

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»**

На правах рукописи

КРАСНОВ МАКСИМ ЮРЬЕВИЧ

**ПЕРВИЧНАЯ ДИСТОНΙΑ С РАННИМ НАЧАЛОМ: КЛИНИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТА ФОРМ В
РОССИЙСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

14.01.11 - Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Тимербаева С.Л.

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Глава I. Обзор литературы	
1.1 Классификация.....	11
1.2 Эпидемиология.....	14
1.3 Диагностика.....	15
1.4 Этиология и патогенез.....	17
1.4.1 Ген TOR1A.....	18
1.4.2 Ген TNAP1.....	22
1.4.3 Ген DRD.....	23
1.4.3.1 Патогенез.....	25
1.4.3.2 Диагностика.....	26
1.5 Лечение	29
Глава II. Материалы, методология и методы исследования	
2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов.....	32
2.2 Методы обследования.....	35
2.3 Статистическая обработка результатов.....	40
Глава III. Результаты исследования.....	42
Глава IV. Обсуждение.....	80
Выводы.....	88
Практические рекомендации.....	89
Список сокращений и условных обозначений.....	90
Список литературы.....	92
Приложение: шкалы.....	111

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Дистония (мышечная дистония) - неврологический синдром, который характеризуется преимущественно неритмичными медленными произвольными, не поддающимися сознательному контролю движениями в различных частях тела, своеобразными изменениями мышечного тонуса и патологическими позами [1]. Если судить по данным мета-анализа 15 эпидемиологических исследований первичных дистоний, частота встречаемости этой нозологии оценивается как 16,43:100000, однако можно отметить существенные вариации преобладающих форм дистоний в разных популяциях [153]. Проявления болезни накладывают существенный отпечаток на качество жизни: от 25% до 50% пациентов страдают депрессий, боль остается одной из ключевых жалоб у 67-75% пациентов [100]. Снижение качества жизни пациентов с дистонией, нарушение двигательной активности неизбежно сказывается на профессиональной сфере деятельности пациентов и определяет социальную и экономическую значимость проблемы [34].

По этиологии заболевания разделяют первичную (ПД) и вторичную формы дистонии. Случаи ПД могут быть как спорадическими, так и наследственно обусловленными.

По возрасту дебюта болезни в настоящее время выделяют раннюю дистонию (с дебютом до 40 лет), начинающуюся, как правило, с конечностей и в дальнейшем распространяющуюся (генерализующуюся) на другие анатомические регионы. Поздняя дистония (>40 лет) характеризуется первоначальным вовлечением краниоцервикальной области или рук и анатомически редко выходит за рамки локальной или сегментарной формы. Среди фокальных форм наиболее частой является цервикальная дистония (ЦД), преимущественно определяющаяся устойчивыми насильственными сокращениями мышц шеи, приводящими к болезненным и инвалидизирующим

спазмам, патологическим позам головы и шеи [10]. Этот фенотип встречается чаще всего среди людей трудоспособного возраста, характеризуется хроническим течением и способен достаточно быстро вызвать инвалидизацию пациентов.

Патогенетические механизмы дистонии до сих пор не вполне ясны [86], однако существует научный консенсус по поводу ее мультифакториальной природы, главная роль в которой отводится генетической предрасположенности, проявляющейся в условиях воздействия экзогенных (в том числе средовых) факторов [75].

Хотя основная масса наблюдений ПД сегодня может быть рассмотрена как спорадические формы, неоднократно описанные разными авторами наследственные случаи могут убедительно продемонстрировать вклад генетики в причину болезни [45, 129]. В настоящее время описано не менее 25 форм наследственной первичной дистонии (36). Основная масса случаев наследственной дистонии с ранним (до 40 лет) дебютом вызвана мутациями в генах DYT1 и DYT6 [15, 115]. Хотя интенсивное изучение наследственных механизмов, эпидемиологических особенностей, нейропатологии, критериев диагностики, клинических особенностей и подходов к лечению этих форм дистонии не останавливается, по-прежнему не вполне ясны клинико-генетические корреляции, а также прогноз эффективности разнообразных методов лечения в соответствии с типом мутации.

DYT1 - генерализованная дистония с ранним дебютом, - является наиболее частой формой первичной наследственной дистонии. Частоту встречаемости этой формы оценивают, как 1:10000 – 1:15000 в нееврейской и 1:3000 – 1:5000 в еврейской популяции [25]. Тип наследования заболевания - аутосомно-доминантный; большинство случаев — с дебютом в раннем возрасте. Хотя общие закономерности и существуют, спектр фенотипов мутации DYT1 достаточно широк: в него включают как фокальные, так и генерализованные формы, а также формы, представленные лишь

изолированным тремором [115, 117]. Причина развития заболевания - универсальная делеция GAG-повтора в гене TOR1A на длинном плече 9 хромосомы (9q32-q34). Носительство мутации в гене DYT1 может быть расценено как предиктор хорошей клинической эффективности оперативного лечения дистонии (длительная электрическая стимуляция внутреннего сегмента бледного шара – Gpi DBS): улучшение при дистонии DYT1 составляет, согласно различным оценкам, от 40 до 90% (National Institute for Health and Clinical Excellence, UK, 2010).

DYT6 является дистонией «смешанного» типа, для которой типично начало в юношеском возрасте; на нее, по различным оценкам, приходится от 1% до 25% всех случаев первичной наследственной дистонии с дебютом в молодом возрасте [27, 47, 124]. Как и при форме DYT1, тип наследования DYT6 аутосомно-доминантный. Для фенотипа характерно начало, в среднем, в 16 лет; для половины случаев в дебюте характерно вовлечение мышц рук, затем - вовлекается краниальная (25%) или цервикальная (25%) мускулатура. Генерализация или мультифокальное распространение отмечается более чем у половины больных [125]. Причиной заболевания являются мутации в гене THAP1 на хромосоме 8p21-q22. На сегодняшний день описано более 60 мутаций, затрагивающие все три экзона гена [21]. Четких корреляций генотип-фенотип все еще не описано [21, 163]. Пациенты с дистонией DYT6, получавшие оперативное лечение, демонстрируют улучшение не только качества жизни, но и двигательной активности (улучшении двигательной оценки от 16% до 55%), однако данные показатели заметно ниже таковых при дистонии DYT1 [73, 168].

Дофа-чувствительная дистония (синдром Сегавы, дистония DYT5/DYT14) наследуется по аутосомно-доминантному типу. Для фенотипа характерны ранний (в среднем – 6 лет) дебют, первоначальное вовлечение ног и генерализацией в дальнейшем, а также драматическое улучшение на фоне приема малых доз препаратов леводопы. Эта форма дистонии вызывается

мутациями гена GCH1 [89]. Клиническая и генетическая гетерогенность ДЧД делает диагностику этой нозологии непростой неврологической задачей, хотя общепринятое сегодня определение ДЧД как синдрома избирательной nigростриарной недостаточности дофамина в связи с наследственными дефектами его метаболизма позволяет объединить все типичные и атипичные случаи, и допускает постановку такого диагноза без проведения ДНК-диагностики [84].

Цель исследования

Анализ клинико-генетических корреляций, фенотипического спектра, диагностических критериев и ведущих факторов, влияющих на клинические проявления наиболее распространенных типов первичной дистонии с ранним началом в российской популяции.

Задачи исследования

1. Определить частоту генетических форм первичной дистонии в невыборочной серии случаев данного двигательного расстройства с ранним началом.
2. Оценить спектр фенотипических проявлений дистоний DYT1, DYT6 и DYT5 в российской (преимущественно восточнославянской) популяции, включая корреляции генотип-фенотип.
3. Оценить связанные с клинико-генетическими факторами аспекты качества жизни и их влияние на социальную адаптацию пациентов.
4. Определить возможное влияние на тяжесть заболевания таких факторов, как возраст дебюта, длительность заболевания и гендерные различия.
5. Разработать критерии диагностики для форм наследственной дистонии с ранним началом.

Научная новизна

Впервые в российской популяции было проведено комплексное клинико-генетическое исследование разнообразия фенотипических проявлений дистоний DYT1, DYT6 и DYT5, на основе чего проведены сопоставления корреляций генотип-фенотип. Представлена оценка степени взаимосвязи клинических проявлений дистонии с возрастом дебюта заболевания, его длительностью и поло-возрастными характеристиками пациентов. Выполнено комплексное клинико-генетическое исследование, направленное на выявление взаимосвязей фенотипического спектра и характера течения болезни с качеством жизни больных и степенью их социальной адаптации. Впервые в российской популяции описан случай идиопатической дистонии с ранним началом, обусловленный мутацией в гене DYT6, и продемонстрировано отличие его клинических характеристик от ранее ассоциированных с обнаруженным типом мутации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показана высокая степень вероятности наследственно отягощенной формы идиопатической дистонии в случаях с ранним дебютом заболевания и генерализованными дистоническими гиперкинезами. Продемонстрировано, что наличие исследуемых мутаций характеризует более тяжелые клинические проявления и значимо влияет на степень ухудшения качества жизни пациентов, снижение показателей их функциональной активности и выраженность инвалидизации. Показано значимое ухудшение качества жизни не только за счет физических (в первую очередь двигательных) параметров, но и за счет недооцениваемых психоэмоциональных нарушений, таких как тревога и депрессия, и их четкая взаимосвязь с тяжестью проявлений болезни, длительностью ее течения и различиями пациентов по гендеру. Выявлено

достоверное снижение качества жизни по мере нарастания степени генерализации дистонии.

Методология и методы исследования

С использованием комплексного алгоритма проведено обследование 53 пациентов взрослого возраста с первичными дистониями. Проводился подробный неврологический осмотр с использованием специализированных шкал, оценка экстраневральных проявлений. На первом этапе скрининга проводилась прямая ДНК-диагностика наиболее распространенных форм первичных дистоний (DYT1, DYT5, DYT6), нейровизуализационное и нейрофизиологическое обследование, а также исследование различных биохимических параметров. На основании данных обследований были сформированы однородные по нозологиям группы пациентов с первичными дистониями, изучены их клинико-генетические характеристики.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Первичная дистония с ранним началом в российской популяции является генетически гетерогенной группой заболеваний, в большинстве случаев, обусловленных мутациями в генах DYT1 и DYT5.
2. Частота случаев заболевания, обусловленных мутациями в гене DYT6, невелика, однако сопоставима с ранее полученными в зарубежных работах данными о ее эпидемиологии в различных популяциях.
3. Степень тяжести заболевания и степень функциональной дезадаптации пациентов с первичной дистонией имеет прямую зависимость от возраста дебюта, длительности заболевания и степени генерализации, что также коррелирует с наследственной отягощенностью.

4. Психоэмоциональный статус пациентов, сопутствующий болевой синдром и другие компоненты клинического полиморфизма проявлений дистонии играют существенную роль в определении связанного со здоровьем качества жизни пациентов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в постановке целей и задач исследования, обосновании выводов и практических рекомендаций. Лично выполнено клиническое обследование пациентов: проведен сбор анамнеза, подробный неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам. Самостоятельно проводилось исследование с использованием нейрофизиологических методов (игольчатая ЭНМГ). Самостоятельно проводилась ботулинотерапия у пациентов с фокальными формами дистонии. Самостоятельно проведен статистический анализ данных, обобщены и проанализированы полученные результаты, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется количеством наблюдений, постановкой цели и задач, критериями включения пациентов в исследование, использованием в работе современных методов обследования, применением статистического анализа, адекватного задачам исследования. Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном собрании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, научно-координационного и образовательного отдела, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории патологической анатомии, лаборатории гемореологии и гемостаза (с

клинической лабораторной диагностикой), лаборатории клинической фармакокинетики, лаборатории нейрохимии, отделения нейрохирургии с группой сосудистой и эндоваскулярной хирургии ФГБНУ НЦН 24 мая 2017 г. Материалы диссертации представлены и обсуждены на III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения, (Москва, 2014); VII съезде Российского общества медицинских генетиков, (Санкт-Петербург, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ.

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы 5-го неврологического отделения и научно-консультативного отделения ФГБНУ НЦН.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста. Состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 13 отечественных и 156 зарубежных источников, и 3 клинических примеров. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 17 таблицами.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Дистония является экстрапирамидным синдромом, характеризующимся неритмичными, чаще медленными, вращательными произвольными движениями. Эти движения могут быть устойчивы (тонические) или ритмичны (клонические) и встречаться в различных анатомических областях. Для них свойственны вычурные изменения мышечного тонуса и формирование патологических поз. Патологические позы, формируемые дистонической активностью мышц, могут включать скручивание, сгибание или разгибание, приведение или отведение. В силу вычурности и необычности дистонических гиперкинезов и позных установок дистония относится к двигательным расстройствам, которые диагностируются неправильно чаще всего [56]. Определение дистонии как патологического мышечного тонуса было предложено Х. Оппенгеймом в 1911 г. при описании генерализованной формы заболевания с ранним началом (*dystonia musculorum deformans*) [123]. Термин фокальная дистония (ФД), включающий писчий спазм (ПС), блефароспазм (БСП), оромандибулярную дистонию (ОМД), прочно вошел в неврологическую литературу почти полвека назад [107, 164]. Несмотря на клинический полиморфизм дистонии, знание о сходном для ее форм морфологическом, нейрометаболическом и молекулярно-генетическом субстрате позволило *Dystonia Medical Research Foundation* в 1984 г. дать дистонии ее общепринятое на сегодняшний день определение - это синдром произвольных, устойчивых мышечных сокращений, в которые вовлечены один или более анатомических регионов, часто приводящий к скручивающим и повторяющимся движениям или патологическим позам [57].

1.1 Классификация

Спустя без малого век с момента первого описания дистонии выделено большое многообразие ее форм, включающее как первичные (идиопатические), так и вторичные (симптоматические) дистонии. В группу первичных дистоний

объединяют все формы, в случае которых дистония является единственным симптомом болезни (иногда она сопровождается тремором); при этом лабораторных изменений и каких-либо признаков патологии при стандартных нейровизуализационных исследованиях (рутинные режимы КТ и МРТ) не обнаруживается. Вторичные дистонии - это гетерогенная группа синдромов, в которой, в свою очередь, выделяют нейродегенеративные (в том числе наследственные) заболевания, проявляющиеся дистонией, лекарственно-индуцированные дистонии и дистонии, спровоцированные приобретенными причинами и экзогенными факторами. Этиологический критерий лежит в основе общепризнанной классификации дистоний, которую рекомендует клиническим специалистам Европейская федерация неврологических сообществ с 2011 г. [16]. Необходимо также выделить отдельно состояния, которые приводят к формированию патологических движений и поз и при этом не являются связанными со специфической феноменологией дистоний – их в настоящее время определяют как «псевдодистонии».

Классификация дистонии играет определяющую роль в своевременной диагностике, принципах лечения пациентов и подборе адекватной и эффективной терапевтической методики. Наиболее полно все значимые характеристики дистонии охватывает классификация согласно рекомендациям Европейской Федерации Неврологических Обществ (EFNS) [16]. Эта классификация ориентирует клиницистов в дифференциальной диагностике, определении прогноза и тактики ведения больных, помогая в решении вопроса о необходимости молекулярно-генетического анализа, выборе лекарственной терапии или хирургического вмешательства.

Классификация согласно возрасту начала заболевания клинически важна и для диагностики, и для прогноза. При дистониях с ранним дебютом причина заболевания чаще всего может быть установлена, и для них более высока вероятность фокальных форм с тенденцией к генерализации. Дистонические гиперкинезы разделяются на формы с ранним или же с поздним началом по

пороговому возрасту в 26 лет (критерий, впервые предложенный С. Бресман и соавторами в 2007 г. при подготовке рекомендаций к медико-генетическому консультированию) [25].

Анатомическими областями, вовлеченными в дистонический гиперкинез, являются краниальные мышцы, шея, гортань, туловище, верхние или нижние конечности. Они могут вовлекаться как индивидуально, так и в различных комбинациях. Анатомическая вовлеченность со временем течения заболевания может меняться – чаще это связано с генерализацией и задействованием ранее интактных групп мышц.

По распространенности выделяются следующие клинические формы дистонии:

- фокальная дистония – вовлекается лишь одна часть тела (при краниальной дистонии – блефароспазм, лицевой спазм, оромандибулярная дистония; при цервикальной дистонии – торти- или латероколлис, антеро- и ретроколлис; ларингеальная дистония; при дистонии кисти – писчий спазм, спазм музыканта; дистония стопы);
- сегментарная дистония - вовлекаются смежные области тела (синдром Мейжа – блефароспазм, сочетающийся с оромандибулярной дистонией);
- мультифокальная дистония – вовлекаются две и более отдаленных области тела;
- гемидистония – гиперкинез, в который вовлекаются мышцы одной половины тела;
- генерализованная дистония – с вовлечением мышц туловища и по крайней мере еще двух анатомических областей.

Для временных характеристик учитываются колебания выраженности проявлений гиперкинезов, зависящие от произвольных движений, возможных триггерных моментов, феноменов компенсации, вспомогательных маневров (*gestes antagonistes*) или душевного состояния больного. Исходя из этого критерия, выделяют основные временные паттерны дистонии:

1. персистирующая дистония (состояние пациента не имеет существенных колебаний в течение всего дня – за исключением лишь того времени, когда он спит);
2. дистония с циркадными колебаниями (характеризуется выраженными циркадными вариациями анатомической вовлеченности, степени и иных характеристик патологического движения);
3. кинезиоспецифическая дистония (может быть также названа «дистонией действия», «акционной дистонией»; ее индуцирует какой-либо характерный род двигательной активности либо же одно характерное движение);
4. пароксизмальная дистония (с внезапными, ограниченными по продолжительности эпизодами, вызванными различными триггерными моментами – болью, психоэмоциональным возбуждением, физическими нагрузками, употреблением кофе или алкоголя).

Дистония проявляется изолированно или же сопровождается другими расстройствами движения. Изолированная дистония (ее также называют «первичной», или «чистой») - это собственно и есть дистонический гиперкинез как главное моторное проявление болезни. Иногда он сопровождается тремором. Комбинированная дистония («дистония-плюс») в некоторых случаях сочетается с различными двигательными расстройствами, из которых в первую очередь выделяют и паркинсонизм и миоклонус.

1.2 Эпидемиология

Дистония распространена повсеместно, ее распространенность весьма вариабельна и зависит от исследуемой когорты больных и особенностей методологии эпидемиологического анализа. Являясь исключительно полиморфной группой расстройств движения, дистония входит в первую тройку по распространенности [54, 122]. По данным опубликованного в 2012 г. учеными университетов Торонто и Калгари (Канада) метаанализа 15

эпидемиологических исследований первичных дистоний, общая частота встречаемости оценивается как 16,43 на 100 тыс., притом что значимые вариации доминирующих форм первичной дистонии в различных популяциях обращают на себя особое внимание [153]. Высоко вариабельна и распространенность различных фенотипов ФД. Наиболее частая форма - ЦД: 2,0-20,0/10x5 [45]. В европейских популяциях на долю ЦД приходится 5,7/10x5 случаев, на БСП - 3,6/10x5. ПС в Европе встречается значительно реже — 1,4/10x5. На долю вторичных форм дистонии, как принято считать, приходится 10-20%, с существенным преобладанием детского церебрального паралича (ДЦП) и тардивных (лекарственных) дистоний [50].

Многочисленные исследования показывают, что симптомы заболевания значительно ухудшают качество жизни пациентов: от 25 до 50% больных также жалуются на клинически выраженную депрессию; боль продолжает оставаться ключевой жалобой у 67-75% пациентов [82, 100]. Это, в свою очередь демонстрирует, что снижение качества жизни у больных дистонией, нарушение их моторной активности неизбежно затрагивает их профессиональную деятельность, придает проблеме социальную и экономическую значимость [34].

1.3 Диагностика

Несмотря на очевидные достижения нейровизуализации и нейрогенетики, дистония и сегодня остается в первую очередь клиническим диагнозом [3, 7].

Фокальные дистонии с дебютом в позднем возрасте, при которых вовлекается одна анатомическая область и типично начало с шейных, лицевых мышц или мышц руки, в большинстве своем остаются локальными, с незначительным распространением на соседние группы мышц. Они имеют более благоприятный прогноз в том, что касается течения болезни, степени инвалидизации пациента и возможностей его последующей реабилитации [10]. Согласно метаанализу, средний возраст дебюта фокальных форм дистонии руки (ФДР) - 38 лет, ЦД – 41 год, дебюта ларингеальной дистонии (ЛД) – 43 года и

дебюта БСП – 56 лет [126]. По данным ESDE, среди фокальных и сегментарных форм преобладают женщины, для мужчин характерно более ранний дебют болезни. Это справедливо для ЦД, БСП и ЛД. Гендерные различия, характеризующие как анатомическую вовлеченность, так и возраст дебюта, предположительно связаны с модулирующим воздействием эстрогенов на дофаминергическую систему [94].

Блефароспазм, начинающийся обычно с ощущения дискомфорта, инородного тела в глазу, учащенного моргания, постепенно прогрессирует до спазмов круговой мышцы глаза с насильственным смыканием век, что в тяжелых случаях ведет к «функциональной слепоте» и существенному ограничению повседневной активности пациента [3, 43]. На начальных этапах развития заболевания БПС чаще всего расценивается как офтальмологическое заболевание почти у половины пациентов [135].

Цервикальная дистония проявляется насильственными движениями головы, вызванными дистоническим спазмом мышц агонистов-антагонистов шеи в различных направлениях: поворот, наклон к плечу, наклон вниз, отклонение назад, а чаще – их комбинации [42].

У 3-80% пациентов с ЦД характерно также наличие тремора рук и головы [127]. Для дистонического тремора типично усиление на фоне произвольных движений и угасание при использовании так называемых «корректирующих жестов». Дистонический тремор зачастую не только сопутствует дистонии, но и нередко предшествует ее манифестации. Дистонический тремор головы наиболее характерен для женщин [52].

Дистонические гиперкинезы могут уменьшаться под воздействием «корректирующих жестов» (*gestes antagonistes*), именуемых также «сенсорными приемами» (*sensory tricks*). Эти приемы (легкое касание рукой лица или шеи у пациентов с КД и ЦД) облегчают мышечные спазмы; они характерны для 70% пациентов [14]. Наличие корректирующих жестов высокоспецифично для дистонии и отличает ее от других двигательных расстройств. В основе

механизмов воздействия этих приемов лежит их модулирующее воздействие на моторное программирование, торможение активности моторной коры [120].

Спонтанные, длительные улучшения состояния (частичные или полные ремиссии) продолжительностью в нескольких месяцев или даже лет отмечаются у 20% пациентов с ФД (преимущественно ЦД) [62, 68]. Важнейшим предиктором развития ремиссии является молодой возраст манифестации заболевания [76]. По окончании ремиссии при ЦД возможна инверсия – смена направления дистонического движения головы.

После клинического подтверждения диагноза (важным критерием служит отсутствие патологических изменений головного мозга по данным рутинных нейровизуализационных методов – КТ или МРТ) может быть выполнен молекулярно-генетический анализ. Поиск патологических генов целесообразен в ранних и семейных случаях дистонии.

Прогрессирование болезни в отсутствии эффективного лечения ведет к снижению качества жизни пациентов [13, 147] – в большей степени из-за «немоторных» проявлений дистонии, в первую очередь - тревоги и депрессии. Умеренная и выраженная депрессия сопутствует дистонии у 30,2% больных [13], ее сочетание с тревогой приводит к сужению круга контактов пациентов, стремлению к изоляции, социальной дезадаптации. При ЦД дополнительным фактором развития депрессии является боль, охватывающая область шеи и затылка, надплечья, плечевые суставы и всю верхнюю конечность. К депрессии более склонны женщины, их качество жизни снижается в большей степени, нежели у мужчин [10].

1.4 Этиология и патогенез

Этиология дистонии до сегодняшнего дня остается не вполне ясной, однако можно с уверенностью говорить о мультифакториальной природе болезни, являющейся результатом наследственной предрасположенности, проявляющейся в условиях воздействия средовых факторов [142]. Средовые

факторы риска многообразны и зачастую специфичны для некоторых фенотипов дистонии. Например, существует значимая ассоциация БСП с блефаритом, кератоконъюнктивитом и синдромом сухого глаза [46, 109, 110], а ЦД - с травмами области шеи и идиопатическим сколиозом [44].

В патогенез дистонии в первую очередь вовлечены скорлупа и бледный шар [102], однако все больше данных свидетельствуют о кумулятивном эффекте дисфункции нескольких структур мозга, в том числе каудо-таламо-кортикальной системы [87]. Одна из гипотез предлагает в качестве причины дистонии рассматривать патологическую адаптационную пластичность в зонах двигательного контроля - стриопаллидарной системе, среднем мозге и стволе мозга, в сочетании с нарушением коркового ингибирования и сенсомоторной интеграции [5]. Способствуют закреплению патологического цикла внешние факторы, в том числе психоэмоциональные стрессы [150].

Генетика является определяющим фактором в развитии различных – как правило, первичных – форм дистонии. В настоящее время описано больше 20 форм дистонии с классическим менделевским типом наследования, из которых наиболее распространенной формой признана дистония DYT1, связанная с геном *TOR1A*.

1.4.1 Ген *TOR1A*

Дистония DYT1 занимает от 50% до 80–90% случаев генерализованной дистонии с ранним дебютом в различных этнических группах. Частота ее встречаемости - 1:10 000–1:15 000 в нееврейской и 1:3000–1:5000 в еврейской популяции [25]. При этом анализ группы из 178 индийских пациентов не выявил ни одного случая DYT1 [117], а в Китае частота встречаемости этой формы была оценена лишь в 1,4–2,7% [38, 165]. Эти данные демонстрируют контраст с высокой частотой DYT1 в странах Европы: 16–25% в Италии [58, 169], 7,9% в Сербии [104], 15% в Дании [79]. Публиковавшиеся ранее работы отечественных авторов, свидетельствовавшие о высокой (62%) частоте

носительства описываемой мутации среди больных с ранней генерализованной дистонией [149], сопоставимы с данными северо-американских исследований [26]. Эти показатели традиционно соотносятся с относительно многочисленными общинами проживающих в этих странах евреев-ашкенази.

