

На правах рукописи

ТИМЕРБАЕВА СОФИЯ ЛЕОНИДОВНА

**ФОКАЛЬНЫЕ И СЕГМЕНТАРНЫЕ ФОРМЫ ПЕРВИЧНОЙ ДИСТОНИИ:
КЛИНИЧЕСКИЕ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Специальность: 14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Иллариошкин Сергей Николаевич**

Официальные оппоненты:

Авакян Гагик Норайрович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор;

Голубев Валерий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней факультета послевузовского профессионального образования врачей Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Федорова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится «___» _____ 20__ года в ___ __ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, дом 80.

Автореферат разослан «___» _____ 2012 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования.

Дистония – клинически и генетически гетерогенное двигательное расстройство, характеризующееся повторяющимися насильственными мышечными сокращениями, поражающими один или более участков тела и часто приводящими к формированию патологических поз [Marsden, 1990]. Среди двигательных расстройств дистония занимает третье по частоте место после эссенциального тремора и болезни Паркинсона [ESDE, 2000]. По результатам Европейского мультицентрового исследования этот показатель составил, применительно ко всем формам дистонии, 152 пациента на 1 000 000 населения. Тем не менее, предполагают, что в отношении дистонии имеет место как недостаточная, несвоевременная, так и неправильная диагностика [Fahn, 1984]. Последнее отчасти объясняется наличием выраженного фенотипического полиморфизма и отсутствием патогномоничных диагностических критериев дистонии.

Классификационная схема дистонии согласно рекомендациям Европейской Федерации Неврологических обществ и Общества Двигательных Расстройств (EFNS-MDS) основана на трех критериях: этиологии, возрасте начала болезни и анатомическом распространении гиперкинеза [Albanese, 2011]. По этиологии выделяют первичную (ПД) и вторичную формы дистонии. При ПД дистонические спазмы являются единственным клиническим симптомом заболевания при отсутствии идентифицируемых экзогенных причин, а также других заболеваний. Случаи ПД могут быть спорадическими или иметь генетическую основу. При наличии известной причины или установленного патологического состояния дистония классифицируется как вторичная.

По возрасту начала заболевания выделяют раннюю дистонию (дебют в возрасте $\leq 20-30$ лет), часто начинающуюся с конечностей и распространяющуюся по всему телу. Дистония позднего возраста обычно дебютирует в области головы/шеи или руки и имеет тенденцию оставаться локальной или сегментарной. По анатомическому распространению дистония может быть подразделена на фокальную (ФД), сегментарную (СД), мультифокальную, геми- и генерализованную формы. ФД и СД с вовлечением одной или более прилегающих

областей тела встречаются наиболее часто. Они поражают, как правило, лиц трудоспособного возраста, имеют хроническое течение и достаточно быстро приводят к инвалидизации больных, создавая серьезную социальную проблему. Этот тип дистонии с преимущественно кранио-цервикальной локализацией был выбран нами в качестве объекта настоящего исследования.

Цервикальная дистония (ЦД), наиболее распространенная форма ФД, характеризуется устойчивыми насильственными сокращениями мышц шеи, приводящими к болезненным и инвалидизирующим спазмам и патологическим позам головы [Brin, 2003]. Для блефароспазма (БСП) типичны избыточные непроизвольные смыкания век вследствие спазма круговых мышц глаз. При тяжелом течении БСП становится причиной функциональной слепоты, делая больных тяжелыми инвалидами и приводя к их социальной изоляции [Brin, 2003].

Патогенетические механизмы развития дистонии до сих пор недостаточно понятны [Breakefield, 2008]. Предполагают, что дистония имеет мультифакториальную природу, причем основная роль отводится генетической предрасположенности, проявляющейся в условиях воздействия экзогенных триггеров [Hallet, 2008]. Гиперактивность мышц, характерная для ФД, опосредуется нейрофизиологическими нарушениями в базальных ганглиях (БГ), стволе мозга и корковых зонах.

Современные методы нейровизуализации [Zoons, 2011] имеют важное значение в изучении дистонии. Исследования ПД с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) показали наличие корковой дисфункции и поврежденной сенсомоторной интеграции [Baker, 2003; Dresel, 2006, 2011]. Спазмы круговых мышц глаз при БСП сопровождаются активацией субрегиона скорлупы, а также фронтальной и париетальной оперкулярной области, дополнительной моторной зоны, первичной сенсомоторной коры и мозжечка. Выявляемая активация скорлупы при БСП предположительно указывает на центральную роль полосатого тела в патофизиологии данного фенотипа ФД [Schmidt, 2003]. Многие вопросы функционального картирования мозга при ФД, однако, остаются невыясненными.

До последнего времени при ПД не было описано каких-либо определенных

нейропатологических изменений, что позволяло говорить о лежащих в ее основе исключительно функциональных и нейротрансмиттерных нарушениях. Однако первые работы, выполненные с применением специальных режимов нейровизуализации, а именно воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ), показывают определенные изменения объема серого вещества в скорлупе, головке хвостатого ядра, таламусе и мозжечке, что подтверждает современное представление о наличии при ПД структурных коррелятов и связи БГ с патофизиологией дистонии [Etgen, 2006; Martino, 2011]. Этот вопрос нуждается в более глубоком анализе на репрезентативных выборках больных с различными клиническими формами ФД.

Большинство наблюдений ПД являются спорадическими, но описываемые различными авторами наследуемые случаи подтверждают вклад генетики в этиологию заболевания [Defazio, 2006; Schmidt, 2010]. При моногенных формах дистонии, чаще всего манифестирующих в раннем возрасте, показано существование более 20 самостоятельных хромосомных локусов [Маркова, 2000; Иллариошкин, 2002]. Из 8 наиболее изученных моногенных ПД 6 форм ассоциируются с генерализованным фенотипом с ранним началом (DYT1, 2, 4, 6, 16 и 17), в то время как 2 формы характеризуются поздним началом ФД или СД (DYT7 и 13) [Bruggemann, 2009].

Генетические факторы риска, вероятно, также играют важную роль и в патофизиологии большинства частых спорадических фокальных и сегментарных форм ПД позднего возраста. Проведенный сегрегационный анализ свидетельствует о возможной аутосомно-доминантной передаче ФД с неполной пенетрантностью, равной 12–15% [Leube, 1997]. Поскольку до настоящего времени какой-либо основной ген, ответственный за фокальные и сегментарные формы дистонии позднего возраста, неизвестен, представляет интерес скрининг на мутации и предрасполагающие полиморфизмы ряда обсуждаемых в литературе генов-кандидатов, к числу которых относят ген наследственной аутосомно-доминантной дистонии *TOR1A* и ген дофаминового рецептора *DRD5*.

Методом выбора терапии ФД и СД является ботулинический токсин типа А (БТА), обладающий высоким терапевтическим потенциалом и хорошим профилем

безопасности [Naumann, 2004; Albanese, 2011]. БГА относится к классу периферических миорелаксантов, благодаря способности оказывать пресинаптическое блокирующее действие на холинергическую трансмиссию. Клинически действие БГА проявляется в виде локального пролонгированного снятия спазмов и выраженного анальгетического эффекта. Накопленный в течение 17 лет собственный опыт применения БГА в лечении дистонии позволяет нам подвести итоги долгосрочной терапии, проанализировать возможные предикторы эффективности лечения, предпринять попытку разработки стратегии и тактики лечения относительно достижения основной его цели – развития устойчивой долгосрочной лечебной ремиссии. Ботулотоксин (БТ), инъецированный в/м в терапевтических дозах, не имеет прямого действия на структуры ЦНС. Тем не менее, ряд исследований позволяет предполагать, что БТ непрямым путем через периферические механизмы может влиять на функциональную организацию ЦНС [Naumann, 1997; Vignos, 1998]. Действуя как на альфа-, так и на гамма- моторные окончания, БТ способен изменять афферентный поток из мышечных веретен, направленный к спинальным мотонейронам и различным корковым зонам, воздействуя тем самым на спинальные и корковые механизмы дистонии. Окончательное решение вопроса о механизмах действия БГА имеет большое значение для определения более адекватной терапевтической стратегии при различных формах дистонии.

Цель работы: комплексный клинико-патофизиологический, молекулярно-генетический и нейровизуализационный анализ фокальных/сегментарных форм ПД, направленный на раскрытие ведущих патогенетических механизмов развития заболевания, а также оценка результатов и перспектив долгосрочной терапии препаратами БГА.

В соответствии с поставленной целью были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Изучение фенотипических особенностей и прогностических факторов, определяющих характер манифестации и течения фокальных/сегментарных форм ПД с вовлечением мышц лица и шеи, а также связанных с ними разнообразных

аспектов качества жизни у пациентов в российской (преимущественно восточнославянской) популяции.

2. Молекулярно-генетическое ассоциативное исследование фокальных/ сегментарных форм ПД, вовлекающих мышцы лица и шеи, с целью определения роли полиморфизмов и частых мутаций генов *TOR1A* и *DRD5* в формировании предрасположенности к развитию данных заболеваний у российских пациентов.

3. Анализ клинико-генетических корреляций у больных с фокальными/сегментарными формами ПД, вовлекающими мышцы лица и шеи, с изучением взаимосвязи носительства конкретных аллельных вариантов и генотипов с особенностями клинической картины и течения болезни.

4. Изучение функциональной реорганизации ответственных за двигательные нарушения отделов головного мозга с определением паттернов активации у больных с фокальной формой ПД (БСП) методом фМРТ, а также анализ соответствующих изменений под влиянием терапии БГА.

5. Изучение прижизненной структурной региональной топографии головного мозга при фокальной форме ПД (БСП) методом ВОМ и выявление структурной основы заболевания.

6. Оценка метаболической топографии и состояния перфузии головного мозга у больных с фокальными формами ПД (БСП и ЦД) по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

7. Анализ результатов долгосрочного лечения фокальных/сегментарных форм ПД, вовлекающих мышцы лица и шеи, препаратами БГА и разработка принципов стратегии и тактики ведения подобных больных.

Научная новизна.

Впервые на одной из наиболее обширных в мире клинических когорт (668 больных) проведено комплексное клинико-инструментальное катамнестическое исследование фокальных/сегментарных форм ПД с вовлечением мышц лица и шеи, ориентированное на установление фенотипического спектра и характера течения данных заболеваний у пациентов восточнославянского этнического происхождения, а также на выявление взаимосвязи между этими параметрами и качеством жизни больных.

Впервые в российской популяции установлена ассоциация генов *TOR1A* и *DRD5* с фокальными/сегментарными формами ПД, вовлекающими мышцы лица и шеи. Показано, что важными факторами предрасположенности к развитию фокальной/сегментарной ПД являются определенные аллели микросателлитного полиморфизма (CT/GT/GA)_n в гене *DRD5* и однонуклеотидных полиморфизмов rs3842225 и rs1182 в гене *TOR1A*. Соответствующие аллельные варианты и генотипы вносят вклад не только в формирование риска, но и в модификацию клинического фенотипа фокальной/сегментарной дистонии (возраст начала, локализация гиперкинеза, характер прогрессирования и т.п.), причем этот эффект может быть этнически специфичным.

Впервые установлен структурно-функциональный и метаболический субстрат фокальных форм ПД с помощью новейших нейровизуализационных технологий (фМРТ, ВОМ, ОФЭКТ). Показано, что в основе развития данного заболевания лежит динамическая перестройка двигательных систем ЦНС с нарушением активации моторной коры поясной извилины и изменением объема серого вещества головного мозга в ряде двигательных зон (хвостатое ядро, полушария мозжечка).

На основании результатов проведенного мультимодального картирования головного мозга раскрыты некоторые центральные (непрямые) механизмы действия ботулинического токсина в процессе повторных курсов лечения, что имеет значение для выстраивания долговременной стратегии лечения и прогнозирования его исходов.

Впервые в российской популяции проведен анализ результатов долгосрочного лечения фокальных/сегментарных форм ПД, преимущественно вовлекающих мышцы лица и шеи, препаратами БГА и разработаны принципы стратегии и тактики ведения подобных больных. Детализированы схемы лечения и сформулированы алгоритмы терапии фокальных/сегментарных форм ПД, вовлекающих мышцы лица и шеи.

Практическая значимость.

Уточнены ведущие клинические и демографические факторы, модифицирующие течение фокальных/сегментарных форм ПД с вовлечением

мышц лица и шеи, а также прогностические критерии реакции на хроническую долговременную терапию данных пациентов препаратами БТА. Установлено влияние психоэмоционального статуса пациентов на результаты лечения, касающиеся как устранения дистонических спазмов, так и улучшения качества жизни больных с дистонией.

Разработан клинико-электрофизиологический алгоритм ведения больных с фокальными/сегментарными формами ПД, преимущественно вовлекающими мышцы лица и шеи, показана роль данного алгоритма в объективизации миорелаксирующего эффекта на фоне повторных локальных внутримышечных инъекций БТА, а также в принятии решения о направлении пациента на нейрохирургическое лечение.

На основании данных многолетнего катамнеза больных с фокальной/сегментарной ПД установлено, что хроническая ботулинотерапия у данной категории пациентов характеризуется хорошей переносимостью (побочные эффекты зарегистрированы лишь в 5% проведенных курсов лечения) и высокой эффективностью (достигнутой у 78% наблюдавшихся пациентов). Наиболее благоприятный эффект обычно достигается в результате проведения, как минимум, 5–6 курсов, с регулярным режимом терапии в соответствии с временными параметрами механизма действия ботулотоксина (интервалы 3–4 месяца) и использованием оптимальных дозировок препаратов БТА.

Показана необходимость учета всех составляющих клинического синдрома пациентов с дистонией (дистонические спазмы, тревожно-депрессивное состояние, боль) и их адекватной коррекции с целью достижения наиболее полной реабилитации и восстановления трудоспособности больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Гендерные факторы и особенности психоэмоционального состояния (наличие тревоги, депрессии и т.д.) относятся к числу важнейших параметров, оказывающих влияние на формирование особенностей клинической картины и течения фокальной/сегментарной ПД с вовлечением мышц лица и шеи. Психоэмоциональный статус пациентов, сопутствующий мышечным спазмам болевой синдром и другие компоненты спектра клинических проявлений

фокальных/сегментарных форм ПД, подлежащие адекватной коррекции, в значительной степени определяют конечную эффективность проводимой ботулинотерапии и связанное со здоровьем качество жизни больных.

2. В развитии фокальной/сегментарной ПД, вовлекающей мышцы лица и шеи, значительная роль принадлежит генетической предрасположенности. Об этом свидетельствуют семейная отягощенность по экстрапирамидной патологии (14–16% обследованных нами больных), а также выявленная ассоциация генов *TOR1A* и *DRD5* с изученными формами ПД у российских пациентов восточнославянского этнического происхождения. Эта ассоциация реализуется через носительство «аллелей риска» *DRD5*-полиморфизма (CT/GT/GA)_n и *TOR1A*-полиморфизмов rs3842225 и rs1182. Соответствующие аллельные варианты и генотипы вносят вклад не только в формирование риска, но и в модификацию клинического фенотипа фокальной/сегментарной дистонии.

