

## ОБЗОРЫ

Толмачева В.А.<sup>1</sup>, Нодель М.Р.<sup>1-3</sup>, Салоухина Н.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета, <sup>2</sup>Научно-исследовательский отдел неврологии научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>Российский научно-клинический геронтологический центр ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; <sup>4</sup>БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», Орел, Россия

<sup>1,2</sup>119021 Москва, ул. Россоломо, 11, стр. 1; <sup>3</sup>129226, Москва, 1-я ул. Леонова, 16; <sup>4</sup>302028, Орёл, бульвар Победы, 10

## Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии

Инъекционная терапия препаратами ботулотоксина составляет основу ведения пациентов с двигательными проявлениями дистонии. У таких пациентов важно выявить возможные когнитивные и психические нарушения, расстройства сна и восприятия (недвигательные нарушения). Коррекция этих расстройств позволит оптимизировать лечение, улучшить качество жизни пациентов.

**Ключевые слова:** цервикальная дистония; недвигательные симптомы; ботулинотерапия; качество жизни.

**Контакты:** Виолетта Александровна Толмачева; [vtolmacheva@yandex.ru](mailto:vtolmacheva@yandex.ru)

**Для ссылки:** Толмачева ВА, Нодель МР, Салоухина НИ. Недвигательные нарушения при цервикальной дистонии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):135–140.

### Non-motor disorders in cervical dystonia

Tolmacheva V.A.<sup>1</sup>, Nodel M.R.<sup>1-3</sup>, Saloukhina N.I.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery, <sup>2</sup>Research Department of Neurology, Science and Technology Park for Biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Russian Research and Clinical Center for Gerontology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Orel Regional Clinical Hospital, Orel, Russia

<sup>1,2</sup>11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119021; <sup>3</sup>16, First Leonov St., Moscow 129226; <sup>4</sup>10, Pobedy Boulevard, Orel 302028

Botulinum toxin injection therapy is the mainstay for managing patients with motor manifestations of dystonia. It is important to identify possible cognitive and mental disorders, sleep and perceptual disorders (non-motor disorders) in these patients. Correction of these disorders will be able to optimize treatment and to improve quality of life of patients.

**Keywords:** cervical dystonia; non-motor symptoms; botulinum toxin therapy; quality of life.

**Contact:** Violetta Aleksandrovna Tolmacheva; [vtolmacheva@yandex.ru](mailto:vtolmacheva@yandex.ru)

**For reference:** Tolmacheva VA, Nodel MR, Saloukhina NI. Non-motor disorders in cervical dystonia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2018;10(3):135–140.

**DOI:** 10.14412/2074-2711-2018-3-135-140

### Актуальность проблемы

Дистония характеризуется постоянными или прерывистыми мышечными сокращениями, вызывающими ненормальные, часто повторяющиеся движения, позы или и то, и другое; обычно с выписыванием узоров, скручиванием или тремором; часто иницируется или ухудшается в результате произвольных движений и связана с чрезмерной мышечной активностью [1]. Дистония значительно ухудшает качество жизни пациентов, приводя к инвалидизации. В настоящее время для дифференцирования дистоний используется классификация International Consensus Committee (2012), основанная на клинических характеристиках (возраст возникновения, локализация в определенной части тела, временной паттерн и ассоциированные нарушения) и этиологии (в результате патологии нервной системы, наследственная, приобретенная или идиопатическая формы) заболевания. По локализации выделяют фокальную, сегментарную, мультифокальную дистонию, гемидистонию и генерализованную дистонию [1].

В начале XX в. Н. Орпенгейм впервые описал четырех пациентов с деформирующей мышечной дистонией и обра-

тил внимание на двигательный феномен и нейроанатомический субстрат этого загадочного заболевания. Автор предположил, что в основе патофизиологии измененной моторики лежат различные «сетевые» связи между корой головного мозга, полосатым телом, зрительным бугром и мозжечком, а также изменения пластичности синаптических связей. В соответствии с уровнем научных знаний и диагностики того времени в качестве лечения предлагалось устранение двигательных нарушений.