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Возраст дебюта дистонии типа DYT1 обычно 5 – 28 лет, (в среднем - 13), что совпадает с периодом усвоения двигательных навыков и синаптической пластичности в базальных ганглиях. Поэтому некоторые исследователи считают, что причиной первичной дистонии, включая DYT1, является нейрохимический дефект в базальных ганглиях. Установлено, что у пациентов с первичной цервикальной формой дистонии и DYT1 в стриатуме снижена способность дофаминовых рецепторов к связыванию [118, 130] и обратному захвату [18F]-DOPA [53, 132]. Визуализационные исследования подтверждают наличие нарушений дофаминергической передачи у пациентов с дистонией [23, 28, 132].

В большинстве случаев болезнь дебютирует с руки или ноги и большинства пациентов (более чем у половины) прогрессирует с исходом в мультифокальные или генерализованные формы в период от 3 до 5 лет; краниальные мышцы бывают вовлечены у 15–20% пациентов [125]. Фенотипическое разнообразие мутации DYT1 широко и представлено не только фокальными и генерализованными формами, но также и формами, которые манифестируют изолированным тремором [115, 117]. Наличие мутации DYT1 ассоциировано также с возрастающим риском развития депрессии; эта особенность не зависит от того, манифестировало уже заболевание или нет [77].

Подавляющее большинство описанных до сих пор в мире многочисленных случаев дистонии DYT1 обусловлены одной типичной мутацией – делецией трех нуклеотидов (delGAG) в гене *TOR1A* на хромосоме 9q32-q34, в результате чего происходит утрата глутаминового остатка в белке «торсин А». В казуистических случаях описаны были миссенс-мутации в гене *TOR1A*. Зафиксированы также и две других миссенс-мутации (p.A288G и

p.F205I), а также одна делеция со сдвигом рамки считывания (делеция четырех пар оснований c.934_937delAGAG); они так же могут быть причиной этой формы заболевания, однако их потенциальная значимость пока не доказана [35, 90, 167]. Пенетрантность GAG-делеции довольно низкая, примерно 30-40% [24, 95]. Существует несколько теорий для объяснения данного факта. Например, известно, что в случаях дистонии с ранним началом наиболее часто наблюдается моногенное наследование с семейным анамнезом. Для выявления причин низкой пенетрантности проводились исследования полиморфизмов, встречающихся при GAG-делеции. Например, установлено, что полиморфный аллель rs1801968 в четвертом экзоне гена TOR1A снижает риск развития симптомов дистонии в десять раз (до 3%) при наличии GAG-делеции во втором аллеле [92, 138]. Следует отметить, что встречаемость этого полиморфизма довольно низкая (примерно 12% среди европейцев и еще меньше в других популяциях), что говорит о том, что он не является единственной причиной низкой пенетрантности, и существуют другие протекторы.

Другими авторами было рассмотрено влияние негенетических факторов, таких как, проблемы перинатального периода, детские инфекции, общая анестезия и травмы на пенетрантность мутации в гене TOR1A. Среди членов 28 семей с DYT1-ассоциированной дистонией был проведен опрос методом ретроспективного анкетирования. Оценивались носители мутации с проявлением симптомов и без, а так же люди без данной мутации [108]. В результате среди вышеназванных причин только проблемы в перинатальном периоде, в особенности осложнения при родах через естественные родовые пути показали статистически значимую положительную корреляцию с манифестацией заболевания.

Существуют данные о связи дистонии типа DYT1 с дистонией типа DYT6. Ген THAP1 кодирует транскрипционный фактор, отвечающий за регуляцию экспрессии гена TOR1A. Аллель дикого типа THAP1 подавляет экспрессию TOR1A, в то время как мутантный аллель приводит к снижению

этой репрессии [67, 91]. Эти наблюдения могут говорить в пользу того факта, что дисрегуляция транскрипции так же может быть причиной дистонии.

Торсин А, обладающий сродством с белками «теплового шока», относится к группе AAA+ АТФаз (*ATPases Associated with a variety of cellular Activities*), контролирующих процесс образования клеточных органелл, протеосомальные функции, функции белков-шаперонов, мембранный транспорт и функции микротрубочек [71]. Так же известно, что белки семейства AAA+ участвуют в процессах фолдинга и деградации белков, репликации ДНК [121, 158]. Торсин А состоит из 332 аминокислотных остатков, в клетке локализован в основном в эндоплазматическом ретикулуме, в то время как мутантный белок ассоциирован с ядерной мембраной [71]. Более всего торсин А экспрессируется в дофаминергических нейронах компактной части черной субстанции, голубоватом пятне, клетках Пуркинье, зубчатом ядре мозжечка, основании моста, таламусе, гиппокампе, ядрах глазодвигательных нервов и лобной коре [71]. Многочисленные работы по исследованию соотношений мутаций *DYT1* и морфологических изменений вещества головного мозга не выявили значимых закономерностей; одно исследование демонстрирует возможность расценивать эту форму дистонии как заболевание, связанное с нарушением нативной конформационной структуры торсина А [111]. Подобные публикации позволяют взглянуть на проблему первичных дистоний сквозь призму теории конформационных болезней мозга [4]. Нормальный торсин А появляется тогда, когда необходима защита от оксидативного стресса [97], что объясняет тот факт, что многие пациенты с дистонией Оппенгейма перенесли стрессовые ситуации, такие как простуда, травма, хирургические операции, до манифестации заболевания или до развития его ухудшения. Однако, непосредственная роль торсина А в патогенезе дистонии до сих пор не вполне ясна.

1.4.2. Ген THAP1

Дистония DYT6 (аутосомно-доминантная дистония с ранним дебютом), согласно различным оценкам, занимает от 1% до 25% всех случаев идиопатической дистонии с ранним началом [124]. Пенетрантность гена — в районе 40-60%. Фенотип может быть охарактеризован ранним началом (в большинстве случаев - 16 лет); наиболее часто симптоматика начинается с руки (50%), затем характерно вовлечение лицевой (25%) или шейной (25%) мускулатуры с тенденцией к генерализации или мультифокальности почти у половины больных [125]. Симптомы оромандибулярной и ларингеальной дистонии (дисфония и дизартрия) у 65% пациентов являются дополнительной причиной инвалидизации [25]. Причина заболевания - мутация в гене THAP1 на хромосоме 8p21-q22. Ген THAP1 включает три экзона и кодирует домен Thanatos-ассоциированного белка, в том числе - собственно апоптоз-ассоциированный белок 1 (THAP1) [163]. Описано около 60 различных мутаций: в основном это миссенс-мутации (64.9%) и малые делеции вне рамки считывания (19.3%), однако встречаются также и иные типы мутаций (7% - нонсенс-мутации, 3.5% - мутации внутри рамки считывания, 1.8% - инсерции вне рамки считывания, 3.5% - комплексные мутации) [21]. Возможно задействование всех трех экзонов. Четкой корреляции генотип-фенотип все еще не выделено [21, 163]. Ген THAP1 включает 213 аминокислотных остатков и является ядерным проапоптотическим фактором, ассоциированным с ядерными тельцами промиелоцитарной лейкемии (*PML NBs*) [128]. Описана интеракция гена THAP1 с другими белками, в том числе белками проапоптотической активности и факторами поддержания стабильности генома и противовирусной активности [128]. Ген THAP1 также задействован в регуляторных процессах пролиферации эндотелия, и участвует в экспрессии гена TOR1A (дистония DYT1), подавляя его транскрипцию [91]. Пациенты с дистонией DYT6, перенесшие хирургическое вмешательство (глубокая стимуляция бледного шара), в большинстве продемонстрировали улучшение не только качества

жизни, но и возрастание двигательной активности (рост балла двигательной оценки от 16% до 55% по шкалам *Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS)* и *Burke–Fahn–Marsden dystonia rating scale (BFMRS)* в послеоперационном периоде). Эти показатели существенно меньше таковых при дистонии DYT1 [73, 168]. Немаловажным является также и то, что при дистонии DYT6 хирургическое вмешательство ведет к уменьшению дистонических гиперкинезов, затрагивающих конечности, шею и туловище, однако минимально влияет на выраженность ларингеальной дистонии (дизартрию и дисфагию) [73]. Сопоставление мутации в гене DYT6 с существенно более низкими показателями эффективности хирургического лечения диктует необходимость выполнения медико-генетического анализа у больных на амбулаторном этапе [47]. Уточнение типа мутации у больных с идиопатической дистонией с ранним дебютом является одним из ключевых факторов определения показаний к хирургическому лечению.

1.4.3. Ген DRD

Отмечая значительный полиморфизм клинических проявлений генерализованной дистонии, сегодня исследователи выделяют две ее основные клинико-биохимические формы – дофа-чувствительную и дофа-нечувствительную [1, 146]. Первое клиническое сообщение о дофа-чувствительной дистонии (*dopa-responsive dystonia, DRD*) принадлежит М. Сегаве (1972 г.), в отечественной литературе – Е.Д. Марковой (1975 г.); более ранние описания [29, 41] типичных форм генерализованной дистонии с ранним началом и отчетливым терапевтическим эффектом от приема циклодола также соответствуют сегодняшним представлениям о DRD.

Типичными клиническими проявлениями DRD является дистония с ранним началом (в детском или подростковом возрасте), зачастую сопровождающаяся легким паркинсонизмом, заметными флуктуациями в моторике больных в течении суток (ухудшение состояния к вечеру и улучшение

двигательной функции утром или после отдыха), и характеризующаяся драматическим и стойким улучшением в ответ на низкие дозы леводопы (без развития моторных флуктуаций и/или лекарственных дискинезий даже спустя многие годы терапии) [144]. Диуральная флуктуация клинической симптоматики не строго специфична для DRD и может сопровождать течение многих других неврологических расстройств, однако рассматривается как один из принципиальных дифференциально-диагностических признаков данной формы дистонии [93]. Заметный и стойкий ответ на леводопу и отсутствие моторных флуктуаций или дискинезий как отсроченных осложнений является ключевой особенностью, позволяющей отделить DRD от других форм дистонии и паркинсонизма.

Определение DRD как синдрома избирательной nigростриарной недостаточности дофамина, обусловленной наследственными дефектами его метаболизма без утраты популяции нейронов *substantia nigra* позволяет объединить все типичные и атипичные случаи, и допускает постановку такого диагноза без проведения ДНК-диагностики [85]. Фенотип DRD-плюс допускает: 1) возможно более раннее начало заболевания (в том числе неонатальное), 2) более выраженные проявления двигательного дефицита, трудности при глотании, мышечную гипотонию, и 3) немоторные проявления (признаки экстра-нигростриарной нехватки дофамина) – судороги (чаще по типу *grand mal* или миоклоний), задержку психомоторного развития, психические отклонения, сонливость, раздражительность, рекуррентную гипертермию в отсутствие инфекции и т.д. Дихотомический принцип разделения DRD и DRD-плюс грешит известным несовершенством (так как степень выраженности дофаминовой недостаточности даже при генетически однородных формах может значительно варьировать), поэтому необходимо более глубокое понимание патофизиологии, клиники и особенностей диагностики.

1.4.3.1 Патогенез

Тетрагидробиоптерин (BH4) является кофактором тирозин-гидроксилазы (TH), превращающей тирозин в дофамин. Циклогидролаза-1 (GCH-1) – первое звено в цепочке синтеза BH4, другими являются пирувоилтетрагидроптерин-синтаза (6-PPH4), сепиаптерин-редуктаза (SR) и дигидроптеридин-редуктаза (DHPR). Дефицит активности GCH-1 обуславливает снижение синтеза дофамина и низкий уровень неоптерина [66]. В то же время, недостаточность 6-PPH4, SR или DHPR не отражается на содержании неоптерина.

Пациенты с DRD не демонстрируют гиперфенилаланинемии, несмотря на то что BH4 также является кофактором фенилаланин-гидроксилазы [30]. Нигростриарные дофаминергические нейроны наиболее чувствительны к недостатку BH4. Активность GCH-1 в различных клетках и тканях также неодинакова и может быть связана с разницей в степени экспрессии нормальной и мутантной мРНК [66]. Интересно, что значительное снижение биоптерина в ЦНС (-82%) в асимптомных случаях близко к таковому у пациентов с DRD (-84%), однако разница в концентрации тирозин-гидроксилазы и дофамина (-52% и -44% соответственно у носителей и -97% и -88% соответственно у больных) существенно более заметна, что свидетельствует о критической значимости количества тирозин-гидроксилазы для выраженности клинически проявлений DRD [63].

В противоположность болезни Паркинсона, патоморфологическое исследование не находит признаков дегенерации и утраты нигральных клеток, хотя и отмечается уменьшение количества меланин-содержащих нейронов в компактной части *substantia nigra* [134]. Эти патоморфологические изменения подтверждает ПЭТ с флюородопой для визуализации дофамонового транспортера, демонстрирующее нормальные результаты при DRD [85]. Представление о DRD как об избирательной нигростриарной дофаминовой недостаточности, обусловленной генетическим дефектом метаболизма дофамина при отсутствии изменений в пуле нигральных нейронов, позволяет

определить это заболевание не как нейродегенеративное, а скорее, как биохимическое – энзимопатию, ключ к терапии которой лежит в возмещении недостатка истощающихся нейромедиаторов.

1.4.3.2 Диагностика

Нагрузочный тест с фенилаланином

Как ранее упоминалось, ВН4 является также кофактором фенилаланин-гидроксилазы. Таким образом, дефект в функционировании ВН4 может проявиться в виде гиперфенилаланинемии при гомозиготных аутосомно-рецессивных или компаунд-гетерозиготных мутациях [156]. Аутосомно-доминантная GCH-1-недостаточность ведет к селективному дефициту GCH-1 в ЦНС, но не в гепатоцитах, и не сопровождается гиперфенилаланинемией. Тем не менее, печеночная фенилаланин-гидроксилаза при дефиците ВН4 не в состоянии обеспечить нормальное превращение фенилаланина в тирозин при нагрузочных пробах. Концентрации фенилаланина и тирозина в плазме, а также соотношение фенилаланина/тирозина отклоняются от нормальных после перорального приема фенилаланина [81]. Подобный тест иногда позволяет выявить асимптомных носителей генетического дефекта, однако не гарантирует отсутствие как ложно-положительных, так и ложно-отрицательных результатов. Фенилаланиновая нагрузочная проба может применяться при дифференциальной диагностике GCH-1 и TH-дефицита: уровень фенилаланина в крови остается повышенным при недостаточности GCH-1 и существенно не меняется при нарушении метаболизма TH.

Неоптерин и биоптерин

Развести между собой GCH-1 и SR-энзимопатию позволяет исследование неоптерина и биоптерина. Неоптерин – продукт катаболизма, образующийся на первом этапе синтеза ВН4 при участии GCH-1. Биоптерин – конечный продукт метаболизма ВН4 или дигидробиоптерина (ВН2). Отсюда следует то, что

недостаточность GCH-1 закономерно проявляется уменьшением концентраций неоптерина и биоптерина в ликворе, в то время как соответствующий уровень неоптерина при дефиците SR остается нормальным, а биоптерина – повышенным [30]. Неоптерин в ликворе снижается ниже 20% от нормального уровня при DRD, что меньше этих показателей при болезни Паркинсона и других экстрапирамидных расстройствах [65]. У асимптомных носителей мутации показатели неоптерина составляют 30-40% от нормы [154].

Циклогидролаза-1 (GCH-1)

Ферментная диагностика DRD ограничивается тем фактом, что GCH-1 не экспрессируется в клетках крови и фибробластах. Исследование фитогемагглютинин-стимулированных мононуклеарных клеток крови демонстрирует снижение активности у DRD-положительных пациентов [89]. Активность GCH-1 в мононуклеарах понижается ниже 20% от нормы у пациентов и до 30-40% у асимптомных носителей [89]. Цитокин-стимулированные фибробласты помогают в исследовании продукции неоптерина и биоптерина и активности GCH-1: после стимуляции γ -интерфероном или ФНО- α концентрация неоптерина и биоптерина значительно ниже по сравнению с таковыми в нормальных фибробластах [31].

Нейровизуализация

Истощение дофамина в нейронах стриатума по данным пресинаптического дофаминергического сканирования транспортера дофамина или 18F ДОФА (*DAT imaging*) характерно для болезни Паркинсона и ювенильного паркинсонизма, однако не обнаружено при DRD. ПЭТ с флюородопой также не информативна для диагностики DRD [106]. Уменьшение популяции нигральных клеток, сопровождающееся дегенерацией дофаминергической нервной терминали, отмечается при болезни Паркинсона и ювенильном паркинсонизме, однако отсутствие соответствующих изменений

позволяет с большой точностью дифференцировать клинически схожие формы DRD и ювенильного паркинсонизма [151].

Генетика

Мутация в гене GCH-1(DYT5/DYT14) – классический пример того, как один ген играет роль в возникновении различных фенотипов: DRD и DRD-плюс. Мутации в гене DYT5 можно разделить на три следующие подгруппы: 1) аутосомно-доминантная прогрессирующая дофа-чувствительная дистония с ранним началом и выраженным терапевтическим эффектом малых доз леводопы; 2) аутосомно-рецессивная GCH-1-дефицитная фенилаланинемия с ранним дебютом, задержкой психомоторного развития, припадками и т.д., 3) компаунд-гетерозиготные мутации (выраженность клинической симптоматики варьирует) [74].

Аутосомно-доминантный тип характеризуется исключительно дистоническим гиперкинезом. Нарушения метаболизма ВН4 не столь выражены, как у пациентов с рецессивным типом наследования. При приеме малых доз леводопы отмечается значительное («драматическое») улучшение состояния. У пациентов с рецессивной мутацией отмечается значительная корреляция выраженности симптомов со степенью выраженности нарушения метаболизма ВН4 и лишь частичный терапевтический эффект прекурсоров дофамина [64]. Истощение запасов ВН4 в серотонинергических нейронах ведет к постуральной неустойчивости и ранним нарушениям походки [113].

Мутация в гене ТН. Фенотипические проявления включают: 1) прогрессирующую инфантильную энцефалопатию с задержкой двигательного развития, экстрапирамидными и глагодвигательными нарушениями и вегетативными симптомами [136]; 2) дофа-чувствительный паркинсонизм с ранним началом и хорошим терапевтическим эффектом препаратов леводопы, ограниченным развитием лекарственных дискинезий [103]; 3) типичные клинические проявления DRD [143].

Мутация в гене SR. Сепиаптерин-редуктаза катализирует превращение пирувоилтетрагидроптерин-синтазы (6-PPH4) в тетрагидробиоптерин (BH4) [30]. Снижение ее функциональной активности ведет к нехватке дофамина, серотонина, нейротоксичности. Клинические проявления не ограничиваются типичными проявлениями DRD и включают также задержку роста, гипотонию, окулогирные кризы, когнитивные нарушения, опосредованные дефицитом серотонина [20].

Транспортопатии. На сегодняшний день описаны мутации, приводящие к нарушению транспорта нейротрансмиттеров. Мутация в гене SLC6A3 (локус 5p15.3) нарушает работу дофаминового транспортера (DAT) [99]. Патологический каскад включает нарушение обратного пресинаптического захвата дофамина и как следствие – его переизбыток в синаптической щели и избыточную стимуляцию В2-рецепторов, что в конечном итоге ведет к снижению выработки дофамина. Клинические проявления обычно соответствуют фенотипу DRD-плюс, возраст дебюта обычно более ранний, возможно сочетание дистонии и паркинсонизма. Суточных колебаний двигательной активности не отмечается. Препараты леводопы дают ограниченный эффект. В постановке диагноза большую роль играет пресинаптическое дофаминергическое сканирование.

Нарушения транспорта дофамина, серотонина, адреналина и норадреналина могут вызываться дефектом везикулярного моноаминового транспортера-2 (VAMT2), кодирующегося геном SLC18A2 [137]. Клинические проявления также укладываются в рамки DRD-плюс, однако препараты леводопы неэффективны.

1.5 Лечение дистонии

На сегодняшний день, несмотря на все успехи в изучении этиологии и патогенеза дистонии, патогенетическая терапия заболевания все еще остается трудновыполнимой задачей [83]. Терапия этого заболевания в основном

остаётся симптоматической, направленной в первую очередь на улучшение качества жизни пациентов и восстановление их повседневных возможностей. Однако наиболее перспективные методы симптоматической терапии являются максимально эффективными в отношении уменьшения мышечных спазмов и коррекции дистонических поз, что ведет к уменьшению боли, сохранению функций и как следствие - улучшению качества жизни. Первыми в ряду этих методов стоят инъекции ботулинического токсина типа а (БТА) и хроническая стимуляция глубоких отделов мозга (*Deep Brain Stimulation, DBS*), пришедшие на смену лекарственным препаратам системного действия.

Ботулинотерапия основывается на терапевтическом действии сильнодействующего нейротоксина типа А, продуцируемого анаэробом *C. Botulinum* в комплексе с ассоциированными белковыми молекулами гемагглютининовой и негемагглютининовой природы, участвующим в поддержании стабильной конформационной структуры токсина и эндопептидазной активности его легкой цепи [60]. БТА обладает возможностью блокировать нервно-мышечную передачу ацетилхолина в холинергических терминалях двигательных нейронов (хемоденервация), что обеспечивает долговременную миорелаксацию, ограниченную местом введения препарата. Нормальный трафик ацетилхолина восстанавливается за счет спрутинга нервных терминалей и формирования новых синаптических контактов в течение 3-4 месяцев. Восстановление иннервации задействованных мышц к концу этого срока диктует необходимость повторных инъекций БТА. Сегодня именно этот терапевтический метод признан «золотым стандартом» в лечении ФД, в том числе резистентных по отношению к другим видам терапии [11, 75, 148]. Хороший профиль переносимости ботулинотерапии делает ее методом выбора в лечении многих двигательных расстройств [10, 49, 119, 133].

Спектр препаратов системного действия для лечения дистонии весьма широк, в него входят холинолитики, антиконвульсанты, бензодиазепины, низкопотенциальные нейролептики, ингибиторы ГАМК, серотонинергические

агонисты и антагонисты. Наибольшим терапевтическим потенциалом обладает тригексифенидил [17, 72], однако в ходе клинических испытаний было установлено значимое превосходство БГА — как в отношении эффекта, так и в отношении переносимости [22]. В отношении антиконвульсантов и нейролептиков данные об их достоверном клиническом эффекте отсутствуют (класс доказательности IV) [17].

В качестве хирургических методов лечения дистонии в настоящее время наиболее значимы хроническое интратекальное и интравентрикулярное введение баклофена (центрального миорелаксанта) — при сочетании дистонии со спастичностью и болями [18, 114], и стимуляция глубоких структур мозга. Мишенью для DBS чаще всего выступает внутренний сегмент бледного шара; билатеральное воздействие на него обеспечивает значимую редукцию симптомов дистонии и восстановление функциональной активности пациентов [98, 159]. В число прогностических факторов, определяющих эффективность хронической электростимуляции, входят меньшая тяжесть и продолжительность заболевания, более молодой возраст, наличие мутации в гене TOR1A (DYT1) [19, 152].

Глава II. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследуемых пациентов

Диссертационная работа основана на анализе результатов обследования и лечения 53 пациентов, страдающих фенотипически различными формами первичной дистонии – фокальными (ЦД), сегментарными (СД) и генерализованными (ГД). Все пациенты были обследованы и получали лечение, в том числе инъекции БТА, в поликлиническом и 5-м неврологическом отделениях ФГБНУ НЦН с 2011 по 2016 г.

У всех пациентов детально собирался анамнез, учитывавший возможные указания на вторичный характер гиперкинезов (наличие родовой травмы, отставание в раннем психомоторном развитии, перенесенные в прошлом травмы и нейроинфекции, длительный прием нейролептических препаратов). Все пациенты с подозрением на ПД прошли неврологический осмотр, выявивший характерный для дистонии экстрапирамидный синдромокомплекс. Стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования (общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки и ЭКГ) не выявили у пациентов соматической отягощенности. При наличии показаний (в первую очередь – ранний возраст дебюта клинической симптоматики: в нашем исследовании – до 40 лет) пациентам выполнялось исследование обмена меди с целью исключения гепатолентикулярной дегенерации (у всех пациентов были нормальные результаты). В соответствии с Медико-экономическими стандартами диагностики и лечения экстрапирамидных заболеваний всем пациентам также выполнялись электроэнцефалография (для исключения эпилептиформного характера гиперкинезов) и электронейромиография (исследование мышц игольчатым электродом проводилась как с целью регистрации характерного измененного паттерна двигательной активности мышц – так называемой

“залповой активности” моторных единиц, так и с целью определения мышечных мишеней для дальнейшей ботулинотерапии). Рутинные нейровизуализационные исследования (компьютерно-томографическое [КТ] и магнитно-резонансное томографическое [МРТ] исследования головного мозга в стандартных режимах) также были выполнены у всех больных для исключения какой-либо очаговой патологии (нормальные результаты).

Критериями постановки диагноза ПД и, соответственно, критериями включения в исследование, таким образом, были:

- отсутствие биохимических изменений по данным лабораторных анализов, которые указывали бы на вторичный характер дистонии;
- отсутствие анамнеза нейродегенеративного заболевания;
- отсутствия указаний на травматический и нейроинфекционный генез заболевания;
- подтверждение вышеперечисленных пунктов отсутствием фокального повреждения вещества головного мозга по данным рутинных нейровизуализационных (КТ или МРТ) и электрофизиологических обследований (ЭЭГ);
- наличие характерного паттерна мышечной активности по данным ЭМГ;
- отсутствие анамнеза лечения нейролептиками (исключение тардивного характера гиперкинезов).