3. Результаты исследования головного мозга больных с фокальными формами ПД с помощью современных технологий нейровизуализации (фМРТ, ВМТ, ОФЭКТ) показывают, что данные заболевания имеют четко визуализируемый структурно-функциональный и метаболический субстрат. Он включает тонкие нарушения процессов активации, характера мозговой перфузии и объема серого вещества различных уровней ЦНС (поясная извилина, хвостатое ядро, мозжечок и др.), которые на фоне успешной ботулинотерапии имеют тенденцию к нормализации и определенной качественной модификации выявляемого паттерна (появление новых зон активности в области предклинья и верхней затылочной извилины и т.д.). Эти данные подтверждают взгляд на дистонию как на сетевое расстройство, характеризующееся патологической пластичностью мозга и вовлечением различных отделов моторного и сенсорного кругов.

4. Данные прижизненного мультимодального картирования головного мозга у больных с фокальной дистонией указывают на вероятность непрямого центрального модулирующего воздействия ботулинического токсина, с функциональной реорганизацией моторной системы под влиянием присущего ботулотоксину механизма периферической деафферентации.

5. При ведении пациентов с фокальной/сегментарной ПД важную роль играет электромиографическое исследование. Оно позволяет объективно оценивать эффективность и проводить долговременный мониторинг повторных курсов ботулинотерапии (параметры миорелаксации и их динамика), а также помогает принять адекватное и своевременное решение о направлении пациента на нейрохирургическое лечение.

6. Хроническая ботулинотерапия у больных с фокальной/сегментарной ПД демонстрирует выраженный благоприятный эффект и хорошую переносимость при повторных многолетних локальных внутримышечных инъекциях препарата. Эффект лечения носит комплексный характер и распространяется на различные симптомы заболевания – дистонические спазмы, болевой синдром, тремор головы, а также на качество жизни, определяемое по основным составляющим физического и психического компонентов здоровья.

Апробация работы. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических, научно-консультативного отделений, отделения лучевой диагностики, лабораторий клинических исследований, клинической и экспериментальной нейрохимии, эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, клинической нейрофизиологии, патологической анатомии, ультразвуковых исследований, аспирантов и ординаторов ФГБУ «НЦН» РАМН 26 сентября 2012 г.

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на Российских национальных конгрессах «Человек и лекарство» (Москва, 1998; 2000; 2003; 2005; 2007; 2009), Международном симпозиуме «Неврологические расстройства» (Судак, 1999), Российских «Диспорт-днях» (Москва 1999; 2000; 2003; 2005; 2007; 2011), научной конференции НИИ неврологии РАМН (2000), VIII Всероссийском съезде неврологов (Казань, 2001), 7-м Международном конгрессе по болезни Паркинсона и двигательным расстройствам (Майами, 2002), школе-семинаре «Актуальные вопросы неврологии» (Смоленск, 2005), 5-й ежегодной конференции «Вейновские чтения» (Москва, 2009), Поволжской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания экстрапирамидной нервной системы. Высокие технологии в диагностике и лечении» (Казань, 2009), 1-м международном

конгрессе по лечению дистонии (Ганновер, 2010), Международном конгрессе «ВТХА-2010» (Пекин, 2010), 1-й междисциплинарной конференции «Расстройства движений» (Москва, 2010), I и II Национальных конгрессах по болезни Паркинсона и расстройствам движений (Москва, 2009; 2011). Полученные результаты внедрены в практику V неврологического и научно-консультативного отделений и отделения лучевой диагностики.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 34 печатных работы, в том числе 12 в изданиях, рекомендованных ВАК, 2 главы в монографиях. Получен 1 патент на изобретение.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 245 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики пациентов и методов исследования, 3 глав, посвященных результатам исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 рисунками и 22 таблицами. Библиографический указатель включает в себя 360 источников, из них - 26 отечественных и 335 зарубежных.

Автор выражает искреннюю благодарность за помощь при выполнении диссертационного исследования научному сотруднику ДНК-лаборатории 5 неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН к.м.н. Н.Ю. Абрамычевой, старшим научным сотрудникам отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН к.м.н. Р.Н. Коновалову и к.м.н. Т.Н. Шарыповой, а также профессору Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова доктору мед. наук О.Ю. Ребровой.

2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Общая характеристика больных.

Диссертационная работа основана на анализе результатов обследования 668 больных с фокальными/сегментарными формами ПД, преимущественно вовлекающими мышцы лица и шеи. Из них женщин – 391 (59%), мужчин – 277 (41%); соотношение женщины: мужчины - 1,4. Диагноз ПД базировался на клинической картине заболевания, данных анамнеза и результатах рутинных

лабораторных и нейровизуализационных исследований, позволявших исключить вторичный генез дистонии.

Возраст начала болезни составил 40 [30;51] лет. Более ранний дебют дистонии был характерен для мужчин – 36 [28;47] лет, в отличие от статистически значимо более позднего у женщин – 44 [32;52] года ($p < 0,001$; U-тест Манна-Уитни). Длительность болезни в общей группе больных, а также в случаях с фокальными/сегментарными формами составила 3 [1;6] года (от 0,5 до 32 лет).

Согласно современной классификации дистонии фокальные формы диагностированы у 569 (85%) больных, сегментарные - в 99 (15%) случаях. В группу ФД вошли 403 (71%) больных с цервикальной локализацией дистонии и 166 (29%) с дистоническими спазмами мышц лица. Фокальные фенотипы краниальной локализации были представлены БСП – 154 (93%) больных и оромандибулярной дистонией (ОМД) – 12 (7%). Среди сегментарных форм дистонии у 70 (71%) больных отмечалось вовлечение мышц лица, у 67 (68%) – мышц шеи, у 21 (21%) – мышц руки, у 10 (10%) – мышц гортани, у 7 (7%) – мышц туловища. Наиболее частыми сегментарными формами дистонии были краниальная (синдром Мейжа) – 33 (33%) больных и кранио-цервикальная – 27 (27%) больных.

Правильная и своевременная диагностика дистонии представляла затруднения у большинства обследованных больных. В случаях с ЦД правильный диагноз был отставлен от 2–3-х до 9 лет. Неправильная и несвоевременная диагностика приводила к отсроченности назначения эффективной терапии, и, прежде всего, инъекций БТА. Анализ анамнеза ПД показал, что в течение первого года заболевания правильный диагноз ЦД и, соответственно, ботулинотерапию получили менее половины больных (48%), а при БСП - менее трети (31%).

Почти у каждого второго обследованного больного дистонические спазмы сопровождались болью – 290 (43%). Боль была типичным симптомом дистонии мышц шеи – 263 (91%) больных, реже - дистонии мышц лица (27 больных, 9%). Дистонический тремор головы, чаще типа «нет-нет», сопутствовал дистонии в 115 (17%) случаях и имел обычно типичный асимметричный характер, клонические гиперкинезы головы были у 50 (7%) больных. В каждом пятом случае (21%) тремор головы сочетался с дрожанием рук, которое отмечалось у 42 (6%) больных.

Детальный сбор семейного анамнеза пациентов с дистонией и обследование доступных для осмотра родственников (более 500) позволили получить данные о семейной отягощенности. В обследованной группе больных подтверждение семейного анамнеза было получено в 105 (16%) случаях. Семейная отягощенность, как правило, была представлена наличием у родственников негрубого дрожания головы и/или рук, в редких случаях – болезнью Паркинсона.

Основным методом терапии фокальных/сегментарных форм ПД, вовлекающих мышцы лица и шеи, являлись локальные инъекции препаратов БТА (Ботокс, Диспорт, Ксеомин, Лантокс). Всего было проведено более 4000 курсов лечения. Больные получили от 1 до 45 инъекций БТА, среднее число 3 [1;8]. Доля пациентов, которым было проведено более 5 курсов лечения БТА, составила 50%, более 10 – 30%, более 20 – 10%, более 30 – 4%, более 40 – 2%.

Мышцы-мишени определяли по результатам клинического обследования и при необходимости (случаи сложного паттерна ЦД) – по данным игольчатой электромиографии (ЭМГ). Фото- и видеозапись выполняли до проведения инъекций и спустя 4 недели при повторном осмотре пациента и оценке достигнутого эффекта. В эти же сроки оценивали динамику дистонической симптоматики по оценочным шкалам: для ЦД – шкалы TWSTRS и TSUI, для БСП – шкалы Jankovic и Blepharospasm Disability Index. При наличии боли использовали шкалу ВАШ. Связанное с заболеванием качество жизни (КЖ) больных оценивали с помощью краткой анкеты самооценки SF-36. Динамику психоэмоционального статуса регистрировали по госпитальной шкале оценки тревоги и депрессии HADS. В этот же период отмечали нежелательные явления ботулинотерапии.

Эффект ботулинотерапии оценивали по шкале общего клинического улучшения (ОКУ) от «0» (отсутствие эффекта) до «+3» (выраженное улучшение). У больных с дистонией, вовлекающей мышцы шеи, эффективность лечения оценивали дополнительно по «пик-эффекту» через 4 недели после инъекции: уменьшение оценки тяжести ЦД по шкалам TWSTRS и TSUI от «0»=отсутствие эффекта до «4»=уменьшение тяжести ЦД >75%.

Перед началом исследований и пациенты, и добровольцы групп контроля подписывали информированное согласие. Работа была одобрена Локальным

этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН (№1/11 от 26.01.11).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,0028$ (пороговый уровень значимости при применении поправки Бонферрони). Значения p в интервале 0,0028-0,0500 расценивались как свидетельствующие о статистической тенденции.

2. Молекулярно-генетический анализ.

Молекулярно-генетическая часть работы выполнялась на базе ДНК-лаборатории V неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН. Всего исследовано свыше 400 образцов ДНК, в том числе 254 образца ДНК больных российской популяцией с дистонией и 164 образца ДНК здоровых лиц из группы контроля. В группе больных преобладали женщины – 161 (63%). У 205 больных была диагностирована ФД (111 – краниальная, 94 – цервикальная), в остальных 49 случаях – СД, вовлекающая смежные регионы тела (лицо, шея, гортань, рука). Восемь (3%) больных имели положительный семейный анамнез по дистонии.

По этническому признаку больные были разделены на 2 группы – группа восточнославянского происхождения ($n = 218$: ж = 140, м = 78) и смешанная группа лиц иного (неславянского) происхождения ($n = 36$: ж = 21, м = 15). Контролем служили 2 группы здоровых лиц, сопоставимых по полу и этнической принадлежности. Группа контроля славян ($n=164$) включала 93 женщины и 71 мужчину; группа контроля не славян ($n=61$) – 40 женщин и 21 мужчину.

Анализ однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена *TOR1A* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на амплификаторе «АНК-32» («Синтол», Москва): исследованы полиморфизмы 191G/T (rs1182) и MtDel (gdel, rs3842225) в 3'-нетранслируемой области гена. Генотипирование микросателлитного полиморфизма (CT/GT/GA)_n, локализованного в 5'-нетранслируемом STR локусе гена *DRD5*, проводили методом фрагментного анализа на генетическом анализаторе ABI Prism 3130 (Applied Biosystems) с помощью программного обеспечения GeneMapper, версия 4.0.

3. Нейровизуализационные исследования дистонии.

Функциональная магнитно-резонансная томография и воксел-ориентированная морфометрия. В исследованиях фМРТ и ВОМ приняли участие 23 праворуких больных БСП (17 женщин; возраст 57 [50;68] лет) и 16 праворуких здоровых волонтеров, сопоставимых по полу и возрасту ($p=0,720$; U-тест Манна-Уитни). Длительность БСП – 5[3;8] лет, возраст начала дистонии – 50 [47;62] лет. Итоговая оценка БСП по шкале Jankovic - 6 баллов. Исследование выполняли до начала терапии БТА ($n=4$) или перед проведением очередного курса лечения ($n=19$) (интервал между инъекциями 4 и более месяцев), 15 (65%) больных подвергались исследованиям дважды – до и через месяц после инъекции БТА.

Экспериментальная схема была представлена блоковой парадигмой, состоявшей из 6 чередующихся блоков по 30 с: 3 блока «покой» (закрытые глаза) и 3 блока «актив» (открытые глаза). Парадигма фокусировалась на дистонических мышцах, вовлеченных в БСП. Общее время одной сессии составляло 3 мин. Задание выполнялось под руководством инструктора в затененном помещении с предварительным инструктажем участников. Сбор данных проводился на МРТ Siemens Magnetom Symphony (1,5 Тл) в рентгено-радиологическом отделении Центра. В протокол исследования вошла специальная последовательность T1 MPRAGE для получения структурных данных. Для техники ВОМ сбор данных проводился на МРТ Siemens MAGNETOM Avanto с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. В протокол исследования вошли стандартные режимы (T2, T2 FLAIR, DWI), а также специальная последовательность T1 MPRAGE для получения структурных данных с целью проведения морфометрической оценки.

Для статистической обработки результатов использовалась программа SPM5 на базе пакета MATLAB 7.10.0. Группы больных и контроля, а также группы больных до и после лечения сравнивались при помощи t-теста с двусторонним критерием (two sample t-test, Snedecor and Cochran, 1989).

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. ОФЭКТ исследование проведено 16 праворуким больным с ЦД (10 женщин и 6 мужчин в возрасте 49 [36,5;57] лет) и 16 больным с БСП (14 женщин и 2 мужчины в возрасте

56,5 [52;69] лет). Длительность ЦД – 8,5 [5,5;16,5] лет, возраст дебюта – 40,5 [31;40,5] лет. Длительность БСП – 9 [4,5;10] лет, возраст дебюта – 50,5 [45,5;59] лет. ЦД была представлена 2 фенотипами – право- (56%) и левосторонним (44%) тортиколлисом с тяжестью по шкале TWSTRS 14 [7,5;17,5] баллов. Оценка БСП по шкале Jankovic – 5 [4;6] баллов. Контролем служили 2 группы здоровых праворуких добровольцев (n=7), сопоставимых с больными по полу и возрасту.

Исследование проводили на ОФЭКТ E.Cam фирмы «Siemens» после в/в введения теоксима - Tc-99m активностью 700 МБк (ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Росздрава). Результаты обрабатывали по стандартной программе «Neurogam», получая их как визуально, так и параметрически. Полуколичественная карта распределения показателей КП каждого полушария головного мозга в % была представлена по регионам: лобный, теменной, височный, затылочный, мозжечок, кора, хвостатое ядро, скорлупа и таламус, а также по полям Бродмана (п. Бр.): 1–3 (первичная соматосенсорная область); 4, 6 (первичная моторная и премоторная область); 8, 10, 11 (лобная ассоциативная область); 5, 7 (теменная ассоциативная область); 39, 40 (вторичные ассоциативные зоны).