Сегодня широкое внедрение в клиническую практику инъекционной ботулинотерапии позволяет устранять патологическую моторику и значительно улучшать состояние пациентов с цервикальной дистонией (ЦД). Использование ботулотоксина в нашей стране началось в 1994 г., и сейчас в нашем распоряжении имеется препарат уже второго поколения incobotulinumtoxinum (ксеомин), выгодно отличающийся от других представителей этой группы высокой степенью очистки от вспомогательных белков и, соответственно, низкой иммуногенностью. Это позволяет использовать гибкие интервалы между инъекциями и достигать удовле-

творительного результата, не опасаясь развития нечувствительности или гипериммунного ответа на повторное введение. Препарат выпускается в удобных дозах (50 и 100 ЕД) и не требует специальных температурных условий при хранении. Его эффективность в отношении устранения моторных симптомов у пациентов с ЦД подтверждена многочисленными исследованиями с высочайшим уровнем доказательности (IA) [2].

Однако, несмотря на купирование двигательных симптомов заболевания, многочисленные наблюдения свидетельствуют о том, что качество жизни пациентов остается неудовлетворительным. В чем же причина этого? Все ли усилия приложены для улучшения качества жизни таких больных? Не упущено ли что-то важное в картине заболевания? В современной литературе есть ответы на эти вопросы. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что у пациентов с ЦД отмечаются не только патологические движения и/или позы, но и ряд симптомов, не связанных с нарушением моторики [3–9]. Имеются данные о выявлении у больных с дистонией когнитивных нарушений, изменений настроения, сна и болевого восприятия, различных расстройств поведения, вплоть до суицидального, дисфункций автономной нервной системы. Все эти клинические проявления можно обозначить как «недвигательные симптомы» (НДС) [3–9].

НДС могут превосходить по влиянию на качество жизни моторную симптоматику [3–9]. Такие выводы о весомости НДС были сделаны в течение текущего десятилетия на основании данных контролируемых исследований [10–12]. В настоящее время неуклонно растет интерес к изучению патофизиологических и нейроанатомических основ развития НДН с целью оптимизировать лечение пациентов с дистониями. В нашей работе рассмотрены НДН при ЦД.

*ЦД характеризуется произвольными сокращениями мышц, вызывающими аномальные позы и/или вращательные движения головы и шеи* [13]. ЦД представляет собой наиболее распространенную форму первичной фокальной дистонии у взрослых, ее частота достигает 28–183 на 1 млн населения [14, 15]. Женщины болеют в 2 раза чаще мужчин. Имеются разноречивые данные о распространенности тех или иных НДС у пациентов с ЦД. Определенную роль в этом играет метод диагностики.

#### Наиболее распространенные НДС

L. Klingelhoef и соавт. [10] использовали специальный опросник для пациентов с болезнью Паркинсона в качестве инструмента для скрининга НДС. Пациенты самостоятельно заполняли анкеты. Были получены данные о распространенности НДС у 102 пациентов с ЦД, получавших инъекционную терапию ботулотоксином в одной клинике. Почти все (95%) пациенты сообщили о наличии у них НДС. 36% больных имели по меньшей мере семь симптомов. Наиболее распространенными были: утрата уверенности в себе (61,8%), затруднение при засыпании и прерывистый ночной сон (60%), усталость (51%) [10].

Снижение уверенности в себе и самооценки отметили и большинство из 79 пациентов с ЦД, описанных I. Parathanasiou и соавт. [16]; при количественной оценке больные указали на максимально возможную степень этих изменений.

S. Lehericy и соавт. [14] установили, что снижение самооценки, развивающееся вследствие потери уверенности в себе на фоне ЦД, выступает наиболее важным предиктором депрессии при данном заболевании.

Нарушения сна – НДС, встречающийся, по данным разных авторов, у 44–70% пациентов с ЦД [6, 10–12]. Оценка качества сна имеет первостепенное значение, поскольку его нарушения влияют на общее состояние здоровья. L. Avanzino и соавт. [12] детально исследовали расстройства сна у пациентов с ЦД с помощью питтсбургского показателя качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI): зарегистрировано объективное ухудшение качества сна у больных по сравнению с таковым у лиц контрольной группы, сопоставимых по полу и возрасту.