Пациенты, прошедшие отбор согласно вышеуказанным критериям, прошли процедуру ДНК-диагностики после разъяснения им смысла выполнения данного исследования и подписания информированного согласия. ДНК-анализ при постановке диагноза ПД не является рутинной процедурой в силу сложности и трудоемкости процесса, длительности проведения исследования и высокой стоимости самого метода. ДНК-анализ выполняется, как правило, в случаях, требующих определения дальнейшей тактики лечения (например, уточнения целесообразности нейрохирургического лечения или

решения вопроса о длительном приеме препаратов, обладающих системным действием – главным образом, препаратов леводопы). Скрининг большой группы пациентов на наличие мутаций в трех генах ПД в нашей работе является первой работой такого масштаба в изучении генетики дистоний в восточно-европейской славянской популяции.

Клинические фенотипы ЦД и СД определялись в соответствии с имеющейся клинической симптоматикой, учитывая вовлечение в дистонические спазмы мышц определенного региона тела. ГД характеризовалась симптомокомплексом вовлечения обеих ног и как минимум еще одной области тела (по критериям A. Albanese et al., 2011) [16]. Фокальные формы (ЦД) были диагностированы у 25 (47,17%), сегментарные – у 13 (24,53%). В группу ГД вошли 15 пациентов (28,30%).

Данные о семейной отягощенности получены на основании подробно изученного семейного анамнеза больных с дистонией и обследования доступных для осмотра родственников. Семейный анамнез расценивался как положительный в тех случаях, когда по меньшей мере один родственник первой или второй степени родства имел симптомы моторных расстройств по данным персонального осмотра или представленной медицинской документации. В обследованной группе больных подтверждение семейной отягощенности имелось у 8 (15,09%): в исследование были включены две пары сибсов, и родственные пары: отец и дочь в одном семейном случае и тетка и племянница – в другом.

Основным способом лечения фокальных/сегментарных форм ПД являлись локальные инъекции препаратов БТА (Ботулинический токсин типа А – гемагглютинин комплекс [одобренные Минздравом РФ в качестве лекарственных препаратов и зарегистрированные для применения в области неврологии Ботокс, Диспорт, Ксеомин, Лантокс, Релатокс]). Большинство пациентов до начала лечения БТА получало медикаментозную терапию системного действия: в первую очередь бензодиазепины (клоназепам),

холинолитики (тригексифенидил и бипериден), миорелаксанты (толперизон, тизанидин, баклофен), в случае необходимости – антидепрессанты (флуоксетин, amitриптилин, кломипрамин), анальгетики. Подобное лечение было частично или малоэффективным, на фоне чего было прекращено многими пациентами в течение еще первого года применения. Пациенты в группе с дофа-чувствительной (ДЧД) дистонией получали многолетнюю этиотропную терапию дофа-содержащими препаратами (леводопа-карбидопа, леводопа-бенсеразид) с положительным эффектом разной степени выраженности, и также в некоторых случаях сопутствующую антидепрессантную и анксиолитическую терапию.

2.2 Методы исследования

Тяжесть клинических проявлений дистонических синдромов и их воздействие на повседневную активность пациентов за весь период наблюдения оценивались по соответствующим общепризнанным шкалам.

Для оценки тяжести ЦД использовалась шкала TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale), предложенная Consky E.S. (1994) [40]. Она разделена 3 пункта, позволяющие оценить следующие аспекты ЦД: тяжесть (0-35 баллов), инвалидизацию (0-30 баллов), боль (0-20 баллов); также оценивается общая оценка по шкале TWSTRS (0-85 баллов) суммирует баллы по 3 разделам. Начисление баллов по каждому из разделов подразумевает оценку по 6-балльной системе (0 баллов - отсутствие, 6 баллов – максимальная выраженность симптома или максимальное нарушение оцениваемой функции) для одного из указанных факторов:

1. Тяжесть дистонии:

- степень максимальной анатомической вовлеченности (ротация, латероколлис, антеро/ретроколлис, латеральный шифт, сагиттальный шифт);
- степень продолжительности (помноженная надвое);

- наличие эффекта от корригирующих жестов;
- подъем плеча или отведение его вперед;
- степень подвижности;
- время (возможность удержания головы в среднем физиологическом положении или в пределах отклонения 10° в течение минуты).

2. Инвалидизация (влияние дистонии на ежедневную активность):

- степень затруднения в работе;
- степень затруднения в повседневной активности (прием пищи, умывание, одевание);
- степень затруднения при вождении транспортного средства;
- степень затруднения при чтении;
- степень затруднения при просмотре телевизора;
- степень нарушения активности вне дома.

3. Боль:

- острота боли;
- продолжительность боли;
- степень нарушения активности в связи с болью.

Интерпретация полученных результатов подразумевает ухудшение состояния (от наилучшего к наихудшему) по мере увеличения суммы баллов (0 баллов – наилучшее состояние, 85 баллов – наихудшее).

Также для суммарной оценки мышечной дистонии использовалась шкала Берка-Фана-Марседена (BFMRS), основанная на рейтинговом принципе и позволяющая суммарно оценить степень выраженности дистонического синдрома в 9 частях тела (глаза, рот, гортань, шея, туловище, руки и ноги - отдельно с каждой стороны); суммарная оценка - от 0 до 120 баллов [33]. Шкала оценивает степень выраженности гиперкинеза по пятибальной шкале (0 баллов при отсутствии выраженности, 5 баллов - максимальная выраженность). Дополнительные баллы начисляются для кинезиогенных (индуцируемых движениями) и двигательнo-специфичных (*task-specific*, к примеру - «писчий

спазм», «спазм музыканта» и т.п.) дистоний: 1 балл — гиперкинез проявляется только при движении или выполнении характерного действия, 4 балла - персистирующая дистония в покое. Балл для туловищной и конечностной дистонии делится надвое. Отдельные баллы начисляются в зависимости от степени нарушения повседневной активности (речь, письмо, прием пищи, глотание, соблюдение гигиенических норм, одевание, ходьба) и также ранжируются от 0 (нормальная активность) до 4 баллов (полная невозможность выполнения какого-либо) действия. Подобно шкале TWSTRS, шкала BFMRS оценивает ухудшение функционального состояния пациента по мере увеличения суммы баллов (0 баллов — наилучшее состояние, 120 баллов — наихудшее состояние).

С целью оценки определяемого здоровьем качества жизни (КЖ) у больных с дистонией и выявления факторов, связанных с его ухудшением, был применен метод анкетирования с помощью неспецифического краткого опросника SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey). Пациенты были инструктированы врачом, после чего самостоятельно отвечали на вопросы предоставленной им анкеты. Опросник SF-36 состоит из 36 вопросов, разделенных на 8 шкал, которые отражают состояние физического (ФКЗ) и психического (ПКЗ) компонентов здоровья. Оценка балла ФКЗ суммируется из оценок физического функционирования (ФФ), ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (РФФ), интенсивности боли (ИБ), общего состояния здоровья (ОЗ). Оценка балла ПКЗ объединяет оценку жизненной активности (ЖА), социального функционирования (СФ), ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием (РЭФ), психического здоровья (ПЗ).

ФФ (подъем и перенос тяжестей, ходьба, подъем по лестнице, самообслуживание) позволяет оценить степень ограничения физической активности вследствие физического состояния пациента. РФФ характеризует влияние физического состояния на ролевую активность (работа, повседневная

деятельность). ИБ подразумевает ее влияние на ежедневные виды активности (работа по дому и вне дома). ОЗ - оценка пациентом собственного состояния на момент заполнения опросника и перспектив лечения.

ЖА - оценка уровня утомления и снижения жизненной активности. СФ - оценка ограничения социальной активности вследствие физического или эмоционального состояния. РЭФ демонстрирует влияние эмоционального состояния на ролевую активность (работа и повседневная деятельность). ПЗ - характеристика фона настроения и наличия периодов тревоги и депрессии.

Все вышеуказанные показатели оценивались количественно для каждого пациента в соответствии с алгоритмами, опубликованными в SF-36 Health Survey Manual & Interpretation Guide (http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html). Чем выше было значение показателя (от 0 до 100) — тем лучше оценка по избранной шкале; так сумма в 100 баллов может быть охарактеризована как «полное здоровье». Более высокий балл коррелирует с более высоким уровнем КЖ.

Для фиксации и оценки степени выраженности тревоги и депрессии применялась скрининговая госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), предложенная Zigmond и Snaith (1983) [166]. Шкала HADS, заполнявшаяся пациентами самостоятельно, состоит из 14 пунктов, оценивающих уровень тревоги и депрессии. Каждому вопросу соответствует 4 варианта ответа, которые отражают степень выраженности признака от его отсутствия (0 баллов) до наибольшей степени (3 балла).

В ходе интерпретации полученных данных учитывался суммарный показатель по каждому из разделов шкалы, максимальный балл - 21. Выделены были 3 области значений: 1) оценка 0-7 баллов - «норма», соответствующая отсутствию достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии; 2) оценка 8-10 баллов - состояние субклинически выраженной тревоги/депрессии; 3) оценка 11 баллов и выше характерна для клинически выраженную тревогу/депрессию.

Группу сравнения для оценки клинических характеристик составили 20 пациентов с фокальной (ЦД) дистонией, у которых по данным молекулярно-генетического анализа отсутствовали мутации в генах DYT1, DYT6 и DYT5.

Молекулярно-генетический анализ

Молекулярно-генетическая часть работы была выполнена на базе ДНК-лаборатории 5-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН. Всего было исследовано 145 образцов ДНК больных российской популяции с фокальными, сегментарными и генерализованными формами ПД. В обследованной группе больных подтверждение семейной отягощенности имелось у 8 (15,09%): в исследование были включены две пары сибсов, и пары отца и дочери и тетки и племянницы.

Молекулярно-генетический анализ проводился в несколько этапов. Образцы геномной ДНК были выделены из цельной крови при помощи набора для выделения Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega Cat. # A1125) на основе метода, состоящего из следующих основных этапов:

- Осаждение лейкоцитов из периферической крови;
- Разрушение плазматической и ядерной мембраны лизирующими буферами;
- Освобождение от клеточных белков высаливанием;
- Экстракция геномной ДНК из водного раствора изопропанолом;
- Отмывка полученной ДНК этанолом.

Поиск делеции GAG в гене TOR1A был осуществлен методом полимеразной цепной реакцией в режиме реального времени. Амплификацию проводили в 20 мкл реакционной среды, в состав которой входили следующие компоненты фирмы «Синтол» (Москва, Россия): буферный раствор (x10) – 2 мкл, смесь дНТФ (по 25 нмоль/мкл) – 2 мкл, MgCl₂ (25 нмоль/мкл) – 2 мкл, праймеры (10 пмоль/мкл) – по 0.5 мкл, зонды (2,5 пмоль/мкл) – по 0.3 мкл, Taq-

полимераза – 0,3 мкл, образец ДНК ($\approx 0,02$ нг/мкл) – 3 мкл, вода – до 20 мкл. Протокол реакции: 95⁰С – 120 сек, далее 45 циклов с температурно-временным режимом: плавление при 95⁰С – 15 сек, отжиг при 64⁰С – 40сек.

Образцы ДНК, показавшие отрицательный результат при тестировании на DYT1, были проанализированы по трем экзонам гена THAP1 методом прямого секвенирования. В процессе отработки ПЦР протокола также подобран оптимальный температурный режим для выбранных праймеров и определено необходимое количество циклов реакции. Пробные реакции проводились при температуре отжига праймеров 60°, 62°, 63° и 64°С на 3 образцах. Оптимальной температурой отжига праймеров для 1 экзона гена THAP1 оказалась температура 63°С, а для 2 и 3 экзонов – 62° С; количество циклов – 40.

Амплификация всех 6 экзонов гена GCH-1 была выполнена методом полимеразной цепной реакции на приборе MJ Research с наборами стандартных пар праймеров в составе реакционной смеси и при условиях ПЦР, предложенных для анализа мутаций ДЧД [89]. Анализ конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК (SSCP) экзонов гена и прямое секвенирование экзонов проводились согласно общепринятым протоколам. Рестрикционный анализ 1 экзона гена GCH-1 выполнялся по стандартной технологии с использованием рестрикционного фермента Nla III.

2.3 Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представлялись в виде среднего и стандартного отклонения, медианы и 25-го и 75-го перцентилей, минимального и максимального значений в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. В силу малого количества пациентов в выборке проверка распределения на нормальность не производилась, для сравнения использовались непараметрические критерии. Для сравнения количественных

данных в двух несвязанных между собой выборках применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения номинальных переменных в двух несвязанных совокупностях использовался критерий Хи-квадрат. Для множественных сравнений количественных данных в несвязанных выборках применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Если после проведения множественного сравнения выявлялись достоверные различия, впоследствии проводились попарные групповые сравнения с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для множественных сравнений качественных данных использовался критерий Хи-квадрат. В последствии необходимые попарные сравнения проводились с использованием критериев Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05 во всех вышеописанных попарных сравнениях. В случае множественных сравнений учитывалась поправка Бонферони.

Для графического представления данных использовались диаграммы-боксплоты с обозначенными на них медианой, 25-м и 75-м перцентилями и 1,5-м межквартильным размахом, а также значения, выходящие за пределы 1,5-го и 3-го межквартильных размахов (в случае наличия таковых).

Для исследования зависимости количественных переменных от независимых факторов и ковариат использовался многофакторный ковариационный анализ (ANCOVA), модель главных эффектов, где категориальные переменные использовались как независимые факторы, количественные – как ковариаты. Для оценки межгруппового равенства дисперсии зависимой переменной использовался критерий Ливиня, уровень значимости принимался равным 0.1. Уровень значимости для независимых факторов и ковариат принимался равным 0.05.

Глава III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были исследованы 53 пациента с различными формами первичной идиопатической дистонии [176, 178]. Фокальные формы (ЦД) были диагностированы у 25 (47,17%), сегментарные – у 13 (24,53%) пациентов. С целью стандартизации выборки пациентов нами не были включены в исследование другие распространенные варианты ФД, такие как блефароспазм или оромандибулярная дистония; наличие фокальных гиперкинезов в рамках клинической картины генерализованных и сегментарных форм учитывалось при начислении баллов по шкалам TWSTRS и BFMRS. В группу ГД вошли 15 (28,30%) пациентов. Все исследованные нами группы были однородны по возрасту ($p=0.719$, критерий Краскелла-Уоллиса) и полу ($p=0,543$, Пирсон Хи-квадрат). Средний возраст пациентов в группах ГД и СД составил 28 ([8;54] и [18;49], соответственно), в группе ЦД – 31 [18;58] лет. Гендерное распределение было следующим: в группе ГД мужчины составляли 40,0% [6], женщины 60,0% [9]; в группе СД – мужчины 23,1% [3], женщины 76,9% [10]; в группе ЦД – мужчины 40,0% [10], женщины 60,0% [15].

Проводившиеся в группах попарные сравнения выявили достоверные различия по возрасту начала заболевания, демонстрируя наиболее ранний дебют заболевания в группе с ГД. Метод попарной оценки выявил следующие статистически значимые различия в группах сравнения ГД и СД ($p=0.003$), ГД и ЦД ($p=0.000$), СД и ЦД ($p=0.001$, критерий Манна-Уитни). Так, в среднем медиана возраста дебюта при ГД составила 9 [5;11], при СД – 16 [6;26] и при ЦД – 29 [7;57] лет.

Для всех групп пациентов проводился ДНК-анализ, результаты которого представлены в Таблице 1. Так, наличие мутации в гене DYT1 было выявлено у 14 пациентов с ГД, у 7 – с СД, и у 5 – с ЦД. Наличие стандартной мутации в гене GCH-1 (DYT5) было критерием постановки диагноза ДЧД в 7 случаях СД и лишь в одном случае ГД; в силу редкой частоты встречаемости и принципиальных биохимических отличий в патогенезе нами не были

исследованы аутосомно-рецессивные формы ДЧД, равно как и формы, обусловленные мутациями в генах TH, SR и SLC6A3. Единичный, выявленный нами впервые в российской популяции, случай мутации в гене DYT6 представляется скорее казуистическим и в таблице не представлен, однако в силу своей экзаквизитности подробно разобран в качестве клинического примера. Группой сравнения в исследовании являлись 20 пациентов, у которых ДНК-анализ последовательно не выявил мутаций в генах DYT1, DYT5 и DYT6. Различия в группах по наследственной отягощенности были статистически значимы ($p=0,000$, Пирсон Хи-квадрат).

Таблица 1. Результаты ДНК-анализа при различных клинических вариантах дистонии

			Клиника		
			ГД	СД	ЦД
Генотип	DYT1 +	Количество	14	7	5
		%	93.3%	53.8%	20.0%
	DYT5 +	Количество	1	6	0
		%	6.7%	46.2%	0.0%
	Контроль	Количество	0	0	20
		%	0.0%	0.0%	80.0%

В группах с наследственно обусловленными формами дистонии также проводился демографический анализ, результаты которого представлены в Таблице 2. Было показано, что возраст дебюта заболевания был достоверно более ранним в группах с положительным анализом на носительство мутации в гене DYT1 и в гене дофа-чувствительной дистонии DYT5 ($p=0.000$, критерий Манна-Уитни).

Таблица 2. Демографический анализ наследственных форм дистонии

		Генотип			
		DYT1 +	DYT5 +	Контроль	
Возраст	Валидное N	26	7	20	
	Среднее	28	34	35	
	Стандартное отклонение	11	13	12	
	Минимум	8	19	18	
	Максимум	54	49	58	
	Медиана	28	31	36	
	Процентиль 25	22	22	26	
	Процентиль 75	33	47	43	
Возраст дебюта	Валидное N	26	7	20	
	Среднее	13	12	32	
	Стандартное отклонение	8	7	12	
	Минимум	5	6	14	
	Максимум	46	26	57	
	Медиана	11	11	32	
	Процентиль 25	8	7	23	
	Процентиль 75	16	12	40	
Пол	м	Количество	11	1	7
		%	42.3%	14.3%	35.0%
	ж	Количество	15	6	13
		%	57.7%	85.7%	65.0%

Так, из представленных данных видно, что все наследственно обусловленные формы заболевания являются формами с ранним (по критериям

EFNS, 2011) дебютом (до 40 лет): средний возраст начала болезни составлял 11 [8; 16] лет в группе пациентов с мутацией в гене DYT1 (при среднем возрасте больных 28 [8; 54] лет). В группе с ДЧД средний возраст дебюта заболевания также составлял 11 [7; 12] лет при среднем возрасте обследуемых 31 [19; 49] лет. В группе сравнения средний возраст пациентов был сопоставим с ранее охарактеризованными группами (36 [18; 58] лет), однако с четко отмеченной тенденцией к повышению возраста; возраст же дебюта значительно отличался, приходясь не на детский и подростковый возраст, как при наследственных формах болезни, а на более взрослый: 32 [23; 40] лет. Гендерные различия были распределены следующим образом: 15 [57,7%] женщин и 11 [42,3%] мужчин в группе с мутацией DYT1; 6 [85,7%] женщин и 1 [14,3%] мужчина. Такая же тенденция к преобладанию женщин сохранялась в группе контроля: 13 [65,0%] женщин и 7 [35,0%] мужчин.

Таким образом, по возрасту дебюта заболевания было показано, что спорадические формы дистонии являются преимущественно фокальными (ЦД), дебютируют в значительно более позднем возрасте и характеризуются стационарным течением с более благоприятным лечебным потенциалом. Так, попарное сравнение спорадических и наследственных форм показало, что данное утверждение справедливо для групп “DYT1+ и контроль” и “DYT5+ и контроль” ($p < 0.05$). При этом достоверных различий при оценке заданного критерия в пуле пациентов “DYT1+ и DYT5+” (все наследственно обусловленные случаи дистонии за исключением формы DYT6+) выявлено не было ($p > 0.05$).

Полиморфизм клинических проявлений и вместе с тем сложность дифференциальной диагностики первичных дистоний хорошо иллюстрируют клинические примеры [170-173, 177].

Клинический пример №1

Пациентка К., 57 лет. Предъявляет жалобы на чувство напряжения, стянутости в руках и ногах, больше слева. Из анамнеза известно, что болеет

примерно с 6 лет, когда родители отметили «косоплапость», больше в левой ноге при ходьбе. Позднее присоединилось чувство напряжения в левой руке, затем – в правых конечностях. С 13 лет наблюдается в Научном центре неврологии. С 16 лет принимает дофа-содержащие препараты с положительным эффектом, в настоящее время - наком 250 мг в сутки.

В неврологическом статусе: сознание ясное, контактна, ориентирована в месте и во времени. Фон настроения снижен. Эмоционально лабильна, тревожна. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки OD=OS, движения глазных яблок в полном объеме, поля зрения не ограничены. Конвергенция и аккомодация достаточные. Нистагма нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Расстройств чувствительности на лице нет. Лицо симметричное. Язык в полости рта и при выведении по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус незначительно повышен в дистальном отделе левой ноги; с формированием дистонической установки стопы по типу эквино-варусной деформации. Сухожильные рефлексy живые D=S. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Расстройств чувствительности не выявлено. Интеллектуально-мнестическая сфера не нарушена.

Оценка по шкале BFMRS - 19,7 (низкий суммарный балл характеризует относительную компенсацию состояния за счет минимальной анатомической вовлеченности в сочетании с полной сохранностью функциональной активности). Начисление баллов по шкале HADS: тревога - 11, депрессия - 13 («клинически выраженные»). Начисление баллов по шкале SF-36: ФФ - 68,98, РФФ - 74,07, Б - 59,06, ОЗ - 44,58, Ж - 56,93, СФ - 65,55, РЭФ - 74,11, ПЗ - 66,36, что указывает на достаточно высокий уровень социальной адаптации, включая способность к работе и повседневной деятельности, при достаточно низкой субъективной оценке общего здоровья из-за коморбидных тревоги и депрессии.

Этот случай демонстрирует наиболее типичное течение дистонии DYT5: раннее начало, дебют заболевания с нарушением ходьбы, достаточно мягкое и

постепенное развитие с тенденцией, однако, к генерализации гиперкинеза. Прием малых доз леводопы пациенткой на протяжении многих лет (при отсутствии моторных флуктуаций и дискинезий) обеспечивает выраженную стойкую компенсацию состояния, регресс неврологического дефицита до негрубых проявлений, не влияющих на самообслуживание и функциональные навыки больной.

При проведении ДНК-анализа выявлена типичная мутация – аминокислотная замена p.Arg216Ter в 6 экзоне гена GCH-1(DYT5/DYT14) (Рис. 1). Она характеризует, как отмечено выше, типичную форму болезни: аутосомно-доминантную прогрессирующую ДЧД с ранним началом и выраженным терапевтическим эффектом малых доз леводопы. Выявленное наличие нуклеотидной замены в гетерозиготном состоянии не было описано ранее у больных с ДЧД как в российской, так и в других популяциях. Выявленная замена была расценена нами как патогенетически значимая мутация, а не нормальный полиморфизм, поскольку:

- она располагается в высококонсервативной области гена GCH-1;
- эта замена приводит к замене аминокислоты;
- выявленная нами мутация и другие сходные нуклеотидные замены как в спорадических, так и семейных случаях сегрегировали с патологическим фенотипом;
- указанная замена не была обнаружена при исследовании 20 и более контрольных хромосом.

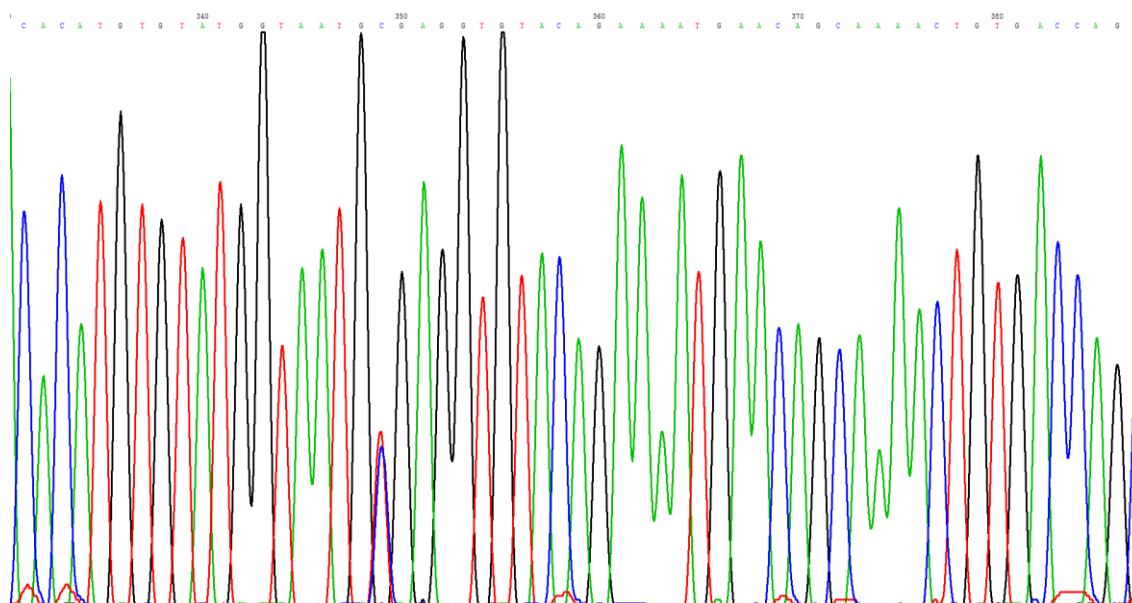


Рисунок 1. Электрофореграмма 6-го экзона гена *GCH1*, содержащего мутацию, приводящую к образованию стоп-кодона.