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клинические аспекты фокальных/сегментарных форм дистонии с преимущественным вовлечением мышц лица и шеи.

1.1. Фокальная форма первичной дистонии с вовлечением мышц шеи (цервикальная дистония).

В обследованную группу больных вошли 403 пациента с ФД, вовлекающей мышцы шеи, возраст дебюта 35 [27;44] лет. Преобладание женщин характеризовалось наличием статистической тенденции – 55% против 45% (p=0,005; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса). Возраст начала дистонии у мужчин был статистически значимо меньше, чем у женщин – 33 [26;40] против 37 [28;45] лет (p=0,003; U-тест Манна-Уитни). Длительность заболевания колебалась от 0,5 года до 32 лет, в среднем - 2 [1;6] года. Семейная отягощенность отмечалась у 66 (16%) больных.

Лидирующее доминирующее движение головы при ЦД – тортиколлис (302

больных, 75%), чаще с левосторонней ротацией – 175 (43%). Более редкими фенотипами ЦД были латероколлис – 64 (16%) больных, ретроколлис – 28 (7%), антероколлис – 6 (1,3%) и латеральный сдвиг головы – 3 (0,7%). Изучение взаимосвязи доминирующего движения с типом дистонии выявило статистически значимое преобладание тортиколлиса при ФД и антеро- и ретроколлиса – при СД ($p < 0,001$; критерий Хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия). Для коррекции дистонических поз головы 230 (57%) больных использовали корригирующие жесты, наиболее часто - касание рукой лица и шеи. Анализ синдромальных взаимосвязей доминирующих движений головы выявил статистически значимо более частое использование жестов антагонистов при тортиколлисе – 68% ($p < 0,001$; критерий Хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия) и статистическую тенденцию к преобладанию клонических гиперкинезов головы при антеро- и ретроколлисе ($p = 0,018$; критерий Хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия).

Тяжесть ЦД по шкале TWSTRS до лечения составила 20 [15;23] баллов, по шкале TSUI – 15 [10;18] баллов, без статистически значимых различий при разных доминирующих движениях головы. Гендерное влияние характеризовалось статистической тенденцией к преобладанию тяжести ЦД по шкале TWSTRS у мужчин – 20 [16;23] против 19 [15;22] баллов ($p = 0,017$; U-тест Манна-Уитни).

Боль сопутствовала ЦД в 241 (60%) случае. При большинстве фенотипов ЦД боль отмечалась с равной частотой: тортиколлис – 60%, латероколлис – 59%, ретроколлис – 58%. Анализ связи боли с полом больных выявил статистическую тенденцию к преобладанию ее у женщин – 66% против 52% ($p = 0,008$; точный критерий Фишера) без статистически значимых различий оценки боли по шкале ВАШ – 39 [28;51] против 39 [26;46] мм ($p = 0,439$; U-тест Манна-Уитни).

Дистоническое дрожание головы присутствовало у 116 (29%) больных ЦД, дрожание рук – у 40 (10%) с наличием статистически значимой сопряженности ($p < 0,001$; точный критерий Фишера). В большинстве случаев (96%) дрожание появлялось одновременно или вскоре после дебюта дистонии мышц шеи.

Больные данной группы получили 2565 инъекций препаратов БТА – от 1 до 40, среднее число 3 [1;7] (Диспорт – 68%, Ботокс – 63%, Ксеомин – 20%, Лантокс –

3%). Длительность лечения - от 1 года до 17 лет, в среднем 2 [1;4] года. Средний межинъекционный период - 4 [3;6] мес. Эффект БТА начинался через 7 [3;10] дней и сохранялся в течение 3 [2,5;4] мес., максимально - 12 мес. Эффективная терапия БТА в виде уменьшения дистонических спазмов, уменьшения патологической позы и т.п. привела к статистически значимой динамике оценок ЦД по шкалам TWSTRS и TSUI. Так, тяжесть ЦД по шкале TWSTRS уменьшилась до 10 [7;15] баллов, по шкале TSUI – до 6 [2;10] баллов ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона). Сравнение исходных оценок тяжести ЦД по шкале TWSTRS ($n=105$) с оценками на фоне терапии БТА (более 5 лет) показало сохранение статистически значимых различий, что подтверждало эффективность БТА при продолжительном применении – 19 [16;21] против 12 [6;15] баллов ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона).

Инъекции БТА были статистически значимо эффективны и в отношении уменьшения дрожания головы – оценка по шкале TSUI снизилась с 2 [1;2] до 1 [0;1] балла ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона). Интенсивность боли по шкале ВАШ уменьшилась с 39 [27;48] до 7 [0;20] мм ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона) (рис. 1). У 50% больных боль полностью регрессировала.

Общее клиническое улучшение (ОКУ) (среднее значение 2 [2;3] балла) соответствовало умеренной степени эффекта БТА. Число больных с умеренным и значительным эффектом - 77%, с незначительным – 18%. В 5% случаев ЦД эффект отсутствовал (из них мужчин - 68%). Корреляционный анализ выявил значимую обратную связь ОКУ с уровнем депрессии как до, так и после лечения ($r=-0,35$; $p=0,001$ и $r=0,38$; $p<0,001$). Пик-эффект по шкале TWSTRS составил 2 [2;3] балла, по шкале TSUI – 2 [2;4] балла, что соответствовало уменьшению тяжести ЦД от 25 до 50%. Анализ сопряженности доминирующего движения ЦД и пик-эффекта показал статистически значимое преобладание улучшения при тортиколлисе в сравнении с антеро- и ретроколлизом ($p<0,001$; тест Краскала-Уоллиса).

Ботулинотерапия ЦД в целом характеризовалась хорошей переносимостью, побочные эффекты БТА отмечались у 96 (25%) больных и приходились лишь на 5% курсов лечения. Наиболее часто встречались типичные для БТА побочные эффекты – общая слабость (21%), дисфагия (16%), боль в месте инъекции (15%), слабость мышц шеи (7%), дисфония (5%), сухость во рту (2%). Кроме этого

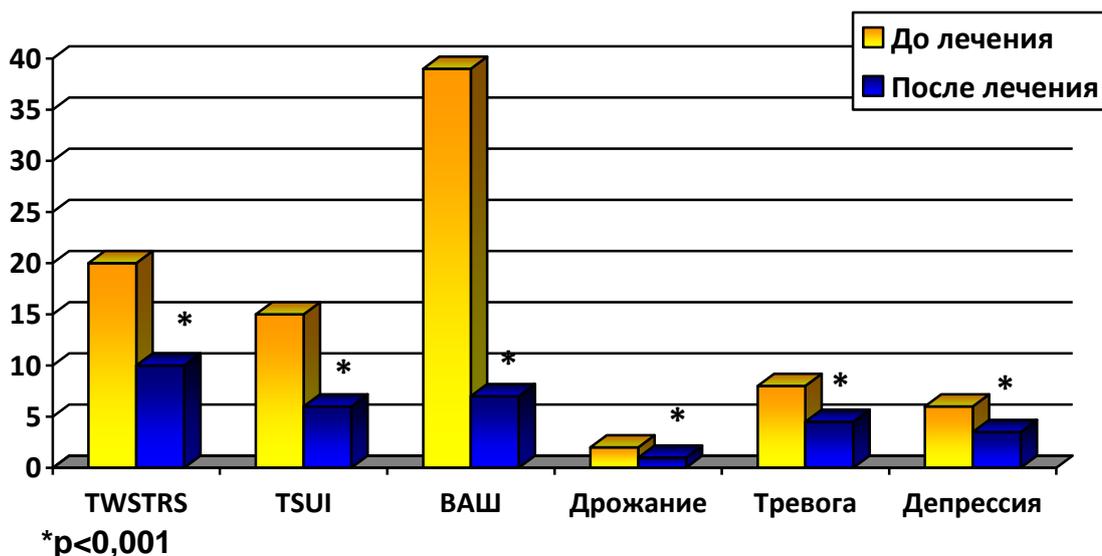


Рисунок 1. Динамика характеристик клинического синдрома ЦД на фоне лечения ботулиническим токсином типа А.

наблюдались гриппоподобные реакции в виде гипертермии (10%), гиперемии лица (4%), чувства жара (2%), ринита (2%). Нередко (9%) больные жаловались на появление после инъекции БТА головной боли. В целом побочные эффекты имели незначительную степень выраженности, появлялись в первые дни после инъекции и разрешались в течение 1–2 недель без назначения какой-либо терапии.

В 26 (6%) случаях ЦД были выполнены различные нейрохирургические операции как до, так и в процессе ботулинотерапии. Показанием к нейрохирургическому лечению, как правило, служили недостаточный эффект БТА или его полное отсутствие. Спектр операций был представлен криоталамотомией, хронической стимуляцией глубоких структур мозга, ризотомией. В 12 (34%) случаях пациенты продолжали лечение БТА после нейрохирургических операций.

Особое значение при лечении ЦД имела ЭМГ, применявшаяся нами с различными целями и на разных этапах ведения больных: для характеристики дистонического паттерна, локации мелких или глубоко расположенных мышц, подтверждения эффекта хемоденервации или верификации «нечувствительных» больных с целью определения тактики их дальнейшего лечения и т.д.

1.2. Фокальные формы первичной дистонии с вовлечением мышц лица (блефароспазм, оромандибулярная дистония).

Группу больных с фокальными формами ПД, вовлекающими мышцы лица,

составили 166 пациентов: БСП – 154 (93%) и ОМД – 12 (7%) случаев. Возраст дебюта – 53 [43;60] года. При ФД мышц лица начало заболевания было статистически значимо более поздним, чем при СД – 49 [38;55] против 53 [46;60] лет ($p=0,004$; U-тест Манна Уитни). Количество женщин статистически значимо превосходило количество мужчин – 97 (64%) против 55 (36%) ($p<0,001$; двусторонний точный критерий Фишера). Длительность заболевания до начала терапии БТА – 3 [1;5] года. Наличие семейного анамнеза – 24(14%) больных с БСП.

Первые симптомы БСП у половины больных (51%) были представлены учащенным морганием с временным интервалом до появления спазмов круговых мышц глаз от 1 месяца до 7 лет, ср. 12 [6;48] месяцев. Первые проявления БСП в виде «сенсорных» симптомов - сухость или слезоточивость глаз, фотофобия, ощущение жжения, рези, «песка», «инородного тела» и т.п. присутствовали у каждого третьего пациента – 50 (33%). Частота использования при БСП корригирующих жестов была весьма высокой – 90 (59%) больных, но их эффективность уменьшалась по мере нарастания тяжести заболевания.

Оценки тяжести и частоты БСП по шкале Jankovic до начала лечения БТА составили 3 [3;3] и 3 [2;4] балла, что соответствовало умеренной тяжести спазмов круговых мышц глаз с открытыми глазами в течение более 50% периода бодрствования, итоговая оценка – 6 [5;7] баллов. Оценка функционального статуса пациентов с БСП (управление автомобилем, чтение, просмотр телевизора, совершение покупок, передвижение пешком, повседневная деятельность) до лечения БТА – 15 [13;17] баллов, со статистически значимо большим значением у мужчин – 18 [16;19] против 15 [12;15] баллов ($p<0,001$; U-тест Манна Уитни).

Терапия ФД мышц лица состояла из 1750 инъекций БТА (Ботокс – 87%, Диспорт – 51%, Ксеомин – 22% и Лантокс – 2%). Больные получили от 1 до 45 курсов лечения, среднее число – 4 [1;10] при длительности лечения от года до 14 лет, в среднем 3 [2;6] года. Интервалы между инъекциями у отдельных пациентов достигали нескольких лет, в среднем 6 [4;6] месяцев. Начало эффекта БТА колебалось от 1 дня до месяца, в среднем 3,5 [2;10] дня. Достигнутое улучшение сохранялось в течение 3 [2;4] месяцев, максимально – 15 месяцев.

Статистически значимое уменьшение тяжести БСП по шкале Jankovic от 3

[3;3] до 2 [1;2] баллов отражало эффективность терапии БТА в виде уменьшения дистонических спазмов ($p < 0,001$; парный тест Вилкоксона). Миорелаксирующий эффект БТА приводил и к статистически значимому улучшению функционального статуса пациентов – от исходных 15 [13;17] баллов до 5 [3;9] баллов ($p < 0,001$; парный тест Вилкоксона). Общее клиническое улучшение составило 2 [1;3] балла при невысокой частоте отсутствия эффекта – 7 (5%) больных с равной частотой у мужчин и женщин – 4 (3%) и 3 (2%) больных ($p = 1,00$; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса). Умеренное и значительное улучшение отмечались в 110 (72%) случаях без статистически значимых гендерных различий ($p = 0,30$; U-тест Манна-Уитни). Степень ОКУ статистически значимо зависела от количества проведенных курсов лечения ($r = 0,49$; $p < 0,001$).

Пациенты с ФД, вовлекающей мышцы лица, хорошо переносили инъекции БТА. Побочные эффекты отмечались у 37 (24%) больных с БСП, чаще у женщин (74%), что составило 5% от всех инъекций. Наиболее частыми побочными эффектами были отек век (28%), гриппоподобный синдром (11%), диплопия (9%), нечеткость зрения (9%), сухость глаз (7%), слезотечение (7%), покраснение кожи лица (7%), конъюнктивит (7%), птоз верхнего века (7%). Побочные эффекты, как правило, были незначительно выраженными и транзиторными, не требовавшими назначения дополнительной терапии.

1.3. Сегментарные формы первичной дистонии, вовлекающие преимущественно мышцы лица и шеи.

Для СД в нашей выборке больных было характерно статистически значимое преобладание женщин – 64 (65%) против 35 (35%) мужчин ($p = 0,001$; двусторонний точный критерий Фишера). Возраст дебюта СД варьировал от 9 до 76 лет, средний 45 [31;53] лет, и был более поздним, чем при ФД – 39 [30;50] лет, но без статистически значимого различия ($p = 0,193$; U-тест Манна-Уитни). В то же время первые симптомы дистонии мышц лица при СД появлялись значимо раньше, чем при ФД – 49 [38;55] против 53 [46;60] лет ($p = 0,004$; U-тест Манна Уитни).

В случаях дистонии мышц шеи отмечалась обратная тенденция – более ранний возраст начала фокальной ЦД – 35 [27;44] лет в сравнении с СД – 41 [21;52] год, что подтверждалось наличием статистической тенденции ($p = 0,030$; U-тест

Манна-Уитни). В то же время, как и при ФД, возраст дебюта у мужчин был статистически значимо более ранним, чем у женщин при СД с вовлечением мышц лица – 39 [35;55] против 51 [45;56] года ($p=0,040$; U-тест Манна Уитни) и мышц шеи – 36 [19;43] против 47 [31;53] лет ($p=0,024$; U-тест Манна Уитни).

Длительность СД до лечения БТА - 3 [1;6] года. Семейный анамнез отмечен в 15 (15%) случаях. Боль сопровождала дистонические спазмы в 25 (25%) случаях СД, вовлекающей мышцы шеи, средняя оценка по шкале ВАШ - 30,5 [16;45,5] мм.

