, сопровождающейся тремором / А.А. Скоромец, Л.А. Коренко, А.Н. Коренко // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова.* – 2014. – Т. IV, – Спец. вып. – С. 219.
3. Коренко, А.Н. Клинический случай лечения спастичности нижней конечности методом локальной химической денервацией / А.А. Скоромец, Л.А. Коренко, А.Н. Коренко, Е.Б. Биличенко // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2014. – №8. – С. 248.
4. Коренко, А.Н. Лечение болевого синдрома у пациентов с цервикальной дистонией препаратами ботулинического токсина типа А / А.А. Скоромец, Л.А. Коренко, А.Н. Коренко // *Российский журнал боли.* – 2015. – Т. 1, № 46. – С. 78.
5. Коренко, А.Н. Блокаторы транспортных белков в реабилитации пожилых пациентов с постинсультной спастичностью. Особенности соматических заболеваний у жителей блокадного Ленинграда и людей старших возрастных групп / А.А. Скоромец, Л.А. Коренко, А.Н. Коренко // *Материалы науч. – практ. конф.;* – СПб., 2015. – С. 76.
6. Коренко, А.Н. Реабилитация пациентов старших возрастных групп с лицевыми гиперкинезами методом локальной хемоденервации / А.А. Скоромец, Л.А. Коренко, А.Н. Коренко // *Поленовские чтения: материалы XIV науч. – практ. конф.;* – СПб., 2015. – С. 260.
7. Коренко, А.Н. Особенности лечения цервикальной дистонии, сопровождающейся тремором головы, препаратами ботулинического токсина типа А с электромиографическим контролем / А.Н. Коренко, А.А. Тимофеева, А.А. Скоромец, А.В. Тишков // **Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.** – 2016. – Т. 23, № 4. – С. 65-69.
8. Коренко, А.Н. Опыт применения препаратов ботулинического нейропротеина типа А у пациентов с цервикальной дистонией, сопровождающейся тремором головы / А.Н. Коренко, А.А. Скоромец, А.А. Тимофеева, В.С. Краснов // *Руководство для врачей по материалам IV национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина.* – М., 2017. – С. 323.
9. Коренко, А.Н. Течение цервикальной дистонии с тремором головы на фоне лечения препаратами ботулинического токсина типа А / А.Н. Коренко, А.А. Скоромец, А.А. Тимофеева, А.В. Тишков // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 26-30.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Або-БТА	– аботобулотоксин типа А
БТ	– ботулинотерапия
БТА	– ботулинический токсин типа А
ГКС	– грудино-ключично-сосцевидная
ДТ	– дистонический тремор
Инко-БТА	– инкоботулотоксин типа А
КЖ	– корригирующий жест
МПЛ	– мышца, поднимающая лопатку
НЯ	– нежелательное явление
Она-БТА	– онаботулотоксин типа А
ТА	– тоническая активность
ЦД	– цервикальная дистония
ФД	– фокальная дистония
ЭМГ	– электромиография
ЭМГ-контроль	– электромиографический контроль
ЭНМГ	– электронейромиография
TWSTRS	– Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

*Посвящается
Коренко Людмиле Алексеевне
маме, учителю, коллеге*