Клинический пример №2

Пациентка Л., 54 года. Предъявляет жалобы на дрожание в руках и ногах, возникающее при поддержании определенной позы или при движениях, изредка – дрожание голоса, нарушение почерка, «подволакивание» левой ноги (стопа при ходьбе находится в положении подошвенного сгибания, бедро поворачивается кнаружи). В возрасте 8 лет впервые появились проблемы с удержанием перьевой ручки. В возрасте 12 лет стала прихрамывать на правую ногу, родители заметили, что пальцы правой ноги находятся в согнутом положении. В ортопедическом институте им. Г. Н. Турнера был поставлен диагноз болезни Шарко-Мари-Тута, неоднократно проводилась метаболическая терапия – без эффекта. Симптоматика медленно прогрессировала – нарастали нарушения почерка, постепенно усиливалось прихрамывание правой ногой. К 25 годам произошло значительное ухудшение письма, стала писать левой рукой. Примерно 10 лет назад эпизодически стало возникать дрожание в руках. В течение следующих двух лет тремор рук усилился (стала расплескивать жидкость при удержании стакана, ложки), появилось дрожание в ногах. В 2010–2011 гг. – усиление тремора в руках и ногах, появилось «подволакивание»

левой ноги при ходьбе. В 2012 г. после электронейромиографии диагноз болезни Шарко-Мари был исключен. На фоне приема пронорана пациентка отметила временный положительный эффект в виде улучшения ходьбы. Однако в последующем снова произошло нарастание симптоматики – усилился тремор в руках и ногах, походка стала замедленной. В октябре 2013 г. была консультирована паркинсологом в МСЧ МЧС, где поставлен диагноз болезни Паркинсона и рекомендована терапия клоназепамом и накомом, на фоне которой больная отмечала некоторые субъективные улучшения. В декабре 2013 г. находилась на лечении и обследовании в ГМПБ №2, где был поставлен диагноз генерализованной дистонии, ассоциированной с постурально-кинетическим тремором кистей, проксимальных отделов верхних и нижних конечностей. В августе 2014 г. обратилась для медико-генетического консультирования в Научный центр неврологии.

В неврологическом статусе: пациентка контактна, ориентирована, мнестических и интеллектуальных нарушений на момент осмотра не выявлено. Глазные щели, зрачки D=S; движение глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметрично, язык по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус не изменен. Сухожильные рефлексy D≥S, снижены. Чувствительных расстройств нет. Выраженный «порхающий» постурально-кинетический тремор рук, с рубральным оттенком, с титубацией, D≥S; тремор обеих ног без четкой асимметрии. Координаторные пробы выполняет с выраженным интенционным дрожанием, терминальным усилением. В пробе Ромберга пошатывается. Походка с припаданием на правую ногу, с дистонической установкой правой стопы на наружный край, с циркумдукцией.

Оценка по шкале BFMRS - 41,9 (средний суммарный балл характеризует генерализованный характер дистонии при относительной социальной адаптации). Начисление баллов по шкале TWSTRS: тяжесть – 22, инвалидизация – 18, что условно отражает “среднюю” степень тяжести заболевания с умеренной степенью инвалидизации и, соответственно,

умеренным снижением трудоспособности. Начисление баллов по шкале HADS: тревога — 12, депрессия — 12 («клинически выраженные»). Начисление баллов по шкале SF-36: ФФ — 71,76, РФФ — 73,65, Б — 59,87, ОЗ — 47,13, Ж — 54,08, СФ — 67,65, РЭФ — 73,92, ПЗ — 58,76; при достаточно высокой социальной и повседневной активности пациентки, ее адаптированности низкая субъективная оценка общего здоровья также, как и в 1-м клиническом примере, объясняется клинически выраженными тревогой и депрессией.

Этот клинический случай является примером трудности дифференциального диагноза дистонии с другими заболеваниями, сопровождающимися расстройствами движений, однако манифестация заболевания с руки в возрасте 8 лет с последующим развитием генерализованной формы является характерным вариантом развития дистонии типа DYT1.

При помощи ДНК-диагностики выявлено носительство делеции GAG в гене *TOR1A*. Делеция трех нуклеотидов в кодирующей области гена *TOR1A* является типичной для данного фенотипа, и единственной мутацией, облигатно приводящей к развитию неврологической симптоматики.

Клинический пример №3

Пациентка Д., 28 лет. Пациентка обратилась с жалобами на произвольный наклон головы к левому плечу в сочетании с запрокидыванием головы назад. Начало заболевания острое, после перенесенного стресса. В связи с отсутствием эффекта от консервативной терапии (миорелаксанты, М-холинолитики, бензодиазепины) была начата терапия препаратами ботулинотоксина типа А (диспорт 500 ЕД), что позволило уменьшить выраженность дистонического гиперкинеза.

В неврологическом статусе: сознание ясное, контактна, ориентирована в месте и во времени. Фон настроения снижен. Эмоционально лабильна, тревожна. Менингеальных знаков нет. Глазные щели, зрачки OD=OS, движения глазных яблок в полном объеме, поля зрения не ограничены. Конвергенция и

аккомодация достаточные. Нистагма нет. Точки выхода тройничного нерва безболезненны. Расстройств чувствительности на лице нет. Лицо симметричное. Язык в полости рта и при выведении по средней линии. Парезов нет. Мышечный тонус в конечностях не изменен. Левосторонний латероретроколлиз, тремор головы по типу “нет-нет”, усиливающийся при удержании головы в среднем физиологическом положении; легкий поструральный тремор кистей рук. Сухожильные рефлексы живые D=S. Патологических знаков нет. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. В пробе Ромберга устойчива. Расстройств чувствительности не выявлено. Интеллектуально-мнестическая сфера не нарушена.

Оценка по шкале BFMRS — 27,4 (значительная компенсация состояния; клинические проявления гиперкинеза могут быть расценены как “легкая степень ЦД”). Начисление баллов по шкале TWSTRS: тяжесть – 21, инвалидизация – 14 (значения, условно характеризующие “среднюю степень тяжести” заболевания). Начисление баллов по шкале HADS: тревога — 11 (“клинически выраженная”), депрессия — 10 («субклинически выраженная»). Начисление баллов по шкале SF-36: ФФ — 69,76, РФФ — 75,11, Б — 65,12, ОЗ — 46,04, Ж — 56,23, СФ — 67,47, РЭФ — 79,35, ПЗ — 57,71; оно отражает достаточно высокий уровень социальной и повседневной активности пациентки при субъективно низкой оценке общего здоровья в силу клинически выраженной тревоги.

В результате проведенного мутационного скрининга в кодирующей области 3 экзона гена THAP1 выявлена гетерозиготная миссенс-мутация с.424А > G, p.T142A (Рис.2). На рис. 3 приведен фрагмент сиквенса, содержащий данную мутацию.

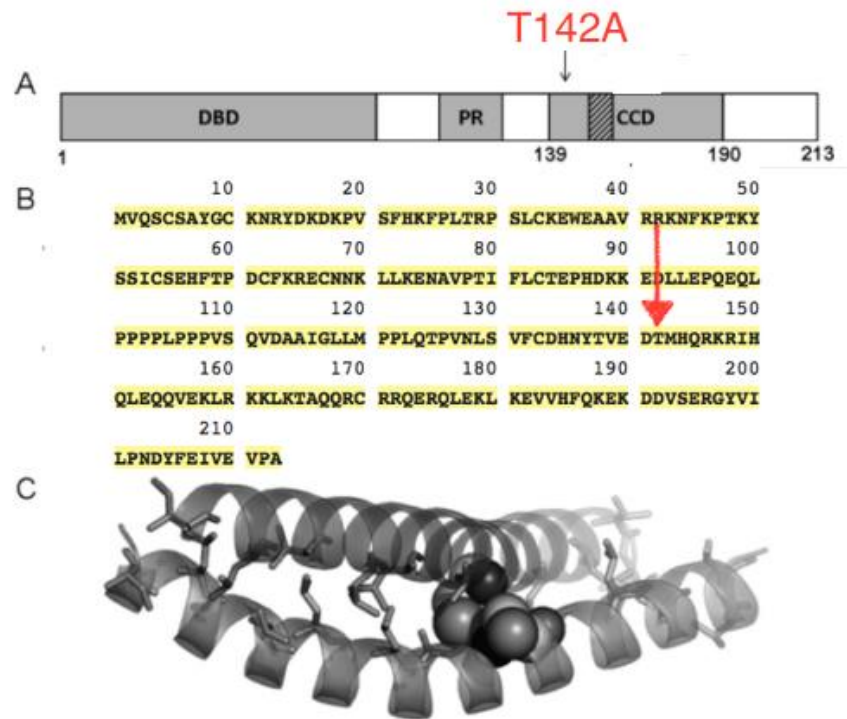


Рисунок 2. Характеристика мутации T142A

A – схематическое изображение белка THAP1, DBD – ДНК-связывающий домен, PR – пролин-богатая область, CCD – coiled-coil домен, штрих – область, несущая NLS последовательность.

B – последовательность аминокислот в белке THAP1, стрелкой указана аминокислота, в которой произошла замена.

C – модель гомодимеризации THAP1.

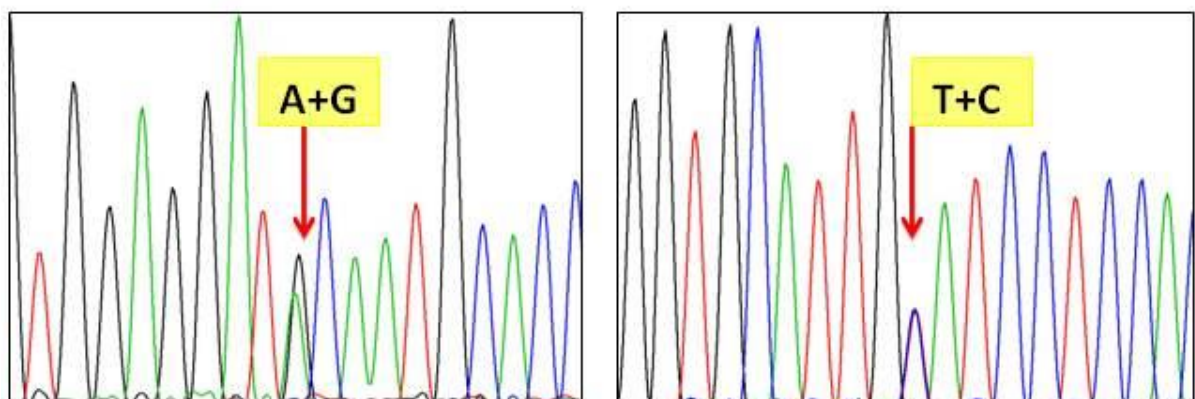


Рисунок 3. Фрагмент секвенирования, содержащий с.424A > G

A – запись с прямого праймера; B – запись с обратного праймера.

Данная мутация локализована в области coiled-coil домена белка TНAP1 (рис.2), предположительно отвечающего за формирование олигомерных комплексов для повышения транскрипционной активности [22]. Выявленная мутация не нова, ранее она уже описывалась итальянскими исследователями как ассоциированная с фокальной ларингеальной дистонией с поздним началом [23]. Следует отметить, что цервикальная дистония не является типичной формой среди больных с DYT6-дистонией, и встречается лишь в четверти всех случаев этой моногенной формы. Дизартрия и дисфония, встречающиеся в 65% случаев при наличии мутаций в гене TНAP1, у нашей пациентки не обнаружены.

В задачи исследования также входила оценка качества жизни пациентов с различными формами первичной дистонии и влияние на нее таких характеристик болезни, как возраст дебюта, длительность течения заболевания, его тяжесть и степень обусловленной им инвалидизации. Результат обработки количественных данных представлен в Таблице 3. Для проверки равенства медиан нескольких выборок был использован критерий Краскелла-Уоллиса.

Таблица 3. Множественные сравнения. Количественные данные.

Критерий Краскелла-Уоллиса

	BFMRS	TWSTRS тяжесть	TWSTRS инвалидизация	HADS тревога	HADS депрессия	SF-36 - ФФ	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - ОЗ	F-36 - Ж	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Chi-Square	30.528	27.340	27.546	20.499	19.750	3.822	28.965	8.105	.938	25.433	13.909	27.014	24.006
df	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.000	.000	.000	.000	.000	.148	.000	.017	.626	.000	.001	.000	.000

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

Уровень $p < 0.05$ указывает на то, что тяжесть состояния больного ПД (независимо от наследственной отягощенности) подвержена в равной степени влиянию многочисленных факторов, отражающих, в первую очередь, тяжесть самого заболевания и степень обусловленной им инвалидизации, при значительной роли таких факторов, как наличие коморбидных психоэмоциональных нарушений (тревоги и депрессии) и их влияния на КЖ. Показано наибольшая зависимость КЖ пациентов с дистонией от уровня физического и психического компонентов здоровья. При этом степень социальной адаптации пациентов, выражающаяся в возможности работать и вести повседневную деятельность (показатели РФФ и Б), для них являлась более значимой, нежели общая субъективная оценка своего здоровья на момент обследования (ФФ и ОЗ). Психический компонент здоровья (ПКЗ), отражающий психический и эмоциональный статус пациента (показатели Ж, СФ, РЭФ, ПЗ), не уступает по своей значимости тем ограничениям физической активности, которые накладывает болезнь.

Статистический анализ позволяет убедиться в том, что генерализованные формы идиопатической дистонии характеризуются дебютом в раннем (преимущественно детском) возрасте, наиболее тяжелым течением и наиболее выраженными показателями социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни во всех исследованных группах пациентов. В нашем исследовании все генерализованные формы обусловлены характерной мутацией в гене DYT1, за исключением одного случая DYT5-положительной дистонии (*Клинический пример №1*), характеризовавшейся сравнительно более мягким течением и умеренными показателями ухудшения КЖ. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню указанного признака (степень генерализации дистонии) проводились попарные сравнения с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Группа пациентов с ГД при сравнении с группой СД достоверно отличалась практически по всем оцениваемым показателям (Таблица 4). Для

больных с генерализованной формой дистонии были характерны более высокие суммарные баллы по шкалам BFMRS и TWSTRS, что свидетельствует о большей анатомической распространенности гиперкинезов, более тяжелом состоянии и большей степени инвалидизации. Более низкое качество жизни в группе пациентов с ГД также объясняется и статистически заметным преобладанием в этой группе клинически выраженных тревоги и депрессии. Следует также отметить, что единственным параметром, по которому не было существенных различий между двумя группами, была интенсивность боли (ИБ) как один из критериев физического компонента здоровья (ФКЗ).

Таблица 4. Попарные сравнения генерализованной и сегментарной форм дистонии

	BFMRS	TWSTRS тяжесть	TWSTRS инвалидизация	HADS тревога	HADS депрессия	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - Ж	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Mann-Whitney U	3.000	.000	.000	31.000	28.500	14.000	89.500	14.500	37.000	49.500	16.000
Wilcoxon W	58.000	10.000	10.000	122.000	119.500	134.000	209.500	134.500	157.000	169.500	136.000
Z	-4.003	-2.998	-2.978	-3.104	-3.194	-3.848	-.369	-3.824	-2.787	-2.211	-3.755
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.003	.003	.002	.001	.000	.712	.000	.005	.027	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000	.001	.001	.002	.001	.000	.717	.000	.004	.025	.000

Количественные данные. Критерий Манна-Уитни

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

Еще заметнее были различия между генерализованной и фокальной (в нашем исследовании - цервикальной) формами ПД (Таблица 5). Группы достоверно различались между собой по всем оцениваемым параметрам, что демонстрирует значительные отличия между этими двумя нозологическими

вариантами дистонии и по тяжести заболевания, и по степени инвалидизации, и по наличию коморбидных тревоги и депрессии, и по КЖ. Эти различия между двумя формами дистонии объясняет необходимость более комплексного подхода в лечении генерализованной дистонии в силу ее большей тяжести и более существенного снижения уровня социальной адаптации у пациентов, у которых утрата социальной активности (в том числе - невозможность работать и самостоятельно справляться с повседневными обязанностями) ведет к ухудшению не только физического, но и психического компонента здоровья и выражается в большом уровне психо-эмоциональных нарушений.

Таблица 5. Попарные сравнения генерализованной и цервикальной форм дистонии

	BFMRS	TWSTRS тяжесть	TWSTRS инвалидизация	HADS тревога	HADS депрессия	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - Ж	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Mann-Whitney U	2.000	3.500	2.000	31.500	34.500	2.000	99.000	17.000	64.000	3.000	22.000
Wilcoxon W	327.000	328.500	327.000	356.500	359.500	122.000	219.000	137.000	184.000	123.000	142.000
Z	-5.186	-5.042	-5.081	-4.400	-4.301	-5.183	-2.473	-4.764	-3.451	-5.155	-4.624
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.013	.000	.001	.000	.000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.013	.000	.000	.000	.000

Количественные данные. Критерий Манна-Уитни

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

При попарном сравнении сегментарных и фокальных форм дистонии столь значимых различий между двумя группами выявлено не было (Таблица 6). Так, группы практически сопоставимы как по тяжести заболеваний и степени формируемой им утраты трудоспособности, так и практически не

различаются ни по уровню коморбидных заболеваний, ни по различным аспектам КЖ. Единственными показателями, достоверно различающимися в двух группах, были интенсивность боли (ИБ) и ее преобладание в группе ЦД, и различия эмоционального состояния и его влияния на ролевую активность (работу и повседневную деятельность).

Таблица 6. Попарные сравнения сегментарной и цервикальной форм дистонии

	BFMRS	TWSTRS тяжесть	TWSTRS инвалидизация	HADS тревога	HADS депрессия	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - Ж	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Mann-Whitney U	92.000	36.000	38.500	130.500	146.000	132.000	92.000	138.500	127.000	84.000	144.500
Wilcoxon W	417.000	46.000	48.500	455.500	471.000	223.000	183.000	229.500	218.000	175.000	235.500
Z	-1.205	-.894	-.733	-.998	-.516	-.939	-2.170	-.739	-1.093	-2.416	-.554
Asymp. Sig. (2-tailed)	.228	.371	.463	.318	.606	.348	.030	.460	.275	.016	.580
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.240	.408	.482	.329	.627	.361	.030	.465	.286	.015	.584

Количественные данные. Критерий Манна-Уитни

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

Попарные сравнения проводились также при оценке групп с наследственной отягощенностью и группы контроля (спорадические случаи дистонии) (Таблица 7). В нашем исследовании были получены данные о достоверных различиях в этих группах по следующим параметрам: степень генерализации дистонического гиперкинеза, тяжесть заболевания и вызванная им степень инвалидизации, степень выраженности коморбидных тревоги и депрессии, физический и психический компоненты здоровья. При этом не было получено статистически значимых различий в оценке пациентами своего

физического функционирования (ФФ), общего здоровья (ОЗ) и жизненной активности в целом (Ж).

Таблица 7. Множественные сравнения наследственных форм и группы контроля

	BFMRS	TWSTRS тяжесть	TWSTRS инвали- дизация	HADS тревога	HADS депресси я	SF-36 - ФФ	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - ОЗ	F-36 - Ж	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Chi-Square	23.322	5.623	4.937	6.140	7.245	.794	21.096	32.166	.265	5.335	8.367	10.18 6	9.955
df	2	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.000	.018	.026	.046	.027	.672	.000	.000	.876	.069	.015	.006	.007

Количественные данные. Критерий Краскелла-Уоллиса

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

В ходе исследования было показано, что по мере нарастания степени генерализации дистонии отмечается соответственно ухудшение клинических проявлений, что отражается в тяжести заболевания и его влиянии на качество жизни пациента (Рисунок 4). Различия оценки клинических проявлений дистонии по шкале BFMRS демонстрирует достоверное нарастание суммарной тяжести гиперкинеза в зависимости от степени генерализации. Так, показано нарастание тяжести заболевания по мере возрастания генерализации от фокальных форм (в данном случае ЦД) к ГД (ГД – 44,5 [43,8; 46,9], СД – 30,2 [24,8; 33,8], ЦД – 27,08 [25,9; 29,5]) ($p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

Одномерное распределение вероятностей показано на боксплотах. На диаграмме показаны медианы значений, нижний и верхний квартили, минимальное и максимальное значение выборки.

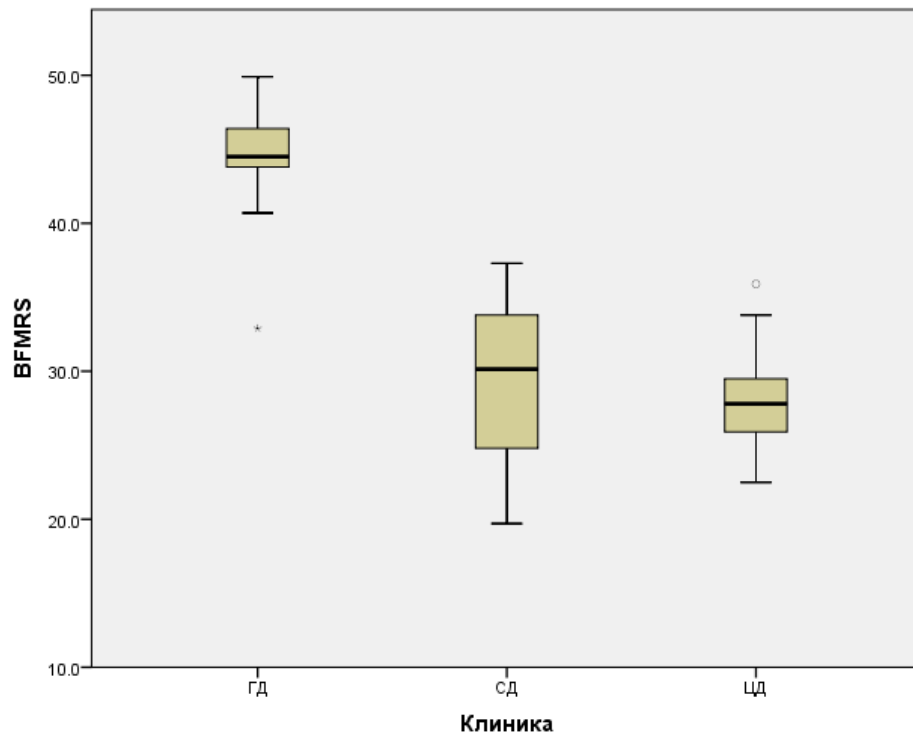


Рисунок 4. Зависимость тяжести дистонии от степени генерализации (BFMRS)

Оценка показателей шкалы TWSTRS (Toronto Western Spasmodic Torticollis Scale) по 2-м разделам (тяжесть и инвалидизация) также показала увеличение балла по градиенту от фокальных форм к генерализованным. При оценке параметра “тяжесть” у пациентов с ГД средняя оценка составила 29,1 [22,0; 33,00]; различия по этому разделу были минимальны в группах, где цервикальная вовлеченность была одним из компонентов сегментарного гиперкинеза (18,5 [16,0; 20,0]) или была единственным симптомом (фокальные формы - ЦД) (19,0 [15,0; 23;0] (Рисунок 5). Сопоставимые тенденции также выявлены для параметра “инвалидизация”, где распределение значений было следующим: ГД – 22,5 [18,0; 28,0], СД – 12,0 [9,0; 17,0], ЦД – 13,0 [10,0; 19,0] ($p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса) (Рисунок 6).