Наиболее частыми нарушениями сна при ЦД являются затруднение засыпания и прерывистый ночной сон, которые встречаются практически у 60% больных, а также недосыпание и нехватка сна – у 40% пациентов [17]. В проспективном исследовании S.R. Eichenseer и соавт. [6], в котором участвовали пациенты с ЦД, этот параметр также оценивался по PSQI – 65% обследованных набрали общий балл >5, что указывает на ухудшение этого показателя. У пациентов с ЦД отмечались значительное ухудшение качества сна, недостаточная его эффективность, более выраженная дневная дисфункция, чем у здоровых испытуемых. При сравнении групп сопоставимого пола и возраста в этом исследовании было выявлено, что наличие ЦД сопровождается практически двукратным увеличением числа случаев нарушения качества сна, и это негативное различие не уменьшалось даже после инъекционной терапии ботулотоксином [6].

Логично предположить, что ухудшение качества сна у пациентов с ЦД должно негативно повлиять на дневной образ жизни. В то же время имеющиеся данные об относительно чрезмерной дневной сонливости и ее связи с ЦД противоречивы. Для оценки этой связи F. Lobbezoo и соавт. [18] использовали шкалу дневной сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS). У части пациентов с ЦД объективно была зарегистрирована чрезмерная дневная сонливость, диагностируемая при оценке >11 баллов. И таких больных при ЦД было достоверно больше, чем при других фокальных видах дистонии или в сопоставимой по возрасту группе контроля. Однако при применении другой оценочной шкалы – Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) или ее модификации – какой-либо корреляции между чрезмерной дневной сонливостью и ЦД не прослеживалось [18]. L. Avanzino и соавт. [12] с помощью ESS не выявили какого-либо различия по этому показателю между пациентами с ЦД и лицами контрольной группы. Таким образом, вопрос, является ли повышенная дневная сонливость одним из НДС при ЦД, остается открытым.

S.R. Eichenseer и соавт. [6], детально изучавшие структуру сна у пациентов с ЦД, указали на уменьшение у них фазы быстрого сна. При этом прослеживалась взаимосвязь данного изменения с показателем эффективности сна и тяжестью двигательных симптомов заболевания [19].

Установленные нарушения сна позволяют расширить терапевтические возможности у пациентов с ЦД. У этих больных важно оценивать состояние ночного сна и проводить терапию обнаруженных нарушений. Это должно стать обязательным компонентом ведения пациентов с ЦД [12].

**Боль и сенсорные нарушения**

Боль является одной из наиболее распространенных и тяжелых жалоб при дистонии, она наблюдается у 67–75% пациентов с ЦД [20–22]. В то же время в исследовании L. Klingelhoefег и соавт. [10] зарегистрирована значительно более низкая распространенность боли у таких пациентов – только 43%. Тем не менее это не делает данный НДС менее значимым. Наиболее часто в болевой процесс вовлекаются трапециевидная и грудино-ключично-сосцевидная мышцы в области шеи, возможна также боль в верхней конечности на стороне, в которую поворачивается голова [18, 23].

Причинами возникновения боли при ЦД могут быть изменения болевого порога и восприятия боли. M. Tinazzi и соавт. [24], исследовавшие болевую рецепцию у этих больных, показали, что болевой порог у них был практически в 2 раза ниже, чем у здоровых испытуемых без дистонии (контрольная группа), сопоставимых по возрасту и полу. Более того, снижение болевого порога прослеживалось у этих пациентов и в других группах мышц, в которых не отмечалось нарушения моторики.

Отдельно можно выделить достаточно разнородную группу симптомов, которые объединяет общая причина – в основе их развития лежат нарушения в сенсорной системе. В ряде исследований получены данные, свидетельствующие об изменении двигательной, вестибулярной, слуховой, зрительной и тактильной рецепции [10, 25]. Симптомы, обусловленные нарушением сенсорной чувствительности у пациентов с ЦД, могут проявиться как до манифестации дистонии, так и на фоне развившихся двигательных нарушений [25]. Практически 30% пациентов с ЦД указывают на наличие парестезий в виде ощущения покалывания, жжения, ползания мурашек [10]. Аfferентная рецепция сенсорных раздражителей при ЦД изучалась в ряде исследований. Так, D. Bradley и соавт. [26] для объективизации оценки использовали два показателя: порог пространственной чувствительности (минимальное расстояние, при котором два раздражителя, воздействующие на одну и ту же часть тела, расцениваются как отдельные) и порог временной чувствительности (минимальный интервал между стимулами, при котором испытуемые ощущают пару тактильных стимулов как отдельные). Оба эти показателя у пациентов с дистонией были патологически повышены по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы без двигательных нарушений. Обращает на себя внимание то, что выявленные D. Bradley и соавт. [26] сенсорные нарушения затрагивают как вовлеченные в дистонию зоны, так и не задействованные в этом патологическом процессе части тела. Кроме того, изменения чувствительности отмечаются не только у больных дистонией, но и у их родственников первого колена, не имеющих этого заболевания [27–33]. Исследователи предположили, что изменение порога временной чувствительности обусловлено нарушением обработки сенсорной информации базальными ганглиями как у пациентов с дистонией, так и у их здоровых родственников [30–33].