Структура доминирующих движений шеи при СД радикально отличалась от таковой при ЦД, с преобладанием антероколлеса – 28(43%) больных. Тяжесть кривошеи по шкале TWSTRS до начала терапии БТА колебалась от 9 до 40 баллов, средняя – 20 [16;21] баллов. При СД мышц шеи вовлечение руки совпадало в большинстве случаев с направлением поворота или стороной наклона головы – 9 (43%) случаев. Дистоническое дрожание головы отмечался у 19 (19%) больных. Степень инвалидизации была достаточно высокой – 49 (49%) пациентов.

Ботулинотерапия больных с СД включала 685 курсов лечения, среднее число 3 [1;11] (Ботокс – 75%, Диспорт – 58%, Ксеомин - 15%). Длительность лечения – 2 [1;6] года, интервалы между инъекциями – 4 [3;6] месяца. Эффект препаратов БТА начинался через 7 [3;14] дней, сохраняясь на протяжении 3 [2;3] месяцев с максимальной продолжительностью до 15 месяцев.

На фоне лечения БТА тяжесть кривошеи по шкале TWSTRS статистически значимо уменьшилась до 14 [8;16] баллов ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона), по шкале TSUI – до 11 [5;13] баллов ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона). Пик-эффект по шкалам TWSTRS и TSUI составил 2 [1;2] балла, соответствуя умеренной степени выраженности. У каждого второго больного пик-эффект свидетельствовал об уменьшении тяжести ЦД от 25 до $>75\%$ – 34 (52%) случая. Эффект отсутствовал в 5 (8%) случаях, 4 из которых – мужчины. В отличие от больных с ФД при СД незначительное улучшение было более частым – 27 (40%) случаев, две трети которых составили женщины – 19 пациенток.

Статистически значимое уменьшение оценки дрожания головы (шкала TSUI) с 2 [1;2] до 1 [0;2] балла отмечено у 86% больных ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона). В 4 (21%) случаях дрожание прекратилось полностью. Боль

статистически значимо снизилась на фоне лечения до 0 [0;17,5] ($p < 0,001$; парный тест Вилкоксона) и полностью регрессировала у 17 (68%) больных.

В случаях терапии СД с вовлечением мышц лица тяжесть БСП по шкале Janovic статистически значимо регрессировала с 3 [3;4] до 2 [1;2] баллов ($p < 0,001$; парный тест Вилкоксона), функциональные нарушения - с 15,5 [15;17] до 8,5 [4;12] баллов ($p < 0,001$; парный тест Вилкоксона). Средняя величина ОКУ соответствовала умеренной степени эффекта – 2 [1;2] балла. Доля больных с умеренным и значительным улучшением составила 66%, с незначительным эффектом – 30%. Отсутствие улучшения зарегистрировано в 4 (4%) случаях с преобладанием мужчин – 3 (75%). Доля больных с СД, перенесших нейрохирургические операции, составила 9%.

Больные с СД в целом хорошо переносили ботулинотерапию. Побочные эффекты БТА отмечались у 24 (24%) больных в 4% инъекций, с большей частотой у женщин - 58%. Наиболее частыми побочными эффектами были дисфагия (18%), общая слабость (15%), боль в месте инъекции (10%), слабость мышц шеи (10%), дисфония (7%). Все побочные эффекты развивались в ранние от инъекции БТА сроки, характеризовались незначительной степенью выраженности и разрешались самостоятельно в течение 1-2 недель без дополнительной терапии.

1.4. Характеристики больных с разным возрастом начала фокальных/ сегментарных форм первичной дистонии с вовлечением мышц лица и шеи.

Мы сравнили группы больных с разным возрастом дебюта дистонии – ранние ($\leq 20-30$ лет, $n=176$) и поздние случаи (>30 лет, $n=492$), по различным демографическим характеристикам, параметрам дистонии и ответу на лечение.

Выделенные группы статистически значимо отличались по гендерному признаку: преобладание женщин было характерно для дистонии с более поздним дебютом – 309 (63%) случаев, а преобладание мужчин при более раннем дебюте – 94 (53%) случая ($p=0,0003$; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса). В группе раннего развития заболевания дистонические синдромы характеризовались статистически значимо большей частотой дрожания головы – 52 (30%) против 60 (12%) больных ($p < 0,001$; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса).

Анализ частоты основных доминирующих движений головы при ЦД

характеризовался наличием статистической тенденции к преобладанию антеро-ретроколлеса у больных с поздним дебютом заболевания ($p=0,026$; критерий Хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия).

Эффективность лечения в данных группах больных, оцененная по шкале ОКУ, не имела статистически значимых различий ($p=0,597$; критерий Хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия). В обеих группах преобладало умеренное и выраженное улучшение – 126 (75%) и 355 (74%) больных.

1.5. Ремиссии при изученных формах дистонии.

Спонтанные ремиссии. По данным анамнеза, у 33 (5%) больных имели место спонтанные периоды регресса дистонической симптоматики без статистически значимых гендерных различий ($p=0,129$; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса). Возраст появления первых симптомов дистонии в данной группе больных был статистически значимо более ранним, чем у больных без спонтанных ремиссий – 29 [24;38] против 40 [31;51] лет ($p=0,0001$; U-тест Манна-Уитни). Длительность болезни до спонтанной ремиссии составила 1[1;2] год, продолжительность спонтанной ремиссии – 5 [2;8] лет (от полугода до 30 лет).

Сравнение частоты выявления спонтанных ремиссий у больных с ФД разной локализации показало статистически значимое преобладание случаев с вовлечением мышц шеи (ЦД) – 26 (96%) над случаями краниальной локализации (БСП) – 1 (4%) ($p=0,006$; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса). Доминирующими движениями у данной категории больных с ЦД были право- и левосторонний тортиколлис – 22 (73%).

Ботулинотерапия была эффективной у всех больных, соответствуя в большинстве случаев (69%) умеренному и значительному улучшению по шкале ОКУ. На долю пик-эффекта (шкала TWSTRS) от 2 до 3 и 4 баллов приходилось 60% случаев. У 2 больных с ЦД ремиссия повторилась после 3 курсов лечения БТА в течение года и сохранялась в одном случае 1 год, в другом – 7 лет с идентичным фенотипом рецидива дистонии.

«Лечебные» ремиссии. «Лечебные» ремиссии развились у 65 (10%) из 648 больных, с полным регрессом дистонической симптоматики в 45 (69%) случаях. Возраст дебюта дистонии в данной группе был статистически значимо более

ранним, чем у больных без «лечебных» ремиссий – 35 [27;38] против 42 [31;52] лет ($p < 0,001$; U-тест Манна-Уитни). Частота развития «лечебной» ремиссии не имела гендерных различий (0,814; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса).

Период болезни, предшествовавший ботулинотерапии, в большинстве случаев (40 больных, 62%) был непродолжительным – от полугода до года. Длительность ботулинотерапии до начала «лечебной» ремиссии варьировала от 1 до 7 лет, в среднем 1 [1;2,5] год. У большинства больных – 57 (88%) – «лечебная» ремиссия наступила в первые 3 года лечения, а в 15 (23%) случаях – уже после одной инъекции БТА. Пациенты получили в среднем 3 [2;5] инъекции, максимально – 11. Средняя длительность «лечебной» ремиссии составила 4 [2;6] года, с вариациями от года до 12 лет. У большинства больных «лечебная» ремиссия продолжалась менее 5 лет – 37 (57%) случаев, реже – от 5 до 10 лет (23 больных, 35%). Отсутствие дистонии в период 10 и более лет сохранялось в 5 (8%) случаях.

Частота развития «лечебной» ремиссии у больных с ЦД была статистически значимо выше, чем в случаях ФД мышц лица – 54 (90%) против 6 (10%) ($p < 0,001$; двусторонний точный критерий Фишера). Паттерн ЦД с «лечебной» ремиссией в основном был представлен тортиколлисом – 43 (73%).

Психоэмоциональный статус больных с «лечебными» ремиссиями дистонии характеризовался наличием статистически значимого преобладания тревожности (среднее значение 7 [5;9] баллов) над депрессией (среднее значение 3 [1;7] балла) по оценке шкалы HADS ($p = 0,006$; U-тест Манна-Уитни), однако средние значения и тревожности, и депрессии соответствовали норме.

Результаты лечения большинства пациентов (47 случаев, 72%) с «лечебной» ремиссией были оценены по шкале ОКУ как значительное уменьшение дистонических спазмов. В подавляющем большинстве случаев (53 больных, 91%) оценка пик-эффекта (шкала TWSTRS) соответствовала умеренному и выраженному улучшению.

1.5. Качество жизни больных с фокальными/сегментарными формами первичной дистонии с вовлечением мышц лица и шеи.

До начала лечения БТА больные с ФД и СД ($n = 204$) характеризовались статистически значимым снижением связанного со здоровьем качества жизни (КЖ)

по шкале SF-36 в сравнении с сопоставимой по возрасту группой контроля ($n=30$; $p=0,486$; критерий Хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса), а именно – уровня физического компонента здоровья (ФКЗ) (41,3 [36;44,8] против 53,5 [48,8;56,1] баллов) и его составляющих: физического функционирования (ФФ) (40,4 [34,1;44,6] против 55 [50,9;57,1] баллов), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (РФФ) (28 [28;35] против 56,2 [56,2;56,2] баллов), общего состояния здоровья (ОЗ) (37,05 [33,6;40,6] против 50,9 [43,9;55,6] баллов). Кроме того, эти пациенты характеризовались статистически значимым снижением уровня психического компонента здоровья (ПКЗ) (34,5 [28,8;38,7] против 53,4 [49,5;56,3] баллов) и всех его составляющих: жизненной активности (ЖА) (44,3 [34,9;44,1] против 53,8 [46,7;56,2] баллов), социального функционирования (СФ) (35,4 [24,6;40,9] против 57,1 [51,7;57,1] баллов), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РЭФ) (23,7 [23,7;34,3] против 55,3 [55,3;55,3] баллов), психического здоровья (ПЗ) (36,8 [27,7;43,6] против 50,4 [45,9;55] баллов) ($p<0,001$; U-тест Манна-Уитни) (рис. 2).

Гендерное влияние на характеристики КЖ проявилось статистической тенденцией к более высоким оценкам по ряду доменов SF-36 у мужчин: ФФ – 42,5 [36,2;46,7] против 38,3 [34,1;42,5] баллов ($p=0,002$; U-тест Манна-Уитни), ЖА – 44,3 [39,6;51,4] против 42 [34,9;47,9] баллов ($p=0,013$; U-тест Манна-Уитни) и ПЗ – 39,1 [30;43,6] против 35,65 [27,7;41,4] баллов ($p=0,044$; U-тест Манна-Уитни). Наличие в клинической картине дистонии боли оказывало статистически значимый негативный эффект на уровень ФКЗ (37,9 [31,6;41,6] против 43,8 [41,7;45,15] баллов) ($p<0,001$; U-тест Манна-Уитни) и его составляющей ИБ (37,7 [37,5;46,5] против 62,7 [62,7;62,7] баллов) ($p<0,001$; U-тест Манна-Уитни). Болевой синдром ухудшал также психическое здоровье пациентов (33,4 [27,7;41,4] против 39,1 [32,3;43,6] баллов) ($p=0,003$; U-тест Манна-Уитни) и РЭФ (23,7 [23,7;39,6] против 23,7 [23,7;34,3] баллов) ($p=0,035$; U-тест Манна-Уитни), что подтверждалось наличием статистической тенденции.

Больные с СД характеризовались статистической тенденцией к более низким в сравнении с ФД оценкам ОЗ (35,9 [26,5;38,2] против 38,2 [33,6;40,6] баллов) ($p=0,013$; U-тест Манн-Уитни), ПКЗ (29,3 [21;37,6] против 34,5 [30,1;39]

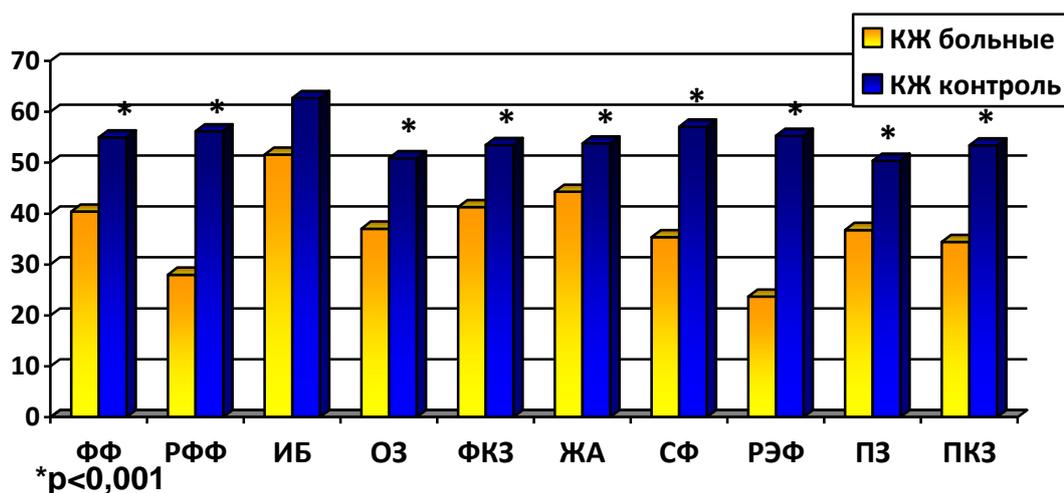


Рисунок 2. Сравнение показателей связанного с заболеванием КЖ больных с фокальной/сегментарной дистонией с группой контроля.

баллов) ($p=0,013$; U-тест Манна-Уитни) и ЖА (39,6 [35,5;44,3] против 44,3 [37,2;49,1] баллов) ($p=0,024$; U-тест Манна-Уитни).

В случаях ЦД уровень КЖ по индексу ФКЗ был статистически значимо ниже, чем у больных с ФД мышц лица (37,8 [31,6;42,9] против 42,7 [41,5;45] баллов), включая интенсивность боли (37,5 [33,6;50,8] против 62,7 [51,6;62,7] баллов) ($p<0,001$; U-тест Манна-Уитни). В то же время для пациентов с ЦД была характерна статистически значимо более высокая оценка РЭФ – 34,3 [23,7;55,3] против 23,7 [23,7;23,7] баллов ($p<0,001$; U-тест Манна-Уитни), а статистическая тенденция касалась также более высокого уровня РФФ (28 [28;42,1] против 28 [28;28] баллов) ($p=0,001$) и ПКЗ (36,8 [31,5;44,2] против 34,3 [28,2;37,5] баллов) ($p=0,002$; U-тест Манна-Уитни). В отличие от случаев ЦД у больных с БСП тяжесть заболевания по шкале Jankovic оказывала статистически значимый негативный эффект на общее состояние здоровья ($r=-0,38$; $p<0,001$).