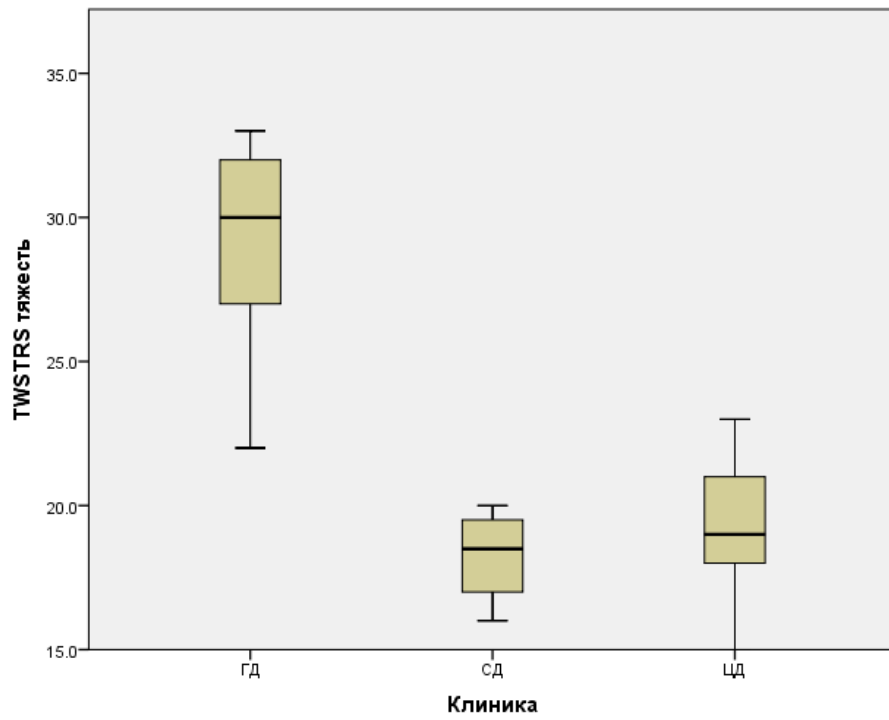


Рисунок 5. Зависимость тяжести дистонии от степени генерализации (TWSTRS)

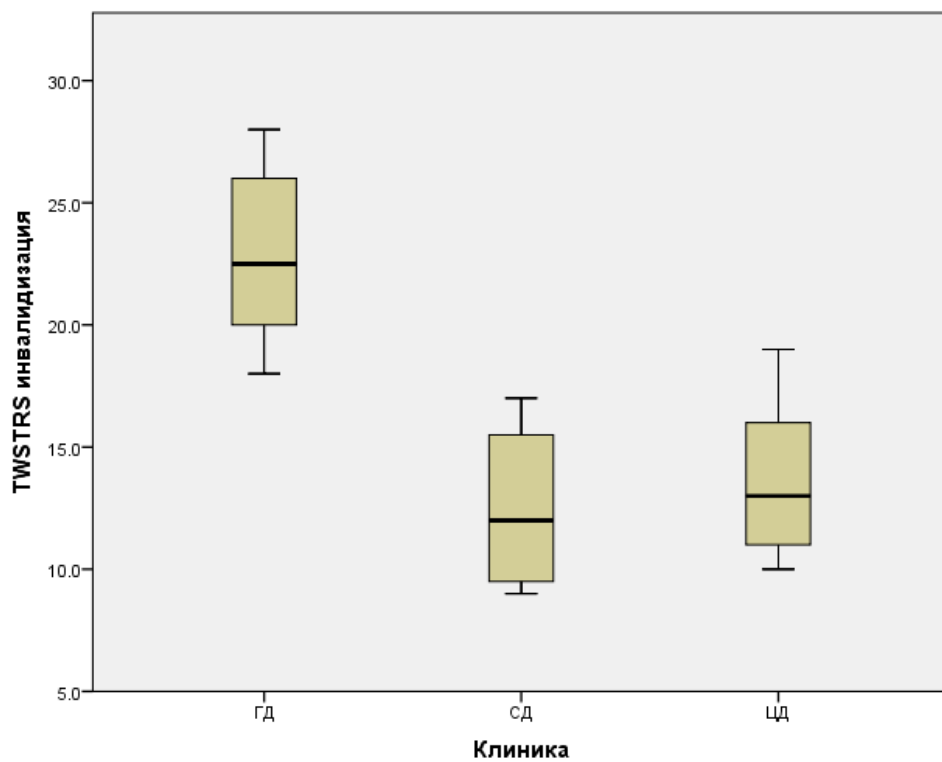


Рисунок 6. Зависимость инвалидизации от степени генерализации (TWSTRS)

Попарные сравнения наследственных форм дистонии между собой и с группой контроля демонстрируют следующие закономерности. Так, оцениваемый параметр суммарной оценки дистонии по шкале BFMRS был выше в группе сравнения “DYT1+ и DYT5+” (Таблица 8) ($p < 0.05$, критерий Манна-Уитни) в которой также отмечались наиболее низкие значения баллов по следующим показателям КЖ: ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность – работу и выполнение повседневных обязанностей; низкие показатели по этой подшкале указывали на то, что повседневная деятельность пациента существенно ограничена его физическим состоянием) и боль (оценка интенсивности боли и ее влияния на способность к повседневной деятельностью, в том числе - работу по дому и вне дома; низкие показатели по этой подшкале указывают на значительное ограничение болевым синдромом активности пациента). Следует также обратить особое внимание на наличие статистически достоверных различий в КЖ по всем оцениваемым аспектам (для группы “DYT1+ и Контроль”) (Таблица 9) и достоверное различие в группе “DYT5+ и Контроль” (Таблица 10) лишь по параметру РЭФ (ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; оценивалась степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности – включая большие затраты времени, уменьшение объема проделанной работы, снижение ее качества и т.п.; низкие показатели по этой подшкале интерпретировались как ограничения в выполнении повседневной работы, обусловленные ухудшением эмоционального состояния) ($p < 0.05$, критерий Манна-Уитни). Последнее связано главным образом с многолетним, хроническим течением дофа-зависимой дистонии на протяжении всей жизни пациентов, что не вызывало выраженной инвалидизации, однако влияло на КЖ в силу эмоционально-аффективных нарушений у пациентов за счет “неизлечимости” заболевания и необходимости пожизненного, строгого следования схеме приема препаратов

леводопы. Именно в группе пациентов с дофа-зависимой дистонией отмечалась наиболее стойкая приверженность проводимому лечению (ежедневный пероральный прием препаратов леводопы), что объясняется стойкой компенсацией имеющегося неврологического дефицита на фоне терапии и ощутимой разницей в неврологическом статусе пациентов с лечением и вне его.

Таблица 8. Попарные сравнения DYT1+ и DYT5+

	BFMRS	HADS тревога	HADS депрессия	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Mann-Whitney U	17.000	83.500	60.000	23.500	23.500	55.000	86.500	49.000
Wilcoxon W	45.000	111.500	88.000	374.500	374.500	406.000	114.500	400.000
Z	-3.118	-.334	-1.371	-2.973	-2.973	-1.586	-.198	-1.850
Asymp. Sig. (2-tailed)	.002	.739	.170	.003	.003	.113	.843	.064
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.001	.747	.183	.002	.002	.120	.846	.067

Количественные данные. Критерий Манна-Уитни

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

Таблица 9. Попарные сравнения DYT1+ и группы контроля

	BFMRS	TWSTR S тяжесть	TWSTRS инвалидизация	HADS тревога	HADS депрессия	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Mann-Whitney U	45.500	133.000	139.000	152.500	142.000	69.500	17.000	136.000	146.000	125.000
Wilcoxon W	255.500	343.000	349.000	362.500	352.000	420.500	368.000	487.000	497.000	476.000
Z	-4.495	-2.371	-2.222	-2.405	-2.636	-4.222	-5.385	-2.748	-2.526	-2.992
Asymp. Sig. (2-tailed)	.000	.018	.026	.016	.008	.000	.000	.006	.012	.003

Количественные данные. Критерий Манна-Уитни

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

Таблица 10. Попарные сравнения DYT5+ и группы контроля

	BFMRS	HADS тревога	HADS депрессия	F-36 - РФФ	F-36 - Б	F-36 - СФ	F-36 - РЭФ	F-36 - ПЗ
Mann-Whitney U	69.500	44.500	65.500	64.500	38.000	57.500	14.000	59.500
Wilcoxon W	97.500	254.500	275.500	92.500	66.000	85.500	42.000	269.500
Z	-.028	-1.429	-.252	-.304	-1.772	-.692	-3.099	-.581
Asymp. Sig. (2-tailed)	.978	.153	.801	.761	.076	.489	.002	.561
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.978	.162	.808	.766	.081	.498	.001	.570

Количественные данные. Критерий Манна-Уитни

$P < 0.05$: группы достоверно различались

$P > 0.05$: достоверных различий между группами нет

Важной составляющей оценки КЖ пациентов с дистонией являлся анализ тревожно-депрессивного синдрома и его связи с другими характеристиками болезни. Уровень тревоги и депрессии по шкале HADS нарастал от субклинически выраженных проявлений (8-10 баллов) к клиническим (11 баллов и выше), также коррелируя со степенью анатомической вовлеченности: для группы ГД уровень тревоги составил 12 [11; 13] (Рисунок 7), уровень депрессии — 14 [11; 17] (Рисунок 8); соответственно, для группы СД — 10 [8; 11] и 9 [7; 11], для ЦД — 9 [8; 10] и 8 [7; 9] ($p < 0.05$, критерий Манна-Уитни).

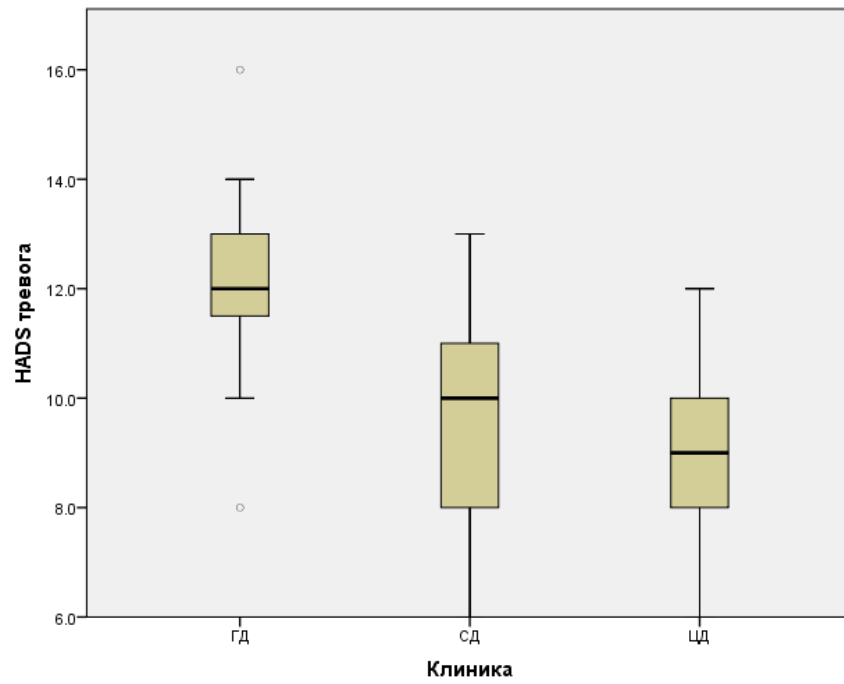


Рисунок 7. Зависимость уровня тревоги от степени генерализации дистонии

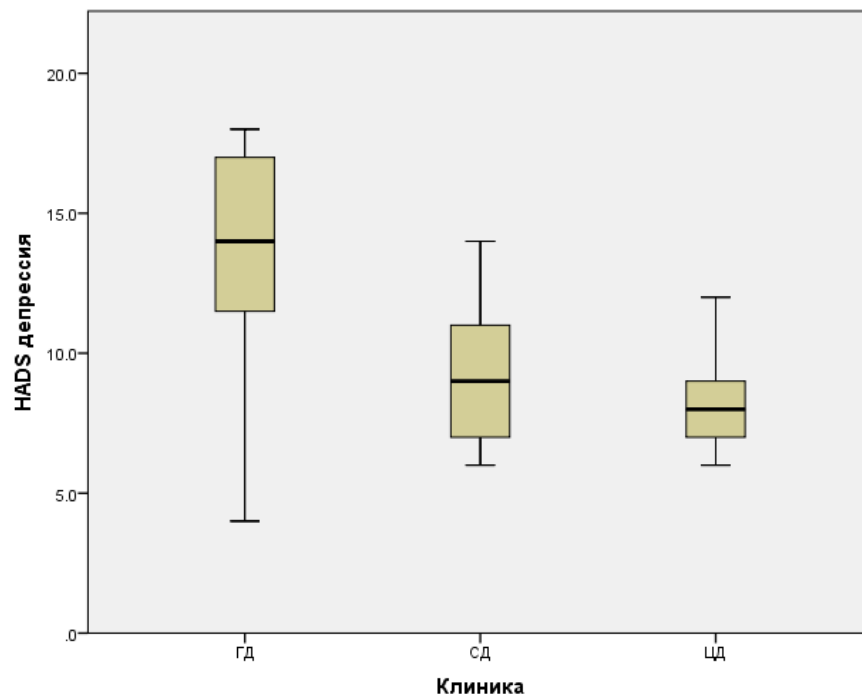


Рисунок 8. Зависимость уровня депрессии от степени генерализации дистонии

Качество жизни больных совокупно (включая социальные и психологические нарушения) оценивалось по опроснику SF-36. Опросник отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами

жизнедеятельности опрашиваемого, на которые влияет состояние здоровья. SF-36 насчитывает 36 вопросов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы составлены таким образом, что чем выше значение показателя (от 0 до 100), тем лучше оценка по избранной шкале. Из них формируют два параметра: психологический и физический компоненты здоровья.

По мере нарастания степени генерализации дистонии отмечалось соответственно ухудшение клинических проявлений, что отражалось в тяжести заболевания и его влиянии на качество жизни пациента (Рисунки 9, 10). Анализ характеристик связанного со здоровьем КЖ (шкала SF-36) показал наличие статистической тенденции относительно более высоких оценок ПКЗ и ФКЗ у больных с поздним началом дистонии. Для психического компонента здоровья: ГД – 57,18 [56,45; 58,26], СД – 62,26 [58,65; 64,68], ЦД – 63,28 [60,12; 65,02]; для физического компонента здоровья: ГД – 46,02 [45,25; 46,78], СД – 45,56 [42,94; 47,17], ЦД – 45,36 [43,98; 46,97]; ($p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

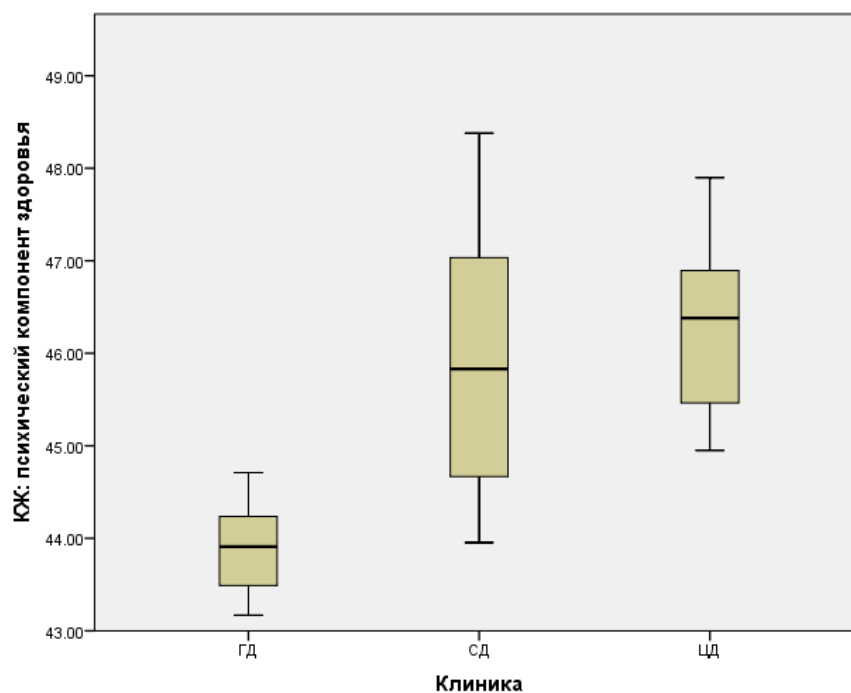


Рисунок 9. Зависимость ПКЗ от степени генерализации дистонии

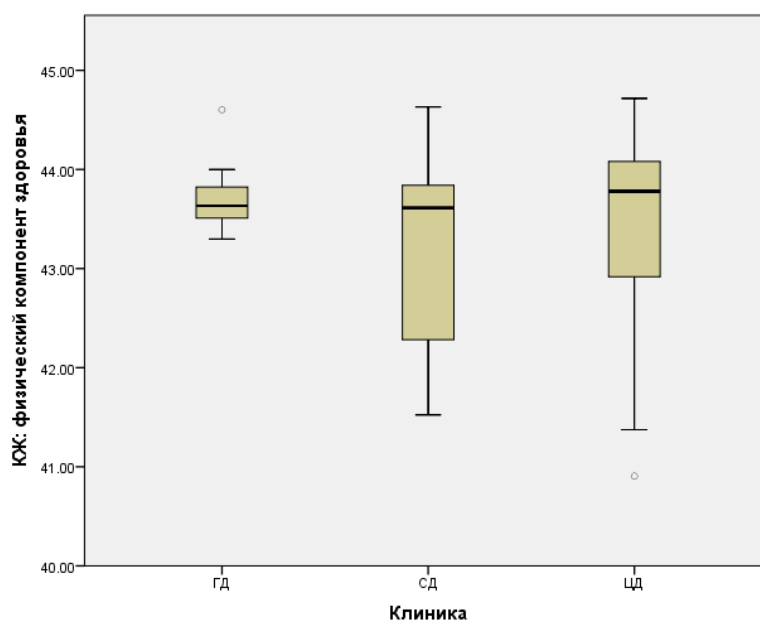


Рисунок 10. Зависимость ФКЗ от степени генерализации дистонии

Вместе с суммарной оценкой интегративных показателей психического и физического компонентов КЖ, детальный анализ статистически значимой зависимости баллов от клинических проявлений был выведен для каждой из шкал отдельно. Графики построены только для тех параметров, по которым при

исследовании критерием Краскелла-Уоллиса получились достоверные различия между тремя группами.

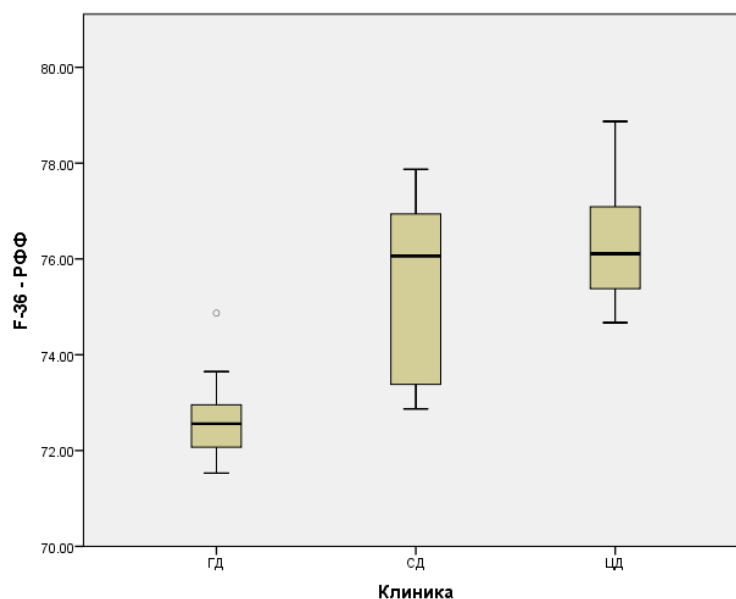


Рисунок 11. Влияние степени генерализации дистонии на РФФ

Ролевое физическое функционирование (РФФ) - показатель, демонстрирующий роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности, отражает степень, в которой здоровье лимитирует выполнение обычной деятельности, т.е. характеризует степень ограничения выполнения работы или повседневных обязанностей теми проблемами, которые связаны со здоровьем: чем выше показатель, тем меньше, по мнению пациента, проблемы со здоровьем ограничивают его повседневную деятельность. Низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что повседневная деятельность существенно ограничена физическим состоянием здоровья. На Рисунке 11 показана зависимость РФФ от степени генерализации дистонии: наглядно отражено возрастание значения и, как следствие, более высокое КЖ по мере уменьшения степени генерализации (ГД - 72,56 [71,98; 72,98], СД - 76,06 [73,38; 76,94], ЦД — 76,11 [75,38; 77,09], $p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса). Широкий диапазон значений РФФ при СД коррелирует с вариабельностью анатомической вовлеченности при этой форме дистонии.

Очевидно, что минимальная степень генерализации (фокальная форма) характеризуется наиболее высоким показателем оцениваемого параметра.

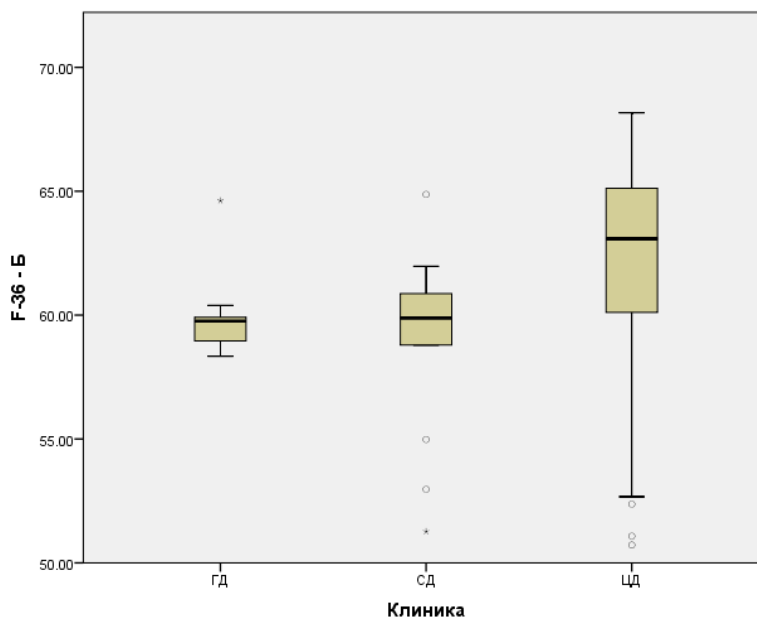


Рисунок 12. Влияние степени генерализации дистонии на ИБ

Шкала боли (ИБ) оценивает интенсивность болевого синдрома и его влияние на способность к нормальной деятельности, включая работу по дому и вне его в течение последнего месяца: чем выше показатель, тем меньше, по мнению пациента, болевых ощущений он испытывал. Низкие значения шкалы свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает физическую активность пациента. На Рисунке 12 видно, что пациенты с ЦД значительно меньше испытывали связанные со своим заболеванием болевые ощущения, нежели пациенты с ГД, что отражалось в более высокой оценке ими КЖ (ГД - 59,76 [58,86; 59,96], СД - 59,88 [58,79; 60,87], ЦД — 63,08 [60,11; 65,12], $p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

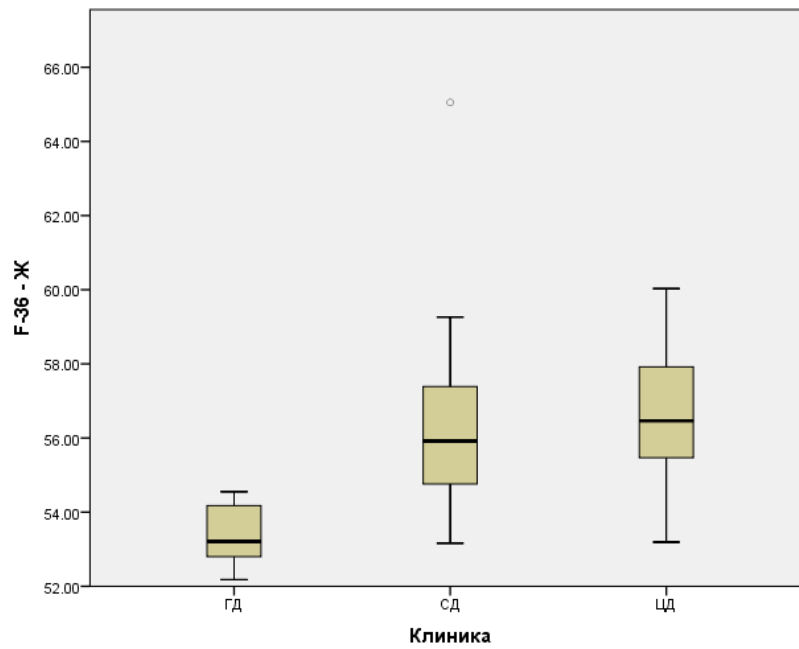


Рисунок 13. Влияние степени генерализации дистонии на ЖА

Жизненная активность (ЖА) подразумевает оценку ощущения пациентом себя полным сил и энергии. Низкие баллы отражают степень утомления исследуемых, снижении их жизненной активности. Статистически достоверно более низкие показатели этого параметра у пациентов с ГД отражают более низкое значение ПКЗ при высокой степени генерализации дистонии (Рисунок 13) (ГД - 53,21 [52,57; 54,27], СД - 55,92 [54,76; 57,39], ЦД — 56,46 [55,47; 57,92], $p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

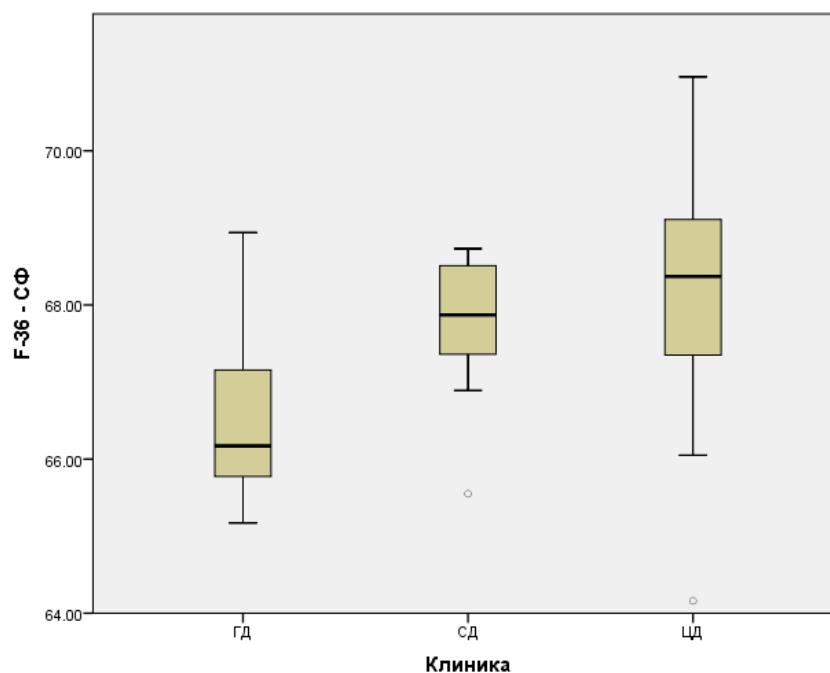


Рисунок 14. Влияние степени генерализации дистонии на СФ

Шкала социального функционирования — (СФ) — оценивает удовлетворенность пациентов уровнем их социальной активности (включая общение, проведение времени с друзьями, семьей, соседями, в коллективе) и демонстрирует степень, в которой физическое или эмоциональное состояние пациента их ограничивает: чем выше показатель, тем выше социальная активность за последние 4 недели. Низкие баллы соотносятся со значительным ограничением социальных контактов, снижением уровня общения в связи с ухудшением здоровья. Пациенты с фокальными (ЦД) и сегментарными (СД) формами дистонии в целом более высоко оценивают свою социальную адаптацию, что демонстрирует разрыв между соответствующими показателями у них и у пациентов с ГД (Рисунок 14) (ГД - 66,17 [65,69; 67,24], СД - 67,87 [67,36; 68,51], ЦД — 68,37 [67,35; 69,11], $p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