Принято считать, что определенную роль в изменении сенсорной системы при дистонии играет пластичность синаптических связей кортикальной сенсомоторной зоны. Нарушение торможения между нейронами и сенсорно-моторной интеграции было документировано с помощью транскраниальной магнитной стимуляции [34, 35]. Протокол исследования основывался на парной ассоциативной

стимуляции, которая сочетала в себе сенсорный стимул с активацией первичной двигательной коры. Полученные результаты позволили D. Belvisi и соавт. [34] выявить повышенные индуцированные потенциалы как в целевых, так и в нецелевых мышцах.

Практически у половины пациентов с ЦД отмечается нарушение восприятия движения и положения собственного тела или его отдельных частей [10]. Патологическое изменение пространственного представления может быть обусловлено расстройством координированной работы совершенно разных рецепторов и сенсорных систем. S. Rome и R. Grünewald [36], изучая вибрационно-индуцированную иллюзию движения у пациентов с дистонией, сделали вывод о нарушении у них сенсорно-моторной интеграции.

**Психические нарушения**

У пациентов с ЦД зарегистрирована более высокая степень психической патологии, чем в общей популяции и у пациентов с другими видами дистонии [37–40]. Этот показатель достигает 90%! При ЦД частота депрессии на 15–53%, а тревожных расстройств на 26–83% выше, чем в общей популяции [25, 35, 39–45].

Имеются наблюдения, которые наглядно демонстрируют появление депрессивного расстройства до манифестации двигательной симптоматики. Такая последовательность прослеживалась более чем у половины пациентов с ЦД [46]. Эти данные стали вызовом традиционному мнению о том, что психические нарушения вторичны по отношению к мышечной дистонии. В настоящее время патогенез депрессивных и тревожных расстройств при ЦД не до конца изучен. Однако результаты нейрофизиологических исследований позволяют сделать выводы об интересной взаимосвязи: изменения кортико-стриато-таламо-коркового пути задействованы в развитии не только двигательных нарушений, но и психической симптоматики [47, 48]. Вместе с этим данные нейровизуализации у пациентов с дистонией указывают на структурные отклонения в участках мозга (поясная извилина, предклинье, префронтальная область, зрительный бугор), которые участвуют в регуляции эмоций [49, 50]. Эти результаты подтверждают взаимосвязь патогенетических механизмов развития двигательных и эмоциональных симптомов у пациентов с ЦД.

В то же время корреляция степени тяжести дистонии с тревожными и депрессивными расстройствами неясна, так как имеющиеся данные достаточно противоречивы [43, 51].

J. Muller и соавт. [52] оценивали динамику депрессивного расстройства у пациентов с ЦД на фоне инъекционной терапии ботулотоксином и обнаружили, что у некоторых больных тяжесть психических нарушений не снижалась, несмотря на значительное облегчение двигательного и болевого синдромов. Таким образом, в данном исследовании не выявлено достоверной корреляции между психической патологией и моторными нарушениями.

J. Jankovic и соавт. [53] и M. Jahanshahi и C.D. Marsden [54] отметили, что у более молодых пациентов наблюдались значительно более выраженные психические нарушения, чем у пожилых. Это свидетельствует о наличии обратной корреляции между возрастом больных и их восприятием видимых проявлений ЦД и связанных с этим эмоциональных расстройств.

На фоне ЦД могут развиваться и другие личностные расстройства. Для более точной их диагностики E.C. Lauterbach и соавт. [42] использовали пятифакторный опросник лич-

ности (Five Factor Personality Inventory): распространенность обсессивно-компульсивных нарушений у этой категории пациентов составила 22,1%, замкнутость и неконтактность – 16,3%.