Эффективный курс лечения БТА у всех больных сопровождался статистически значимым улучшением составляющих физического и психического компонентов здоровья шкалы SF-36 ($p<0,001$; парный тест Вилкоксона) (рис. 3).

Сравнение характеристик КЖ после инъекций БТА с группой контроля показало заметное улучшение и отсутствие значимых различий в отношении доменов ИБ (62,7 [52,9;62,7] против 62,7 [50,8;62,7] баллов) ($p=0,159$; U-тест

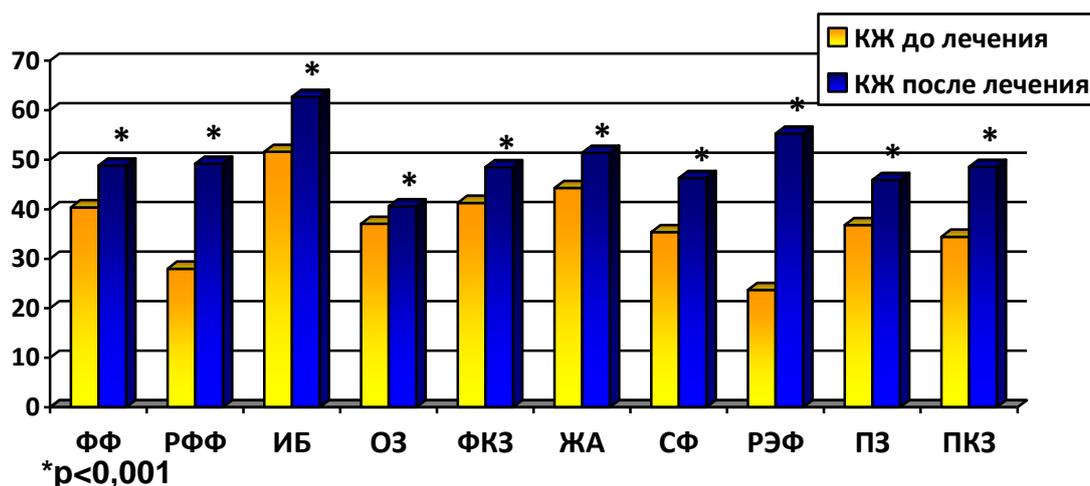


Рисунок 3. Динамика показателей связанного со здоровьем КЖ больных с фокальной/сегментарной дистонией по шкале SF-36 до и после лечения БТА.

Манна-Уитни), ЖА (51,4 [44,3;56,2] против 53,8 [46,7;56,2] баллов) ($p=0,100$; U-тест Манна-Уитни) и статистическую тенденцию в отношении РЭФ (55,3 [44,8;55,3] против 54,95 [55,3;55,3] баллов) ($p=0,003$; U-тест Манна-Уитни). Катамнез связанного со здоровьем КЖ больных с дистонией на фоне ботулинотерапии (от 3 до 14 лет) подтвердил сохранение достигнутого в начале лечения улучшения практически по всем характеристикам опросника SF-36.

Важной составляющей анализа КЖ больных с дистонией являлось изучение тревожно-депрессивного синдрома и его связей с другими характеристиками заболевания и результатами ботулинотерапии. Уровень тревоги по шкале HADS до лечения БТА был субклинически выраженным (8 [6;10] баллов), уровень депрессии характеризовался отсутствием клинически выраженных симптомов (6 [3;9] баллов), что соответствовало статистической тенденции в сравнении с контролем ($p=0,003$ и $p=0,002$; U-тест Манна-Уитни). Преобладание тревоги над депрессией соответствовало статистической тенденции ($p=0,003$; U-тест Манна-Уитни).

Влияние возраста дебюта дистонии и пола пациентов проявилось в виде статистической тенденции к большей степени тревожности (8 [6;11] против 6 [4;9] баллов, $p=0,003$; U-тест Манна-Уитни) и депрессии (6 [4;9] против 4 [2;8] баллов, $p=0,004$; U-тест Манна-Уитни) в более возрастной группе больных, а также тревоги у женщин с ЦД, по сравнению с мужчинами (8 [6;11,5] против 6,5 [4;9] баллов,

$p=0,021$; U-тест Манна-Уитни).

После инъекций БТА оценки тревоги и депрессии по шкале HADS статистически значимо снизились ($p<0,001$; U-тест Манна-Уитни) и соответствовали норме при всех вариантах течения заболевания. Больные с меньшим эффектом ботулинотерапии ЦД (пик-эффект по шкале TWSTRS 0–1 балл) характеризовались более высоким уровнем тревоги в сравнении с пациентами, отмечавшими больший эффект инъекций БТА (пик-эффект по шкале TWSTRS 2–4 балла) – 10 [9;15] против 8 [5,5;10] баллов ($p=0,030$; U-тест Манна-Уитни). Эти различия соответствовали статистической тенденции.

Корреляционный анализ установил наличие многопланового воздействия тревоги и депрессии на КЖ больных с дистонией как до лечения БТА, так и после. До лечения статистически значимое негативное влияние тревожно-депрессивного состояния касалось почти всех характеристик физического и психического компонентов КЖ (рис. 4), в то время как эффективное лечение уменьшило их взаимосвязь с показателями связанного со здоровьем КЖ.

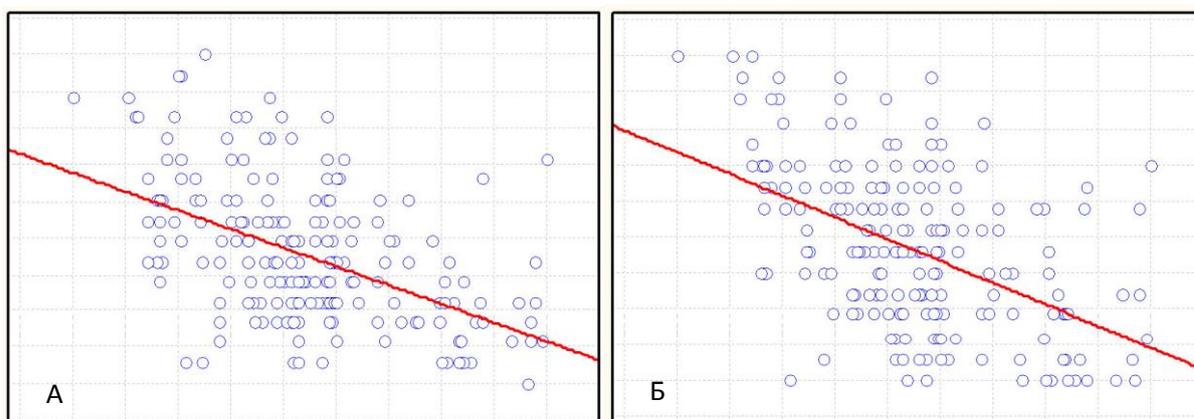


Рисунок 4. Влияние тревоги (А) и депрессии (Б) на психический компонент здоровья больных с дистонией до лечения БТА (соответственно, $r=-0,47$; $p<0,001$ и $r=-0,46$; $p<0,001$).

1.6. Оценка эффективности/неэффективности ботулинотерапии больных с фокальными/сегментарными формами первичной дистонии, вовлекающими мышцы шеи.

Выраженная межиндивидуальная вариабельность эффекта БТА, а также фенотипическое многообразие дистонии нуждаются в разработке мультимодального подхода к определению «эффективности»/ «неэффективности»

ботулинотерапии. С этой целью следует учесть и охарактеризовать основные составляющие терапии, а именно – степень эффекта и безопасность лечения.

Для многомерной характеристики результатов терапии БТА мы использовали ряд общепринятых международных критериев. Согласно им, случаи «эффективного»/«неэффективного» лечения определяли по следующим показателям: 1) оценка пик-эффекта (шкала TWSTRS): «2-4 балла» против «0-1 балл», т.е. уменьшение тяжести ЦД от 25 до 100% или отсутствие изменений/уменьшение тяжести ЦД <25% по результатам осмотра через 4 недели после инъекции; 2) длительность эффекта «3 и более месяцев» против «<3 месяцев» (от момента инъекции БТА до клинически значимого убывания эффекта и необходимости проведения повторного цикла инъекций по мнению пациента); 3) оценка ОКУ: «+2» (умеренное улучшение) или «+3» балла (значительное улучшение) против «0» (отсутствие улучшения) или «+1» балл (незначительное улучшение); 4) хорошая переносимость лечения с отсутствием серьезных побочных эффектов.

С целью выявления возможных прогностических факторов, определяющих эффективность лечения, мы проанализировали результаты ботулинотерапии больных с ФД и СД с вовлечением мышц шеи, разделив их на группы «эффективное» и «неэффективное» лечение. Группу «эффективное» лечение составили 282 (78%) пациента, группу «неэффективное» лечение – 81 (22%). Среди больных с «неэффективным» лечением полное отсутствие эффекта отмечалось в 22 (16 мужчин) случаях - 5% от общей группы больных. Отмечалась статистическая тенденция к преобладанию женщин – 172 (61%) в группе «эффективное» лечение в сравнении с мужчинами – 44 (54%) ($p=0,016$; точный критерий Фишера).

Лидером доминирующих дистонических движений головы в обеих группах была ротация – 209 (74%) и 47 (58%). В то же время изучение сопряженности признаков «доминирующее дистоническое движение головы» и «эффективность лечения» показало наличие статистической тенденции к преобладанию тортиколлуса в группе «эффективное» лечение – 209 (74%) больных, а антеро- и ретроколлуса в группе «неэффективное» лечение – 19 (23%) больных ($p=0,010$; критерий Хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия).

Анализ психоэмоционального статуса пациентов до начала лечения показал

соответствие уровня тревоги по шкале HADS субклинической степени выраженности в обеих группах, но с наличием статистической тенденции к более высокой оценке у больных с «неэффективным» лечением – 10 [9;15] против 8 [5,5;10] баллов ($p=0,025$; U-тест Манна-Уитни). При этом отмечалась статистически значимая разница в отношении выраженности депрессии по шкале HADS – отсутствие достоверно выраженных симптомов в группе «эффективное» лечение и субклинический уровень депрессии у больных группы «неэффективное» лечение – 5 [3;7] против 10 [8;14] баллов ($p=0,002$; U-тест Манна-Уитни).

Сравниваемые группы больных с различной эффективностью лечения обнаружили также статистически значимые различия по таким показателям ботулинотерапии как: а) длительность лечения – 2 [1;4] года при «эффективном» лечении против 1 [1;3] при «неэффективном» ($p=0,002$; U-тест Манна-Уитни); б) количество проведенных курсов инъекций препаратов БТА – соответственно, 4 [2;10] против 2 [1;3] ($p<0,001$; U-тест Манна-Уитни); в) частота «лечебных» ремиссий – 50 (18%) против 2 (3%) больных ($p=0,001$; точный критерий Фишера).

Анализ показателей, характеризующих течение и развитие дистонии, не обнаружил статистически значимой зависимости степени эффекта ботулинотерапии от возраста дебюта заболевания, длительности болезни к моменту начала лечения БТА, семейной отягощенности симптомами двигательных расстройств, наличия провоцирующих факторов появления дистонии, спонтанно ремиттирующего течения дистонии и др.

Структура побочных эффектов ботулинотерапии у пациентов обеих групп была идентичной: побочные эффекты БТА были сопоставимы как по частоте – 73 (26%) и 18 (22%) больных, так и по характеру, причем ни в одном из наблюдений они не расценивались как тяжелые. Профиль и частота побочных эффектов не менялись в условиях хронической терапии БТА.

2. Молекулярно-генетический анализ.

На первом этапе исследования пациентов тестировали на носительство мутации delE302/303 в 5-м экзоне гена *TOR1A* (исключение DYT1-формы торсионной дистонии) с отрицательными результатами.

Второй этап исследования заключался в изучении ассоциаций биаллельных

ОНП rs3842225 и rs1182 гена *TOR1A* с дистонией в обследуемых выборках пациентов, а также микросателлитных аллелей гена *DRD5*. Были проведены множественные клиничко-генетические сопоставления между группами контроля и больными с дистонией (общая группа; ФД; СД; БСП; ОМД; краниальная дистония; дистония с вовлечением мышц лица; кранио-цервикальная дистония; ЦД; дистония с вовлечением мышц шеи; дистония с вовлечением мышц гортани; дистония с вовлечением мышц руки; женщины; мужчины). Сравнение генетических данных осуществлялось также между группами больных славянского/неславянского происхождения; семейными/несемейными случаями; больными с тяжестью ЦД по шкале TWSTRS <20 баллов/≥20 баллов; больными с ремиссией ЦД/без ремиссии; больными с возрастом дебюта дистонии ≤30/>30 лет.

Стратификация больных по возрасту дебюта заболевания (≤30 лет и >30 лет) выявила у больных-славян с более ранним дебютом (n=46) статистически значимое преобладание частоты del-аллеля ОНП rs3842225 – 34 (37%) против 71 (21,4%) в группе больных с дебютом старше 30 лет (n=166) (p=0,002; критерий хи-квадрат по Пирсону), а также статистическую тенденцию преобладания T-аллеля ОНП rs1182 – 34 (37%) против 72 (21,7%) (p=0,003; критерий хи-квадрат по Пирсону) (табл. 1). Установленная статистически значимая ассоциация минорных аллелей изученных ОНП гена *TOR1A* с возрастом дебюта дистонии может свидетельствовать об их патогенетической роли, проявляющейся в формировании более раннего начала ФД/СД. По-видимому, одним из факторов относительно раннего дебюта является носительство неблагоприятных модифицирующих аллелей rs3842225 и rs1182 и, возможно, других ОНП гена *TOR1A*.

У больных-славян также были установлены статистические тенденции в отношении распределения генотипов (G/G, G/T, T/T) ОНП rs1182 в общей выборке пациентов (n=218) (p=0,040; критерий хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия) и в подгруппе с ФД (n=175) по сравнению с контролем (n=164) (p=0,037; критерий хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия) (табл. 2). Отмечалась равнозначная тенденция к преобладанию у больных генотипов T/T (общая группа больных – 9,2%, ФД – 10,3%) и G/G (общая группа больных – 60,6%, ФД – 58,9%) против группы

контроля (4,3% и 55,5%, соответственно). В группе контроля с наибольшей частотой встречался генотип G/T (40,2%) в сравнении с больными (общая группа больных – 30,3%, ФД – 30,9%). Выявленное в группе больных-славян преобладание генотипов G/G и T/T ОНП rs1182 позволяет предполагать их предрасполагающую роль в отношении развития дистонии и, напротив – протективную роль генотипа G/T, более типичного для здоровых лиц.

Клинико-генетические сопоставления в группе больных-неславян не выявили ни значимых ассоциаций, ни статистических тенденций в сравнении с контролем и группой больных-славян по всем изученным параметрам.