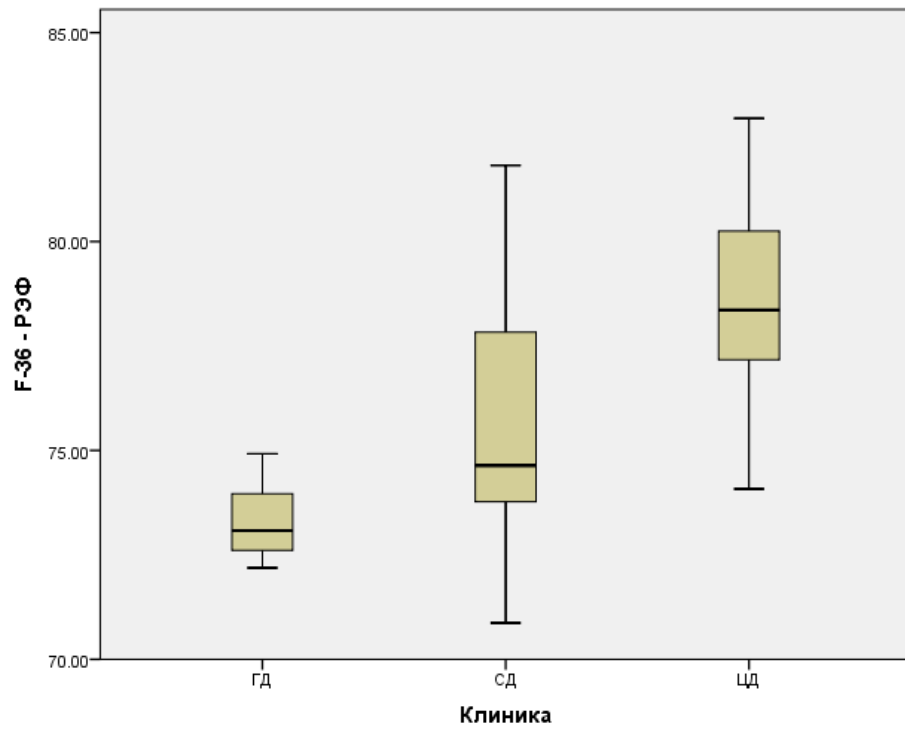


Рисунок 15. Влияние степени генерализации дистонии на РЭФ

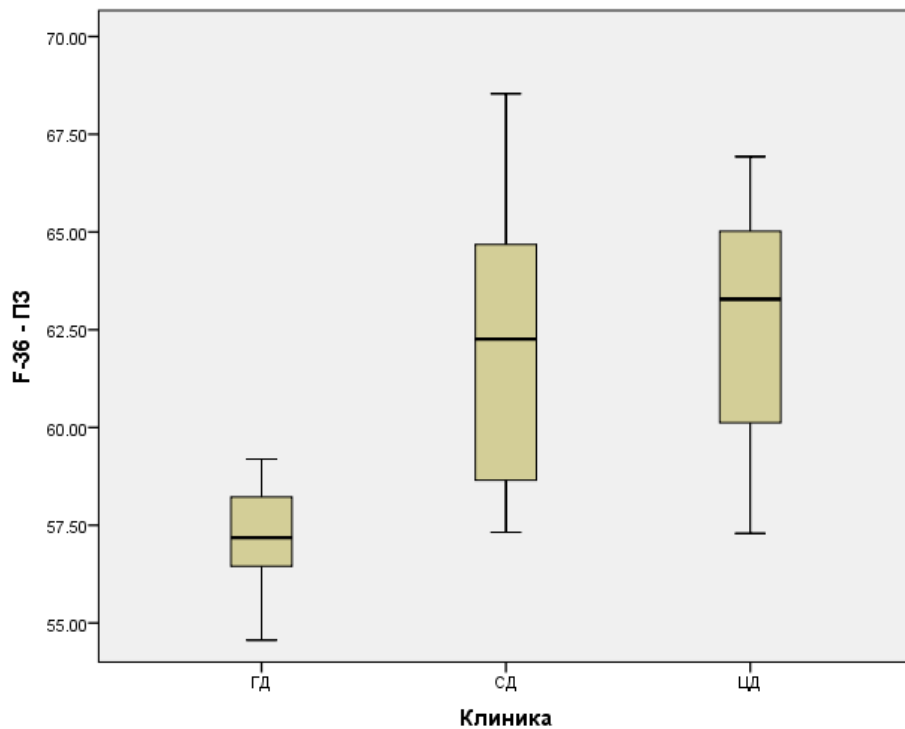


Рисунок 16. Влияние степени генерализации дистонии на ПЗ

Рольное эмоциональное функционирование — (РЭФ) - демонстрирует оценку степени, в которой эмоциональное состояние нарушает выполнение

работы или другой обычной повседневной деятельности, в том числе - большие затраты времени на их выполнение, уменьшение объема сделанной работы, снижение ее качества: чем выше показатель, тем меньше эмоциональное состояние ограничивает повседневную активность пациента. На Рисунке 15 показаны существенные различия по этому критерию между пациентами с ГД с одной стороны и пациентами с СД и ЦД — с другой: суммарный балл по РЭФ был ощутимо ниже у пациентов с ГД (73,08 [72,56; 74,01]), что характеризовало большее влияние эмоциональных проявлений на КЖ у них по сравнению с группами СД (74,64 [73,77; 77,83]) и ЦД (78,36 [77,17; 80,25]) ($p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

Психологическое здоровье — (ПЗ) — характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, оценивает общий показатель положительных эмоций. Чем выше данный параметр, тем большее время пациенты чувствовали себя спокойными, умиротворенными в течение последнего месяца. Низкие показатели связаны с наличием депрессивных, тревожных состояний, психологическим неблагополучием. Продемонстрированные на Рисунке 16 различия по данному аспекту КЖ коррелируют с ранее описанной зависимостью уровня тревоги и депрессии от степени генерализации дистонии (Рисунки 7 и 8). Так, пациенты с ГД оценивают свое психологическое здоровье как более низкое, в то время как в группах СД и ЦД не только отмечается более высокий суммарный балл, но и минимальны внутренние различия по оцениваемому параметру (ГД – 57,18 [56,45; 58,26], СД – 62,26 [58,65; 64,68], ЦД – 63,28 [60,12; 65,02]) ($p < 0.05$, критерий Краскелла-Уоллиса).

Многофакторный ковариационный анализ

Многофакторный анализ позволяет проверить влияние нескольких факторов на зависимую переменную. Для оценки межгруппового равенства дисперсии зависимой переменной использовался критерий Ливиня, уровень значимости принимался равным 0.1. Уровень значимости сходимость модели и входящих в

нее независимых факторов и ковариат принимался равным 0.05. Использованный метод помог определить факторы, модифицирующие клиническую картину и течение заболевания (оцененные по шкалам BFMRS, TWSTRS, F-36): психоэмоциональное состояние и депрессия оказывают существенное влияние на связанное со здоровьем КЖ.

Таблица 11. Зависимость тяжести дистонии от клиники и длительности заболевания

Критерии межгрупповых эффектов					
Зависимая переменная: BFMRS					
Источник	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Знач.
Скорректированная модель	2844.975 ^a	7	406.425	32.301	.000
Свободный член	1605.987	1	1605.987	127.637	.000
Пол	.270	1	.270	.021	.884
Клиника	1141.444	2	570.722	45.358	.000
HADS-депрессия	8.793	1	8.793	.699	.408
HADS-тревога	27.508	1	27.508	2.186	.147
Длительность	182.804	1	182.804	14.528	.000
Возраст начала	25.917	1	25.917	2.060	.159
Ошибка	528.465	42	12.582		
Всего	58087.760	50			
Скорректированный итог	3373.440	49			

a. R-квадрат = .843 (Скорректированный R-квадрат = .817)

Суммарная оценка выраженности дистонии, характеризующая тяжесть клинических проявлений болезни, коррелировала с клиникой заболевания (оценивалась в первую очередь степень генерализации дистонии) и его

длительностью (Таблица 11). Более высокий суммарный балл по шкале BFMRS соотнесен с большей длительностью заболевания (вне зависимости от возраста дебюта)

Таблица 12. Зависимость тяжести ЦД от клиники и длительности заболевания

Критерии межгрупповых эффектов					
Зависимая переменная: TWSTRS тяжесть					
Источник	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Знач.
Скорректированная модель	1014.844 ^a	8	126.855	21.182	.000
Свободный член	348.739	1	348.739	58.231	.000
Пол	5.920	1	5.920	.989	.327
Клиника	212.390	2	106.195	17.732	.000
HADSдепрессия	7.609	1	7.609	1.271	.268
HADSтревога	.789	1	.789	.132	.719
Длительность	46.315	1	46.315	7.733	.009
Возратначала	4.211	1	4.211	.703	.408
ГЕНОТИП	5.972	1	5.972	.997	.325
Ошибка	203.621	34	5.989		
Всего	22830.000	43			
Скорректированный итог	1218.465	42			

a. R-квадрат = .833 (Скорректированный R-квадрат = .794)

Отмеченная выше для дистонии в целом зависимость тяжести заболевания от клинических проявлений и от длительности самой болезни может быть экстраполирована и на конкретные формы дистонии, в частности,

на ЦД (Таблица 12). Показатель тяжести дистонии по шкале TWSTRS характеризуется достоверной зависимостью от клиники заболевания (имеется в виду вариант ЦД в зависимости от количества вовлеченных в гиперкинез мышц: ротация, латероколлис, антеро/ретроколлис, латеральный шифт, сагиттальный шифт) и его длительности (также независимо от возраста дебюта заболевания).

Таблица 13. Зависимость степени инвалидизации от клиники ЦД

Критерии межгрупповых эффектов					
Зависимая переменная: TWSTRS инвалидизация					
Источник	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Знач.
Скорректированная модель	951.322 ^a	7	135.903	15.276	.000
Свободный член	158.010	1	158.010	17.761	.000
Пол	.928	1	.928	.104	.749
Клиника	269.681	2	134.840	15.157	.000
HADS-депрессия	.076	1	.076	.009	.927
HADS-тревога	2.177	1	2.177	.245	.624
Длительность	34.290	1	34.290	3.854	.058
Возраст начала	9.951	1	9.951	1.119	.297
Ошибка	311.376	35	8.896		
Всего	12920.000	43			
Скорректированный итог	1262.698	42			

a. R-квадрат = .753 (Скорректированный R-квадрат = .704)

Особенно важным представляется, что степень инвалидизации пациентов, также оцененная в рамках шкалы TWSTRS, в первую очередь зависит от клинических проявлений заболевания (Таблица 13). Так, степень

инвалидизации прямо пропорционально количеству вовлеченных в гиперкинез мышц. Убедительных данных о влиянии на нее других характеристик болезни (таких как длительность, возраст дебюта или половая принадлежность пациента) получено не было.

Таблица 14. Зависимость ФКЗ от клиники и возраста начала дистонии

Критерии межгрупповых эффектов					
Зависимая переменная: КЖ: физический компонент здоровья					
Источник	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Знач.
Скорректированная модель	11.265 ^a	7	1.609	2.623	.023
Свободный член	1852.246	1	1852.246	3019.572	.000
Пол	.862	1	.862	1.405	.242
Клиника	4.542	2	2.271	3.702	.032
HADSдепрессия	1.072	1	1.072	1.747	.193
HADSтревога	.779	1	.779	1.269	.266
Длительность	.848	1	.848	1.382	.246
Возраст начала	3.837	1	3.837	6.255	.016
Ошибка	27.604	45	.613		
Всего	100061.615	53			
Скорректированный итог	38.868	52			

a. R-квадрат = .290 (Скорректированный R-квадрат = .179)

В оценке физического компонента здоровья как одной из результирующих качества жизни существенную роль играют также клинические характеристики болезни и возраст начала (Таблица 14). Важным является уточнение об убедительном влиянии именно возраста дебюта дистонии, а не ее длительности:

это связано с усвоением моторных навыков и формированием паттернов двигательной активности пациентов, нарушающихся при раннем дебюте болезни.

Таблица 15. Зависимость ПКЗ от клиники и психо-эмоционального состояния

Критерии межгрупповых эффектов					
Зависимая переменная: КЖ: психический компонент здоровья					
Источник	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Знач.
Скорректированная модель	74.920 ^a	9	8.324	10.151	.000
Свободный член	1940.858	1	1940.858	2366.762	.000
Пол	.021	1	.021	.026	.873
Клиника	34.680	2	17.340	21.145	.000
HADS-депрессия	3.252	1	3.252	3.965	.053
HADS-тревога	3.194	1	3.194	3.895	.055
Длительность	2.489	1	2.489	3.035	.089
Возраст начала	.033	1	.033	.040	.842
ГЕНОТИП	4.591	2	2.295	2.799	.072
Ошибка	35.262	43	.820		
Всего	109991.357	53			
Скорректированный итог	110.182	52			

a. R-квадрат = .680 (Скорректированный R-квадрат = .613)

Вторая результирующая КЖ — психический компонент здоровья. Как показано нами, этот интегративный показатель обуславливается (и во многом формируется) не только клиническими особенностями болезни, но и наличием

и степенью выраженности тревоги и депрессии (причем практически в равной степени обоими указанными психо-эмоциональными нарушениями) (Таблица 15).

Таблица 16. Зависимость уровня тревоги от клиники дистонии

Критерии межгрупповых эффектов					
Зависимая переменная: HADS тревога					
Источник	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Знач.
Скорректированная модель	125.615 ^a	8	15.702	5.431	.000
Свободный член	38.410	1	38.410	13.286	.001
Пол	.881	1	.881	.305	.585
Клиника	21.485	2	10.742	3.716	.035
Длительность	1.695	1	1.695	.586	.449
Возраст начала	2.127	1	2.127	.736	.397
TWSTRS-тяжесть	.560	1	.560	.194	.663
TWSTRS-инвалидизация	.009	1	.009	.003	.955
BFMRS	9.764	1	9.764	3.378	.075
Ошибка	98.292	34	2.891		
Всего	4484.000	43			
Скорректированный итог	223.907	42			

a. R-квадрат = .561 (Скорректированный R-квадрат = .458)

В работе не было получено убедительных данных о влиянии на уровень тревоги каких-либо иных факторов, кроме клиники дистонии (Таблица 16).

Таблица 17. Зависимость уровня депрессии от тяжести ЦД

Критерии межгрупповых эффектов					
Зависимая переменная: HADS депрессия					
Источник	Сумма квадратов типа III	ст.св.	Средний квадрат	F	Знач.
Скорректированная модель	361.726 ^a	7	51.675	9.213	.000
Свободный член	.211	1	.211	.038	.847
TWSTRS-тяжесть	25.998	1	25.998	4.635	.038
TWSTRS-инвалидизация	.007	1	.007	.001	.972
BFMRS	.088	1	.088	.016	.901
Возраст начала	1.059	1	1.059	.189	.667
Длительность	10.795	1	10.795	1.925	.174
Пол	1.191	1	1.191	.212	.648
ГЕНОТИП	.654	1	.654	.117	.735
Ошибка	196.321	35	5.609		
Всего	5184.000	43			
Скорректированный итог	558.047	42			

a. R-квадрат = .648 (Скорректированный R-квадрат = .578)

Следует отметить важность полученных данных об определяющем влиянии тяжести цервикальной дистонии на уровень депрессии у пациентов: уровень эмоционального благополучия пациентов и наличие у них депрессивных расстройств во многом зависит от косметического дефекта, формируемого фокальным гиперкинезом и ограничивающем уровень социализации пациентов и степень комфорта, испытываемого ими в быту и при выполнении профессиональных обязанностей (Таблица 17).

Глава IV. ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в нашей работе данные выявили достоверные различия по возрасту начала, демонстрируя наиболее ранний дебют заболевания у пациентов с генерализованной формой дистонии. Ранний дебют заболевания статистически значимо коррелирует с носительством мутации в гене DYT1 или в гене дофа-чувствительной дистонии DYT5 [172, 175, 177]. В нашем исследовании все генерализованные формы ПД характеризовались ранним дебютом: средний возраст начала болезни составлял 11 [8; 16] лет в группе пациентов с моногенной дистонией DYT1 (этот показатель в целом соответствует определяющим критериям постановки данного диагноза по Bressman, 2007 [25]; средний возраст дебюта 13 [5; 28] лет). В группе с ДЧД средний возраст дебюта заболевания также составлял 11 [7; 12] лет; эти данные также подтверждают общепринятое представление об этой нозологии как о заболевании с дебютом преимущественно в детском (реже – подростковом) возрасте.

Частота встречаемости DYT6-положительной формы в обследованной нами группе больных невелика (0,7%) [171], что сопоставимо с частотой встречаемости в других популяциях (немецкой – 1%, сербской – 1,8%, британской – 2,5%, польской – 4,2%) [48, 69, 80], кроме американской (25%) [27]. В ходе нашего исследования нами впервые в российской популяции была выявлена гетерозиготная миссенс-мутация с.424А > G, р.Т142А в кодирующей области 3 экзона гена THAP1, и описаны фенотипические особенности вызванной ей ЦД [177]. Хотя обнаруженная нами мутация ранее была описана как ассоциированная с фокальной ларингеальной дистонией с поздним началом, в нашем наблюдении фенотип дистонии характеризовался изолированным фокальным гиперкинезом (ЦД) без вовлечения мышц гортани и глотки, что подтверждает высказывавшиеся ранее [21, 163] предположения об отсутствии каких-либо облигатных соответствий генотип-фенотип для этой формы первичной дистонии. В остальном фенотипические особенности

наблюдавшегося нами клинического случая (подробный разбор – *Клинический пример №1*) вписывались в общепринятые [16, 125] критерии постановки диагноза аутосомно-доминантной дистонии с ранним началом [177].

По возрасту дебюта заболевания было показано, что спорадические формы дистонии являются преимущественно фокальными (ЦД), дебютируют в значительно более позднем возрасте и характеризуются стационарным течением с более благоприятным лечебным потенциалом [179]. Статистический анализ позволяет убедиться в том, что генерализованные формы идиопатической дистонии характеризуются дебютом в раннем (преимущественно детском) возрасте, наиболее тяжелым течением и наиболее выраженными показателями социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни во всех исследованных группах пациентов. В ходе исследования было показано, что по мере нарастания степени генерализации дистонии отмечается соответственно ухудшение клинических проявлений, что отражается в тяжести заболевания и его влиянии на качество жизни пациента.

Фокальные и сегментарные формы дистонии затрагивают лиц трудоспособного возраста, что ведет к высокой степени инвалидизации и социальной дезадаптации больных за счет формирования у них выраженного функционального дефекта: функциональной «слепоты» при блефароспазме, нарушений речи, жевания и глотания — при оромандибулярной и фарингеальной дистонии, голосообразования — при ларингеальной дистонии, удержания головы в прямом положении — при цервикальной дистонии, нарушения письма — при писчем спазме и т. д.

Известно, что депрессия и тревога являются высококоморбидными состояниями. У пациентов с дистонией выявлена прямая корреляционная связь между показателями по шкалам HADS и SF-36 с тяжестью заболевания и КЖ пациентов. Объективизация тревожно-депрессивных расстройств позволяет обоснованно подходить к выбору терапии, выявление субклинической и клинической депрессии требует назначения антидепрессантов и направления к

специалистам. При анализе данных о КЖ больных было выяснено, что снижение параметров жизни наблюдалось как по физическому, так и по психологическому компонентам здоровья. Снижение показателей по «социальному функционированию» (СФ) демонстрирует сужение круга общения и значительное ограничение контактов у пациентов. Низкий показатель ролевого функционирования указывает на эмоциональное состояние и свидетельствует о выраженном влиянии эмоционального состояния на выполнение работы и повседневную активность. При оценке КЖ у пациентов с дистонией выявлено снижение как физических, так и психологических составляющих КЖ. Показано, что заболевание отрицательно влияет на эмоциональное состояние пациентов и их социальное функционирование, что приводит к ограничению круга контактов пациентов, стремлению к изоляции, социальной дезадаптации. Высокий уровень тревожности также отрицательно влияет на индивидуальные адаптационные механизмы.

Определение клинических факторов, ассоциируемых с низким КЖ, показало, что ухудшение этого показателя связано с наличием немоторных симптомов, и в первую очередь — тревожно-депрессивного синдрома, и его статистически значимым негативным воздействием на большинство характеристик КЖ.

В нашем исследовании клинически выраженное тревожно-депрессивное расстройство характеризовало в первую очередь пациентов с генерализованной дистонией: уровень оценки тревоги по шкале HADS во всех случаях ГД составлял 12 [11; 13] баллов, соответственно уровень депрессии — 14 [11; 17] баллов. Эти данные следует сопоставить с суммарной оценкой баллов у пациентов с сегментарными (HADS- тревога — 10 [8; 11], HADS-депрессия — 9 [7; 11]) и фокальными (ЦД: HADS- тревога — 9 [8; 12], HADS-депрессия — 8 [7; 9]) формами дистонии: сумма баллов во всех случаях выходила за рамки «нормы» и характеризовала «субклинически выраженную» тревогу и депрессию.

Тревога и депрессия зачастую появляются уже на ранних этапах развития заболевания и в дальнейшем остаются основным коморбидным фактором. Особенно влияет на выраженность тревоги и депрессии длительный период до постановки диагноза и соответствующей неэффективной лекарственной терапии, что ведет лишь к нарастанию дистонической симптоматики и сопутствующих ей психоэмоциональных нарушений. Так, это прежде всего реакция пациентов, в особенности молодых, на беспричинно возникшее состояние, которое затрагивает все сферы их жизни - личную, профессиональную, социальную. Длительный период до постановки правильного диагноза в сочетании с несоответствующей причинам болезни неэффективной терапией характеризуется нарастанием как дистонической симптоматики, так и коморбидных ей психоэмоциональных нарушений. По мере лечения препаратами БГА сохранение тревожно-депрессивных настроений у пациентов поддерживается необходимостью продолжительного, занимающего зачастую месяцы и годы лечения. Следованию протоколу систематического лечения в свою очередь сопутствует озабоченность финансовой стороной вопроса, что практически всегда сказывается на тревожно-депрессивном настроении пациента. Обеспечение пациентов с дистонией бесплатными препаратами ботулотоксина сопряжено с присвоением группы нетрудоспособности и таким образом — с перспективой ограничения профессиональных навыков и утратой работы.

Успешная терапия БГА как правило высокоэффективна в отношении тревожно-депрессивного синдрома, и позволяет снизить уровень и тревоги, и депрессии до нормальных значений при всех вариантах течения дистонии [10]. В качестве статистически значимого предиктора общего клинического улучшения при эффективной БГА обычно рассматривают депрессию. Прогностическую роль в достижении наибольшего эффекта терапии играет не только меньшая выраженность депрессии, но и меньшая тяжесть исходного болевого синдрома и продолжительность лечения [173, 174].

Сопутствующий психо-вегетативный синдром выявляется у 42% больных ЦД, у 13% отмечаются панические атаки. В одном из наблюдений [8] показано, что у 16% больных ЦД (38 женщин, 10 мужчин) панические атаки наблюдались в преморбидном периоде и исчезли с появлением ЦД. По ряду клинических характеристик эти больные достоверно отличались от других групп больных ЦД: различия в первую очередь выражались в меньшей объективной тяжести дистонического синдрома, но более выраженной утратой трудоспособности, более поздним дебютом ЦД, меньшей представленностью периферических факторов в анамнезе и клинической картине и лучшими результатами комплексной терапии с применением препаратов ботулотоксина типа А. Клиническая оценка эмоциональных расстройств у больных ЦД демонстрирует высокую тревожность и сниженный фон настроения: высокая реактивная и личностная тревожность, сочетающаяся с клинически выраженной депрессией, в одном из клинических наблюдений были выявлены у 69% больных с левосторонним тортиколлисом и 43% - с правосторонним тортиколлисом. Выраженность эмоциональных расстройств в наблюдаемой группе фокальных дистоний не была связана с длительностью болезни, что, в свою очередь, позволяет предположить их исходный характер и низкую способность к адаптации по мере течения болезни.

Выявляемый у большинства больных депрессивный синдром требует обязательной коррекции. Клоназепам обладает противодепрессивным действием, однако иногда целесообразно на 2-3 месяца назначать антидепрессанты. Одной из рекомендуемых терапевтических стратегий в лечении коморбидной депрессии у пациентов с дистонией является назначение amitriptилина в дозе 25-50 мг в сутки.

В практике российских неврологов оценке КЖ не всегда уделяется достаточное внимание. В последние годы за рубежом значительно возросло число работ, которые были посвящены исследованию КЖ, особенно при хронических заболеваниях, требующих длительного лечения. Интегральный

показатель КЖ используется в современных клинических исследованиях, так как позволяет сформировать целостную картину влияния как заболевания, так и его лечения на все стороны жизнедеятельности человека. Под КЖ понимают физические, социальные и эмоциональные стороны самочувствия больного, а также его физические, психологические, когнитивные и сексуальные способности. Здоровье, как определяет его ВОЗ, - это «полное физическое, социальное и психологическое благополучие, а не просто отсутствие заболеваний». В связи с этим обеспечение человеку достойного КЖ является основной социально-медицинской задачей лечебных мероприятий. Методология исследования КЖ предполагает применение стандартизированных опросников, заполненных пациентом или врачом-интервьюером, с последующим анализом отдельных частей опросника по специальным шкалам либо по обобщающему индексу, что позволяет оценить восприятие пациентом своего здоровья, его точку зрения на свои функциональные возможности, его мнение о степени его благополучия. Симптомы, обусловленные не только с самой болезнью, но также и побочными эффектами применяемых лекарств, могут оказать влияние на оценку больным отдельных сторон КЖ.