В литературе имеются данные о том, что частота случаев социофобии, агорафобии и панических расстройств при ЦД повышена в 4,5 раза по сравнению с таковыми в общей популяции [47].

Применение другими исследователями шкал социофобии (Social Phobia) и тревоги при социальных взаимодействиях (Social Interaction Anxiety Scale) продемонстрировали схожие результаты: выявлено наличие социофобии в течение жизни у 71% пациентов с ЦД, что в 10 раз превышает распространенность данного расстройства личности в общей популяции [51]. Развитие социофобии у пациентов с ЦД, по данным исследования, коррелировало с измененным восприятием собственного тела и «неадекватным отношением» к болезни. При этом с объективной тяжестью двигательных проявлений дистонии четкой связи не прослеживалось.

Т. Wenzel и соавт. [46] исследовали частоту злоупотребления алкоголем у больных ЦД: этот показатель был статистически значимо выше, чем у здоровых пациентов контрольной группы. Появление этого «психического проявления» часто предшествовало началу двигательных расстройств [55].

Длительное наблюдение за пациентами с ЦД показало, что даже при снижении тяжести двигательных нарушений на фоне лечения различные психические симптомы сохранялись [56].

#### Когнитивные нарушения

Имеются данные о развитии когнитивных нарушений у пациентов с ЦД. R. Romano и соавт. [57] использовали n-Back – тест, который позволил выявить дефицит рабочей памяти у пациентов с ЦД. Применение шкалы памяти Векслера (Wechsler Memory Scale) дало возможность объективно зарегистрировать нарушение умственного контроля и визуального воспроизведения. Снижение скорости обработки информации у пациентов с ЦД проявилось в тесте на зрительно-моторную координацию (Trail Making Test). Авторы выдвинули предположение, что зафиксированные ими когнитивные нарушения у пациентов с ЦД не зависят от клинического проявления дистонии и могут отражать кортикальные и подкорковые изменения, обнаруженные с помощью функциональных исследований и воксель-базированной морфометрии у пациентов с различными формами дистонии.

Т. Loetscher и соавт. [58] провели сравнительную оценку рабочей памяти и исполнительных функций у пациентов с ЦД и здоровых испытуемых с помощью генерации случайных чисел и показали, что при ЦД имеются повышенная стереотипность реагирования и трудности при подавлении привычных ответов. Для исследования взаимосвязи тяжести двигательного расстройства и когнитивных нарушений

мышечную симптоматику у всех больных оценили по TWSTRS. Какой-либо корреляции между изучаемыми параметрами заболевания не выявлено. У больных с ЦД определялись умеренные субклинические изменения некоторых показателей variability сердечного ритма и чувствительности барорецепторов, которые диагностировались уже до начала инъекционной терапии ботулотоксином.

Сегодня отсутствуют публикации, посвященные нарушению эректильной функции, работы мочеполовой системы или кишечника у пациентов с ЦД [51].

L. Avanzino и соавт. [12] проследили возможную связь между различными НДС у больных с ЦД. Для этого они оценивали тяжесть депрессивной симптоматики с помощью опросника депрессии Бека (The Beck Depression Inventory), а индекс качества сна – с помощью PSQI. Продемонстрирована корреляция между степенью выраженности этих не двигательных компонентов ЦД.

Выявленная связь между различными НДС позволила предположить наличие общих механизмов их развития. И действительно, было установлено, что в основе таких групп симптомов, как сенсорные, эмоциональные, вегетативные, когнитивные, а также связанные с регуляцией циклов сна и бодрствования, лежат изменения в кортико-стриато-таламо-кортикальном и кортико-мозжечковом путях [59].

#### Ухудшение качества жизни

НДС являются одной из составляющих качества жизни пациентов с ЦД. Многочисленные исследования в этой области позволяют утверждать, что именно группа психических симптомов является наиболее важным предиктором ухудшения качества жизни у таких больных [9, 60, 61]. Крупное ретроспективное исследование, проведенное у пациентов с дистонией, продемонстрировало значимую корреляцию между развитием депрессивных и тревожных расстройств и показателями качества жизни, причем как физическими, так и психическими [54, 62].