Обследованная выборка больных включала небольшое число случаев с доказанным семейным анамнезом, поэтому нам не удалось выявить значимых ассоциаций данного показателя с изученными полиморфизмами гена *TOR1A*. Очевидно, что для лучшего понимания роли отдельных полиморфизмов в патогенезе семейных форм ПД необходимы более обширные наблюдения.

Изучение микросателлитных аллелей гена *DRD5* также позволило нам установить статистические тенденции в отношении ряда клинико-генетических ассоциаций. Сравнение группы больных-славян (n=233) с группой контроля (n=164) выявило статистическую тенденцию в различиях частоты распространения аллелей 8 и 3. Аллель 8 преобладал в группе контроля – 26 (7,9%) против 21 (4,5%) у больных дистонией (p=0,046; критерий хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия), свидетельствуя о возможной протекции в отношении манифестации дистонии. Аллель 3, напротив, преобладал у больных с дистонией – 46 (9,9%) против 19 (5,8%) в группе контроля (p=0,035; критерий хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия), что может указывать на его предрасполагающую роль в развитии заболевания.

Данная статистическая тенденция повторилась при стратификации пациентов по гендерному признаку. У женщин славянского происхождения (n=150), страдающих дистонией, было выявлено преобладание аллеля 3 – 32 (10,7%) против 10 (5,4%) в группе контроля (p=0,047; точный критерий Фишера), в то время как в контроле частота аллеля 8 (17 случаев, 9,1%) была выше, чем у больных дистонией (12 случаев, 4%) (p=0,029; точный критерий Фишера).

Таблица 1. Частота генотипов и аллелей ОНП rs3842225 и rs1182 и гена *TOR1A* у обследованных больных славянского происхождения с разным возрастом дебюта дистонии.

Полиморфизм	Возрастная категория	Генотипы n (%)			P критерий хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия	Аллели n (%)		P критерий хи- квадрат по Пирсону
		G/G	G/Del	Del/Del		G	Del	
rs3842225	Возраст дебюта дистонии ≤30 лет (n=46)	19(41,3%)	20(43,5%)	7(15,2%)	0,017	58(63%)	34(37%)	0,002
	Возраст дебюта дистонии >30 лет (n=166)	106(63,9%)	49(29,5%)	11(6,6%)		261(79%)	71(21%)	
rs1182	Возраст дебюта дистонии ≤30 лет (n=46)	20(43,5%)	18(39,1%)	8(17,4%)	0,027	58(63%)	34(37%)	0,003
	Возраст дебюта дистонии >30 лет (n=166)	106(63,9%)	48(28,9%)	12(7,2%)		260(78%)	72(22%)	

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей rs3842225 и rs1182 гена *TOR1A* гена у больных ФД славянского происхождения в сравнении с контролем.

Полиморфизм	Группа	Генотипы			P критерий Хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия	Аллели		P критерий хи-квадрат по Пирсону с поправкой Йетса
		G/G	G/del	del/del		G	Del	
rs3842225	Больные славяне n=175	102 (58,3%)	57 (32,6%)	16 (8,3%)	0,173	261 (74,6%)	89(25,4%)	0,895
	Контроль славяне n=164	91 (55,5%)	65 (39,6%)	8 (4,9%)		247 (75,3%)	81(24,7%)	
rs1182	Больные славяне n=175	103 (58,9%)	54 (30,9%)	18(10,3%)	0,037	260 (74,3%)	90(25,7%)	0,757
	Контроль славяне n=164	91 (55,5%)	66 (40,2%)	7 (4,3%)		248 (75,6%)	80(24,4%)	

Таблица 3. Частота аллелей микросателлитного полиморфизма (CT/GT/GA)_n гена *DRD5* у обследованных больных дистонией славянского происхождения (указаны только основные ассоциации в рамках выявленных статистических тенденций).

Аллели гена <i>DRD5</i> (длина ПЦР-амплифицированного микросателлита)	Абс. частота (%)		Р критерий хи-квадрат с оценкой по методу максимального правдоподобия	Абс. частота (%)		Р точный критерий Фишера	Абс. частота (%)		Р точный критерий Фишера
	Дистония (все формы) n=233	Контроль n=164		Дистония с вовлечением мышц шеи n=116	Контроль n=164		Женщины n=150	Контроль n=93	
0 (159)	2 (0,4%)	1 (0,3%)		2 (0,9%)	1 (0,3%)		0 (0,0%)	1 (0,5%)	
1 (157)	6 (1,3%)	4 (1,2%)		2 (0,9%)	4 (1,2%)		4 (1,3%)	2 (1,1%)	
2 (155)	6 (1,3%)	3 (0,9%)		0 (0,0%)	3 (0,9%)		5 (1,7%)	1 (0,5%)	
3 (153)	46 (9,9%)	19 (5,8%)	0,035	27 (11,6%)	19 (5,8%)	0,020	32 (10,7%)	10 (5,4%)	0,047
4 (151)	56 (12,0%)	39 (11,9%)		26 (11,2%)	39 (11,9%)		37 (12,3%)	19 (10,2%)	
5 (149)	236 (50,6%)	168(51,2%)		122 (52,6%)	168 (51,2%)		152 (50,7%)	96 (51,6%)	
6 (147)	17 (3,7%)	17 (5,2%)		7 (3,0%)	17 (5,2%)		11 (3,7%)	9 (4,8%)	
7 (145)	11 (2,4%)	7 (2,1%)		4 (1,7%)	7 (2,1%)		6 (2,0%)	1 (0,5%)	
8 (143)	21 (4,5%)	26 (7,9%)	0,046	12 (5,2%)	26 (7,9%)		12 (4%)	17 (9,1%)	0,029
9 (141)	31 (6,7%)	19(5,8%)		14 (6,0%)	19 (5,8%)		24 (8,0%)	14 (7,5%)	
10 (139)	24 (5,2%)	16 (4,9%)		11 (4,7%)	16 (4,9%)		14 (4,7%)	12 (6,45%)	
11 (137)	6 (1,3%)	5 (1,5%)		3 (1,3%)	5 (1,5%)		1 (0,3%)	3 (1,6%)	
12 (135)	4 (0,9%)	4 (1,2%)		2 (0,9%)	4 (1,2%)		2 (0,7%)	1 (0,5%)	

Возможно, эффект данного полиморфизма реализуется только в контексте определенных факторов, связанных с полом (гормональный профиль, гендерные различия в нейрофизиологии БГ и др.). Более того, после стратификации дистонии по фенотипам преобладание аллеля 3 у больных-славян с вовлечением мышц шеи сохраняло значимость по сравнению с группой контроля – 11,6% против 5,8% ($p=0,020$; точный критерий Фишера) (табл. 3).

У больных-неславян отмечалась статистическая тенденция к преобладанию аллеля 2 в случаях ФД - 3(5%) ($p=0,035$; точный критерий Фишера), БСП - 3(7,5%) ($p=0,014$; точный критерий Фишера) и с вовлечением мышц лица - 3(5,6%) ($p=0,028$; точный критерий Фишера). В контроле аллель 2 отсутствовал. Эти данные, подтверждая ассоциативную связь ФД с геном *DRD5*, могут служить дополнительным свидетельством значимости оценки популяционно-этнического фактора в интерпретации прогностической роли отдельных аллелей изучаемых генов-кандидатов.

3. Нейровизуализационные исследования

3.1. Функциональная магнитно-резонансная томография.

При первом фМРТ-исследовании 23 больных БСП в условиях двигательной парадигмы выявлено значимое снижение активации средних отделов левой поясной извилины ($Z=5,01$) по сравнению с контролем ($p=0,009$), что отражает наличие у этих больных левополушарной функциональной асимметрии (рис. 4).

При повторном фМРТ-исследовании 15 больных БСП спустя месяц после инъекции БГА, сопровождавшейся заметным уменьшением спазмов, уровень активации средних отделов левой поясной извилины достиг значения контрольной группы, а также появились новые зоны активации в левом предклинье ($Z=4,98$; $p=0,011$) и правой верхней затылочной извилине ($Z=4,73$; $p=0,040$) (рис. 5). Полученные данные подтверждают предполагаемую роль поясной коры как главного источника коркового контроля закрывания век, а также указывают на вероятность непрямого модулирующего воздействия локальных инъекций БГА в отношении функциональной организации двигательной системы.

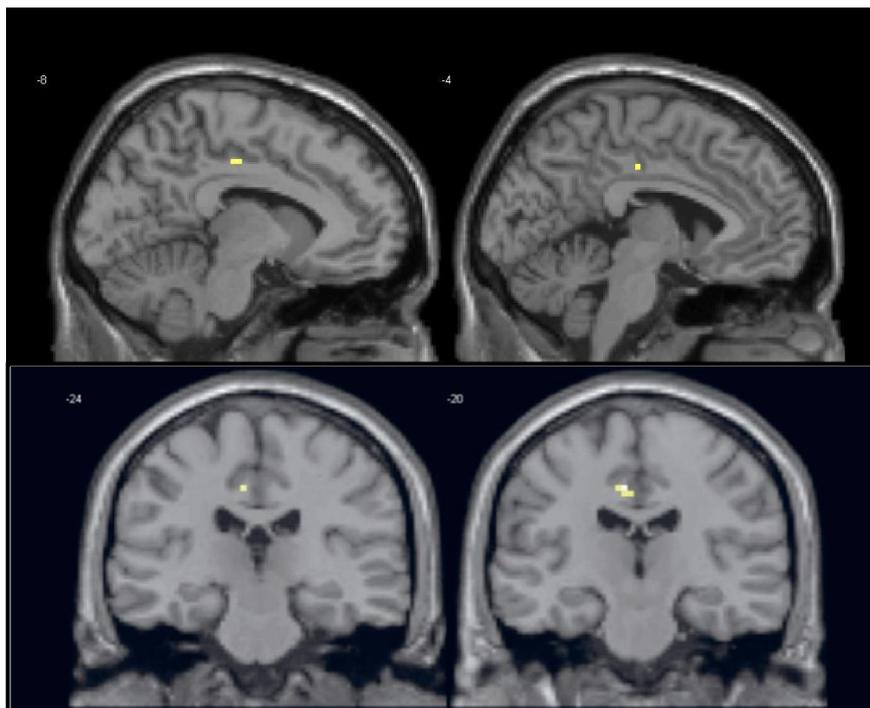


Рисунок 4. фМРТ-карта, наложенная на анатомические срезы головного мозга (пациент с БСП до введения БГА). Желтым цветом указана зона снижения активации в средних отделах левой поясной извилины. Коронарная и сагиттальная проекции.

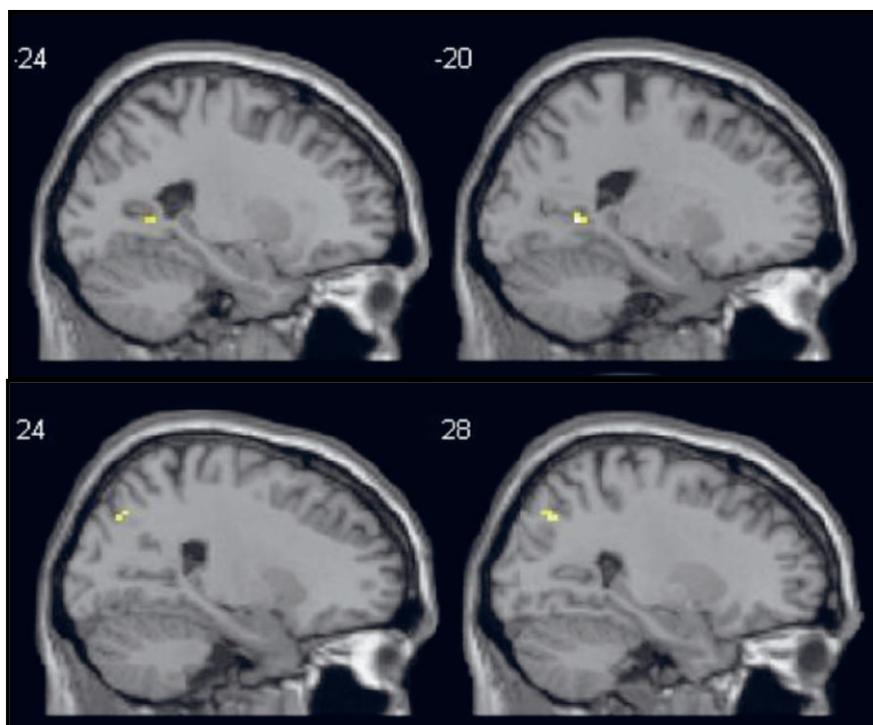


Рисунок 5. фМРТ-карта, наложенная на анатомические срезы головного мозга. Зоны активации в левом предклинье (верхний ряд) и правой верхней затылочной извилине (нижний ряд). Сагиттальная проекция.

3.2. Воксел-ориентированная морфометрия.

При первом ВОМ исследовании 23 больных БСП было выявлено статистически значимое уменьшение объема серого вещества мозга по сравнению группой контроля в зонах правого не доминантного полушария – фузиформной извилине ($Z=3.67$), головке хвостатого ядра ($Z=2.92$), а также в задней ($Z=3.17$; $Z=3.15$) и передней ($Z=2.89$) долях правого полушария мозжечка (рис. 6).