Модифицирующее влияние в отношении характеристик болезни оказывает возраст начала заболевания. Он статистически значимо коррелирует с фенотипическими вариантами заболевания, будучи более поздним при ФД (ЦД), и более ранним — при СД и ГД. С возрастом дебюта дистонии коррелирует также и каудо-ростральный градиент. Возраст дебюта дистонии можно выделить в качестве основного фактора, определяющего фенотип болезни. Ранее этот феномен был описан при разных топографических вариантах ЦД (преобладание клонических форм в молодом возрасте, антеро-ретроколлиса — при позднем начале) [9].

Дебют ЦД в трудоспособном возрасте у большинства больных (на 3-4-м десятилетии жизни) весьма рано формирует функциональный дефект в виде затрудненного удержания головы в среднем физиологическом положении.

Наличие же при ЦД коморбидной боли способно усугубить социальную и личностную дезадаптацию больного, что закономерно ведет к значительной временной нетрудоспособности, занятию менее квалифицированным трудом, ранней утрате трудоспособности. Повседневная жизнедеятельность пациентов с ЦД в значительной степени ограничена - как физическим, так и эмоциональным состоянием. Резкое снижение показателей КЖ демонстрирует значительное ограничение социальных контактов, снижение уровня общения в связи с ухудшением физического и психоэмоционального самочувствия.

На восприятие жизни и, следовательно, ее качества, влияет возраст пациентов. Как правило, у пациентов в возрасте до 30 лет все показатели КЖ выше, чем у пациентов более старшего возраста. Больные моложе 30 лет ощущают себя более уверенно, эта группа больных социально наиболее активна, несмотря на ухудшение физического аспекта КЖ. Также на психический компонент КЖ влияет образовательный уровень: люди с высшим образованием испытывают меньший дискомфорт при общении с окружающими, зачастую имеют более низкий уровень тревожно-депрессивных расстройств. Снижение физического функционирования соотносится с тем, что люди со средним образованием больше занимаются физическим трудом, нежели люди с высшим образованием.

По мере нарастания тяжести ЦД наблюдается достоверное снижение большинства параметров КЖ. Пациенты с легкой степенью ЦД, для которой характерно появление симптоматики при нагрузках и сохранение возможности волевого контроля за гиперкинезом, могут выполнять обычную физическую нагрузку без ограничений, однако все равно оценивают свое КЖ ниже, чем здоровые люди. Это в очередной раз указывает на то, что сам факт постановки диагноза хронического заболевания влияет на восприятие КЖ. По мере нарастания тяжести ЦД и появления корригирующих жестов повседневная деятельность пациентов все значительнее ограничивается физическим состоянием. Степень социальной дезадаптации также нарастает со степенью

выраженности ЦД; так, больные испытывают проблемы даже при общении с друзьями и родственниками.

Своевременная постановка правильного диагноза и вовремя начатое эффективное лечение влияют на проявления дистонии, прогноз течения заболевания и возможность достижения стойкой лекарственной ремиссии. Положительный эффект специфической терапии (в первую очередь — препаратами ботулотоксина типа А) в отношении указанных аспектов болезни ведет и к улучшению КЖ больных. Клинически успешная ботулинотерапия ведет к стойкому улучшению КЖ, которое сохраняется на протяжении длительного периода наблюдения за пациентами. Однако, несмотря на позитивную динамику, по наблюдениям отечественных авторов [10], КЖ больных с дистонией остается ниже уровня контрольной группы, что объясняется отсутствием нозологической специфичности у наиболее распространенной шкалы оценки КЖ — SF-36. Дистония требует разработки нозологически специфичной оценочной шкалы; в частности, в настоящее время в клиническую практику входит шкала CDQ-24 для оценки краниоцервикальной дистонии (24-item Craniocervical Dystonia Questionnaire), позволяющая объективизировать КЖ пациентов с дистонией с учетом таких предикторов и коморбидных факторов, как тревога и депрессия, тяжесть заболевания, эффективность проводимой терапии и проч. [116, 155].

Как уже было обозначено ранее, дополнительное снижение КЖ у пациентов связано с наличием немоторных симптомов, в частности — тревожно-депрессивного синдрома, и его статистически значимым отрицательным воздействием на большинство характеристик КЖ.

ВЫВОДЫ

1. Первичная дистония с ранним (до 40 лет) началом у пациентов в российской (преимущественно восточнославянской) популяции представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний. В большинстве случаев ранней первичной дистонии с идентифицированными мутациями заболевание связано с повреждением генов DYT1 и DYT5, в единственном случае впервые выявлена мутация DYT6.
2. Генерализованные формы первичной дистонии характеризуются дебютом в детском возрасте, наиболее тяжелым течением и наиболее выраженными показателями социальной дезадаптации и ухудшения качества жизни, тогда как спорадические формы являются преимущественно фокальными (цервикальная дистония), дебютируют в значительно более позднем возрасте и характеризуются стационарным течением с более благоприятным лечебным потенциалом. В нашем исследовании все генерализованные формы обусловлены характерной мутацией в гене DYT1.
3. DYT-5-ассоциированная (дофа-чувствительная) форма дистонии характеризуется более значительным, чем представлялось ранее, клиническим полиморфизмом даже в рамках семейных форм, что важно учитывать в клинической диагностике, наличием высокоэффективного лечения, в значительной мере влияющим на тяжесть заболевания и степень социальной адаптации пациентов, что в конечном счете определяет параметры качества жизни.
4. Факторами, модифицирующими клиническую картину и течение заболевания, являются возраст дебюта заболевания и психоэмоциональное состояние. Тревога и депрессия оказывают

существенное влияние на связанное со здоровьем качество жизни пациентов, при этом факторами риска повышенного развития этих психоэмоциональных расстройств при дистонии являются длительное хроническое течение заболевания и степень генерализации.

5. Наиболее значимыми причинами ухудшения качества жизни является тяжесть заболевания, фенотип генерализованной дистонии, наличие сопутствующих тревожно-депрессивных нарушений.

Практические рекомендации

1. У пациентов с первичной дистонией рекомендовано проведение генетического анализа на мутацию DYT1 (TOR1A) при дебюте заболевания с дистонии конечностей в возрасте до 30 лет, а также у пациентов с дебютом после 30 лет при наличии родственников с дистонией с ранним началом. При отсутствии мутации в гене DYT1 рекомендовано проведение диагностического теста с леводопой и исключение мутации DYT5.
2. У всех пациентов с дистонией независимо от тяжести заболевания и проводимой терапии рекомендовано определение качества жизни и психоэмоциональных параметров с целью своевременной оптимизации проводимого лечения (в т. ч. - в виде дополнительного назначения адекватной антидепрессантной, анксиолитической и обезболивающей терапии).

Список сокращений и условных обозначений

- Б — боль
- БСП — блефароспазм
- БТА — ботулинический токсин типа А
- ГД — генерализованная дистония
- ДЧД — дофа-чувствительная дистония
- ЖА — жизненная активность
- ИБ — интенсивность боли
- КЖ — качество жизни
- КТ — компьютерная томография
- ЛД — ларингеальная дистония
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОЗ — общее состояние здоровья
- ОМД — оромандибулярная дистония
- ПД — первичная дистония
- ПЗ — психическое здоровье
- ПС — писчий спазм
- ПКЗ — психический компонент здоровья
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- РФФ — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием
- РЭФ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием
- СД — сегментарная дистония
- СФ — социальное функционирование
- ФД — фокальная дистония
- ФДР — фокальная дистония руки
- ФКЗ — физический компонент здоровья
- ЦД — цервикальная дистония

- BFMRS – шкала оценки дистонии Берка-Фана-Марсдена
- BH4 — тетрагидробиоптерин
- DHPR — дигидроптеридин-редуктаза
- DRD — dopa-responsive dystonia (дофа-чувствительная дистония)
- DYT1 — генерализованная дистония с ранним началом
- DYT5 — дофа-чувствительная дистония
- DYT6 — дистония «смешанного» типа с ранним началом
- EFNS — European Federation of Neurological Societies - Европейская Федерация Неврологических Обществ
- ESDE — Epidemiological Study of Dystonia in Europe – Эпидемиологическое исследование дистонии в Европе
- GCH-1 — циклогидролаза-1
- HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale — госпитальная шкала тревоги и депрессии
- SF-36 — Medical Outcomes Study Short-Form 36-Item Health Survey — короткий опросник качества жизни пациентов
- SR — сепиаптерин-редуктаза
- TH — тирозин-гидроксилаза
- THAP1 — Thanatos-ассоциированный белок
- TOR1A — торсин-А
- TWSTRS — Toronto Western Spasmodis Torticollis Rating Scale — рейтинговая шкала спастической кривошеи Западного Торонто
- 6-PPH4— пирувоилтетрагидроптерин-синтаза

Список литературы

1. Бархатова В.П., Маркова Е.Д. Вопросы патогенеза и лечения торсионной дистонии // Журн. невропатол. и психиатр. - 1978. - №. 3. - С. 1121-8.
2. Голубев В.Л. Лицевые дискинезии. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С.). - М., 2011 — С. 239-46.
3. Голубев В.Л. Фокальные и сегментарные формы дистонии // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока и др. - М., 2002. - С. 291-301.
4. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга. - М., 2003. - С. 74-8.
5. Левин О.С. Механизм регуляции движений и патогенез основных экстрапирамидных синдромов // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока и др. - М., 2002. - С. 16-56.
6. Маркова Е.Д. Клиника, патогенез и лечение торсионной дистонии // Журн. невропатол. и психиатр. - 1975. - №. 9. - С. 45-9.
7. Маркова Е. Д. Дистонические гиперкинезы: феноменология, классификация, генерализованные формы // Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению / Под ред. В.Н. Штока и др. - М., 2002. - С. 282-90.
8. Орлова О.Р., Яхно Н.Н. Применение Ботокса (токсина ботулизма типа А) в клинической практике: руководство для врачей. - М., 2001.
9. Тимербаева С. Л. Неэффективность лечения и иммунорезистентность в ботулинотерапии. Врач. - 2012. - №4. - С. 98-102.
10. Тимербаева С.Л. Фокальные и сегментарные формы первичной дистонии: клинические, патофизиологические и молекулярно-генетические аспекты: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Тимербаева София Леонидовна. - М., 2012. - С. 25-6.

11. Тимербаева С. Л., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е.Д., Левин О.С. Лечение экстрапирамидных расстройств ботулотоксином // В кн. Экстрапирамидные расстройства: руководство по диагностике и лечению. - М., 2002. - С. 567-77.
12. Чернуха Т.Н., Лихачев С.А. Особенности психоэмоционального статуса пациентов с мышечной дистонией // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2016. - Т. 6, №4. - С. 506-15.
13. Чернуха Т.Н., Лихачев С.А., Гавриленко Л.Н., Рушкевич Ю.Н. Оценка качества жизни больных спастической кривошеей // Клиническая неврология. - 2008. - №2. - С. 8-12.
14. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders // Mov Disord. - 2003. - Vol. 18, №3. - P. 231-40.
15. Albanese A., Abbruzzese G, Dressler D. et al. Practical guidance for CD management involving treatment of botulinum toxin: a consensus statement // J Neurol. - 2015. - Vol. 262, №10. - P. 2201-13.
16. Albanese A., Asmus F., Bhatia K.P. et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias // Eur J Neurol. - 2011. - Vol.18, №1. - P. 5-18.
17. Albanese A., Barnes M.P., Bhatia K.P. Et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES // Eur J Neurol. - 2006. - Vol. 13, №5. - P. 433-44.
18. Allbright A. L., Barry M.J., Shafton D.H., Ferson S.S. Intrathecal baclofen for generalized dystonia // Dev Med Child Neurol. - 2001. - Vol. 43, №10. - P. - 652-7.
19. Andrews C., Aviles-Olmos I., Hariz M., Foltynie T. Which patients with dystonia benefit from deep brain stimulation? A metaregression of individual patient outcomes // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2010. - Vol. 81, №12. - P. 1383-9.

20. Arrabal L., Teresa L., Sanchez-Alcudia R. et al. Genotype-phenotype correlations in sepiapterin reductase deficiency. A splicing defect accounts for a new phenotypic variant // *Neurogenetics*. - 2011. - Vol. 12, №3. - P. 183–91.
21. Blanchard A., Ea V., Roubertie A. et al. DYT6 Dystonia: Review of the literature and creation of the UMD locus-specific database (LSDB) for mutations in the THAP1 gene // *Hum Mutat*. - 2011. - Vol. 32. - P. 1213-24.
22. Brans J.W., Lindeboom R., Snoek J.W. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: a prospective, randomized, double-blind controlled trial // *Neurology*. - 1996. - Vol. 46, №4. - P. 1066-72.
23. Brashear, A. PET imaging of the pre-synaptic dopamine uptake sites in rapid-onset dystonia-parkinsonism (RDP) // *Mov Disord*. - 1999. - Vol. 14, №1. - P. 132-7.
24. Bressman S.B. Genetics of dystonia // *Parkinson's Disease and Related Disorders*. - 2006. - Springer. - P. 489-95.
25. Bressman S.B. Genetics of dystonia: an overview // *Parkinsonism Relat Disord*. - 2007. Vol. 13, №1. - P. 347-55.
26. Bressman S.B., de Leon D., Kramer P.L. et al. Dystonia in Ashkenazi Jews: clinical characterization of a founder mutation // *Ann Neurol*. - 1994. Vol. 36. - P. 771-7.
27. Bressman S.B., Raymond D., Fuchs T. THAP1 (DYT6) mutations in early-onset primary dystonia // *Lancet Neurol*. - 2009. - Vol. 8, №5. - P. 441–6.
28. Black K.J., Gado M.H., Perlmutter J.S. PET measurement of dopamine D2 receptor-mediated changes in striatopallidal function // *J Neurosci*. - 1997. - Vol. 17, №9. - P. 3168-77.
29. Beck D. Dystonia musculorum deformans with another case in the same family // *Proc R Soc Med*. - 1947. - Vol. 40. - P. 551–2.
30. Blau N., Bonafe L., Thony B. Tetrahydrobiopterin deficiencies without hyperphenylalaninemia: diagnosis and genetics of dopa-responsive dystonia and

- sepiapterin reductase deficiency // *Mol Genet Metab.* - 2001. - Vol. 74, №1-2. - P. 172–85.
31. Bonafe L., Thony B., Leimbacher W. et al. Diagnosis of dopa-responsive dystonia and other tetrahydrobiopterin disorders by the study of biopterin metabolism in fibroblasts // *Clin Chem.* - 2001. - Vol. 47, №3. - P. 477–85.
 32. Brüggemann N., Kühn A., Schneider S.A. et al. Short- and long-term outcome of chronic pallidal neurostimulation in monogenic isolated dystonia // *Neurology.* - 2015. - Vol. 84, №9. - P. 895-903.
 33. Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D. et al. Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias // *Neurology.* - 1985. - Vol. 35. - P. 73—7.
 34. Buttler A.G., Duffey P.O., Hawthorne M.R. et al. The socioeconomic implications of dystonia // *Adv Neurol.* - 1998. - Vol. 87. - P. 349-58.
 35. Calakos N., Gottron M., Wang G. et al. Functional evidence implicating a novel TOR1A mutation in idiopathic, late-onset focal dystonia // *J Med Genet.* - 2010. - Vol. 47, №9. - P. 646-50.
 36. Camargo C.H., Cattai L., Teive H.A. Pain Relief in Cervical Dystonia with Botulinum Toxin Treatment // *Toxins (Basel).* - 2015. - Vol. 7, №6. - P. 2321-5.
 37. Carecchio M., Schneider S.A. GTP cyclohydrolase 1 mutations and Parkinson's disease: new insights beyond DOPA-responsive dystonia // *Mov Disord.* - 2015. - Vol. 30, №7. - P. 910.
 38. Cheng F.B., Wan X.H., Feng J.C. et al. Clinical and genetic evaluation of DYT1 and DYT6 primary dystonia in China // *Eur J Neurol.* - 2011. - Vol. 18. - P. 497-503.
 39. Comella C.L., Fox S.H., Bhatia K.P. et al. Development of the Comprehensive Cervical Dystonia Rating Scale: Methodology // *Mov Disord Clin Pract.* - 2015. - Vol. 2, №2. - P. 135-141.

40. Consky E.S., Basinski A., Belle L. et al. The Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS): assessment of validity and inter-rater reliability // *Neurology*. - 1994. - Vol. 40. - P. 445.
41. Corner B.D. Dystonia musculorum deformans in siblings: treated with artane (trihexyphenidyl) // *Proc R Soc Med*. - 1952. - Vol. 45, №7. - P. 451–2.
42. Dauer W.T., Burke R.E., Greene P. et al. Current concepts on the clinical features, aetiology and management of idiopathic cervical dystonia // *Brain*. - 1998. - Vol. 121, №4. - P. 547-60.
43. Defazio G., Abbruzzese G., Aniello M.S. Environmental risk factors and clinical phenotype in familial and sporadic primary blepharospasm // *Neurology*. - 2011. - Vol. 77, №7. - P. 631-7.
44. Defazio G., Abbruzzese G., Girlanda P. et al. Does sex influence age at onset in cranial-cervical and upper limb dystonia? // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 2003. - Vol. 74, №2. - P. 265-7.
45. Defazio G., Abbruzzese G., Livrea P. et al. Epidemiology of primary dystonia // *Lancet Neurol*. - 2004. - Vol. 3, №11. - P. 673-8.
46. Defazio G., Berardelli A., Abbruzzese G. et al. Risk factors for spread of primary adult onset blepharospasm: a multicentre investigation of the Italian movement disorders study group // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. - 1999. - Vol. 67, №1. - P. 613-9.
47. Djarmati A., Schneider S.A., Lohmann K. et al. Mutations in THAP1 (DYT6) and generalized dystonia with prominent spasmodic dysphonia: a genetic screening study // *Lancet Neurol*. - 2009. - Vol. 8. - P. 416-8.
48. Dobričić V.S., Kresojević N.D., Svetel M.V. et al. Mutation screening of the DYT6/THAP1 gene in Serbian patients with primary dystonia // *J Neurol*. - 2013. - Vol. 260, №4. - P. 1037-42.
49. Dressler D. Botulinum toxin therapy. Thieme. 2000.
50. Dressler D. Nonprimary dystonias // *Handb Clin Neurol*. - 2011. - №100. - P. 513-638.

51. Dressler D., Altenmueller E., Bhidayasiri R. et al. Strategies for treatment of dystonia // *J Neural Transm (Vienna)*. - 2016. - Vol. 123, №3. - P. 251-8.
52. Duane D.D. Sex and tremor location: similarities between essential tremor and cervical dystonia // *Mov Disord*. - 2000. - Vol. 20, №1. - P. 119-20.
53. Eidelberg D. Functional brain networks in DYT1 dystonia // *Ann Neurol*. - 1998. - Vol. 44, №3. - P. 303-12.
54. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries // *J Neurol*. - 2000. - Vol. 247, №10. - P. 787-92.
55. Eskow Jaunarajs K.L., Bonsi P., Chesselet M.F. et al. Striatal cholinergic dysfunction as a unifying theme in the pathophysiology of dystonia // *Prog Neurobiol*. - 2015. - Vol. 127. - P. 91-107.
56. Fahn S. The varied clinical expressions of dystonia // *Neurol Clin*. - 1984. - Vol. 2, №3. - P. 541-54.
57. Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B. Classification and investigation of dystonia // In: Marsden C.D., Fahn S., eds. *Movement Disorders 2*. London: Butterworths; 1987. - P. 332-58.
58. Fasano A., Nardocci N., Elia A.E. et al. Non-DYT1 Early-onset primary torsion dystonia: comparison with DYT1 phenotype and review of the literature // *Mov Disord*. - 2006. - Vol. 21. - P. 1411-18.
59. Fox M.D., Alterman R.L. Brain Stimulation for Torsion Dystonia // *JAMA Neurol*. - 2015. - Vol. 72, №6. - P. 713-9.
60. Frevert J., Dressler D. Complexing proteins in botulinum toxin type A drugs: a help or a hindrance? // *Biologics*. - 2010. - Vol. 9, № 4. - P. 325-32.
61. Friedman J.R. What Is Not in the Name? Dopa-Responsive Dystonia May Respond to More Than L-Dopa // *Pediatr Neurol*. - 2016. - Vol. 59. P. 76-80.
62. Friedman A., Fahn S. Spontaneous remissions in spasmodic torticollis // *Neurology*. - 1986. - Vol. 36., №3. - P. 398-400.

63. Furukawa Y., Kapatos G., Haycock J.W. et al. Brain biopterin and tyrosine hydroxylase in asymptomatic dopa-responsive dystonia // *AnnNeurol.* - 2002. - Vol. 51, №5. - P. 637–41.
64. Furukawa Y., Kish S.J., Bebin E.M. et al. Dystonia with motor delay in compound heterozygotes for GTP-cyclohydrolase I genemutations // *Ann Neurol.* - 1998. Vol. 44, №1. - P. 10–6.
65. Furukawa Y., Nishi K., Kondo T. et al. CSF biopterin levels and clinical features of patients with juvenile parkinsonism // In: Nagatsu T., Yanagisawa N., Mizuno Y., ed. *Advances in neurology*, vol. 60. - New York: Raven. - 1993. - P. 562–7.
66. Furukawa Y., Shimadzu M., Rajput A.H. et al. GTP-cyclohydrolase I gene mutations in hereditary progressive and dopa-responsive dystonia // *Ann Neurol.* - 1996. - Vol. 39, №5. - P. 609–17.
67. Gavarini S. Direct interaction between causative genes of DYT1 and DYT6 primary dystonia // *Ann Neurol.* - 2010. - Vol. 68, №4. - P. 549-53.
68. Giladi N. The non-neuromuscular effects of botulinum toxin injections // *Eur J Neurol.* - 1995. - Vol. 2. - P. 11-6.
69. Golanska E., Gajos A., Sieruta M. et al. Screening for THAP1 Mutations in Polish Patients with Dystonia Shows Known and Novel Substitutions // *PLoS One.* - 2015. Vol. 18, №10. - P. 47-52.
70. Goodchild R.E., Buchwalter A.L., Naismith T.V. et al. Access of torsinA to the inner nuclear membrane is activity dependent and regulated in the endoplasmic reticulum // *J Cell Sci.* - 2015. - Vol. 128, № 15. - P. 2854-65.
71. Granata A., Warner T.T. The role of torsin A in dystonia // *Eur J Neurol.* - 2010. - Vol. 17. - P. 81-7.
72. Greene P., Shale H., Fahn S. Analysis of open-label trials in torsion dystonia using high dosages of anticholinergics and other drugs // *Mov Disord.* - 1988. - Vol. 3, №1. - P. 46-60.

73. Groen J.L., Ritz K., Contarino M.F. et al. DYT6 dystonia: mutation screening, phenotype, and response to deep brain stimulation // *Mov Disord.* - 2010. - Vol. 25. - P. 2420-7.
74. Hahn H., Trant M.R., Brownstein M.J. et al. Neurologic and psychiatric manifestations in a family with a mutation in exon 2 of the guanosine triphosphate-cyclohydrolase gene // *Arch Neurol.* - 2001. - Vol. 58, №5. - P. 749–55.
75. Hallett M., Benecke R., Blitzer A., Comella C.L. Treatment of focal dystonias with botulinum neurotoxin // *Toxicon.* - 2009. - Vol. 54, №5. - P. 628-33.
76. Haussermann P., Marozch S., Klinger C. et al. Long-term follow-up of cervical dystonia patients treated with botulinum toxin A // *Mov Disord.* - 2004. - Vol. 19, №3. - P. 303-8.
77. Heiman G.A. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers // *Neurology.* - 2004. - Vol.63, №4. - P. 631-7.
78. Hertenstein E., Tang N.K., Bernstein C.J. et al. Sleep in patients with primary dystonia: A systematic review on the state of research and perspectives // *Sleep Med Rev.* - 2016. - Vol. 26. - P. 95-107.
79. Hjermind L.E., Werdelin L.M., Sorensen S.A. et al. Inherited and de novo mutations in sporadic cases of DYT1-dystonia // *Eur J Hum Genet.* - 2002. - Vol. 10. - P. 213-6.
80. Houlden H., Schneider S.A., Paudel R. et al. THAP1 mutations (DYT6) are an additional cause of early-onset dystonia // *Neurology.* - 2010. - Vol. 74, №10. - P. 846–50.
81. Hyland K., Nygaard T.G., Trugman J.M. et al. Oral phenylalanine loading profiles in symptomatic and asymptomatic gene carriers with dopa-responsive dystonia due to dominantly inherited GTP cyclohydrolase deficiency // *J Inherit Metab Dis.* - 1999. - Vol. 22, №3. - P. 213–5.