Появлению депрессии и ухудшению качества жизни у пациентов с ЦД способствуют и такие факторы, как многолетняя инвалидизация, болевой синдром, деформация личности и изменения образа жизни. По значимости все перечисленные выше НДС превосходят двигательные нарушения у этих больных [63].

До настоящего времени остается неопределенной возможность восстановления исходного уровня или улучшения качества жизни на фоне лечения пациентов с ЦД [52, 64, 65].

#### Заключение

Таким образом, накоплен большой объем данных о проявлениях НДС при ЦД. Однако требуют дальнейшего изучения взаимосвязь клинических проявлений дистонии и не двигательной симптоматики и терапевтические подходы при этих разноплановых нарушениях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Mov Disord.* 2013 Jun 15; 28(7):863-73. doi: 10.1002/mds.25475. Epub 2013 May 6.
2. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A.

Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008 May 6;70(19):1699-706.

3. Findley L, Eichhorn T, Janca A, et al. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: Results from an international survey. *Mov Disord.* 2002 Jan;17(1):60-7. doi: 10.1002/mds.10010.

4. Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: Non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2009 Nov;116(11):1483-92. doi: 10.1007/s00702-009-0274-1. Epub 2009 Aug 14.
5. Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15 Suppl 3:S6-12. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70770-9.
6. Eichenseer SR, Stebbins GT, Comella CL. Beyond a motor disorder: a prospective evaluation of sleep quality in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Apr;20(4):405-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.01.004. Epub 2014 Jan 15.
7. Ben-Shlomo Y, Camfield L, Warner T. What are the determinants of quality of life in people with cervical dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 May;72(5):608-14.
8. Page D, Butler A, Jahanshahi M. Quality of life in focal, segmental, and generalized dystonia. *Mov Disord*. 2007 Feb 15;22(3):341-7.
9. Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009 Feb;111(2):161-4. doi: 10.1016/j.clineuro.2008.09.023. Epub 2008 Nov 7.
10. Klingelhofer L, Martino D, Martinez-Martin P, et al. Nonmotor symptoms and focal cervical dystonia: observations from 102 patients. *Basal Ganglia*. 2014 Dec;4(3-4):117-20. Doi: 10.1016/j.baga.2014.10.002
11. Paus S, Gross J, Moll-Müller M, et al. Impaired sleep quality and restless legs syndrome in idiopathic focal dystonia: A controlled study. *J Neurol*. 2011 Oct;258(10):1835-40. doi: 10.1007/s00415-011-6029-6. Epub 2011 Apr 16.
12. Avanzino L, Martino D, Marchese R, et al. Quality of sleep in primary focal dystonia: A case-control study. *Eur J Neurol*. 2010 Apr;17(4):576-81. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02884.x. Epub 2009 Dec 18.
13. Defazio G, Jankovic J, Giel JL, Papapetropoulos S. Descriptive epidemiology of cervical dystonia. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013 Nov 4;3. pii: tre-03-193-4374-2. doi: 10.7916/D80C4TGJ. eCollection 2013.
14. Lehericy S, Tijssen MAJ, Vidailhet M, et al. The anatomical basis of dystonia: Current view using neuroimaging. *Mov Disord*. 2013 Jun 15;28(7):944-57. doi: 10.1002/mds.25527.
15. Steeves TD, Day L, Dykeman J, et al. The prevalence of primary dystonia: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2012 Dec;27(14):1789-96. doi: 10.1002/mds.25244. Epub 2012 Oct 31.
16. Papataniasiou I, MacDonald L, Whurr R, Jahanshahi M. Perceived stigma in spasmodic torticollis. *Mov Disord*. 2001 Mar;16(2):280-5.
17. Trotti LM, Esper CD, Feustel PJ, et al. Excessive daytime sleepiness in cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Dec;15(10):784-6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2009.04.007. Epub 2009 May 15.
18. Lobbezoo F, Thu Thon M, Remillard G, et al. Relationship between sleep, neck muscle activity, and pain in cervical dystonia. *Can J Neurol Sci*. 1996 Nov;23(4):285-90.
19. Sforza E, Montagna P, Defazio G, Lugaresi E. Sleep and cranial dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Sep;79(3):166-9.
20. Duane DD. Spasmodic torticollis. *Adv Neurol*. 1988;49:135-50.
21. Kutvonen O, Dastidar P, Nurmikko T. Pain in spasmodic torticollis. *Pain*. 1997 Feb;69(3):279-86.
22. Lowenstein DH, Aminoff MJ. The clinical course of spasmodic torticollis. *Neurology*. 1988 Apr;38(4):530-2.
23. Defazio G, Berardelli A, Abbruzzese G, et al. Possible risk factors for primary adult onset dystonia: a case-control investigation by the Italian Movement Disorders Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jan;64(1):25-32.
24. Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia. *Mov Disord*. 2003 Jun;18(6):605-22.
25. Conte A, Berardelli I, Ferrazzano G, et al. Non-motor symptoms in patients with adult-onset focal dystonia: Sensory and psychiatric disturbances. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jan;22 Suppl 1:S111-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.001. Epub 2015 Sep 3.
26. Bradley D, Whelan R, Walsh R, et al. Temporal discrimination threshold: VBM evidence for an endophenotype in adult onset primary torsion dystonia. *Brain*. 2009 Sep;132 (Pt 9):2327-35. doi: 10.1093/brain/awp156. Epub 2009 Jun 12.
27. Firma N, Nasir J, Grünewald RA. Abnormal vibration-induced illusion of movement in idiopathic focal dystonia: An endophenotypic marker? *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):373-7.
28. Molloy FM, Carr TD, Zeuner KE, et al. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain*. 2003 Oct;126(Pt 10):2175-82. Epub 2003 Jun 23.
29. Putzki N, Stude P, Konczak J, et al. Kinesthesia is impaired in focal dystonia. *Mov Disord*. 2006 Jun;21(6):754-60.
30. Bradley D, Whelan R, Kimmich O, et al. Temporal discrimination thresholds in adult-onset primary torsion dystonia: An analysis by task type and by dystonia phenotype. *J Neurol*. 2012 Jan;259(1):77-82. doi: 10.1007/s00415-011-6125-7. Epub 2011 Jun 8.
31. Conte A, Rocchi L, Ferrazzano G, et al. Primary somatosensory cortical plasticity and tactile discrimination in focal hand dystonia. *Clin Neurophysiol*. 2014 Mar;125(3):537-43. doi: 10.1016/j.clinph.2013.08.006. Epub 2013 Sep 6.
32. Tamura Y, Matsushashi M, Lin P, et al. Impaired intracortical inhibition in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Mov Disord*. 2008 Mar 15;23(4):558-65.
33. Walsh RA, Whelan R, O'Dwyer J, et al. Striatal morphology correlates with sensory abnormalities in unaffected relatives of cervical dystonia patients. *J Neurol*. 2009 Aug;256(8):1307-13. doi: 10.1007/s00415-009-5119-1. Epub 2009 Apr 8.
34. Belvisi D, Suppa A, Marsili L, et al. Abnormal experimentally- and behaviorally-induced LTP-like plasticity in focal hand dystonia. *Exp Neurol*. 2013 Feb;240:64-74. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.003. Epub 2012 Nov 8.
35. Gündel H, Wolf A, Xidara V, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: A controlled study. *J Nerv Ment Dis*. 2003 Jul;191(7):465-73.
36. Rome S, Grünewald R. Abnormal perception of vibration-induced illusion of movement in dystonia. *Neurology*. 1999 Nov 10;53(8):1794-800.
37. Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, et al. Increased risk for recurrent major depression in DYT1 dystonia mutation carriers. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):631-7.
38. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991 Jul;41(7):1088-91.
39. Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, et al. The non-motor manifestations of dystonia: A systematic review. *Mov Disord*. 2011 Jun;26(7):1206-17. doi: 10.1002/mds.23709. Epub 2011 Apr 11.
40. Орлова ОР. Фокальные дистонии: клиника, патогенез, лечение с использованием токсина ботулизма. Дис. докт. мед. наук. Москва; 2000. С. 13. [Orlova OR. Focal dystonia: clinical features, pathogenesis, treatment using botulinum toxin. Diss. doct. med. sci. Moscow; 2000. P. 13.]
41. Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: A case-control study. *Mov Disord*. 2010 Mar 15;25(4):459-65. doi: 10.1002/mds.22983.
42. Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. *The J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Winter;16(1):29-36.
43. Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, et al. Primary focal dystonia: Evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Oct;80(10):1176-9. doi: 10.1136/jnnp.2008.170191. Epub 2009 May 21.
44. Gündel H, Wolf A, Xidara V, et al. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct;71(4):499-504.
45. Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, et al. Depression symptoms in movement disorders: Comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord*. 2007 Apr 15;22(5):666-72.
46. Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, et al. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res*. 1998 Jun;44(6):687-90.
47. Stamelou M, Edwards MJ, Hallett M, Bhatia KP. The non-motor syndrome of primary dystonia: Clinical and pathophysiological implications. *Brain*. 2012 Jun;135(Pt 6):1668-81. doi: 10.1093/brain/awr224. Epub 2011 Sep 20.