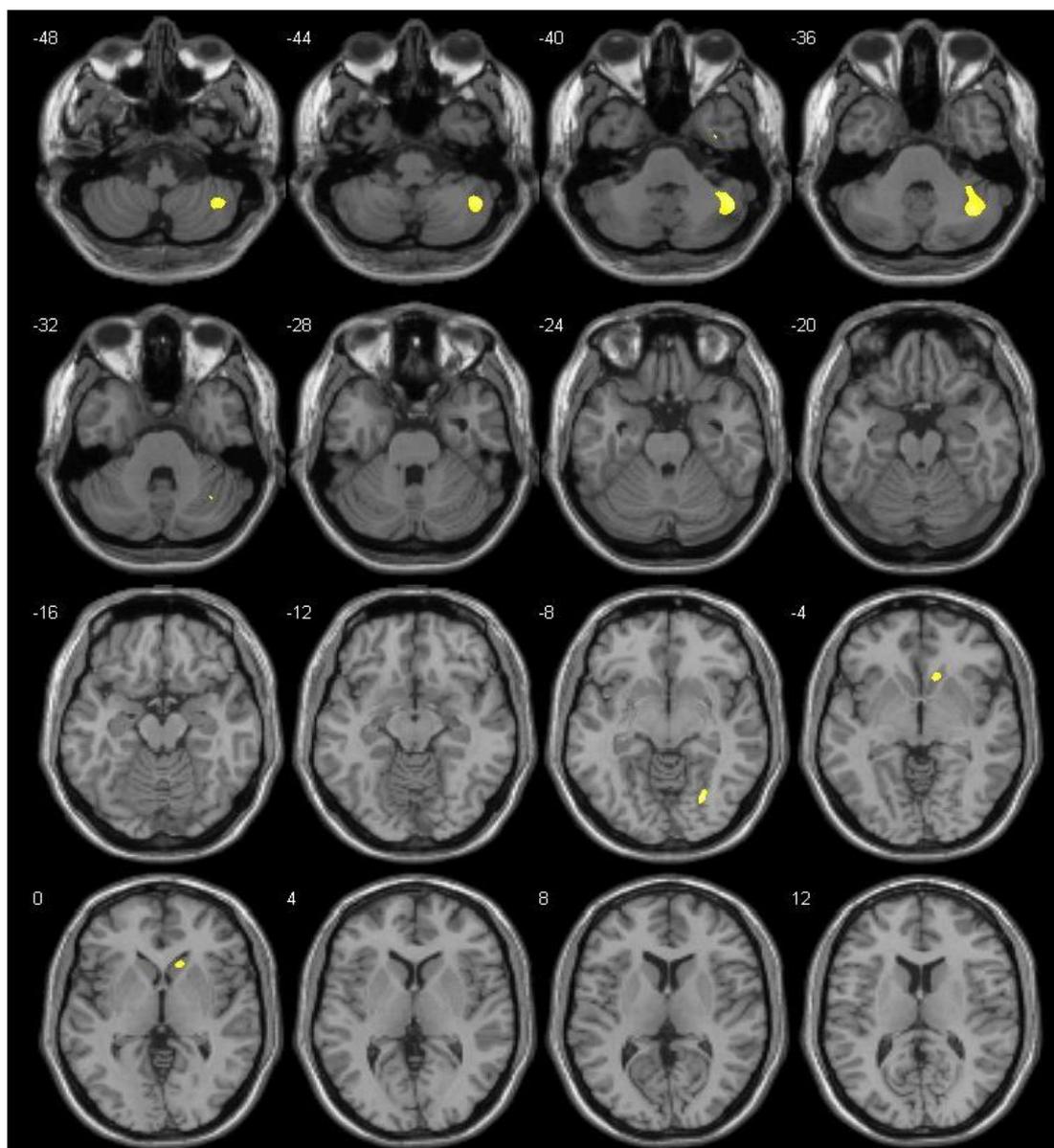


Рисунок 6. Локализация морфометрических изменений (уменьшение объема серого вещества в зонах правого недоминантного полушария - фузиформной извилине, головке хвостатого ядра, в задней и передней долях правого полушария мозжечка) у больных с первичным БСП до лечения БГА в сравнении с группой контроля.

При повторном исследовании 15 больных БСП спустя месяц после эффективных инъекций БГА отмечалось статистически значимое увеличение исходно уменьшенного объема серого вещества мозга в фузиформной извилине правого полушария ($Z=4.47$), а также определялись зоны увеличения объема серого вещества мозга, не отличавшиеся до лечения от контроля, в оперкулярных отделах левой роландовой борозды ($Z=5.26$), левой фузиформной извилине ($Z=5.01$), правой средней ($Z=4.97$) и левой нижней ($Z=4.80$) височных извилинах, левых нижней лобной ($Z=4.82$) и поясной извилинах ($Z=4.35$) (рис. 7).

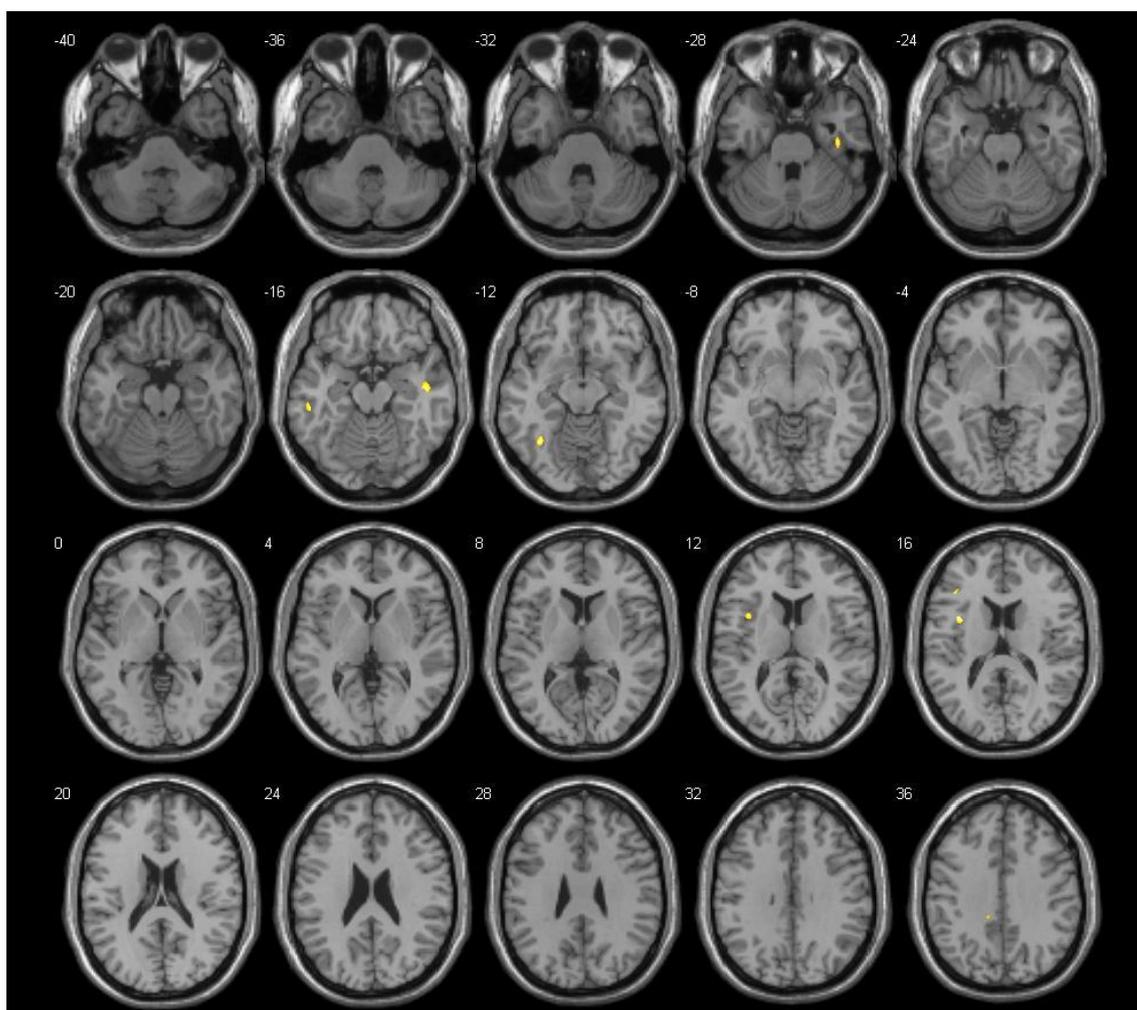


Рисунок. 7. Локализация морфометрических изменений (увеличение объема серого вещества в правой фузиформной извилине, оперкулярных отделах левой роландовой борозды, левой фузиформной извилине, правой средней и левой нижней височных извилинах, левых нижней лобной и поясной извилинах) у больных с БСП после лечения БГА в сравнении с состоянием до лечения.

Полученные данные подтверждают наличие морфологических изменений в БГ и мозжечке при БСП и поддерживают гипотезу о ключевой роли стриатума в

патофизиологии этой формы ФД. Выявленные структурные нарушения, вероятно, имеют первичный характер, так как наблюдались у пациентов с разной длительностью БСП и лечения БГА. Изменение исходных структурных данных после терапии БГА может быть отражением пластических изменений в ЦНС под влиянием присущего БГА механизма периферической деафферентации. Многофакторный анализ ковариатов (возраст больного, возраст дебюта БСП, длительность заболевания и лечения БГА) не выявил значимых корреляций с установленными функциональными и структурными нарушениями ($p > 0,05$).

3.3. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография

Цервикальная дистония. В группе больных ЦД в отличие от контроля отмечалась статистически значимая гиперперфузия в скорлупе, первичной моторной коре (п.Бр.4) и сенсорной ассоциативной области (п.Бр.5) правого полушария, а также в премоторной коре (п.Бр.6) левого полушария. Сравнение перфузионных карт полушарий головного мозга выявило статистически значимую межполушарную асимметрию в виде более низкого уровня перфузии в сенсорной ассоциативной области (п.Бр.39) правого полушария - 48,4 [41,7;55,7] против 54,8 [51,3;57,8] ($p = 0,015$; критерий Вилкоксона), в то время как группа контроля характеризовалась симметричным распределением радиофармпрепарата (рис. 8).

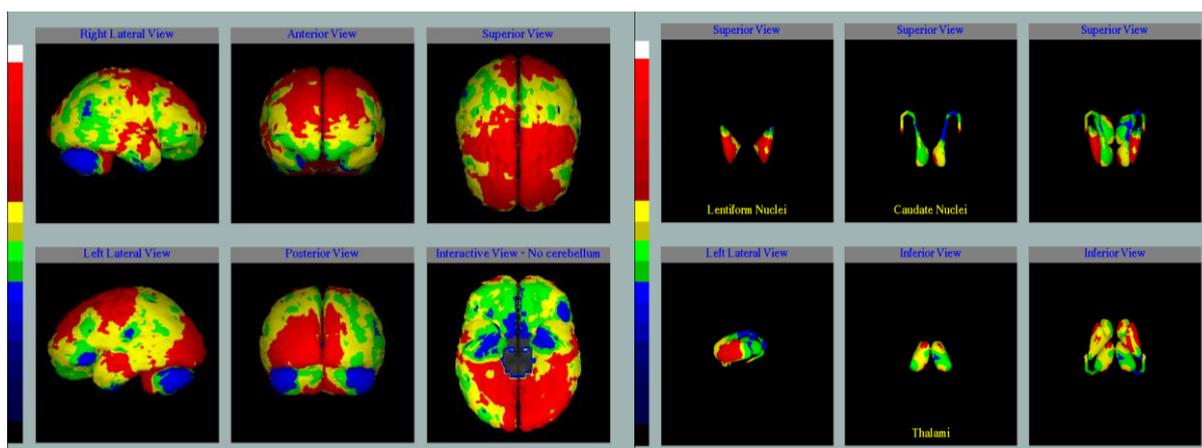


Рисунок 8. Результаты ОФЭКТ исследования перфузии коры, подкорковых ядер и таламуса больной У. с цервикальной дистонией.

Сравнение уровней перфузии у больных с разными фенотипами ЦД (право- и левосторонний тортиколлис) показало статистически значимое снижение в лобной ассоциативной области (п.Бр.11) левого полушария при левостороннем

тортиколлизе, т.е. на ипсилатеральной стороне дистонической ротации головы - 48,7 [44,2;51,9] против 57,3 [52,75;60,25] ($p=0,032$; U-тест Манна-Уитни). При сравнении фенотипов ЦД с группой контроля был установлена статистически значимо большая перфузия во вторичной моторной зоне (п.Бр.6) контралатерального повороту головы левого полушария в случаях с правосторонним тортиколлизом - 63,4 [62,2;68,75] против 57,05 [55,5;61,8] ($p=0,039$; U-тест Манна-Уитни), а также в префронтальной коре (п.Бр.10) ипсилатерального ротации правого полушария - 62,05 [58,65;64,25] против 56,15 [52,9;61,4] ($p=0,045$; U-тест Манна-Уитни). Уровни перфузии головного мозга больных с левосторонним тортиколлизом не отличались от контроля.

Корреляционный анализ уровня мозгового кровотока с характеристиками ЦД показал наличие статистически значимых обратных связей между возрастом больных, возрастом дебюта и длительностью дистонии с уровнем перфузии в сенсорной ассоциативной области (п.Бр.40), а также тяжести заболевания по шкале TWSTRS с перфузией премоторной коры (п.Бр. 6) левого полушария без статистически значимых ассоциаций с перфузией правого полушария. Исследование взаимозависимости уровня перфузии корковых регионов и подкорковых структур показало позитивную корреляцию между перфузией скорлупы и вторичных моторных зон коры (пп.Бр.6,8) левого полушария. В правом полушарии позитивная связь отмечалась между перфузией в хвостатом ядре и первичной соматосенсорной коре (пп.Бр.1-3), а также в таламусе и ассоциативных сенсорных регионах (пп.Бр.5,40). Перфузия хвостатого ядра имела обратную корреляционную связь с перфузией ассоциативной сенсорной коры (п.Бр.7).

Блефароспазм. Сравнение мозгового кровотока больных БСП с контролем показало статистически значимо более высокую перфузию в левой затылочной области и левом полушарии мозжечка. Сопоставление уровней перфузии полушарий головного мозга больных с БСП выявило значимую межполушарную асимметрию в виде гипоперфузии в правой теменной области - 57,4 [55,4;60,95] против 60,8 [57,55;63,65] ($p=0,014$; критерий Вилкоксона).

Мозговая гемодинамика больных БСП характеризовалась наличием множественных статистически значимых прямых корреляций между клиническими

(возраст больных и возраст дебюта БСП) характеристиками и перфузией различных мозговых регионов правого полушария (височная и затылочная области, скорлупа, моторная и сенсорная кора). Значимые позитивные взаимосвязи гемодинамических показателей подкорковых ганглиев и коры касались хвостатого ядра и скорлупы с первичной и вторичной, как моторной, так и сенсорной корой обоих полушарий. Подобные связи перфузии таламуса с сенсомоторными корковыми регионами (пп.Бр 4,7,40) отмечались только в левом полушарии.

В группе контроля возраст имел статистически значимую негативную связь перфузии таламуса и ассоциативной коры (п.Бр.39) левого полушария. Отмечались также корреляции гемодинамики подкорковых ядер (скорлупа левого полушария, хвостатое ядро правого полушария) и таламуса с перфузией первичной (пп.Бр.1-3) и вторичной (пп.Бр.5,39) сенсорной коры обоих полушарий. Уровень кровотока лобной ассоциативной зоны (п.Бр.11) был взаимосвязан с перфузией левополушарной скорлупы и правополушарного хвостатого ядра.

Проведенное контролируемое ОФЭКТ исследование больных с наиболее часто встречающимися формами ФД показало наличие функциональных нарушений в наиболее значимых для патофизиологии дистонии регионах – БГ, таламусе, моторной и сенсорной коре, подтверждая современный взгляд на дистонию как на сетевое расстройство с вовлечением различных отделов моторной и сенсорной систем. Выявленный паттерн перфузии с изменением ее характеристик может быть связан с патологической пластичностью мозга, приводящей к нейрональному возбуждению и генерации дистонических движений.

Выводы

1. Комплексный клинико-инструментальный анализ пациентов с фокальной/сегментарной первичной дистонией позволил определить факторы, влияющие на клиническую картину и течение заболевания. Ведущими из них являются: а) пол пациентов (статистически значимое преобладание женщин в группе поздних форм дистонии и мужчин – в группе ранних форм); б) психоэмоциональное состояние (тревога и депрессия оказывают наиболее значимое влияние на связанное со здоровьем качество жизни больных, отчасти сохраняющееся и на фоне эффективной ботулинотерапии). Пол, фенотип цервикальной дистонии и наличие тревожно-депрессивных нарушений являются также значимыми факторами, влияющими на достижение наиболее благоприятных результатов ботулинотерапии.