82. Jamora R.D.G., Tan E.K., Liu C.P. et al. DYT1 mutations amongst adult primary dystonia patients in Singapore with review of literature comparing East and West // *J Neurol Sci.* - 2006. - Vol. 247. - P. 35-7.
83. Jankovic J. Treatment of dystonia // *Lancet Neurol.* - 2006. - Vol. 5, №10. - P. 864-72.
84. Jeon B.S., Jeong J.M., Park S.S. et al. Dopamine transporter density measured by [¹²³I]beta-CIT singlephoton emission computed tomography is normal in doparesponsive dystonia // *Ann Neurol.* - 1998. - Vol. 43, №6. - P. 792–800.
85. Jeon B.S., Jeong J.M., Park S.S., Lee MC. Dopa-responsive dystonia: a syndrome of selective nigrostriatal dopamine deficiency // In: Fahn S., Marsden C.D., DeLong M., ed. *Dystonia 3: advances in neurology*, Vol. 78. - Philadelphia: Lippincott-Raven. - 1998. - P. 309–17.
86. Jinnah H.A., Factor S.A. Diagnosis and treatment of dystonia // *Neurol Clin.* - 2015. - Vol. 33, №1. - P. 77-100.
87. Jinnah H.A., Hess E.J. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? // *Neurology.* - 2006. - Vol.67, №10. - P. 1740-1.
88. Jost W.H., Hefter H., Stenner A., Reichel G. Rating scales for cervical dystonia: a critical evaluation of tools for outcome assessment of botulinum toxin therapy // *J Neural Transm.* - 2013. - Vol. 120, №3. - P. 487–96.
89. Ichinose H., Ohye T., Takahashi E. et al. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation caused by mutations in the GTP cyclohydrolase I gene // *Nat Genet.* - 1994. - Vol. 8, №3. - P. 236–42.
90. Kabakci K. Mutations in DYT1 Extension of the phenotypic and mutational spectrum // *Neurology.* - 2004. - Vol. 62, №3. - P. 395-400.
91. Kaiser F.J. The dystonia gene DYT1 is repressed by the transcription factor THAP1 (DYT6) // *Ann Neurol.* - 2010. - Vol. 68, №4. - P. 554-9.
92. Kamm C. Susceptibility to DYT1 dystonia in European patients is modified by the D216H polymorphism // *Neurology.* - 2008. - Vol. 70, №23. - P. 2261-2.

93. Kim H.J., Jeon B.S., Yang H.J., Cho J.Y. In need of something better than sleep // *Lancet*. - 2013. - Vol. 381. - P. 598.
94. Kompoliti K. Estrogen and movement disorders // *Clin Neuropharmacol*. - 1999. - Vol. 22, №6. - P. 318-26.
95. Kramer P. The DYT1 gene on 9q34 is responsible for most cases of early limb-onset idiopathic torsion dystonia in non-Jews // *Amer J Hum Gen*. - 1994. - Vol. 55, №3. - P. 468.
96. Krause P., Brüggemann N., Völzmann S. et al. Long-term effect on dystonia after pallidal deep brain stimulation (DBS) in three members of a family with a THAP1 mutation // *J Neurol*. - 2015. - Vol. 262, №12. - P. 2739-44.
97. Kuner R. TorsinA protects against oxidative stress in COS-1 and PC12 cells // *Neuroscience letters*. - 2003. - Vol. 350, №3. - P. 153-6.
98. Kupsch A., Benecke R., Müller J. et al. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia // *N Eng J Med*. - 2006. - Vol. 355, №19. - P. 1978-90.
99. Kurian M.A., Li Y., Zhen J. et al. Clinical and molecular characterisation of hereditary dopamine transporter deficiency syndrome: an observational cohort and experimental study // *Lancet Neurol*. - 2011. - Vol. 10, №1. - P. 54–62.
100. Kuyper D.J., Parra V., Aerts S. et al. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review // *Mov Disord*. - 2011. - Vol. 26, №7. P. 1206-17.
101. Lewthwaite A.J., Lambert T.D., Rolfe E.B. et al. Novel GCH1 variant in Dopa-responsive dystonia and Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord*. - 2015. - Vol.21, №4. - P. 394-7.
102. Limongi J.C. Dystonia: concepts, classification, and physiopathology // *Arq Neuropsiquiatr*. - 1996. - Vol. 54, №1. - P. 136-46.
103. Ludecke B., Knappskog P.M., Clayton P.T. et al. Recessively inherited L-DOPA-responsive parkinsonism in infancy caused by a point mutation (L205P) in the tyrosine hydroxylase gene // *Hum Mol Genet*. - 1996. - Vol. 5, №7. - P. 1023–8.

104. Major T., Svetel M., Romac S. et al. DYT1 mutation in primary torsion dystonia in a Serbian population // *J Neurol.* - 2001. - Vol. 248. - P. 940-3.
105. Malek N., Fletcher N., Newman E. Diagnosing dopamine-responsive dystonias // *Pract Neurol.* - 2015. - Vol.15, №5. - P. 340-5.
106. Marek K.L., Seibyl J.P., Zoghbi S.S. et al. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease // *Neurology.* - 1996. - Vol. 46, №1. - P. 231–7.
107. Marsden C.D. The problem of adult-onset idiopathic torsion dystonia and other isolated dyskinesias in adult life (including blepharospasm, oromandibular dystonia, dystonic writer's cramp, and torticollis, or axial dystonia) // *Adv Neurol.* - 1976. - № 14. - P. 259-76.
108. Martino D. Extragenetic factors and clinical penetrance of DYT1 dystonia: an exploratory study // *J Neurol.* - 2013. - Vol.7 – P. 11-6.
109. Martino D., Defazio G., Alessio G. et al. Relationship between eye symptoms and blepharospasm: a multicenter case-control study // *Mov Disord.* - 2005. - Vol. 20, №12. - P. 1564-70.
110. Matsumoto S., Nishimura M., Shibasaki H. et al. Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries // *Mov Disord.* - 2003. - Vol 18, №10. - P. 1196-8.
111. McNaught K.S., Kapustin A., Jackson T. et al. Brainstem pathology in DYT1 primary torsion dystonia // *Ann Neurol.* - 2004. - Vol. 56. - P. 540-7.
112. Mordin M., Masaquel C., Abbott C., Copley-Merriman C. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and impact of treatment with abobotulinumtoxinA (Dysport): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *BMJ Open.* - 2014. - Vol. 4, №10. - e005150.
113. Mori S., Matsuyama K., Kohyama J. et al. Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats // *Brain Dev.* - 1992. - Vol.14. - P. 109–20.

114. Motta F., Stignani C., Antonello C.E. Effect of intrathecal baclofen on dystonia in children with cerebral palsy and the use of functional scales // *J Pediatr Orthop.* - 2008. - Vol. 28, №2. - P. 213-7.
115. Muller U. The monogenic primary dystonias // *Brain.* - 2009. - Vol. 132. - P. 2005-25.
116. Muller J., Wissel J., Kemmler G. et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a disease-specific quality of life instrument // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* - 2004. - Vol. 75, №5. - P. 749-53.
117. Naiya T., Biswas A., Neogi R. et al. Clinical characterization and evaluation of DYT1 gene in Indian primary dystonia patients // *Acta Neurol Scand.* - 2006. - Vol. 114. - P 210-5.
118. Naumann M. Imaging the pre- and postsynaptic side of striatal dopaminergic synapses in idiopathic cervical dystonia: A SPECT STUDY Using [123I] epidepride and [123I] β - CIT // *Mov Disord.* - 1998. - Vol.13, №2. - P. 319-23.
119. Naumann M., Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A% a systematic review and meta-analysis // *Curr Med Res Opin.* - 2004. - Vol. 25, №13. - P. 2211-8.
120. Naumann M., Magyar-Lehmann S., Reiners K. et al. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming // *Ann Neurol.* - 2000. - Vol. 47, №3. - P. 322-8.
121. Neuwald A.F. AAA+: A class of chaperone-like ATPases associated with the assembly, operation, and disassembly of protein complexes // *Genome research.* - 1999. - Vol. 9, №2. - P. 27-43.
122. Nutt J.G., Muentner M.D., Aronson A. et al. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota // *Mov Disord.* - 1988. - Vol. 3, №3. - P. - 188-94.
123. Oppenheim H. Uber eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und ugendlichen Alters (Dysbasia lordotica progressiva, Dystonia musculorum deformans) // *Neurologisches Centralblatt.* - 1911. - Vol. 30. - P. 1090-1107.

124. Ozelius L.J., Bressman S.B. THAP1: role in focal dystonia? // *Neurology*. - 2010. - Vol. 74. - P. 192-3.
125. Ozelius L.J., Lubarr N., Bressman S.B // *Milestones in dystonia*. - *Mov Disord*. - 2011. - Vol. 26. - P. 1106-26.
126. O'Riordan S., Raymond D., Lynch T. et al. Age at onset as a factor in determining the phenotype of primary torsion dystonia // *Neurology*. - 2004. - Vol.63., №8. - P. 1423-6.
127. Pal P.K., Samii A., Schulzer M. et al. Post-traumatic cervical dystonia: a distinct entity? // *Can J Neurol Sci*. - 2000. - Vol. 27, №1. - P. 55-9.
128. Paudel R., Hardy J., Revesz T. et al. Review: genetics and neuropathology of primary pure dystonia // *Neuropathol Appl Neurobiol*. - 2012. - Vol. 38. - P. 520-34.
129. Peall K.J., Kuiper A., de Koning T.J. et al. Non-motor symptoms in genetically defined dystonia: Homogenous groups require systematic assessment // *Parkinsonism Relat Disord*. - 2015. - Vol. 21, №9. - P. 1031-40.
130. Perlmutter J.S. Decreased [18F] spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia // *J Neurosci*. - 1997. - Vol. 17, №2. - P. 843-50.
131. Perlmutter J.S., Mink J.W. Dysfunction of dopaminergic pathways in dystonia // *Adv Neurol*. - 2004. - Vol. 94. - P. 163.
132. Playford E. Striatal (18F) dopa uptake in familial idiopathic dystonia // *Brain*. - 1993. - Vol. 116, №5. - P. 1191-9.
133. Poewe W., Entner T. Studies with Dysport in cervical dystonia. In: Brin M.F., Hallett M., Jankovic J., ed. *Scientific and therapeutic aspects of botulinum toxin*. - Lippincott Williams & Wilkins, 2002. - P. 365-9.
134. Rajput A.H., Gibb W.R., Zhong X.H. et al. Dopa-responsive dystonia: pathologic and biochemical observations in a case // *Ann Neurol*. - 1994. - Vol. 35, №4. - P. 396–402.

135. Reimer J., Gilg K., Karow A. et al. Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm // *Acta Neurol Scand.* - 2005. - Vol. 111, №1. - P. 64-70.
136. Ribases M., Serrano M., Fernandez-Alvarez E. et al. A homozygous tyrosine hydroxylase gene promoter mutation in a patient with dopa-responsive encephalopathy: clinical, biochemical and genetic analysis // *Mol Genet Metab.* - 2007. - Vol. 92, №3. - P. 274-7.
137. Rilstone J.J., Alkhater R.A., Minassian B.A. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment // *N Engl J Med.* - 2013. - Vol. 368, №6. - P. 543-50.
138. Risch N.J. Intragenic Cis and Trans Modification of Genetic Susceptibility in DYT1 Torsion Dystonia // *Amer J Hum Gen.* - 2007. - Vol. 80, №6. - P. 1188-93.
139. Rose A.E., Brown R.S., Schlieker C. Torsins: not your typical AAA+ ATPases // *Crit Rev Biochem Mol Biol.* - 2015. - Vol. 50, №6. - P. 532-49.
140. Ruiz M., Perez-Garcia G., Ortiz-Virumbrales M. et al. Abnormalities of motor function, transcription and cerebellar structure in mouse models of THAP1 dystonia // *Hum Mol Genet.* - 2015. - Vol. 24, №25. - P. 7159-70.
141. Sako W., Fujita K., Vo A. et al. The visual perception of natural motion: abnormal task-related neural activity in DYT1 dystonia // *Brain.* - 2015. - Vol. 138, №12. - P. 3598-609.
142. Schicatano E.J., Basso M.A., Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm // *J Neurophysiol.* - 1997. - Vol. 77, №5. - P. 2842-6.
143. Schiller A., Wevers R.A., Steenbergen G.C. et al. Longterm course of L-dopa-responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency // *Neurology.* - 2004. - Vol. 63, №8. - P. 1524-6.
144. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation // *Brain Dev.* - 2000. - Vol. 22, №1. - P. 65-80.

145. Segawa M., Nomura Y. Genetics and pathophysiology of primary dystonia with special emphasis on DYT1 and DYT5 // *Semin Neurol.* - 2014. - Vol. 34, №3. - P. 306-11.
146. Segawa M., Ohmi K., Itoh S. et al. Childhood basal ganglia disease with marked response to L-Dopa: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation // *Shinryo.* - 1972. - Vol. 24. - P. 667–72.
147. Setthawatcharawanich S., Sathirapanya P., Limapichat K. et al. Factors associated with quality of life in hemifacial spasm and blepharospasm during long-term treatment with botulinum toxin // *Qual Life Res.* - 2011. - Vol. 20, №9. - P. 1519-23.
148. Simpson D.M., Blitzer A., Brashear A. et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the American Academy of Neurology // *Neurology.* - 2008. - Vol. 70, №19. - P. 1699-1706.
149. Slominsky P.A., Markova E.D., Shadrina M.I. et al. A common 3-bp deletion in the DYT1 gene in Russian families with early-onset torsion dystonia // *Hum Mutat.* - 1999. - Vol.14. - P. 269.
150. Snaith A., Wade D. Dystonia // *Clinical Evidence.* - 2008. - Vol. 9. - P. 1-27.
151. Snow B.J., Nygaard T.G., Takahashi H., Calne D.B. Positron emission tomographic studies of dopa-responsive dystonia and early-onset idiopathic parkinsonism // *Ann Neurol.* - 1993. - Vol. 34, №5. - P. 733–8.
152. Speelman J.D., Contarino M.F., Schuurman R.R. et al. Deep brain stimulation for dystonia: patient selection and outcomes // *Eur J Neurol.* - 2010. - Vol. 1. - P. 102-6.
153. Steeves T.D., Day L., Dykeman J. et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis // *Mov Disord.* - 2012. Vol. 27, №1. - P. 1789-96.

154. Takahashi H., Levine R.A., Galloway M.P. et al. Biochemical and fluorodopa positron emission tomographic findings in an asymptomatic carrier of the gene for doparesponsive dystonia // *Ann Neurol.* - 1994. - Vol. 35, №3. - P. 354–6.
155. Tepavcevic D.K., Svetel M., Pekmezovic T. et al. Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): validation and cross-cultural adaptation in Serbian patients // *Coll Antropol.* - 2009. - Vol.33, №4. - P. 1185-9.
156. Thony B., Blau N. Mutations in the GTP cyclohydrolase I and 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase genes // *Hum Mutat.* - 1997. - Vol. 10, №1. - P. 11–20.
157. Timerbaeva S.L., Abramycheva N.Y., Rebrova O.Y., Illarioshkin S.N. TOR1A polymorphisms in a Russian cohort with primary focal/segmental dystonia // *Int J Neurosci.* - 2015. - Vol. 125, №9. P. 671-7.
158. Vale R.D. AAA proteins lords of the ring // *J Cell Biol.* - 2000. - Vol. 150, №1. - P. 13-20.
159. Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L. Et al. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia // *N Eng J Med.* - 2005. - Vol. 352, №5. - P. 459-67.
160. Weissbach A., Bäumer T., Brüggemann N. et al. Premotor-motor excitability is altered in dopa-responsive dystonia // *Mov Disord.* - 2015. - Vol. 30, №12. - P. 1705-9.
161. Weisheit C.E., Dauer W.T. A novel conditional knock-in approach defines molecular and circuit effects of the DYT1 dystonia mutation // *Hum Mol Genet.* - 2015. - Vol. 24, №22. - P. 6459-72.
162. Wijemanne S., Jankovic J. Dopa-responsive dystonia--clinical and genetic heterogeneity // *Nat Rev Neurol.* - 2015. - Vol. 11, №7. - P. 414-24.
163. Xiromerisiou G., Houlden H., Scarmeas N. et al. THAP1 mutations and dystonia phenotypes: genotype-phenotype correlations // *Mov Disord.* - 2012. - Vol.27. - P. 1290-4.

164. Zeman W., Dyken P. Dystonia musculorum deformans. Clinical, genetic and pathoanatomical studies // Psychiatr Neurol Neurochir. - 1967. - Vol. 70, №2. - P. 77-121.
165. Zhang S.S., Fang D.F., Hu X.H. et al. Clinical feature and DYT1 mutation screening in primary dystonia patients from South-West China // Eur J Neurol. - 2010. - Vol. 17. - P. 846-51.
166. Zigmond A. S., Snaith R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale // Acta Psychiatr Scand. - 1983. - Vol. 67, №6. - P. 361-70.
167. Zirn B. Novel TOR1A mutation p. Arg288Gln in early-onset dystonia (DYT1) // J Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2008. - Vol. 79, №12. - P. 1327-30.
168. Zittel S., Moll C.K., Bruggemann N. et al. Clinical neuroimaging and electrophysiological assessment of three DYT6 dystonia families // Mov Disord. - 2010. - Vol. 25. - P. 2405-12.
169. Zorzi G., Garavaglia B., Invernizzi F. et al. Frequency of DYT1 mutation in early onset primary dystonia in Italian patients // Mov Disord. - 2002. - Vol. 17. - P. 407-8.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации.

170. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Генетика наследственных форм дистонии // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2013. - Т. 7. - № 2. С. 55-62.
171. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А, Ершова М.В., Иллариошкин С.Н. DYT6-форма идиопатической дистонии: обзор литературы и собственное наблюдение // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2016. - Т. 10. - № 2. С. 52-56.
172. Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Тимербаева С.Л., Семенова О.В. Клинический и молекулярно-генетический полиморфизм

дофа-чувствительной дистонии // Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа. - 2016. - Т. 6. - № 4. С.468-477.

173. Иллариошкин С.Н., Лихачев С.А., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Лысогорская Е.В., Плешко И.В., Голец Ю.Н., Чернуха Т.Н., Краснов М.Ю., Лущик А.В. Совместная российско-белорусская программа по генетике неврологических заболеваний: первые результаты и перспективы // Нервные болезни. - 2014. - № 3. С. 2-6.
174. Карabanов А.В., Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Иллариошкин С.Н. Опыт лечения различных форм идиопатической дистонии биперидена гидрохлоридом (акинетоном) // В сб.: «Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), Москва, 21-24 сентября 2014 г. Под ред. С.Н. Иллариошкина и О.С. Левина. - 2014. - С. 329.
175. Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Тимербаева С.Л., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Редкие формы дистонии: клинико-генетические аспекты // В сб.: «Фундаментальные проблемы нейронаук. Функциональная асимметрия. Нейропластичность. Нейродегенерация (Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием, Москва, 18-19 декабря 2014 года). Под ред. С.Н. Иллариошкина и В.Ф. Фокина. - 2014. - С. 966–971.
176. Краснов М.Ю., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Шпилюкова Ю.А., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. ДНК-диагностика первичной торсионной дистонии с ранним началом // Медицинская генетика. - 2015. - Т. 14. - № 2. С. 35.
177. Краснов М.Ю., Лихачев С.А., Абрамычева Н.Ю., Чернуха Т.Н., Плешко И.В., Тимербаева С.Л., Иллариошкин С.Н. Мутации в гене TOR1A (DYT1) при генерализованной дистонии в российской и белорусской популяциях //

В сб.: «Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), Москва, 21-24 сентября 2014 г. Под ред. С.Н. Иллариошкина и О.С. Левина. - 2014. - С. 332.

178. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю., Степанова М.С., Шпилюкова, Ю.А., Реброва О.Ю., Иллариошкин С.Н. Молекулярная генетика фокальной дистонии в российской популяции // В сборнике: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Под редакцией профессора С.Н. Иллариошкина, профессора О.С. Левина. - 2014. - С. 247-249.
179. Краснов М.Ю., Тимербаева С.Л., Абрамычева Н.Ю., Ветчинова А.С., Ершова М.В., Семенова О.В. Идиопатическая дистония: от генетики к клинике // В сборнике: Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы. Всероссийская научно-практическая конференция «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», посвященная 180-летию преподавания неврологии в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова: Сборник статей и тезисов. Под редакцией И.В. Литвиненко. - 2016. - С. 42-44.

Приложение

1. Шкала TWSTRS (оценка тяжести ЦД)

I-A Максимальная подвижность	
1. Ротация (поворот вправо или влево)	0=отсутствует 1=легкая ротация (<1/4 амплитуды)(1-22?) 2=незначительная ротация (1/4-? амплитуды)(23-45?) 3=умеренная ротация (?-3/4 амплитуды)(46-67?) 4=сильная ротация (>3/4 амплитуды)(68-90?)
2. Латероколлис (наклон вправо или влево, не сопровождающийся подъемом плеча)	0=отсутствует 1=слабовыраженный (1-15?) 2=умеренный (16-30?) 3=сильно выраженный (>35?)
3. Антероколлис/ретроколлис («а» или «б») а) Антероколлис б) Ретроколлис	0=отсутствует 1=незначительный наклон подбородка вниз 2=умеренный наклон подбородка (приблизительно ? амплитуды) 3=выраженный наклон подбородка (подбородок приближается к груди) 0=отсутствует 1=незначительное отклонение головы и шеи назад, подбородок приподнят 2=умеренное отклонение головы назад (приблизительно ? амплитуды) 3=выраженное отклонение головы назад (полная амплитуда движения)
4. Сдвиг в сторону (вправо или влево)	0=отсутствует 1=присутствует
5. Сдвиг назад или вперед	0=отсутствует 1=присутствует

I-Б Фактор продолжительности (балл, соответствующий выбранному варианту ответа, следует x 2)

0=отсутствует

1=отклонение наблюдается время от времени (<25% времени), преимущественно субмаксимальное

2=отклонение наблюдается время от времени (<25% времени), преимущественно максимальное или отклонение наблюдается периодически (25-50% времени), преимущественно субмаксимальное

3=отклонение наблюдается периодически (25-50% времени), преимущественно максимальное или часто возникающее отклонение (50-75% времени), преимущественно субмаксимальное

4=часто возникающее отклонение (50-75% времени), преимущественно максимальное или постоянное отклонение (>75% времени), преимущественно субмаксимальное

5=постоянное отклонение (>75% времени), преимущественно максимальное

I-В Влияние корригирующих жестов и приемов

0=полная коррекция при использовании корригирующих жестов или приемов

1=частичная коррекция при использовании корригирующих жестов или приемов

2=незначительная коррекция при использовании корригирующих жестов или приемов или отсутствие эффекта от их использования

I-Г Подъем плеча/смещение плеча вперед

0=отсутствует

1=незначительный (<1/3 возможной амплитуды), наблюдается периодически или постоянно

2=умеренный (1/3-2/3 возможной амплитуды), наблюдается постоянно (>75% времени) или выраженный (>2/3 возможной амплитуды), наблюдается периодически

3=выраженный, наблюдается постоянно

I-Д Амплитуда движения (без помощи корригирующих жестов или специальных приемов)

0=способность выполнить полный поворот головы в противоположную сторону

1=способность выполнить поворот головы в противоположную сторону далее средней линии, не достигая крайней точки

2=способность выполнить поворот головы в противоположную сторону чуть

далее средней линии

3=способность выполнить поворот головы в противоположную сторону не далее срединной линии

4=пациент практически не способен повернуть голову в противоположную сторону

I-Ж Время Время, в течение которого пациент в состоянии удержать голову в нормальном положении (?10?) без помощи корригирующих жестов и специальных приемов

0=>60 секунд; 1=46-60 секунд; 2=31-45 секунд; 3=16-30 секунд; 4=<15 секунд

Общая степень выраженности спастической кривошеи = сумма баллов по показателям А-Ж. Максимальный балл = 35.

2. Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS

Шкала составлена из 14 утверждений, и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть)

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой части в отдельности:

- 0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии)
- 8- 10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия
- 11 баллов и выше клинически выраженная тревога / депрессия

Например: по шкале тревоги получилось 11 баллов, по шкале депрессии -3 балла. Можно сделать вывод, что имеет место клинически выраженная тревога, а уровень депрессии находится в пределах нормы.

Или: по шкале тревоги получилось 15 баллов, по шкале депрессии – 9 баллов. Можно сделать вывод о том, что имеет место клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия.

Или: по шкале тревоги получилось 6 баллов, по шкале депрессии 7 баллов. Можно сделать вывод о том, что уровни и тревоги, и депрессии находятся в пределах нормы (т.е. суммировать баллы каждой из частей между собой не нужно!)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем суммируйте баллы.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе

3 — все время

2 — часто

1 — время от времени, иногда

0 — совсем не испытываю

2. Я испытываю страх, кажется, будто что — то ужасное может вот — вот случиться

3 — определенно это так, и страх очень велик

2 — да, это так, но страх не очень велик

1 — Иногда, но это меня не беспокоит

0 — совсем не испытываю

3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове

3 — постоянно

2 — большую часть времени

1 — время от времени и не так часто

4. Я легко могу сесть и расслабиться

0 — определенно, это так

1 — наверно, это так

2 — лишь изредка, это так

3 — совсем не могу

5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь

0 — совсем не испытываю

1 — иногда

2 — часто

3 — очень часто

6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться

3 — определенно, это так

2 — наверно, это так

1 — лишь в некоторой степени, это так

0 — совсем не испытываю

7. У меня бывает внезапное чувство паники

3 — очень часто

2 — довольно часто

1 — не так уж и часто

0 — совсем не бывает

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство

0 — определенно, это так

1 — наверное, это так

2 — лишь в очень малой степени, это так

3 — это совсем не так

2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное

0 — определенно, это так

1 — наверное, это так

2 — лишь в очень малой степени, это так

0 — совсем не способен

3. Я испытываю бодрость

3 — совсем не испытываю

2 — очень редко

1 — иногда

0 — практически все время

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно

3 — практически все время

2 — часто

1 — иногда

0 — совсем нет

5. Я не слежу за своей внешностью

3 — определенно, это так

2 — я не уделяю этому столько времени, сколько нужно

1 — может быть, я стала меньше уделять этому времени

0 — я слежу за собой та же, как и раньше

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения

0 — точно так же, как и обычно

1 — да, но не в той степени, как раньше

2 — значительно меньше, чем обычно

3 — совсем так не считаю

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио — или телепрограммы

0 — часто

1 — иногда

2 — редко

3 — очень редко

Количество баллов:

• 0-7 баллов — Норма

• 8-10 баллов – субклинически выраженные симптомы

• Более 11 баллов – клинически выраженные симптомы