48. Vuilleumier P, Chicherio C, Assal F, et al. Functional neuroanatomical correlates of hysterical sensorimotor loss. *Brain*. 2001 Jun; 124(Pt 6):1077-90.
49. Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: a selective overview. *Biol Psychiatry*. 2015 Feb 1;77(3):223-235. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.08.009. Epub 2014 Aug 23.
50. Sexton CE, Mackay CE, Ebmeier KP. A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Feb; 21(2):184-95. doi: 10.1016/j.jagp.2012.10.019. Epub 2013 Jan 22.
51. Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol*. 2008 Nov;255(11):1750-5. doi: 10.1007/s00415-008-0020-x. Epub 2008 Nov 13.
52. Muller J, Kemmler G, Wissel J, et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol*. 2002 Jul;249(7):842-6.
53. Jankovic J, Leder S, Warner D, Schwartz K. Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*. 1991 Jul; 41(7):1088-91.
54. Jahanshahi M, Marsden CD. A longitudinal follow-up study of depression, disability, and body concept in torticollis. *Behav Neurol*. 1990;3(4):233-46. doi: 10.3233/BEN-1990-3403.
55. Moraru E, Schnider P, Wimmer A, et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: Implications for clinical management. *Depress Anxiety*. 2002;16(3): 100-3.
56. Tiple D, Strano S, Colosimo C, et al. Autonomic cardiovascular function and baroreflex sensitivity in patients with cervical dystonia receiving treatment with botulinum toxin type a. *J Neurol*. 2008 Jun;255(6):843-7. doi: 10.1007/s00415-008-0753-6. Epub 2008 May 7.
57. Romano R, Bertolino A, Gigante A, et al. Impaired cognitive functions in adult-onset primary cranial cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Feb;20(2):162-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.10.008. Epub 2013 Oct 17.
58. Loetscher T, McDonnell M, Bradnam L. Impaired cognitive functioning in cervical dystonia. *Front. Hum. Neurosci. Conference Abstract: XII International Conference on Cognitive Neuroscience (ICON-XII)*. 2015; 271. doi: 10.3389/conf.fnhum.2015.217.00271.
59. Jahanshahi M. Psychosocial factors and depression in torticollis. *J Psychosom Res*. 1991;35(4-5):493-507.
60. Slawek J, Friedman A, Potulska A, et al. Factors affecting the health-related quality of life of patients with cervical dystonia and the impact of botulinum toxin type A injections. *Funct Neurol*. 2007 Apr-Jun;22(2):95-100.
61. Soeder A, Kluger BM, Okun MS, et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol*. 2009 Jun;256(6):996-1001. doi: 10.1007/s00415-009-5060-3. Epub 2009 Mar 10.
62. Jahanshahi M, Marsden CD. Body concept, disability, and depression in patients with spasmodic torticollis. *Behav Neurol*. 1990;3(4): 233-46. doi: 10.3233/BEN-1990-3403.
63. Smit M, Kuiper A, Han V, et al. Psychiatric co-morbidity is highly prevalent in idiopathic cervical dystonia and significantly influences health-related quality of life: Results of a controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Sep; 30:7-12. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.06.004. Epub 2016 Jun 8.
64. Cano SJ, Warner TT, Linacre JM, et al. Capturing the true burden of dystonia on patients: The cervical dystonia impact profile (CDIP-58). *Neurology*. 2004 Nov 9;63(9): 1629-33.
65. Whurr R, Nye C, Lorch M. Meta-analysis of botulinum toxin treatment of spasmodic dysphonia: A review of 22 studies. *Int. J Lang Commun Disord*. 1998;33 Suppl:327-9.

Поступила 15.08.2018

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана ООО «Мерц Фарма». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.