2. Установлен ряд статистически значимых фенотипических особенностей фокальной/сегментарной дистонии, характерных для российской популяции:

- связь доминирующего движения с типом дистонии – преобладание тортиколлиса при фокальной и антеро/ретроколлиса при сегментарной дистонии с вовлечением мышц шеи;
- сопряженность между дистоническим тремором головы и тремором рук, а также почти исключительная манифестация тремора одновременно или вскоре после дебюта дистонии мышц шеи (96% случаев);
- большая частота жестов-антагонистов при ротационном тортиколлисе (68%) по сравнению с другими типами цервикальной дистонии;
- преимущественная манифестация болевого синдрома при изолированной цервикальной дистонии (60%) по сравнению с сегментарными формами дистонии с вовлечением мышц шеи и лица (25%);
- редкость спонтанных ремиссий дистонической симптоматики (5% больных), наблюдавшихся в основном при цервикальной дистонии.

3. Семейная отягощенность по экстрапирамидной патологии (тремор головы и рук, паркинсонизм) отмечена у 14–16% больных во всех обследованных

группах фокальной/сегментарной первичной дистонии. Показано, что в реализации предрасположенности к формированию изученных форм дистонии в российской (славянской) популяции играют роль гены *TOR1A* и *DRD5*, но при этом мажорная мутация del 302/303 в 5-м экзоне гена *TOR1A* (ответственная за развитие аутосомно-доминантной генерализованной дистонии детского возраста) при фокальной/сегментарной дистонии не встречается.

4. Установлена ассоциация фокальной/сегментарной дистонии у российских пациентов с микросателлитным полиморфизмом (CT/GT/GA)_n в 5'-области гена *DRD5*. В группе больных-славян выявлено преобладание аллеля 3 (9,9% против 5,8% в контроле, $p=0,035$), тогда как в группе контроля преобладал аллель 8 (7,9% против 4,5%, $p=0,046$). У больных неславянского происхождения выявлено преобладание аллеля 2 при фокальной дистонии (5%, $p=0,035$), блефароспазме (7,5%, $p=0,014$) и дистонии, вовлекающей мышцы лица (5,6%, $p=0,028$) при отсутствии данного аллеля в контроле. Полученные данные раскрывают этническую специфичность гена *DRD5* в формировании риска и модификации клинического фенотипа фокальной и сегментарной дистонии.

5. У больных-славян с ранним (≤ 30 лет) началом фокальной/сегментарной дистонии выявлена ассоциация с del-аллелем полиморфизма rs3842225 (37% против 21,4%, в группе с поздним дебютом, $p=0,002$) и T аллелем полиморфизма rs1182 (37% против 21,7%, $p=0,003$) гена *TOR1A*. В целом по группе фокальной/сегментарной дистонии у больных-славян установлено преобладание генотипов T/T (общая группа – 9,2%, фокальная дистония – 10,3%) и G/G (общая группа – 60,6%, фокальная дистония – 58,9%) против 4,3% и 55,5% в контроле. У больных-неславян не выявлено значимых ассоциаций по изученным параметрам (фенотипы дистонии, семейный анамнез, пол, возраст дебюта и т.д.). Полученные результаты подтверждают вклад гена *TOR1A* в формирование риска фокальной/сегментарной дистонии в изученной восточнославянской популяции.

6. Результаты функционального картирования головного мозга больных с фокальной формой первичной дистонии (блефароспазм) методом фМРТ выявили

паттерн вовлечения моторной системы, свидетельствующий о наличии при данной патологии левополушарной функциональной асимметрии в виде снижения активации в поясной извилине доминантного полушария при выполнении моторного задания, провоцирующего дистонический спазм. Повторное исследование больных через 1 месяц после успешного лечения локальными инъекциями ботулинического токсина типа А (максимальный эффект) показало увеличение уровня активации левой поясной извилины до показателей в группе контроля и появление новых зон активности в левом предклинье и правой верхней затылочной извилине.

7. При воксельной МРТ-морфометрии у больных с фокальной формой первичной дистонии (блефароспазм) наблюдалось статистически значимое уменьшение объема серого вещества в головке правого хвостатого ядра, передней и задней долях правого полушария мозжечка, правой фузиформной извилине, которое претерпевало динамику через 1 месяц после локальных инъекций ботулинического токсина типа А в круговые мышцы глаз, купирующих дистонический спазм. Полученные данные позволяют говорить о наличии микроструктурных изменений ЦНС при первичном блефароспазме, которые подтверждают значимую роль стриатума и мозжечка в патофизиологии данной формы фокальной дистонии.

8. Результаты ОФЭКТ головного мозга при наиболее часто встречающихся фенотипах первичной фокальной дистонии (цервикальная дистония и блефароспазм) свидетельствуют о многоуровневой дисфункции ЦНС, подтверждая современный взгляд на дистонию как на сетевое расстройство с вовлечением различных отделов моторной и сенсорной систем. Выявленный паттерн локальной гиперперфузии может быть связан с функциональным состоянием мозга, приводящим к нейрональному возбуждению и генерации дистонических движений.

9. Полученные в работе данные мультимодального картирования головного мозга у больных с фокальной дистонией указывают на вероятность непрямого центрального модулирующего воздействия ботулинического токсина типа А. Данный эффект приводит к функциональной реорганизации синаптических связей,

следствием чего являются изменения в двигательной системе ЦНС под влиянием присущего ботулотоксину механизма периферической деафферентации.

10. Анализ катамнеза больных с фокальной/сегментарной первичной дистонией показал выраженный и стойкий благоприятный эффект ботулинотерапии и ее хорошую переносимость при повторных (от 1 до 45) многолетних (от 1 до 17 лет) локальных внутримышечных инъекциях БТА, с достигнутой высокой эффективностью лечения суммарно у 78% пациентов. Лечение оказалось в равной степени эффективным в отношении всех основных симптомов заболевания – дистонических спазмов, болевого синдрома, тремора головы, а также в отношении качества жизни по основным составляющим физического и психического компонентов здоровья.

Практические рекомендации

1. При ведении пациентов с фокальной/сегментарной дистонией следует учитывать все составляющие клинического синдрома, включая как собственно двигательные, так и другие сопутствующие нарушения (психоэмоциональные, болевые и т.д.). Это напрямую влияет на достижение желаемого эффекта терапии ботулотоксином и, при своевременном купировании сопутствующих расстройств, улучшает прогноз течения заболевания.

2. Заключение о неэффективности лечения должно базироваться не только на клиническом впечатлении, подтвержденном результатами оценки дистонических проявлений с помощью общепринятых оценочных шкал, но и на данных электромиографического исследования, объективизирующего отсутствие эффекта миорелаксации.

3. Принятие решения о направлении пациента на нейрохирургическое лечение необходимо подтверждать данными клинико-электрофизиологического обследования – при условии проведения достаточного количества курсов лечения (минимум 5–6), с регулярным режимом терапии в соответствии с временными параметрами механизма действия ботулотоксина (интервалы 3–4 месяца) и использованием оптимальных дозировок препарата.

Список печатных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и соавт. Ботулотоксин-А - высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2000. - №5 – С. 32-35.
2. Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Инъекции Ботулотоксина - метод выбора в лечении тяжелых дистонических дискинезий. Журнал "Медицинская помощь". – 2000. - №3 – С. 43-45.
3. Тимербаева С.Л. Ботулинический токсина типа А (Диспорт) – новое слово в клинической нейрофармакологии». Фарматека. Неврология, психиатрия. – 2005. – Т.112 - №17 – С. 40-46.
4. Шарыпова Т.Н., Тимербаева С.Л. Особенности оценки функциональных изменений головного мозга при ОФЭКТ визуализации у больных фокальной дистонией. Мед. радиол. и радиац. безопасность. – 2012. – Т.57- №6 – С. 45-50.
5. Тимербаева С.Л., Шарыпова Т.Н., Реброва О.Ю. Функциональная нейровизуализация при фокальной дистонии: возможности метода ОФЭКТ. Клиническая неврология. – 2012. - №1 – С. 13-21.
6. Тимербаева С.Л. Роль современной нейровизуализации в изучении фокальной дистонии. Анн. клин. эксперимент. неврологии. – 2012; 6(2):48-53.
7. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и соавт. Фокальные дистонии и их лечение препаратом Диспорт (ботулинический токсин типа А). Ботулотоксин-А - высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2012. – Т.112 - №5 – С. 81-89.
8. Тимербаева С.Л. Неэффективность лечения и иммунорезистентность в ботулинотерапии. Врач. – 2012. - №4 – С. 98-102.
9. Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Реброва О.Ю. Молекулярно-генетическое исследование фокальной/сегментарной первичной дистонии в России. Сообщение I: анализ ассоциаций с геном TOR1A. Мед. генетика. - 2012. - №10 – С. 24-29.
10. Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Фокальная дистония: картирование церебральных моторных зон с помощью функциональной МРТ. Неврологический журнал. – 2012. – Т.17 - №3 – С. 23-29.
11. Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н., Абрамычева Н.Ю., Реброва О.Ю. Молекулярно-генетическое исследование фокальной/сегментарной первичной дистонии в России. Сообщение II: анализ ассоциаций с геном DRD5. Мед. генетика. - 2012. - №10 – С. 30-35.
12. Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Морфометрия первичной фокальной дистонии. Анн. клин. эксперимент. неврологии. – 2012. – Т.6 - №4 – С.3-10.
13. Truong D., Brodsky M., Lew M., Brashear A., Jankovic J., Molho E., Orlova O., Timerbaeva S. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. Parkinsonism Relat. Disord. – 2010. - 16(5) – P. 316-323.
14. Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Левин О.С. Лечение экстрапирамидных расстройств ботулотоксинами. //Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению /Под ред. В.Н. Штока и др. М., 2002. С.567-577.
15. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и соавт. Ботулинотерапия в клинической практике. // Избранные лекции по неврологии II / под ред. Голубева В.Л. «МЕДпресс-информ», 2012. С. 81-104.
16. Орлова О.Р., Батышева Т.Т., Котляров В.В., Тимербаева С.Л. и соавт. Применение препарата Диспорт® (ботулинический токсин типа А) для лечения локального мышечного гипертонуса при фокальных дистониях, спастичности и других мышечно-тонических синдромах (медицинская технология). ФС №2011/447. 27.12.11. 55 С.
17. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хатькова С.Е. и соавт. Применение препарата

- Диспорт® (ботулинический токсин типа А) для лечения фокальных дистоний (медицинская технология). ФС №2011/446. 27.12.11. 62 С.
18. Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. и соавт. Ботулотоксин А в лечении фокальных дискинезий. Мат. V Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». - 1998. - С.490.
 19. Савицкая Н.Г., Ревенок Е.В., Тимербаева С.Л. Комплексное нейрофизиологическое исследование в оценке изменений у больных с локальной формой дистонии на фоне введения ботулотоксина. Мат. IX Межд. конф. и дискуссионного научного клуба «Новые информационные технологии в медицине и экологии». Гурзуф, 2001. С. 265-266.
 20. Тимербаева С.Л. Лечение фокальных дистоний. Мат. сателлитного симпозиума в рамках VIII Всероссийского съезда неврологов. Казань, 2001. С. 4.
 21. Тимербаева С.Л., Маркова Е.Д. Мат. 7-го Международного конгресса «Болезнь Паркинсона и двигательные расстройства». Майами, 2002. С. 203.
 22. Иллариошкин С.Н., Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А. и соавт. Фармакогеномный подход в терапии болезней движения. Мат. IX Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2002. С. 621.
 23. Тимербаева С.Л. Агонист допамина прамипексол (мирапекс) в лечении цервикальной дистонии. Мат. X Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». Москва, 2003. С. 550.
 24. Тимербаева С.Л. Клиническая жизнь ботулинических токсинов. Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. -№2 – С. 34-38.
 25. Иванова-Смоленская И.А., Миклина Н.И., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А., Шадрин М.Н., Лимборская С.А., Тимербаева С.Л. Молекулярно-генетический анализ дистонических синдромов в российских семьях. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008. С. 64-68.
 26. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Хотькова С.Е., Дутикова Е.М. Ботулинический токсин типа А (Диспорт) как основа лечения расстройств движений. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008. С. 217-222.
 27. Тимербаева С.Л., Шарыпова Т.Н, Реброва О.Ю. Состояние мозговой перфузии у больных цервикальной дистонией. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008. С. 312.
 28. Тимербаева С.Л., Маркова Е.Д. Долгосрочная терапия дистонии. // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008. С. 313.
 29. Tomskiy A., Gamaley A., Orlova O., Timerbaeva S. et al. Pallidal chronic deep brain stimulation for primary generalized and segmental dystonia with different age of onset. Abstr. of First international congress on treatment of dystonia, Hannover, 2010. P. 55.
 30. Tomskiy A., Gamaley A., Orlova O., Timerbaeva S. et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus in the treatment of cervical dystonia: a single centre experience. Abstr. First international congress on treatment of dystonia, Hannover, 2010. P. 55.
 31. Хатькова С.Е., Тимербаева С.Л., Орлова О.Р., Познякова Е.В. Оценка клинического профиля взрослых пациентов со спастичностью верхней конечности, которым показаны инъекции ботулинического токсина типа А (по данным международного исследования). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.- 2011. – Т.111 - №8. – С.23-26.
 32. Орлова О.Р., Тимербаева С.Л., Куренков А.Л. Клинико-физиологические основы ботулинотерапии. //Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. С. 227-231.

33. Тимербаева С.Л., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональное картирование фокальной дистонии (первичный блефароспазм). // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М., 2011. С. 142-144.
34. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Червяков А.В., Павлов Э.В., Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А. Проблемы диагностики дистонического тремора. Атмосфера. Нервные болезни. – 2011. - №2 – С. 40-43.

Патенты на изобретение:

1. «Способ диагностики функциональных изменений у больных с цервикальной дистонией» №2008139971 от 09.10.2008.

Список сокращений

БГ – базальные ганглии

БСП - блефароспазм

БТА – ботулинический токсин типа А

ВОМ – воксел-ориентированная морфометрия

ЖА – жизненная активность

ИБ – интенсивность боли

КЖ – качество жизни

ОЗ – общее состояние здоровья

ОНП – однонуклеотидный полиморфизм

ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография

П.Бр. – поле Бродмана

ПД - первичная дистония

ПЗ – психическое здоровье

ПКЗ – психический компонент здоровья

РФФ – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

РЭФ – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием

СФ – социальное функционирование

СД – сегментарная дистония

TWSTRS – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale

ФД – фокальная дистония

ФКЗ – физический компонент здоровья

фМРТ - функциональная магнитно-резонансная томография

ФФ – физическое функционирование

ЦД – цервикальная дистония

ЭМГ – электромиография.